



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2015 00697**

(22) Data de depozit: **01/10/2015**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **26/02/2021** BOPI nr. **2/2021**

(41) Data publicării cererii:  
**30/03/2016** BOPI nr. **3/2016**

(73) Titular:  
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE "VICTOR BABEȘ" DIN  
TIMIȘOARA, PIAȚA EFTIMIE MURGU  
NR.2 A, TIMIȘOARA, TM, RO**

(72) Inventatori:  
• **VLAIA LAVINIA-LIA, ST. SOROCA NR. 5,  
AP. 1, TIMIȘOARA, TM, RO;**  
• **OLARIU IOANA-VIORICA,  
BD. TAKE IONESCU NR. 11-13, SC. B,  
AP. 1, TIMIȘOARA, TM, RO;**

• **CONEAC GEORGETA- HERMINA,  
STR. BARBU ISCOVESCU NR. 13, BL. 14,  
SC. C, ET. III, AP. 16, TIMIȘOARA, TM, RO;**  
• **LUPULIASA DUMITRU,  
STR. GEN. IOAN CULCER NR. 28A,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **VLAIA VICENȚIU, STR. SOROCA NR. 5,  
AP. 1, TIMIȘOARA, TM, RO;**  
• **MUȚ ANA-MARIA, SĂT BOZOVICI,  
BL. 263, ET. 1, AP. 8, BOZOVICI, CS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**EP 0069385 B1**

(54) **COMPOZIȚIE MEDICAMENTOASĂ CU CLORHIDRAT  
DE PROPRANOLOL ȘI EUCALIPTOL  
PENTRU TRATAMENTUL TOPIC AL HEMANGIOAMELOR  
INFANTILE**



# RO 130963 B1

1           Invenția se referă la o compoziție medicamentoasă de uz uman, conținând propra-  
nolol clorhidrat și eucaliptol, destinată tratamentului topic al hemangioamelor infantile.

3           În ultimii ani, clorhidratul de propranolol, un antagonist  $\beta$ -adrenergic neselectiv, din  
a două generație de  $\beta$ -blocante, este folosit tot mai mult ca medicament de primă intenție în  
5 schemele terapeutice ale hemangioamelor infantile. În acest scop, sunt cunoscute compoziții  
medicamentoase care conțin clorhidrat de propranolol, atât pentru administrare pe cale orală,  
7 cât și pentru administrare topică. Administrarea propranolului clorhidrat pe cale orală prezintă  
dezavantajul că biodisponibilitatea sa din compozițiile cunoscute este mică și efectele  
9 adverse pe termen lung în tratamentul hemangioamelor infantile nu sunt pe deplin studiate.  
De aceea, administrarea topică a clorhidratului de propranolol constituie o cale alternativă,  
11 însă prezintă dezavantajul că penetrația și permeația percutanată a acestuia este scăzută,  
propranololul clorhidrat fiind o moleculă polară, hidrosolubilă. Pentru a îmbunătăți penetrația  
13 și permeația percutanată a clorhidratului de propranolol, propunem asocierea cu un promotor  
de absorbție, care să îmbunătățească parametrii de mai sus. De aceea am ales asocierea  
15 clorhidratului de propranolol cu eucaliptol, cunoscându-se faptul că unele terpeni acționează  
ca promotori de absorbție, măbind penetrația percutanată a clorhidratului de propranolol.

17           Prezenta invenție are ca scop realizarea unei compoziții medicamentoase topice cu  
clorhidrat de propranolol și eucaliptol, care să asigure o penetrație percutanată crescută a  
19 acestuia.

21           Compoziția medicamentoasă, conform invenției, este constituită, în procente masice,  
din 1...3% clorhidrat de propranolol, 2...5% eucaliptol, 2,5% hidroxipropilmetilceluloză,  
10...20% propilenglicol, 30...50% alcool etilic (96% V/V) și apă distilată până la 100%.

23           Se obține astfel un gel hidroetanolic, conform invenției, care înlătură dezavantajul  
unei penetrații și permeații scăzute la administrarea topică a clorhidratului de propranolol,  
25 datorită asocierii cu eucaliptol, care este o monoterpenă, cu rol de promotor de absorbție.

