



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2019 00076**

(22) Data de depozit: **07/02/2019**

(41) Data publicării cererii:
28/08/2020 BOPI nr. **8/2020**

(71) Solicitant:
• **LUPU ANDREI CRISTIAN, STR.EROILOR
NR.131, PLOIEȘTI, PH, RO;**
• **MIRON LIVIU DAN, STR.M.ELIADE,
NR.34, VALEA LUPULUI, IS, RO;**
• **BOMBOȘ DORIN, CALEA CRÂNGAȘI
NR. 9, BL. 5, AP. 30, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **LUPU ANDREI CRISTIAN, STR.EROILOR
NR.131, PLOIEȘTI, PH, RO;**
• **MIRON LIVIU DAN, STR.M.ELIADE,
NR.34, VALEA LUPULUI, IS, RO;**
• **BOMBOȘ DORIN, CALEA CRÂNGAȘI
NR. 9, BL. 5, AP. 30, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A UNEI COMPOZIȚII
EMULSIONATE PE BAZĂ DE FLORFENICOL ȘI
PRAZIQUANTEL, CU PROPRIETĂȚI ANTIBACTERIENE
ȘI ANTIPARAZITARE, PENTRU TRATAREA PEȘTILOR**

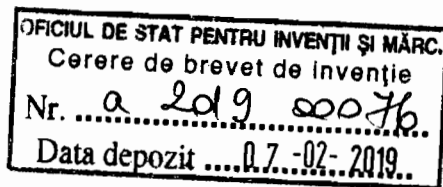
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unei compoziții emulsionate cu proprietăți antibacteriene și antiparazitare, pentru tratarea peștilor. Procedeu conform invenției constă în măcinarea umedă, în prezența unui antioxidant, la un raport masic medicamente florfenicol și praziquantel:antioxidant de 5...15:1, urmată de emulsionarea concomitentă a medicamentelor într-o emulsie dublă de tip emulsie inversă, care conține ca fază continuă ulei vegetal și esteri ai

glicerinei, în raport masic fază uleioasă:fază apoasă de 9...19:1, iar concentrația emulgator hidrofob față de amestecul emulsionat de 0,5...5%, dispersată în emulsie directă, care favorizează eliberarea controlată a principiilor active în apa din bazinele de pești.

Revendicări: 4
Figuri: 4





PROCEDEU DE OBTINERE A UNEI COMPOZIȚII EMULSIONATE PE BAZĂ DE FLORFENICOL ȘI PRAZIQUANTEL CU PROPRIETĂȚI ANTIBACTERIENE ȘI ANTIPARAZITARE PENTRU TRATAREA PEȘTILOR

DESCRIEREA INVENȚIEI

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unei compoziții auto-emulsionabile pe bază de florfenicol și praziquantel cu proprietăți antibacteriene și antiparazitare pentru tratarea peștilor.

Se cunosc diverse procedee pentru obținerea de formulări farmaceutice pe baza de florfenicol sau praziquantel utilizate pentru tratarea animalelor din crescătorii sau a animalelor de companie cum ar fi câini, pisici sau cai: [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7] bibliografie.

- În publicația [1] se face referire la o compoziție lichidă emulsionabilă destinată a fi diluată într-o soluție intermediară apoasă și apoi încorporată în apa de băut a animalelor de fermă. Compoziția conține ca ingredient activ florfenicol, și un amestec de gliceride poliglicozilate având un HLB mai mic de 16 și un surfactant.

- Invenția [2] prezintă o formulare farmaceutică antihelmitică care poate conține praziquantel propusă pentru utilizare în tratamentul helmintozelor mamiferelor, în special a animalelor domestice și animalelor de fermă.

- Se cunoaște documentul [3], care prezintă o metodă de obținere a unor compoziții farmaceutice pentru uz veterinar sub formă de suspensii apoase injectabile care cuprind Florfenicol sau Florfenicol sub forma unui complex substanțial insolubil în apă. Suspensiile preparate posedă o sedimentare limitată și permit terapii parenterale antimicrobiene la animale, cu un număr limitat de injecții și care prezintă toleranțe generale și locale bune.

