



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2016 00577

(22) Data de depozit: 12/08/2016

(41) Data publicării cererii:
28/02/2018 BOPI nr. 2/2018

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA, STR. VICTOR BABEȘ
NR. 8, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:
• HALES DANA, STR. AUREL VLAICU
NR. 17, AP. 9, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• TOMUȚĂ IOAN, STR. NĂSĂUD NR. 22,
AP. 19, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• VLASE LAURIAN, STR. VICTOR BABEȘ
NR. 41, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• ACHIM MARCELA, CALEA MĂNĂȘTUR
NR. 93, AP. 46, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) **SISTEME FARMACEUTICE MICROPARTICULATE,
PENTRU TRANSPORTUL ȘI CEDAREA HEPARINELOR
CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ LA NIVELUL
COLONULUI**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o metodă de preparare a unui sistem farmaceutic de uz oral pentru transportul și cedarea heparinelor cu greutate moleculară mică la nivelul colonului. Metoda conform invenției constă în prepararea unei soluții organice prin dizolvarea în diclormetan a unui amestec dintr-un polimer solubil dependent de pH și un polimer insolubil, cu cedare dependentă de timp, din grupul copolimerilor acidului acrilic și metacrilic, și esterii acestora, prepararea unei soluții apoase de heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) 3500...5000 UI/ml care, în continuare, for-

mează cu soluția organică o emulsie primară la care se adaugă 0,5...4% soluție apoasă de alcool polivinilic și 1...5% electrolit, rezultând o emulsie secundară care se adaugă unei soluții apoase de electrolit 1...5%, sub agitare de 250...500 rpm, timp de 2...3 h, din care rezultă un sistem farmaceutic sub formă de microsferă, cu un diametru de 1...1000 μm cu principiul activ din grupul HGMM.

Revendicări: 2
Figuri: 3



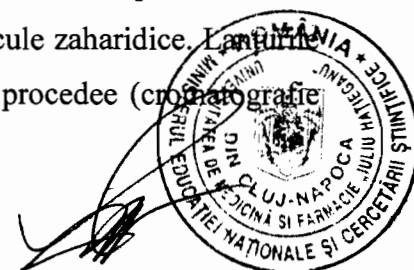
Sistem farmaceutic microparticulat de uz oral pentru transportul și cedarea heparinelor cu greutate moleculară mică la nivelul colonului

b. Domeniul de aplicare a invenției

Invenția se referă la dezvoltarea unui sistem farmaceutic pe bază de heparine cu greutate moleculară mică (HGMM), în care substanța activă este încorporată în microparticule polimerice și în care asocierea cu clorura de sodiu conduce la creșterea procentelor de heparină încorporată și la controlarea cedării. Cedarea controlată se referă la prevenirea cedării heparinei în mediul acid stomacal, dar și în cel de la nivelul intestinului subțire, și la cedarea specifică a substanței medicamentoase la nivelul colonului.

c. Stadiul tehnicii în domeniul obiectului invenției, cu menționarea dezavantajelor soluțiilor tehnice cunoscute

Heparina a fost descoperită în anul 1916, utilizată în tratamentul bolilor tromboembolice în 1936, dar abia în 1960 a fost demonstrată cu exactitate eficacitatea sa clinică. Heparina este sintetizată de mastocite și extrasă din plămâni de bovine sau din mucoasa intestinală de porc, vită sau oaie. Este formată dintr-un lanț mucopolizaharidic anionic sulfatat a cărui masă moleculară este 15000 Daltoni. În urma unei reacții de hidroliză complete, rezultă D-glucozamină, acid D-glucuronic, acid L-iduronic, acid acetic și acid sulfuric [1,2]. Glucozaminele și acizii uronici sunt substituiți cu grupări sulfat sau acetil, identificându-se aproximativ zece unități zaharidice diferite distribuite astfel încât să definească trei regiuni intramoleculare, dintre care una prezintă o structură pentazaharidică, locul de acțiune dintre heparină și anti-trombina III (AT III). Proprietățile anticoagulante ale heparinelor sunt legate de inhibarea factorului IIa, iar cele antitrombotice sunt legate de inactivarea factorului Xa. Efectul farmacodinamic al heparinelor depinde de lungimea lanțurilor oligozaharidice. Pentru inhibarea trombinei (factorul IIa), heparinele trebuie să se fixeze pe AT III și pe trombină cu ajutorul grupărilor pentazaharidice. În schimb, pentru inhibarea factorului Xa, heparina trebuie să se fixeze doar pe AT III prin intermediul grupărilor pentazaharidice [3]. Heparina nefracționată prezintă atât activitate anti-IIa, cât și activitate anti-Xa. Heparina este o substanță extrem de eterogenă, care conține un număr mare de molecule zaharidice. Lanțurile polizaharidice ale heparinei naturale pot fi fracționate prin diferite procedee (cromatografie



sau hidroliză chimică și enzimatică) pentru a obține HGMM cu caracteristici diferite față de heparina nefracționată. Cele mai importante proprietăți ale HGMM sunt un timp de înjumătățire aproape dublu, efect anticoagulant redus sau absent (prezintă doar activitate anti-Xa), administrare subcutanată mai ușoară, tolerabilitate locală îmbunătățită, putere hemoragică scăzută și farmacocinetică prelungită.