Se dau în continuare trei exemple de realizare a invenției.

## 27           **Exemplul 1**

Pentru obținerea a 100 g compoziție medicamentoasă, conform cu invenția de față,  
29 se asociază următoarele ingrediente: clorhidrat de propranolol 1 g, eucaliptol 2 g, hidroxipro-  
pilmtilceluloză 2,5 g, propilenglicol 10 g, alcool etilic (96% V/V) 30 g și apă distilată 54,5 g.

## 31           **Exemplul 2**

Pentru obținerea a 100 g compoziție medicamentoasă, conform cu invenția de față,  
33 se asociază următoarele ingrediente: clorhidrat de propranolol 2 g, eucaliptol 3 g, hidroxipro-  
pilmtilceluloză 2,5 g, propilenglicol 15 g, alcool etilic (96% V/V) 40 g și apă distilată 37,5 g.

## 35           **Exemplul 3**

Pentru obținerea a 100 g compoziție medicamentoasă, conform cu invenția de față,  
37 se asociază următoarele ingrediente: clorhidrat de propranolol 3 g, eucaliptol 5 g, hidroxipro-  
pilmtilceluloză 2,5 g, propilenglicol 20 g, alcool etilic (96% V/V) 50 g și apă distilată 19,5 g.

39           g) prezentarea avantajelor rezultate din aplicarea invenției

41           Avantajul prezentei invenții constă în faptul că se asigură o mai bună penetrație și  
permeație percutanată a clorhidratului de propranolol comparativ cu a celorlalte compoziții  
care conțin clorhidrat de propranolol, fiind de interes maxim în administrarea topică pentru  
43 tratamentul hemangioamelor infantile.

Pentru a ilustra avantajul prezentei invenții și anume acela de mărire a penetrației și  
45 permeației percutanate a clorhidratului de propranolol prin asocierea cu eucaliptol în com-  
poziția celor trei exemple de mai sus, a fost evaluată activitatea de promotor de penetrare  
47 a eucaliptolului. În acest scop, a fost comparată permeația *in vitro* a clorhidratului de propa-  
nolol prin piele din formulările topice de geluri hidroetanolice preferate ale prezentei invenții  
49 (exemplele 1-3 de mai jos) cu cea din aceleași compoziții, dar fără eucaliptol.

# RO 130963 B1

Experimentele de permeație *in vitro* au fost efectuate utilizând piele porcină excizată de pe urechea de porc și un sistem de 6 celule de difuzie Franz (Microette-Hanson, model 57-6AS9, Hanson, SUA), cu o suprafață de difuzie de 1,767 cm<sup>2</sup> și cu un volum al compartimentului receptor de 6,5 mL. Ca mediu receptor s-a selectat o soluție salină de tampon fosfat (pH 7,4) încălzită și dezaerată, astfel încât pe toată durata testului să se asigure stabilitatea substanței medicamentoase în soluție și condițiile "sink". Pe toată durata experimentului, sistemul a fost menținut la temperatura de 32 ± 0,5°C (temperatura suprafeței pielii), iar mediul receptor a fost agitat continuu la 600 rot/min, cu ajutorul unui agitator magnetic, pentru a evita efectele stratului de difuzie. Pentru obținerea probelor de piele porcină, au fost utilizate urechi de porci tineri, de 4 luni, de sex masculin sau feminin, proveniți de la un abator din localitate. După prelevare, urechile de porc au fost spălate cu apă potabilă, apoi s-a îndepărtat părul de pe suprafața părților externe, de pe care au fost excizate cu ajutorul dermatomului (model Acculan 3TI, Aesculap Power Systems, SUA) probe de piele cu o grosime de aproximativ 500 μm. Pielea excizată a fost utilizată imediat în cadrul studiilor de permeație sau a fost congelată la -20°C, maximum 2 luni, iar înainte de folosire, a fost menținută la temperatura camerei pentru dezghețare. S-a verificat integritatea pielii, grosimea fiecărei probe de piele s-a măsurat cu un micrometru, apoi au fost tăiate în pătrate de 2-2,2 cm<sup>2</sup>. Probele de piele au fost fixate între compartimentul donor și cel receptor al celulelor de difuzie după ce au fost menținute în contact cu mediul de receptor timp de 30 min înainte de aplicarea probei. În capsula de dozare a fiecărei celule de difuzie s-a cântărit aproximativ 0,300 g gel. Durata experimentelor de permeație *in vitro* a fost de 24 h. Probe de 0,5 mL din fluidul receptor au fost prelevate automat la 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22 și 24 h și înlocuite cu mediu receptor proaspăt, pentru a se menține volumul constant (6,5 mL). Probele prelevate au fost analizate spectrofotometric în UV (spectrofotometru UV-VIS T70+ cu soft UVWIN5, PG Instruments, Anglia) la 290 nm, lungime de undă corespunzătoare maximului de absorbție al clorhidratului de propranolol în soluția de tampon fosfat salină. Determinarea a fost liniară în intervalul de concentrație a propranolului clorhidrat de 10-130 μg/mL ( $y = 0,097x$ ,  $R^2 = 0,9998$ ), pentru soluția salină de tampon fosfat pH 7,4. Fiecare experiment a fost efectuat în triplicat, iar datele au fost exprimate sub forma valorii medii ± DS.