- Se mai cunoaște documentul US Patent 9,084,719 [4], care prezintă o formulă care conține un antibiotic derivat de cloramfenicol fluorurat sau antibiotic derivat de tiamfenicol precum florfenicol și metode de utilizare a unor astfel de formule în tratamentul și prevenirea bolilor infecțioase ale bovinelor și porcinelor, incluzând boala respiratorie bovină.

- US Patent 7,786,167 [5] oferă compoziții și metode pentru administrarea florfenicolului la mamifere. Compozițiile conțin un promedicament de florfenicol într-o formă

de ester al florfenicolului precum acetat de florfenicol, esteri care asigură o solubilitate ridicată în mediu hidrofob și favorizează o eliberare controlată prin hidroliza în prezenta apei.

- US Patent 7,572,777 [6] propune o metoda de utilizare a esterilor de tip fosfat de florfenicol (promedicament) și a analogilor de florfenicol care au o solubilitate în apă superioară și care sunt apoi hidrolizati la florfenicol.

- US Patent 6,991,801 [7] propune formulări anthelmintice care conțin o combinație farmaceutic activă constând din cel puțin un compus macrociclic și cel puțin un compus selectat din grupul constând din praziquantel, morantel și pirantel, care sunt dizolvate într-un solvent neapros sau amestec de solvenți și opțional un agent de îngroșare.

Variantele de condiționare a florfenicolului sau a praziquantelului propuse în brevetele menționate prezintă dezavantaje generate de solubilitatea scăzută a celor două principii active în solvenții uzuali, de eficiență scăzută a surfactanților folosiți la emulsionare precum și de diminuarea gradului de adsorbție a derivaților de tip esteri ai florfenicolului. Procedeele propuse pentru condiționarea florfenicolului sau praziquantelului presupun solubilizarea parțială a acestor principii active în prezența unor solvenți precum poliglicozidele, sau emulsionarea în prezența unor surfactanți pentru a reduce viteza de sedimentare, sau modificarea chimică prin esterificare în cazul florfenicolului.

Procedeul conform invenției înlătură dezavantajele menționate anterior prin aceea că:

- propune o variantă de condiționare concomitentă a două principii active florfenicol și praziquantel în vederea obținerii unei compoziții cu proprietăți antibacteriene și antiparazitare pentru tratarea peștilor;

- îmbunătățește stabilitatea suspensiilor celor două principii active prin reducerea dimensiunilor particulelor solide în urma unui proces de măcinare umedă în prezența unor agenți antiaglomeranți;

- îmbunătățește dispersarea celor două principii active în apa bazinelor de pești prin formularea sub formă de emulsie dublă de tip emulsie inversă dispersată într-o emulsie directă;

- nu necesită reemulsionarea suspensiei și implicit nu există riscul pierderilor de principii active în formă pulverulentă prin depunerea pe fundul bazinului;

- utilizează materii prime ecologice, respectiv solvenți precum esteri ai glicerinei cu acizi carboxilici inferiori, emulgatori de tip esteri ai sorbitolului etoxilat cu acizi grași și ulei de ricin etoxilat.

Prin aplicarea procedeeului conform invenției se obțin următoarele avantaje:

- materii prime ecologice provenite din surse bioregenerabile;
- metoda propune ca agent antioxidant acidul sorbic, compus ecologic;

- nu necesită reemulsionare prin agitare înainte de utilizare;
- formularea de tip emulsie dublă cu faza externă hidrofilă favorizează o dispersie avansată a principiilor active în apa bazinelor de pești, reducând riscul de ingurgitare de supradoze de medicamente de către peștii din bazin;
- emulsia rezultată din procesul de fabricație este stabilă în timp și poate fi folosită ca atare în procesul de tratare a peștilor din crescătorii;
- procedeul valorifică două principii active cu activitate diferită, antibacteriană și respectiv antiparazitară, în același timp;
- utilizarea sub formă de emulsie dublă favorizează eliberarea controlată a principiilor active în apa din bazinele de pești prin diminuarea contactului direct al acestora cu apa din bazin;
- solvenții și emulgatorii utilizați sunt biodegradabili și nu poluează mediul după evacuarea în emisar.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unei compoziții auto-emulsionabile pe baza de florfenicol și praziquantel cu proprietăți antibacteriene și antiparazitare pentru tratarea peștilor.