Heparina este administrată exclusiv parenteral (subcutanat sau intravenos) în doze repetate, datorită timpului de înjumătățire scurt (± 90 minute). Administrarea repetată presupune constrângeri pentru pacienți, dar și costuri ridicate în ceea ce privește personalul din sistemul de sănătate, cât și monitorizarea. Mai mult, acțiunea anticoagulantă a heparinei este deseori însoțită de sângerări anormale sau complicații precum trombopenie. Astfel, posibilitatea administrării heparinei pe cale orală ar avea un impact major în multe cazuri clinice din domeniul cardiovascular, ar reprezenta un ideal de confort și simplitate pentru pacient și pentru personalul din sistemul de sănătate [4,5] și ar minimiza efectele secundare [6].

Pe baza structurii sale, heparina este considerată o substanță cu greutate moleculară mare care nu poate traversa cu ușurință bariera digestivă după administrare orală. Astfel, heparina administrată pe cale orală nu este absorbită în tractul gastrointestinal și își pierde activitatea anticoagulantă în mediu acid. De asemenea, prezintă o sarcină negativă importantă (datorată grupărilor sulfat și carboxilat) care nu facilitează absorbția într-un mediu în care mucusul din tubul digestiv este de asemenea încărcat cu sarcină negativă [4,7]. Se pot distinge două strategii principale care să permită îmbunătățirea biodisponibilității heparinei după administrare orală: creșterea absorbției intestinale cu ajutorul promotorilor de absorbție [8,9,10,11] și creșterea stabilității sale prin încorporarea heparinei în diferite sisteme farmaceutice – microparticule [12,13], sau nanoparticule [14,15].

S-au folosit diferite strategii pentru a crește absorbția intestinală a heparinei: complexarea cu adjuvanți precum lisina, spermina sau glicina pentru a reduce ionizarea heparinei [16]; asocierea în soluție cu sărurile sodice ale acidului etilendiamintetraacetic sau săruri biliare [11]; folosirea de polimeri mucoadezivi [10]. Deși multe dintre aceste soluții au făcut posibilă îmbunătățirea absorbției gastrointestinale a heparinei, efectul anticoagulant observat a fost mai redus și pe o durată mai scurtă de timp decât cel obținut după administrarea subcutanată a unor doze mai mici de heparină.



Pe lângă creșterea permeabilității heparinei, s-a luat în considerare introducerea heparinei în diverse formulări galenice, și anume micro- și nanosisteme [12,17,18,19]. Aceste tehnici de încapsulare permit substanțelor încorporate să rămână în circulația sanguină pentru un timp mai îndelungat decât atunci când sunt utilizate în forma lor liberă, datorită eliberării lor treptate din sistemele polimerice și a protecției pe care aceste sisteme le-o asigură împotriva degradării.

O abordare specială a încorporării heparinelor în micro- și nanosisteme a fost de a asigura absorbția specifică în anumite regiuni, precum absorbția la nivelul colonului, deoarece există dovezi ale aplicației potențiale a heparinelor în tratamentul cancerului și al diferitelor boli inflamatorii, cum ar fi boala inflamatorie intestinală [20,21]. Tratamentul acestor boli se bazează pe proprietățile imunomodulatoare și antiinflamatoare, precum modularea producerii citokinelor, a activității citotoxice a limfocitelor T și inhibarea aderenței, activării și transportului leucocitelor [22]. Prin urmare, există un interes major pentru dezvoltarea unui sistem farmaceutic pentru administrare orală și transport la nivelul colonului care să permită eliberarea țintită a heparinelor în țesuturile inflamate.

Microsferele polimerice s-au dovedit o abordare promițătoare ca sisteme de transport la țintă la nivelul colonului. Pentru încapsularea heparinelor în microsfere s-a folosit în general metoda emulsiei duble apă/ulei/apă urmată de evaporarea sau extracția solventului organic [17,23]. Această metodă, dezvoltată de Alex și Bodmeier în 1990 [24], permite încapsularea principiilor active hidrofile într-o matrice hidrofobă.

Pentru formularea și prepararea microparticulelor pentru transport și cedare la nivelul colonului s-au încercat diferite strategii: cedare controlată de pH, cedare controlată de timp, cedare controlată de microflora colonică, cedare controlată de presiune sau cedare controlată de mucoadeziune. Polimerii sau amestecurile de polimeri solubili dependent de pH au capacitatea de a proteja substanța activă în fluidul gastric și intestinal, dar permit eliberarea sa în regiuni specifice ale tractului gastrointestinal [25]. Cei mai utilizați polimeri solubili dependent de pH (enterici) au fost ftalatul de acetat de celuloză, ftalatul de hidroxipropilmetilceluloză, metacrilatii (Eudragit® S 100, Eudragit® L, Eudragit® FS, Eudragit® P4135 F) [26,27,28]. Eudragit® FS 30D (EFS) este un copolimer anionic metacrilic care permite transportul țintit la nivelul colonului prin dizolvarea sa la un pH mai mare de 7,0 prin formarea de săruri [29]. Acest polimer a fost folosit anterior pentru transport la nivelul



colonului de către alți cercetători, atât în forme farmaceutice convenționale precum comprimate și pelete [30,31,32], cât și în forme farmaceutice noi precum microparticule [33], dar nu pentru încorporarea heparinelor. Acești polimeri anionici posedă grupări carboxil în moleculă. Astfel, s-a constatat că în momentul încorporării HGMM (care conțin în moleculă grupări sulfat și carboxil) în sisteme pe bază de polimeri anionici, eficiența încorporării substanței active este redusă, iar eliberarea substanței active din sistem este precoce [34].