Cantitatea cumulativă medie de propranolol clorhidrat care a permeat prin piele (μg/cm<sup>2</sup>) a fost reprezentată grafic în funcție de timp ( $t$ , h). Parametrii specifici permeației, respectiv fluxul în stare staționară ( $J_{ss}$ , μg/cm<sup>2</sup>/h) și timpul de latență ( $t_L$ , h) au fost calculați din panta drepte și respectiv din interceptul la axa x a porțiunii liniare a curbelor cantității cumulative de substanță medicamentoasă care a permeat în funcție de timp în condiții de stare staționară. Rapoartele creșterii fluxului ( $ER_{flux}$ ) s-au calculat cu următoarea formulă:

$$ER = \frac{J_{ss} \text{ în prezența promotorului de absorbție}}{J_{ss} \text{ în absența promotorului de absorbție}}$$

Rezultatele experimentelor de permeație *in vitro* a clorhidratului de propranolol prin piele porcină din formulările de gel care ilustrează prezența invenției, sunt prezentate în tabelul 1.

# RO 130963 B1

1 Valori fluxului în stare staționară ( $J_{ss}$ ) și cantitatea cumulativă de propranolol clorhidrat  
care a permeat prin piele după 24 h de testare ( $Q_{24}$ )

3 Tabelul 1

5 Formulare <sup>a</sup> PR/ECL/HPMC/PG/AE/AD (% m/m)	$J_{ss}$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) <sup>b</sup>	$Q_{24}$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) <sup>b</sup>	ERflux <sup>c</sup>
1/0/2,5/10/30/56,5	4,724 ± 0,16	96,29 ± 32,55	1
7 1/2/2,5/10/30/54,5	15,467 ± 4,24	358,89 ± 20,47	3,27
2/0/2,5/15/40/40,5	10,170 ± 0,56	145,05 ± 28,72	1
9 2/3/2,5/15/40/37,5	45,538 ± 1,84	794,97 ± 18,38	4,48
3/0/2,5/20/50/24,5	16,324 ± 9,89	333,046 ± 27,15	1
11 3/5/2,5/20/50/19,5	122,451 ± 1,69	1988,564 ± 16,21	7,50

13 <sup>a</sup>PR - propranolol; ECL - eucaliptol; HPMC - hidroxipropilmetilceluloză; PG - propilenglicol; AE - alcool etilic 96% V/V; AD - apă distilată <sup>b</sup>media ± DS <sup>c</sup>ER<sub>flux</sub> - raportul creșterii fluxului

