



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00131**

(22) Data de depozit: **22/02/2016**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2016 BOPI nr. **6/2016**

(71) Solicitant:
• **MELLES MELINDA, STR. KOSSUTH
LAJOS NR.36, GHEORGHENI, HR, RO**

(72) Inventatori:
• **MELLES MELINDA, STR.KOSSUTH
LAJOS NR.36, GHEORGHENI, HR, RO**

(54) **PRODUS FARMACEUTIC CU ACȚIUNE PUTERNIC
ANTIINFLAMATOARE ȘI ANALGEZICĂ: DICLOFENAC GEL
FORTE**

(57) Rezumat:

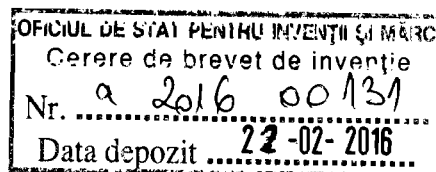
Invenția se referă la un produs farmaceutic cu acțiune puternic antiinflamatoare și analgezică. Produsul conform invenției este constituit din 4,1...5,1% diclofenac sodic, 0,7...0,9% ulei volatil de rozmarin, 0,7...0,9% ulei volatil de salvie, dizolvate în 10...15% alcool etilic farmaceutic de 96°, 1,8...2,2% camfor și 0,9...1,0%

mentol, soluția rezultată fiind încorporată într-un gel format din 0,9...1,1% carbopol 940, și 0,065...0,085% hidroxid de sodiu, dizolvate în 70...80,8% apă distilată.

Revendicări: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



Produs farmaceutic cu acțiune puternic antiinflamatoare și analgezică:**Diclofenac gel forte****Domeniu tehnic: FARMACEUTIC****DESCRIERE**

Prezenta invenție se referă la un gel hidrofil cu acțiune puternic antiinflamatorie și analgezică utilizat în medicina umană cu aplicare externă . Se cunosc produse farmaceutice cu acțiune și compoziție similare cum ar fi Diclofenacul compus gel ,conform Brevet nr. RO121983.

Este cunoscut faptul că inflamațiile acute ale articulațiilor sistemului osos pot produce puternice și extrem de variate activări și secreții. Astfel celulele mastocite secretă mediatori cum este histamina, are loc stimularea biosintezelor de prostaglandine, leucotriene și tromboxani, regiunea afectată este infiltrată cu leucocite fagocitante, fapt ce produce o fagocitoză intensă însoțită de eliberarea radicalilor liberi ai oxigenului (RLO₂). Activitatea radicalilor liberi ai oxigenului poate avea efecte directe sau indirecte asupra membranelor celulare facilitând creșterea permeabilității lor și sinteza prostaglandinelor. Stimularea celulelor fagocitante de către factorii flogistici determină activarea fosfolipazelor ce vor elibera acidul arahidonic, mediul propice necesar prostaglandinelor și a leucotrienelor. Efectul acestor procese biologice duce la imobilizarea parțială sau totală a articulației afectate și la dureri puternice ale zonei respective. Dovada cea mai elocventă a implicării radicalilor liberi ai oxigenului în procesul inflamator al articulațiilor o constituie întreaga gamă de medicamente antiinflamatoare cunoscute. Ele nu au structuri înrudite și acționează, ca urmare, prin mai multe mecanisme declanșând procese și reacții foarte variate. Cu toate acestea, marea majoritate a acestor medicamente antiinflamatoare acționează, fie direct asupra biosintezei prostaglandinelor și a leucotrienelor, fie asupra proprietăților acestora. Împiedicarea inflamației se face prin inhibarea ciclooxigenazei, enzimă care catalizează ciclizarea oxidantă a acidului arahidonic, proces ce duce la formarea de compuși endoperoxidici ciclici, precursori ai prostaglandinelor.

Inhibarea ciclooxigenazei are loc, de regulă, prin acțiunea antiinflamatoarelor nesteroidiene asupra acidului arahidonic, ca enzimă. Structura aromatică/hidrofobă a acestor compuși este

16
17

similară ,steric și electronic, sistemului polienic din structura acidului arahidonic, fapt ce explică legarea lor de un sediu comun pe suprafața ciclooxygenazei. Antiinflamatoarele nesteroidine inhibă formarea ciclooxygenazei și ,ca urmare, împiedică formarea de peroxizi intermediari. Deasemenea, prin inhibarea activității celulelor inflamatorii se împiedică formarea radicalilor liberi, îndeosebi a superoxidului. Deoarece aceste specii reactive ale oxigenului sunt implicate în patologia biochimică a inflamației eliminarea producerii lor contribuie la efectul antiinflamator pe care îl au asemenea medicamente. Astfel, în mod explicit sunt cunoscute diferite unguente antireumatice și antiinflamatoare sum sunt revulsinul și fenilbutazona, compuși cu o bună acțiune analgezică și antiinflamatoare în bolile reumatismale. Aceste unguente cunoscute prezintă, însă, și o serie de dezavantaje datorită substanțelor active utilizate, fiind contraindicate sau fiind necesară luarea unor precauții în administrare în cazul persoanelor alergice sau a celor care suferă de ulcer varicos. Problema pe care o rezolvă invenția este obținerea unui gel pe bază de diclofenac, cu acțiune mai pronunțată (gel forte), care să permită creșterea efectelor antiinflamatoare ale diclofenacului sodic prin sinergismul cu unele uleiuri volatile vegetale, care reduc fagocitoza în focarul inflamator.