Datorită lipsei de specificitate în ceea ce privește locul de cedare a substanței medicamentoase în intestin la utilizarea polimerilor solubili dependent de pH, aceștia au fost asociați cu polimeri insolubili, dar permeabili, cu cedare dependentă de timp [35]. Eudragit® RS PO (ERS) este un copolimer cationic metacrilic care conține în moleculă grupări cuaternare de amoniu. Aceste grupări sunt benefice pentru încorporarea HGMM, datorită interacțiunii cu lanțurile anionice sulfat și carboxilat ale enoxaparinei, care determină reducerea migrării substanței încorporate în faza externă apoasă înainte de precipitarea polimerului [15]. Însă tocmai aceste legături puternice care asigură o încorporare ridicată a HGMM conduc și la eliberarea incompletă a acestora din particulele preparate cu Eudragit® RS [15,17].

d. Problema tehnică pe care o rezolvă invenția

La ora actuală, administrarea HGMM este exclusiv parenterală, fapt care determină o serie de dezavantaje pentru pacienți și pentru sistemul de sănătate: disconfort la administrare, necesitatea personalului de specialitate la administrare, costuri crescute în sistemul de sănătate. Utilizarea potențială a heparinelor în tratamentul afecțiunilor de la nivelul colonului presupune administrarea de lungă durată a acestora la pacienți cu boli cronice sau cu posibilități de recidive. Mai mult, pentru acești pacienți trebuie dezvoltate forme farmaceutice care să transporte și să cedeze specific substanța medicamentoasă doar la nivelul țesutului afectat al colonului. Problema tehnică pe care o rezolvă această invenție este formularea unor forme farmaceutice care permit administrarea orală a HGMM pentru tratamentul local al afecțiunilor colonului. Microsferele polimerice sunt capabile să împiedice cedarea substanței active în stomac și intestinul subțire, dar asigură cedarea cantitativă a acesteia la nivelul colonului. Acest comportament este asigurat prin asocierea a doi polimeri din grupul copolimerilor acidului acrilic și metacrilic și esterilor acestora, dintre care unul este solubil la pH-ul neutru al fluidului intestinal, iar celălalt este un polimer insolubil, dar permeabil. Încorporarea în cantități mari a HGMM în microparticule este asigurată prin adăugarea unor anioni puternici în momentul preparării care intră în competiție cu grupările



carboxilat ale HGMM pentru grupările cuaternare de amoniu sau alte grupări cationice ale polimerului insolubil, dar permeabil, pentru a împiedica interacțiunea puternică polimer-substanță activă. Conform acestei invenții, administrarea microparticulelor se poate face pe cale orală datorită polimerilor amintiți anterior, iar substanța medicamentoasă încorporată în cantitate mare cu ajutorul electroliților este cedată în întregime la nivelul colonului. Microsferele preparate pot fi condiționate în capsule sau sub formă de comprimate, ceea ce înseamnă că nu este nevoie de personal de specialitate, iar metoda de administrare nu este invazivă, ci calea comună pentru ingerarea alimentelor.

e. Prezentarea soluției tehnice a invenției, cu evidențierea elementelor de creație științifică sau tehnică originale care rezolvă problema tehnică menționată

Invenția se caracterizează prin aceea că produsul se prezintă sub formă de microparticule polimerice pentru uz oral capabile să limiteze eliberarea HGMM la nivelul stomacului și intestinului subțire, permițând însă transportul și cedarea specifică a acestora la nivelul colonului. Acest sistem farmaceutic face posibilă eliminarea neajunsurilor căii de administrare parenterale (sterilizarea medicamentelor, durerea de la locul de injectare, riscul de infecție, numărul limitat de locuri de injectare), precum și asigurarea unei concentrații mari de substanță activă la nivelul colonului în cazul utilizării sistemului farmaceutic în tratamentul bolilor inflamatorii ale colonului.

Soluția tehnică a invenției este reprezentată de prepararea particulelor printr-o metodă de preparare adecvată (mai jos fiind exemplificată metoda emulsiei duble și evaporării solventului), de caracterizarea fizico-chimică a acestora și de determinarea cantității de substanță medicamentoasă eliberată *in vitro*:

Prepararea microparticulelor cu HGMM are loc conform procedurii prezentate în continuare:

1. Prepararea soluției organice prin dizolvarea în diclormetan a unui amestec de doi polimeri, un polimer solubil dependent de pH și un polimer insolubil cu cedare dependentă de timp, în raport de 0.33-3.
2. Prepararea unei soluții apoase de HGMM 3500-5000 UI/mL.
3. Emulsionarea soluției apoase în soluția organică a polimerilor cu ajutorul unei sonde de ultrasunete, folosind o amplitudine de 50-100% pe o perioadă de timp de 1-5 minute, rezultând emulsia primară apă/ulei.



