



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2015 00324

(22) Data de depozit: 07/05/2015

(41) Data publicării cererii:
29/11/2016 BOPI nr. 11/2016

(72) Inventatori:

(71) Solicitant:
• WENCZ MARIANA, STR. SPERANȚEI
NR. 21, SAT CORBEANCA,
COMUNA CORBEANCA, IF, RO

(54) CAPSULE GELATINOASE MOI CONȚINÂND CITIZINĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la capsule gelatinoase moi, conținând citizină, destinate terapiei de substituție nicotinică. Capsulele conform invenției conțin 1...1,5 părți citizină, 100...200 părți ulei de măsline, 40 părți extract alcoolic de *Passiflora sp.*, 40...50 părți citrat de magneziu,

60...150 părți agent macromolecular hidrofili, 5 părți stabilizant, 2,5 părți tensioactiv neionogen și 40...50 părți apă purificată.

Revendicări: 3

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).



CAPSULE GELATINOASE NOI CONȚINÂND CITIZINĂ

Invenția se referă la capsule gelatinoase noi conținând citizină, destinate terapiei de substituție nicotinică, respectiv combaterea simptomelor de sevraj și reducerea riscului de recădere secundar abstinentei la fumători. Avantajele formei farmaceutice sunt legate de asigurarea uniformității dozei, complianța superioară caracteristică administrării orale, precum și de profilul biofarmaceutic pe care îl conferă entității active utile, dispersată într-un vehicul lichid vâscos.

Citizina este un alcaloid cu structură chinolizidinică și profil farmacodinamic de tip agonist nicotinic, extras din semințele plantei *Laburnum anagyroides Medick* (Goina T. și colab. [Bv. RO 63234 1978]). Este o substanță hidrosolubilă (439 g/L, la 16°C; Yalkowsky SH. și colab., Handbook of Aqueous Solubility Data Second Edition 2010, 777), cu un coeficient de partiție n-octanol apă de 0.60 (valoare estimată; US EPA Estimation Program Interface, 2011). Afinitatea față de receptorii nicotinici $\alpha 4\beta 2$ este mare, $K_i=0.45 \mu\text{M}$ (Astroug H. și colab., Interdisc Toxicol 2010, 3;15). Datele preclinice (Lewis R.J. Sr. și colab., Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition, 2004, 1060) și clinice (Walker J. și colab., N Engl J Med 2014, 371;25) sugerează un indice terapeutic larg și un profil de siguranță favorabil. Majoritatea reacțiilor adverse sunt localizate la nivelul tractului gastro-intestinal (greață, vomă) sau central (tulburări ale somnului), având intensitate medii sau moderată (West R. și colab., N Engl J Med 2011, 365;1193; Tutka P. și colab., Pharmacol Rep 2006, 58;777). Nu afectează parametrii cardiaci și frecvența respiratorie (Jeong SH. și colab., Drug Test Analysis 2014). Raportele disponibile generate prin efectuarea de studii clinice controlate au confirmat eficacitatea superioară față de nicotină în terapia de substituție la subiecții femei, respectiv non-inferioritatea în cazul subiecților bărbați, recomandând tratamentul cu citizină ca posibilă primă opțiune în combaterea dependenței de fumat (Walker J. și colab., N Engl J Med 2014, 371;25). Costurile asociate terapiei de înlocuire sunt mai mici, comparativ cu cele generate de nicotină sau de analogul înrudit farmacologic, vareniclină.

În prezent, administrarea se realizează preponderent pe cale orală, fiind disponibile forme farmaceutice solide: comprimate (Sopharma, Bulgaria) și capsule gelatinoase tari (Aflofarm Pharma, Polonia). Biodisponibilitatea este redusă (32.18%;

Astroug H. și colab., Interdisc Toxicol 2010, 3;15), absorbția orală fiind incompletă și urmată de un efect de prim pasaj. Profilul biofarmaceutic este specific unei substanțe cu caracter hidofil pronunțat, aparținând clasei 3 a Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică. Eliminarea se realizează preponderent în formă nebiotransformată (Astroug H. și colab., Interdisc Toxicol 2010, 3;15), prin excreție renală (18% în 24 de ore, după administrare orală), biliară (unde realizează concentrații de 40 de ori mai mari comparativ cu cele sanguine) și digestivă (11% în 6 ore). Comparativ cu vareniclina, distribuția biologică este monocompartmentală, cu o penetrare redusă prin bariera hemato-encefalică, ceea ce reduce incidența reacțiilor adverse la acest nivel (Jeong SH. și colab., Drug Test Analysis 2014). Are o afinitate redusă față de transportorii de eflux, ceea ce contribuie, alături de metabolizarea nesemnificativă, la o incidență scăzută a posibilelor interacțiuni medicamentoase. La valoarea pH-ului plasmatic există preponderent în formă de ionizată. Timpul de înjumătățire mic și biodisponibilitatea redusă determină administrări frecvente, în special pentru debutul terapiei de înlocuire. În primele 3 zile, se administrează o capsulă conținând 1.5 mg citizină la fiecare 2 ore, cu un total de 6 capsule pe zi (9 mg; Prospectul produsului Desmoxan 1.5 mg, Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z.o.o., Polonia).