Se știe că florfenicolul și praziquantelul sunt două medicamente cu acțiuni complementară: tratamentul infecțiilor respiratorii sau digestive primare sau secundare produse de diverse bacterii și respectiv tratamentul bolilor datorate infestării cu diverși paraziți. Preocuparea pentru creșterea producției de pește de crescătorie se manifestă și în identificarea unor metode rapide și eficiente pentru protejarea peștilor de crescătorie împotriva infecțiilor provocate de bacterii și paraziți. Solubilitatea în apă a medicamentelor utilizate de regulă pentru tratarea acestor maladii este foarte scăzută, de regulă sub valoarea necesară. Ingurgitarea celor două medicamente de către peștii din bazine necesită fie adăugarea în hrana peștilor, fie dispersarea în apa din bazine. Adăugarea în hrana peștilor prezintă dezavantajul unei distribuții mari a concentrației din granulele de alimente ceea ce poate favoriza administrarea de doze mari și implicit poate afecta calitatea cărnii de pește. Soluția optimă este dispersarea celor două medicamente în apa din bazine la concentrații optime pentru tratarea acestor maladii, fără a se depăși doza toxică acută ingurgitată de către peștii respectivi.

Condiționarea amestecului celor două medicamente în vederea adăugării în apa din bazinele de pește prin procedeul propus decurge în mai multe etape astfel:

- în prima etapă se are în vedere reducerea dimensiunilor celor două medicamente pentru îmbunătățirea stabilizării suspensiei și respectiv diminuarea tendinței de depunere. Reducerea

dimensiunilor particulelor de medicamente se realizează prin măcinare umedă într-o moară planetară de laborator cu bile (Fritsch Pulverisette 6) prevăzută cu un vas din inox cu capacitatea de 500 mL și 10 bile din inox cu diametrul de 20 mm, cu greutate de 30 g/bilă. Măcinarea în moara planetară cu bile se realizează la un raport masic produs solid /bile de 1/3, la turația de 500 rpm cu 10 bile de oțel timp de 30 minute. Procesul de măcinare este condus în prezența unui antioxidant precum acidul sorbic, a unor solvenți precum esteri ai glicerinei cu acizi carboxilici inferiori și a unor aditivi antiaglomeranți precum polioli sau ulei de ricin. Caracterizarea solidelor măcinate se realizează prin determinarea distribuției dimensiunilor și a dimensiunii medii a particulelor. Se utilizează un sistem de măsurare a dimensiunii particulelor prin difuzia dinamică a luminii (DLS) cu un instrument Malvern-Zetasizer NanoZS (Red badge). În acest scop probele sunt dispersate în heptan la o concentrație de max. 2g/100mL solvent. Valori scăzute ale vitezei de sedimentare se obțin în cazul unei valori a diametrului mediu al particulelor de 50-350nm pentru o distribuție îngustă a dimensiunii particulelor măcinate.

După măcinare suspensiile de medicamente sunt diluate cu apă și emulsionate într-o fază hidrofobă precum uleiul vegetal în prezența unor emulgatori cu caracter hidrofob precum uleiul de ricin polietoxilat și alcoolii grași polietoxilați. Emulsionarea se realizează prin atomizare cu ajutorul unui agitator UltraTurax (IKA). Astfel peste amestecul de fază nepolară și emulgatorul hidrofob se adaugă treptat suspensia apoasă de medicamente sub agitare la o turație de 3000rpm. Raportul masic între faza nepolară și faza polară este de 9...19/1, iar concentrația de emulgatori față de amestecul total de 1...5%gr. Emulsia formată se menține la 8000 rpm timp de 30 min.

Emulsia indirectă formată este reemulsionată într-o fază apoasă care conține emulgatori cu caracter hidrofil de tip sorbitan monooleat polietoxilat (Tween 80) și alcoolii grași polietoxilați. Raportul masic între faza polară și emulsia inversă de medicamente este de 9...19/1, iar concentrația de emulgatori față de amestecul total de 1...5%gr. Stabilitatea în timp a emulsiei obținute se evaluează prin metoda transmisiei, respectiv difuziei luminii.