15 Rezultatele prezentate în tabelul 1 arată că fluxul clorhidratului de propranolol prin  
17 pielea porcină și cantitatea cumulativă de propranolol clorhidrat care a permeat prin piele  
după 24 h de testare au fost semnificativ mai mari în prezența eucaliptolului în compozițiile  
19 de geluri hidroetanolicе, comparativ cu cele din formulările de control (fără eucaliptol). Se  
constată că eucaliptolul a acționat ca promotor de penetrare în toate cele trei formulări de  
21 geluri testate, intensitatea acestui efect fiind proporțională cu concentrația sa. Astfel, utilizat  
în concentrație de 5% în formularea de gel a invenției de față (exemplul 3 de mai sus),  
23 eucaliptolul a prezentat cel mai pronunțat efect de mărire a permeației percutanate a clorhi-  
dratului de propranolol, producând cele mai mari valori ale fluxului în stare staționară și  
25 cantității cumulative de substanță medicamentoasă permeată prin piele, valori care au fost  
de aproximativ 7,5 ori respectiv 6 ori mai mari decât cele obținute cu gelul de control.  
27 Formularea de gel cu 3% eucaliptol a prezentei invenției (exemplul 2 de mai sus) a produs o  
viteză de permeație și o cantitate cumulativă de propranolol clorhidrat care a permeat prin  
29 pielea de aproximativ 4,5 ori respectiv 5,5 ori mai mare față de formularea control. Totuși,  
valorile acestor parametri au fost mai scăzute decât cele produse de formularea de gel topic  
31 cu 5% eucaliptol a invenției de față (exemplul 3 de mai sus). Din tabelul 1, se poate observa  
că prin utilizarea eucaliptolului în concentrație de 2% în exemplul 1 al invenției, transferul  
33 percutanat al clorhidratului de propranolol și cantitatea cumulativă care a permeat prin piele,  
au crescut de 3,27 respectiv 3,73 ori comparativ cu gelul de control.

## 35 Bibliografie

37 1. Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., et al., "Propranolol for  
severe hemangiomas of infancy", N. Engl. J. Med. 2008; 358(24): 2649/51.

39 2. Ming-ming L., Xin-dong F., Li-xin S., "Propranolol for problematic head and neck  
hemangiomas: An analysis of 37 consecutive patients", International Journal of Pediatric  
41 Otorhinolaryngology, 2012; 76: 574-578.

43 3. Zvulunov A et al., "Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the  
proliferation phase: a multicenter retrospective study", Pediatric Dermatology, 2011;  
28(2): 94-98.

45 4. Starkey E., Shahidullah H., "Propranolol for infantile haemangiomas: a review"  
Arch Dis Child. 2011;96: 860-93.

# RO 130963 B1

5. Kunzi-Rapp K., "Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas", *Pediatr Dermatol.* 2012, 29(2): 154-159. 1
6. Bonifazi E, Mazzotta F, Colonna V, De Leo E, Milano A., "Topical propranolol in the superficial infantile hemangioma of the skin", *Eur. J. Pediatr Dermatol.* 2010; 20: 247-251. 3
7. Xu G., Lv R., Zhao Z., Huo R., "Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas", *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 67(6): 1210-1213. 5
8. Wang L., Xia Y., Zhai Y., Li C., Li Y., "Topical Propranolol Hydrochloride Gel for Superficial Infantile Hemangiomas", *J. Huazhong Univ Sci Technol.* 2012; 32(6): 923-926. 7
9. Lane M.E., "Skin penetration enhancer", *Int. J. Pharm.* 2013; 447: 12-21. 9
10. Cui Y., Li L., Zhang L., Li J., Gu J., Gong H., Guo P., Tong W., "Enhancement and Mechanism of Transdermal Absorption of Terpene-Induced Propranolol Hydrochloride", *Arch Pharm Res.* 2011,34(9): 1477-1485. 11
11. Vlaia L., Olariu I., Coneac GH., Vlaia V., Popoiu C., Stănciulescu C., Muț AM, Szabadai Z., Lupuleasa D., "Percutaneous penetration enhancement of propranolol hydrochloride from HPMC-based hydroethanolic gels containing terpenes", *Farmacia*, 2014, 62(5), 991-1008. 15

# RO 130963 B1

1

## Revendicare

3

Compoziție medicamentoasă cu clorhidrat de propranolol și eucaliptol pentru tratamentul topic al hemangioamelor infantile, **caracterizată prin aceea că**, este constituită

5

din 1-3% în greutate clorhidrat de propranolol, 2-5% în greutate eucaliptol, 2,5% în greutate

7

hidroxipropilmetilceluloză, 10-20% în greutate propilenglicol, 30-50% în greutate alcool etilic (96% V/V) și apă distilată până la 100% în greutate.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 67/2021