Dificultățile specifice formulării și proceselor tehnologice utilizate pentru obținerea formelor farmaceutice solide orale cu citizină sunt legate de stabilitatea entității active, rezistența mecanică și omogenitatea conținutului. Ultimul parametru este critic, întrucât substanța responsabilă de efectul terapeutic este prezentă în cantitate foarte mică. De exemplu, brevetul EP1586320(B1) descrie compoziția calitativă și cantitativă a unor comprimate filmate realizate având parametrii farmacotehnici adecvați prin asigurarea unui raport optim de 1 : 2 până la 1 : 2.5 între doi excipienți, lactoza monohidrat și celuloza microcristalină. Autorii brevetului indică și un control al mărimii particulelor pentru cei doi adjuvanți inerti, care reprezintă împreună între 87 și 97 % din masa comprimatelor filmate. Posibilele dezavantaje sunt legate de costurile impuse de aceste materii prime cu specificații riguroase, precum și de flexibilitatea redusă a parametrilor procesului tehnologic (mici variații putând induce alterări considerabile ale calității farmaceutice). În plus, prezența lactozei face dificilă administrarea în cazul subiecților cu intoleranță la acest excipient.

Brevetul WO 2014/076680(A1) prezintă compoziții și procese de realizare a formelor farmaceutice de tip capsule gelatinoase tari. Avantajele identificate pentru

invenție sunt creșterea stabilității citizinei prin absența lactozei (favorabilă și complianței) și eliminarea etapei de granulare umedă, precum și evitarea termodegradării, întrucât procesele de comprimare generează creșteri de temperatură. Este menționată utilizarea entității active în stare micronizată, ceea ce crește costurile asociate procesului de fabricație, conform mențiunii anterioare.

Ca o caracteristică generală, ambele brevete citate includ teste de dizolvare a citizinei din comprimatele filmate, respectiv capsule, efectuate cu ajutorul aparatelor compendiale. Valorile și criteriile de selecție a parametrilor operaționali pentru procedurile experimentale nu sunt descrise detaliat, ceea ce face dificilă evaluarea biorelevanței unei cedări aproape complete, în mai puțin de o oră, și interpretarea rezultatelor din perspectiva performanțelor in-vivo.

Invenția de față se referă la forme farmaceutice de tip capsule gelatinoase moi, conținând 1 - 1.5 mg citizină în stare dizolvată sau dispersată într-un vehicul lichid vâscos. Fabricarea acestor formulări prezintă avantajul major al unei dozări exacte și reproductibile a substanței active, fără riscuri de segregare pe durata procesării sau de distribuire neuniformă la nivelul dozei unitare, precum și o dependență mai redusă a performanțelor biofarmaceutice de proprietățile excipienților (de exemplu, dimensiunea particulelor sau raportul cantitativ). Nu în ultimul rând, procesul tehnologic este mai flexibil, iar influența etapei de dizolvare a citizinei din formele farmaceutice solide orale asupra fenomenelor de absorbție este limitată sau anulată. Capsulele gelatinoase moi având compoziția și modul de preparare descrise în continuare eliberează rapid substanța activă prin ruperea învelișului, direct sau sub acțiunea proteazelor existente la nivelul tractului gastro-intestinal.

Formulările sunt compuse dintr-un înveliș care poate fi realizat din gelatină, apă și glicerină sau sorbitol soluție 70%, cu sau fără adaos de polietilenglicol 400. Conținutul lichid este compus din citizină 1 - 1.5 mg, polivinilpirolidonă K60 sau polietilenglicol 200-400, alcool etilic absolut, ulei vegetal (de exemplu, ulei de măsline), tensioactiv neionogen, stabilizanți și conservanți. Suplimentar pot fi adăugate componente cu acțiune sedativă de tip extract vegetal (de exemplu, extract de *Passiflora incarnata*) sau săruri minerale (de exemplu citrat sau oxid de magneziu), utile în tratamentul sindromului de abstenență.

Pentru prepararea amestecului din care se realizează învelișul capsulelor, pot fi utilizate următoarele compoziții (părțile fiind exprimate în greutate):

Component (părți)	Exemplul A	Exemplul B	Exemplul C
Gelatină	25	50	25
Glicerină	50	-	-
Sorbitol soluție 70%	-	25	10
Polietilenglicol 400	-	-	15
Apă purificată	25	25	25

Ca antioxidant se poate utiliza butil-hidroxi toluen, butil-hidroxi anisol sau vitamină E, în concentrațiile uzuale. Pentru prevenirea fenomenului de îmbătrânire, se poate utiliza glicină 2.5 părți (tampon glicină - glicinat de sodiu, generat în prezența hidroxidului de sodiu).

Au fost formulate capsule gelatinoase moi utilizând pentru conținutul lichid componentele enumerate în continuare sub forma unei compoziției generale.