Pentru evaluare s-a utilizat un aparat TurbiscanLab cu software dedicat pentru înregistrarea și interpretarea datelor: Tlab Turbisoft Formulaction. Evaluarea stabilității suspensiilor preparate s-a realizat pe o durată de până la 30 zile, înregistrând până la 30 curbe pentru fiecare probă.

În cele ce urmează se dau în continuare două exemple de realizare a invenției în legătură cu figurile 1, 2, și 3, 4 care reprezintă:

- fig. 1. Distribuția mărimii particulelor de medicamente măcinate în prezența dipropilenglicol monometileterului;
- fig. 2. Profilurile de stabilitate ale emulsiei duble pe bază de ulei de ricin pe durata de 30 zile;
- fig. 3. Distribuția mărimii particulelor de medicamente măcinate în prezența propilenglicol monometileterului;
- fig. 4. Profilurile de stabilitate ale emulsiei duble pe baza de ulei de floarea soarelui pe durata de 30 zile, în două variante:

Exemplul 1. Procedeu de obținere a unei compoziții emulsionate pe bază de florfenicol și praziquantel cu proprietăți antibacteriene și antiparazitare pentru tratarea peștilor, conform invenției, este caracterizat prin aceea că se introduc în moara planetară cu bile 36,4 g florfenicol, 22,7 g praziquantel, 4,5 g acid sorbic și 36,4 g dipropilenglicol monometileter. Amestecul este măcinat la turația de 500 rpm cu 10 bile de oțel timp de 30 minute. Distribuția mărimii particulelor rezultate după măcinare, determinată cu un aparat Malvern-Zetasizer NanoZS, este prezentată în figura 1. Se cântăresc 30 g ulei de ricin (varianta 1), 8,5 g monooleat de glicerină, 0,1 g alcool gras C13 etoxilat cu 5EO și 10 g de ulei de ricin etoxilat (Leunapon-ERx) (varianta 1) și se introduc în vasul de emulsione. Se pornește agitatorul aparatului de emulsione UltraTurax (IKA) la turația 3000 rpm. Se dozează timp de 5 min. 4,4 g suspensie formată din 2,2 g produs rezultat la măcinare și 2,2 g apă. Se mărește turația agitatorului la 8000 rpm timp de 30 min. Emulsia formată este dozată pe durata de 15 minute în soluția apoasă formată din 380 g apă, 60 g monoacetină, 1 g alcool gras C13 etoxilat cu 15EO și 18 g Tween 80 la o turație a agitatorului de 3000 rpm. Se mărește apoi turația agitatorului la 8000 rpm pe o durată de 30 min. Stabilitatea în timp a emulsiei obținute determinată cu un aparat TurbiscanLab a fost ridicată pe durata de 30 zile (fig. 2).

Exemplul 2. Procedeu de obținere a unei compoziții emulsionate pe bază de florfenicol și praziquantel cu proprietăți antibacteriene și antiparazitare pentru tratarea peștilor, conform invenției, este caracterizat prin aceea că se introduc în moara planetară cu bile 36,4 g florfenicol, 22,7 g praziquantel, 4,5 g acid sorbic și 36,4 g propilenglicol monometileter. Amestecul este măcinat la turația de 500 rpm cu 10 bile de oțel timp de 30 minute. Distribuția mărimii particulelor rezultate după măcinare, determinată cu un aparat Malvern-Zetasizer NanoZS, este prezentată în figura 3. Se cântăresc 30 g ulei de floarea soarelui, 8,2 g amestec de acetine, 0,1 g alcool gras C13 etoxilat cu 5EO și 1,3 g de ulei de ricin etoxilat și se introduc în vasul de emulsione. Se pornește agitatorul aparatului de emulsione UltraTurax (IKA) la turația 3000

rpm. Se dozează timp de 5 min. 4,4 g de suspensie formată din 2,2 g produs rezultat la măcinare și 2,2 g apă. Se mărește turația agitatorului la 8000 rpm timp de 30 min. Emulsia formată este dozată pe durata de 15 minute în soluția apoasă formată din 400 g apă, 40 g monoacetină, 1 g alcool gras C13 etoxilat cu 15EO și 15 g Tween 80 la o turație a agitatorului de 3000 rpm. Se mărește apoi turația agitatorului la 8000 rpm pe o durată de 30 min. Stabilitatea în timp a emulsiei obținute determinată cu un aparat TurbiscanLab a fost ridicată pe durata de 30 zile (fig. 2).