Următoarele substanțe intră în componența Diclofenacului Gel Compus (brevetul nr RO121983): diclofenac sodic 1,8-2,2%, ulei volatil de rozmarin 0,4-0,6%, ulei volatil de salvie 0,4 – 0,6% dizolvate în alcool etilic tehnic 10 ... 15%, împreună cu camfor 1.8-2.2% și mentol 0.9-1.1%., soluția rezultată fiind încorporată într-un gel obținut din carbopol 940 în proporție de 0.9-1.1% și din hidroxid de sodiu 0.065 ... 0.085%, componente dizolvate în apă dizolvată 70...85%. Această compoziție prezintă dezavantajul că în multe cazuri de inflamații cronice severe efectul terapeutic instalat nu este destul de puternic. Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în stabilirea asocierii între diclofenac cu alte componente vegetale astfel încât produsul rezultat să dispună de un efect mai puternic (forte) și să se adreseze grupului de bolnavi paralizați și imobilizați, precum și sportivilor de performanță, în cazul cărora este necesară refacerea cât mai rapidă a musculaturii accidentate.

Scopul invenției este lărgirea gamei de preparate farmaceutice destinate tratării afecțiunilor reumatice și a proceselor inflamatorii cronicizate.

Produsul farmaceutic cu acțiune puternic antiinflamatoare și analgezică (diclofenac gel forte), conform invenției este constituit din diclofenac sodic 4.1 -5.1%, ulei volatil de rozmarin 0,7-0,9%, ulei volatil de salvie 0.7 – 0.9% dizolvate în alcool etilic farmaceutic de 96° în proporție de 10 ... 15%, împreună cu camfor 1.8-2.2% și mentol 0.9-1.0%., soluția rezultată fiind

încorporată într-un gel obținut din carbopol 940 în proporție de 0.9-1.1% și din hidroxid de sodiu 0.065 ... 0.085%, componente dizolvate în apă dizolvată 70...80.8%.

Avantajele produsului conform invenției sunt următoarele:

- prin asocierea substanțelor de sinteză cu uleiuri volatile vegetale se obține o stimulare eficientă a circulației periferice și randamentul de cedare a substanței active va fi mai ridicat;
- produsul farmaceutic nu conține conservanți – nipaginul și nipasolul fiind înlocuite de diterpenele antioxidante din uleiurile volatile utilizate.
- produsul este stabil și nu precipită nici la proceduri cu ultrasunete – putând fi utilizat în unitățile balneoclimaterice.
- conținutul ridicat de substanță activă (diclofenac Na în concentrație de 4.1 – 5.1%) determină o recuperare mai bună și mai rapidă, mai ales în cazul bolnavilor cu afecțiuni severe și vechi, precum și sportivilor de performanță.

Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției:

Pentru început se dizolvă în alcool etilic farmaceutic absolut de 96° 10...15% cristalele de camfor 1.8...2,2% și de mentol 0,9...1.1%, iar după dizolvarea completă a acestora se adaugă și diclofenacul sodic 4.1..5.1%, substanța activă care fost măcinată în prealabil, până la granulația de circa 80 μm.

La sfârșit se adaugă uleiul volatil de rozmarin 0,7...0,9% și uleiul volatil de salvie 0.7...0,9%.

Operația de dizolvare a substanțelor mai sus enumerate se realizează într-un recipient de sticlă prin amestecarea continuă a componentelor cu ajutorul unei baghete de sticlă.

Se prepară în paralel gelul de Carbopol 940 prin turnarea lentă a pulberii de Carbopol 0,9..1.1% în apă distilată 8...10% agitând ușor, după care dispersia astfel formată se lasă în repaus timp de 23...25 de ore, urmărind și hidratarea totală a pulberii de Carbopol. Dispersia astfel obținută are o vâscozitate scăzută și o culoare opalescentă. Se trece apoi la neutralizarea dispersiei de carbopol în apă prin turnarea în fir subțire a hidroxidului de sodiu 0,065%...0,085% și prin omogenizarea amestecului.

În urma neutralizării, dispersia carbopol-apă s-a transformat într-o masă transparentă, de consistența unui gel.

15

Amestecul componentelor active diclofenac, mentol, camfor, uleiuri volatile de rozmarin și salvie dizolvate în alcool etilic se încorporează, prin mixare în gelul de carbopol mai sus obținut, și se completează cu apă distilată până la 70...80,8%.

Se obține în final un gel cu aspect omogen, de culoare albă, de consistență semifluidă, cu mirosul caracteristic componentelor conținute: camfor, mentol, salvie și rozmarin și cu un PH cuprins între 7 și 8.

REVENDICARE

Diclofenac gel forte , caracterizat prin aceea că, este constituit din substanțele active: diclofenac sodic 4.1 -5.1%, ulei volatil de rozmarin 0,7-0,9%, ulei volatil de salvie 0.7 – 0.9% dizolvate în alcool etilic farmaceutic de 96° în proporție de 10 ... 15%, împreună cu camfor 1.8-2.2% și mentol 0.9-1.0%., soluția rezultată fiind încorporată într-un gel obținut din carbopol 940 în proporție de 0.9-1.1% și din hidroxid de sodiu 0.065 ... 0.085%, componente dizolvate în apă distilată 70...80.8%.