Component	Cantitate (părți)
Citizină	1-1.5
Extract alcoolic Passiflora sp. (1:1)	30-60
Săruri sau oxid de magneziu	10-60

Agent macromolecular hidrof়il	50-150
Ulei vegetal	50-200
Stabilizant	1-10
Tensioactiv neionogen	1-5
Apă purificată	50-150

Exemplul 1.

Component	Cantitate (părți)
Citizină	1.5
Extract alcoolic Passiflora sp. (1:1)	40
Citrat de magneziu (1:1)	50
Polivinilpirolidonă K60	75
Ulei de măsline	100
DL Alfa Tocoferol	5
PEG-7 gliceril cocoat	2.5
Apă purificată	50

Exemplul 2.

Component	Cantitate (părți)
Citizină	1.5

Extract alcoolic Passiflora sp. (1:1)	40
Citrat de magneziu (1:1)	50
Polivinilpirolidonă K60	75
Ulei de măsline	100
DL Alfa Tocoferol	5
PEG-200 gliceril palmitat hidrogenat	2.5
Apă purificată	50

Exemplul 3.

Component	Cantitate (părți)
Citizină	1.5
Extract alcoolic Passiflora sp. (1:1)	40
Citrat de magneziu (1:1)	50
Polietilenglicol 200	150
Ulei de măsline	200
DL Alfa Tocoferol	5
PEG-7 gliceril cocoat	2.5
Apă purificată	50

Exemplul 4.

Component	Cantitate (părți)
Citizină	1.5
Extract alcoolic Passiflora sp. (1:1)	40
Citrat de magneziu (1:1)	50
Polietilenglicol 200	150
Ulei de măsline	200
DL Alfa Tocoferol	5
PEG-200 gliceril palmitat hidrogenat	2.5
Apă purificată	50

Exemplul 5.

Component	Cantitate (părți)
Citizină	1
Extract alcoolic Passiflora sp. (1:1)	40
Citrat de magneziu (1:1)	40
Polivinilpirolidonă K60	60
Ulei de măsline	100
DL Alfa Tocoferol	5

PEG-7 gliceril cocoat	2.5
Apă purificată	40

Exemplul 6.

Component	Cantitate (părți)
Citizină	1
Extract alcoolic Passiflora sp. (1:1)	40
Citrat de magneziu (1:1)	40
Polivinilpirolidonă K60	60
Ulei de măsline	100
DL Alfa Tocoferol	5
PEG-200 gliceril palmitat hidrogenat	2.5
Apă purificată	40

Exemplul 7.

Component	Cantitate (părți)
Citizină	1
Extract alcoolic Passiflora sp. (1:1)	40
Citrat de magneziu (1:1)	40

Antonie

Polietilenglicol 200	120
Ulei de măsline	100
DL Alfa Tocoferol	5
PEG-7 gliceril cocoat	2.5
Apă purificată	40

Exemplul 8.

Component	Cantitate (părți)
Citizină	1
Extract alcoolic Passiflora sp. (1:1)	40
Citrat de magneziu (1:1)	40
Polietilenglicol 200	120
Ulei de măsline	100
DL Alfa Tocoferol	5
PEG-200 gliceril palmitat hidrogenat	2.5
Apă purificată	40

Prepararea amestecului lichid se realizează în două faze, la temperatura camerei. Într-un vas de capacitate adecvată prevăzut cu agitator mecanic, agentul macromolecular hidrofил se dispersează în cantitatea de apă prevăzută de formulă, în care a fost dizolvată în prealabil citizina. Este adăugat sub agitare moderată agentul

tensioactiv neionogen. Se dispersează în amestecul obținut anterior extractul alcoolic de *Passiflora* sp. și apoi citratul de magneziu. Într-un alt vas se omogenizează uleiul vegetal și stabilizantul lipofil. Soluția uleioasă se aduce peste dispersia apoasă, în cantități mici și sub agitare energetică.

Amestecul rezultat, menținut sub agitare lentă, este injectat, în capsule gelatinoase moi preformate de volum adecvat, care ulterior se sigilează, sau se dozează simultan cu generarea capsulelor în proces continuu.

Capsulele gelatinoase moi eliberează conținutul lichid în 3-5 minute de la debutul agitării (50 rpm, aparat de tip paletă, mediu constituit din 900 mL acid clorhidric 0.1N pH=1.2).

REVEDICĂRI

1. Capsule gelatinoase moi, destinate terapiei substituției de nicotină, caracterizate prin aceea că acestea conțin 1 .. 1.5 părți citizină, 50 .. 200 părți ulei vegetal, 50 .. 150 părți agent macromolecular hidrofîl, 1 .. 10 părți agent stabilizant și 1 .. 5 părți agent tensioactiv neionogen, părțile fiind exprimate în greutate.

2. Capsule gelatinoase moi, conform revendicării 1, caracterizate prin aceea că acestea conțin 30 .. 60 părți extract *Passiflora* sp.

3. Capsule gelatinoase moi, conform revendicării 1, caracterizate prin aceea că acestea conțin 10 .. 60 părți magneziu sub formă de oxid sau săruri.