4. Emulsia primară (apă/ulei) este adăugată unei soluții apoase de alcool polivinilic 0.5-4% și electrolit 1-5% și agitată cu un agitator magnetic timp de 1-2 minute la 250-500 rpm pentru a obține emulsia apă/ulei/apă.
5. Această emulsie secundară (apă/ulei/apă) este apoi adăugată unei soluții apoase de electrolit 1-5% și agitată la temperatura camerei cu un agitator magnetic la 250-500 rpm timp de 2-3 ore în scopul evaporării solventului organic din faza internă.
6. Microparticulele solidificate în urma evaporării solventului se colectează prin filtrare și se usucă la temperatura camerei.

Caracterizarea fizico-chimică a microparticulelor

Diametrul mediu al microparticulelor se poate determina utilizând principiul difracției luminii laser, în mediu apos (din suspensia microparticulelor în soluția unui tensioactiv) sau în mediu uscat (direct pe o probă solidă de microparticule).

Conținutul în principii active (exprimat procentual) se determină, în general, printr-o metodă nefelometrică.

Cedarea *in vitro* a substanței medicamentoase din microparticule

Testele de cedare *in vitro* se realizează în aparate de dizolvare corespunzătoare care să permită menținerea unei temperaturi de 37°C și a unei viteze de agitare de 50-100 rpm. Microparticulele sunt suspendate, în cazul controlului formelor farmaceutice cu cedare colonică, în medii de dizolvare cu pH diferit, pentru a simula condițiile întâlnite de forma farmaceutică de-a lungul tractului gastro-intestinal: acid clorhidric 0.1M (pH 1.2) timp de 2 ore pentru a simula mediul gastric, apoi tampon fosfat pH 6.8-7.4 în gradient până la 24-32 ore, în scopul de a simula pH-ul din intestinul subțire și colon. Se prelevează probe la diferite intervale de timp pe parcursul celor 24-32 ore, iar volumele prelevate se înlocuiesc cu mediu proaspăt de dizolvare pentru menținerea unui volum constant pe parcursul experimentului. Soluțiile probă se analizează printr-o metodă de dozare adecvată.

Invenția prezintă două elemente de noutate:

Primul element de noutate îl constituie sistemul farmaceutic de uz oral pentru transportul și cedarea HGMM la nivelul colonului, acest sistem farmaceutic fiind constituit dintr-o matriță polimerică constituită dintr-un amestec de polimeri, un polimer solubil dependent de pH (pH>6) și un polimer insolubil, cu cedare dependentă de timp:

- polimerul solubil la $\text{pH} > 6$ și polimerul insolubil fac parte din grupul copolimerilor acidului acrilic și metacrilic și esterilor acestora, cunoscuți sub denumirea comercială de Eudragit[®], sau din grupul polimerilor de tipul acetoftalat de polivinil, acetoftalat de celuloză, ftalat de hidroxipropilmetilceluloză, etilceluloză, sau alți polimeri cu proprietăți similare;
- raportul între polimerul solubil la $\text{pH} > 6$ și cel insolubil poate varia între 0.33-3;
- principiul activ face parte din grupul HGMM;
- sistemul farmaceutic se prezintă sub formă de microsferă cu diametrul între 1-1000 μm , preferabil între 50-200 μm .

Studiile referitoare la dezvoltarea unor sisteme farmaceutice de uz oral pentru transportul și cedarea HGMM la nivelul colonului publicate până în prezent sunt puține și prezintă doar utilizarea polimerilor solubili dependent de pH [23]. Nu există date publicate care să prezinte dezvoltarea unui sistem farmaceutic de uz oral pentru transportul și cedarea HGMM la nivelul colonului în care matrița polimerică este constituită din amestecul a doi polimeri din grupul copolimerilor acidului acrilic și metacrilic și esterilor acestora, unul solubil dependent de pH și altul insolubil, cu cedare dependentă de timp.

Al doilea element de noutate este reprezentat de utilizarea unui electrolit împreună cu amestecul de polimeri (care au în structura lor grupări ionice) pentru a crește procentul de substanță activă încorporată și pentru a asigura un control al cedării prin împiedicarea unei interacțiuni puternice ionice polimeri-HGMM în etapa de preparare. Aceasta se poate adăuga în concentrație de 1-5%. Până la ora actuală au fost publicate mai multe studii care au utilizat clorura de sodiu ca electrolit puternic pentru a îmbunătăți proprietățile unor particule polimerice încărcate cu proteine [36,37,38,39], dar nu a fost publicat niciun studiu privind utilizarea acesteia pentru încorporarea polizaharidelor, cum este heparina. Pe lângă clorura de sodiu, și alte săruri pot fi utilizate pentru a împiedica interacțiunea polimer-substanță activă: sulfat de sodiu, fosfat de sodiu, clorură de potasiu, sulfat de magneziu.

f. prezentarea unui exemplu concret de realizare a invenției

În continuare sunt prezentate câteva exemple de realizare a invenției împreună cu Fig. 1-3 care ilustrează modul în care invenția poate fi aplicată în cazul unor microparticule conținând enoxaparină sodică, dar fără a o limita. Similar, metoda poate fi aplicată astfel și în cazul altor HGMM sau altor polimeri.



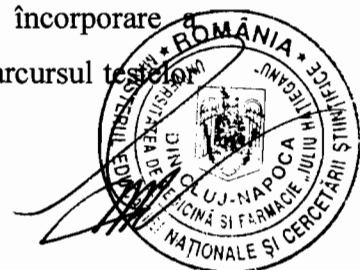
Exemplul 1

Prepararea microparticulelor. O soluție apoasă de enoxaparină sodică (5000 UI/mL) este emulsionată prin ultrasonare timp de 2 minute (amplitudine 100%) într-o soluție în diclorometan (70 mg/mL) a amestecului de polimeri în raport de 0.7305 (polimer solubil dependent de pH/polimer insolubil). Emulsia primară (apă/ulei) este adăugată unei soluții apoase de alcool polivinilic 0.5% și clorură de sodiu 1% și agitată cu un agitator magnetic timp de 1.5 minute la 500 rpm pentru a obține emulsia apă/ulei/apă. Emulsia secundară este apoi adăugată unei soluții apoase de clorură de sodiu 1% și agitată la temperatura camerei cu un agitator magnetic la 500 rpm timp de 2 ore în vederea evaporării solventului organic. Microparticulele solidificate se colectează prin filtrare și se usucă la temperatura camerei.

Caracterizarea fizico-chimică a microparticulelor. Determinarea diametrului microparticulelor se realizează cu ajutorul unui aparat care utilizează principiul difracției luminii laser. Dozarea enoxaparinei se realizează nefelometric, pe baza reacției de precipitare cantitativă care are loc între grupările sulfat și carboxilat ale enoxaparinei și grupările amoniu cuaternare ale clorurii de cetilpiridiniu la pH 6.8.

Cedarea *in vitro* a substanței medicamentoase din microparticule. Testele de cedare *in vitro* se realizează într-un aparat de dizolvare care permite menținerea unei temperaturi de 37°C și a unei viteze de agitare de 50 rpm. Microparticulele sunt suspendate în medii de dizolvare cu pH diferit, pentru a simula condițiile întâlnite de forma farmaceutică de-a lungul tractului gastro-intestinal: acid clorhidric 0.1M (pH 1.2) timp de 2 ore pentru a simula mediul gastric, apoi tampon fosfat 0.05M pH 6.8 timp de 3 ore pentru a simula pH-ul din intestinul subțire, iar în final tampon fosfat 0.05M pH 7.4 până la 24 ore, în scopul de a simula pH-ul din colon. Se prelevează probe la diferite intervale de timp pe parcursul celor 24 ore, iar volumele prelevate se înlocuiesc imediat cu mediu proaspăt de dizolvare. Soluțiile probă se analizează printr-o metodă nefelometrică: probele se tratează cu o soluție apoasă de clorhidrat de cetilpiridiniu 0.1% în soluție de clorură de sodiu și tampon acetat de sodiu, apoi se incubează timp de o oră în baie de apă termostată la 37°C, iar complexele formate se evaluează prin spectrofotometrie de absorbție la o lungime de undă de 500 nm.

Se obțin microparticule cu dimensiunea de 130 μm și un procent de încorporare enoxaparinei sodice de 73%. Procentele de enoxaparină sodică eliberată pe parcursul testelor de dizolvare sunt ilustrate în Figura 1.



Exemplul 2

Prepararea microparticulelor este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu următoarele diferențe: raportul polimer solubil dependent de pH/polimer insolubil este 1, iar concentrația soluției de clorură de sodiu este 3%. Microparticulele au dimensiunea de 74 μm și un procent de încorporare a enoxaparinei sodice de 92%. Procentele de enoxaparină sodică eliberată pe parcursul testelor de dizolvare sunt ilustrate în Figura 2.

Exemplul 3

Prepararea microparticulelor este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu următoarele diferențe: raportul polimer solubil dependent de pH/polimer insolubil este 1, concentrația soluției de alcool polivinilic este 2%, iar concentrația soluției de clorură de sodiu este 3%. Microparticulele au dimensiunea de 112 μm și un procent de încorporare a enoxaparinei sodice de 86%. Procentele de enoxaparină sodică eliberată pe parcursul testelor de dizolvare sunt ilustrate în Figura 3.

Exemplul 4

Prepararea microparticulelor este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu diferența că se utilizează ca electrolit sulfatul de sodiu.

Exemplul 5

Prepararea microparticulelor este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu diferența că se utilizează ca electrolit fosfatul de sodiu.

Exemplul 6

Prepararea microparticulelor este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu diferența că se utilizează ca electrolit clorura de potasiu.

Exemplul 7

Prepararea microparticulelor este realizată conform metodei prezentate în exemplul 1, cu diferența că se utilizează ca electrolit sulfatul de magneziu.

g. avantajele rezultate din aplicarea invenției

Invenția de față prezintă următoarele avantaje:



- Permite obținerea de microparticule polimerice care asigură transportul și eliberarea HGMM specific la nivelul colonului, împiedicând eliberarea substanței active în stomac sau intestinul subțire.
- Permite obținerea unui sistem farmaceutic cu heparină care poate fi administrat pe cale orală de către pacient; la ora actuală, produsele care conțin heparine sunt administrate exclusiv pe cale parenterală, astfel încât dezvoltarea unui produs care poate fi administrat pe cale orală de către pacient ar reduce costurile din sistemul de sănătate, iar pacienții ar prezenta o mai bună complianță.
- Deși pot fi folosite ca atare, microparticulele obținute se pretează la combinații cu diferiți excipienți pentru a obține capsule sau comprimate, formele farmaceutice orale cel mai bine acceptate de către pacienți.

Referințe bibliografice

- ¹ ***European Pharmacopoeia 8.0. Heparin sodium. 08/2010:0333 corrected 7.7.
- ² ***European Pharmacopoeia 8.0. Heparin calcium. 08/2010:0332 corrected 7.7.
- ³ Kakkar KA. Low- and ultra-low-molecular-weight heparins. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2004;17(1):77-87.
- ⁴ Javot L, Sapin A, Scala-Bertola J, Vigneron C, Lecompte T, Maincent P. Oral administration of a microencapsulated low molecular weight heparin to rabbits: Anti-Xa and anti-IIa profiles. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1254-67.
- ⁵ Hoffart V, Ubrich N, Simonin C, Babak V, Vigneron C, Hoffman M, et al. Low Molecular Weight Heparin-Loaded Polymeric Nanoparticles: Formulation, Characterization, and Release Characteristics. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;28(9):1091-9.
- ⁶ Motlekar NA, Youan BC. The quest for non-invasive delivery of bioactive macromolecules: A focus on heparins. *J Control Release.* 2006;113(2):91-101.
- ⁷ Sun W, Mao S, Wang Y, Junyaprasert VB, Zhang T, Na L, et al. Bioadhesion and oral absorption of enoxaparin nanocomplexes. *Int J Pharm.* 2010;386:275-81.
- ⁸ Whitehead K, Mitragotri S. Mechanistic analysis of chemical permeation enhancers for oral drug delivery. *Pharm Res.* 2008;25(6):1412-9.
- ⁹ Leone-Bay A, Ho KK, Agarwal R, Baughman RA, Chaudhary K, DeMorin F et al. 4-[4-[(2-Hydroxybenzoyl)amino]phenyl]butyric acid as a novel oral delivery agent for recombinant human growth hormone. *J Med Chem.* 1996;39(13):2571-8.
- ¹⁰ Thanou M, Verhoef JC, Junginger HE. Oral drug absorption enhancement by chitosan and its derivatives. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;52(2):117-26.
- ¹¹ Lee Y, Nam JH, Shin HC, Byun Y. Conjugation of low-molecular-weight heparin and deoxycholic acid for the development of a new oral anticoagulant agent. *Circulation.* 2001;104(25):3116-20.
- ¹² Lamprecht A, Ubrich N, Maincent P. Oral low molecular weight heparin delivery by microparticles from complex coacervation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007;67(3):632-8.
- ¹³ Jiao YY, Ubrich N, Hoffart V, Marchand-Arvier M, Vigneron C, Hoffman M et al. Preparation and characterization of heparin-loaded polymeric microparticles. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;28(6):603-41.



REVENDICĂRI

1. Sistem farmaceutic **caracterizat prin aceea că** se prezintă sub formă de microparticule polimerice capabile să limiteze eliberarea heparinelor cu greutate moleculară mică (HGMM) la nivelul stomacului și intestinului subțire, permițând însă transportul și cedarea specifică la nivelul colonului; matrița polimerică care asigură această proprietate este formată din amestecul unui polimer solubil dependent de pH ($\text{pH} > 6$) și a unui polimer insolubil, dar permeabil, cu cedare dependentă de timp. Polimerii folosiți fac parte din grupul copolimerilor acidului acrilic și metacrilic și esterilor acestora sau din grupul polimerilor de tipul acetofalcat de polivinil, acetofalcat de celuloză, ftalat de hidroxipropilmetilceluloză, etilceluloză, sau alți polimeri cu proprietăți similare.
2. Sistem farmaceutic, conform *revendicării 1*, **caracterizat prin** folosirea unor electroliți puternici (clorura de sodiu, sulfat de sodiu, fosfat de sodiu, clorură de potasiu, sulfat de magneziu) în etapa de preparare a emulsiei secundare, în vederea creșterii procentelor de heparină încorporată și a controlării cedării.



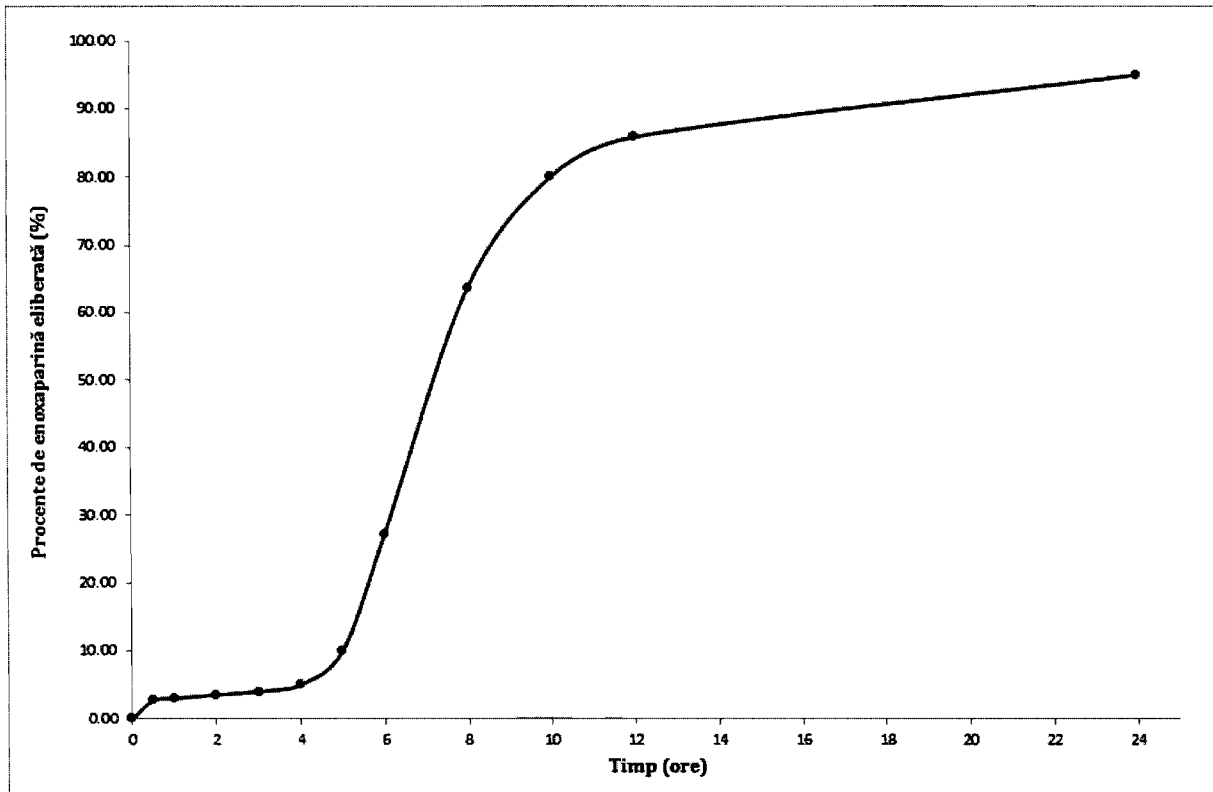


Fig. 1. Reprezentarea grafică a procentelor de enoxaparină eliberată din microparticule în funcție de timp, în 3 medii de dizolvare diferite (acid clorhidric 0.1M pH 1.2 (2 ore), tampon fosfat 0.05M pH 6.8 (3 ore), tampon fosfat 0.05M pH 7.4 (19 ore)), pentru microparticulele preparate conform exemplului 1.

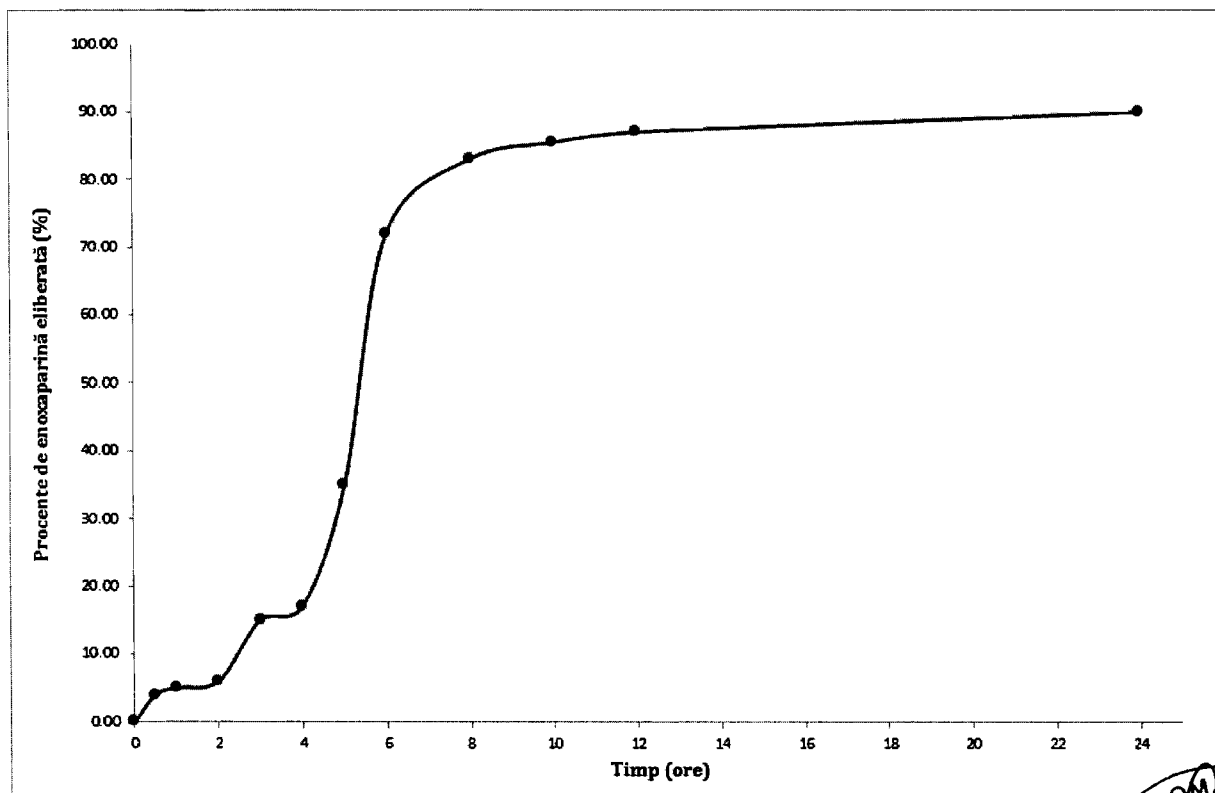


Fig. 2. Reprezentarea grafică a procentelor de enoxaparină eliberată din microparticule în funcție de timp, în 3 medii de dizolvare diferite (acid clorhidric 0.1M pH 1.2 (2 ore), tampon fosfat 0.05M pH 6.8 (3 ore), tampon fosfat 0.05M pH 7.4 (19 ore)), pentru microparticulele preparate conform exemplului 1.



fosfat 0.05M pH 6.8 (3 ore), tampon fosfat 0.05M pH 7.4 (19 ore)), pentru microparticulele preparate conform exemplului 2.

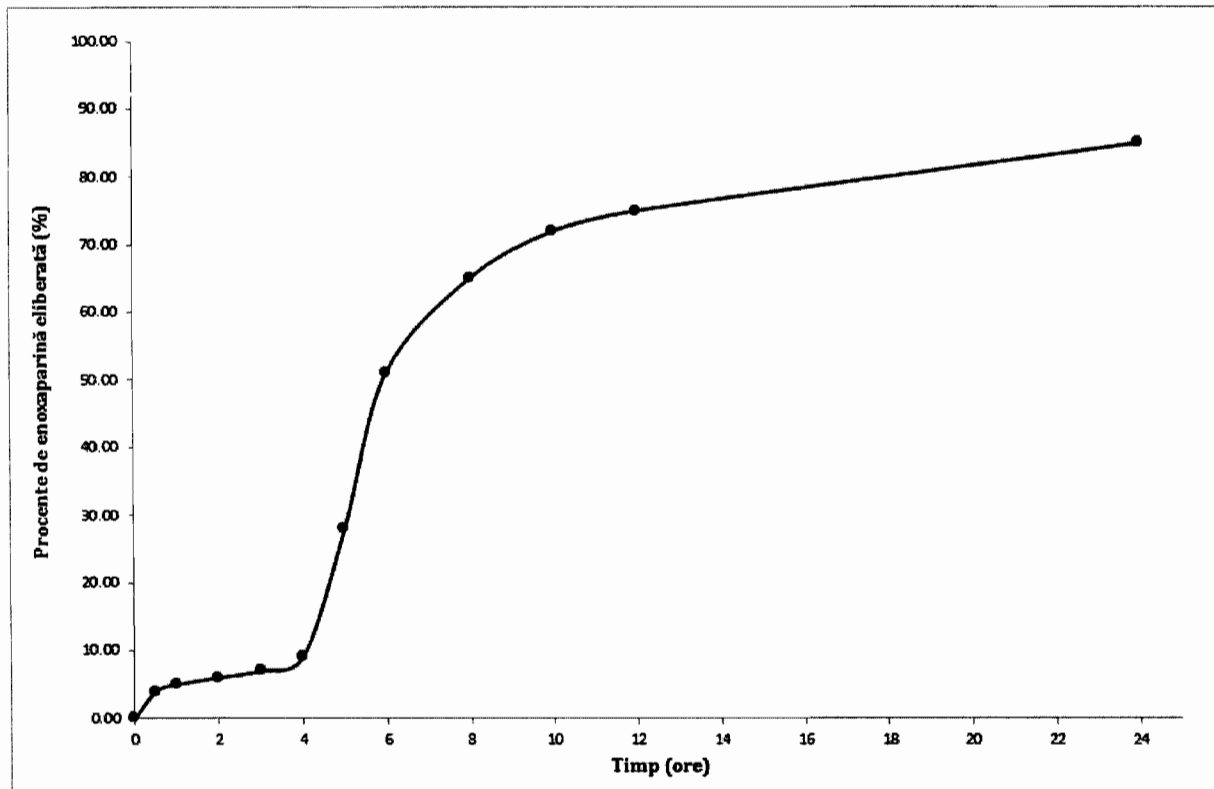


Fig. 3. Reprezentarea grafică a procentelor de enoxaparină eliberată din microparticule în funcție de timp, în 3 medii de dizolvare diferite (acid clorhidric 0.1M pH 1.2 (2 ore), tampon fosfat 0.05M pH 6.8 (3 ore), tampon fosfat 0.05M pH 7.4 (19 ore)), pentru microparticulele preparate conform exemplului 3.