REVENDICĂRILE

1. Procedeu de condiționare a florfenicolului și praziquantelui în vederea obținerii unei compoziții dispersabile în apă, cu proprietăți antibacteriene și antiparazitare pentru tratarea peștilor, **caracterizat prin aceea că**, se obține prin măcinare umedă urmată de emulsionare concomitentă a celor două medicamente într-o emulsie dublă (emulsie inversă dispersată în emulsie directă).

2. Procedeu aplicabil **revendicării 1, caracterizat prin aceea că**, măcinarea umedă se realizează într-o moară planetară de laborator cu bile la un raport masic produs solid/bile de 1/3, la turația de 500 rpm pe o durată de 30...300 minute, în prezența unui antioxidant la un raport masic medicamente/oxidant de 5...15/1.

3. Procedeu aplicabil **revendicării 1, caracterizat prin aceea că**, emulsia inversă conține ca fază continuă un ulei vegetal și esteri ai glicerinei, raportul masic dintre faza uleioasă și faza apoasă este de 9...19/1, iar concentrația emulgatorului hidrofob față de amestecul emulsionat de 0,5...5%.

4. Procedeu aplicabil **revendicării 1, caracterizat prin aceea că**, emulsia directă conține ca fază continuă o soluție apoasă de glicerină sau esteri ai acesteia cu acizi carboxilici inferiori, raportul masic dintre faza apoasă și faza uleioasă este de 9...19/1, iar concentrația emulgatorului hidrofil față de amestecul emulsionat de 0,5...5%.

DESENELE EXPLICATIVE

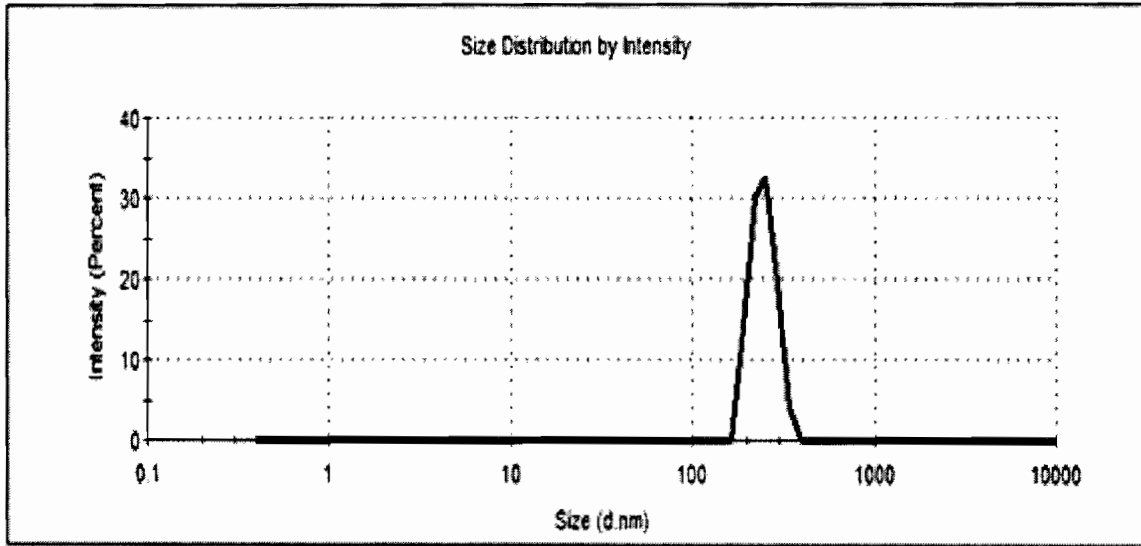


Fig.1.

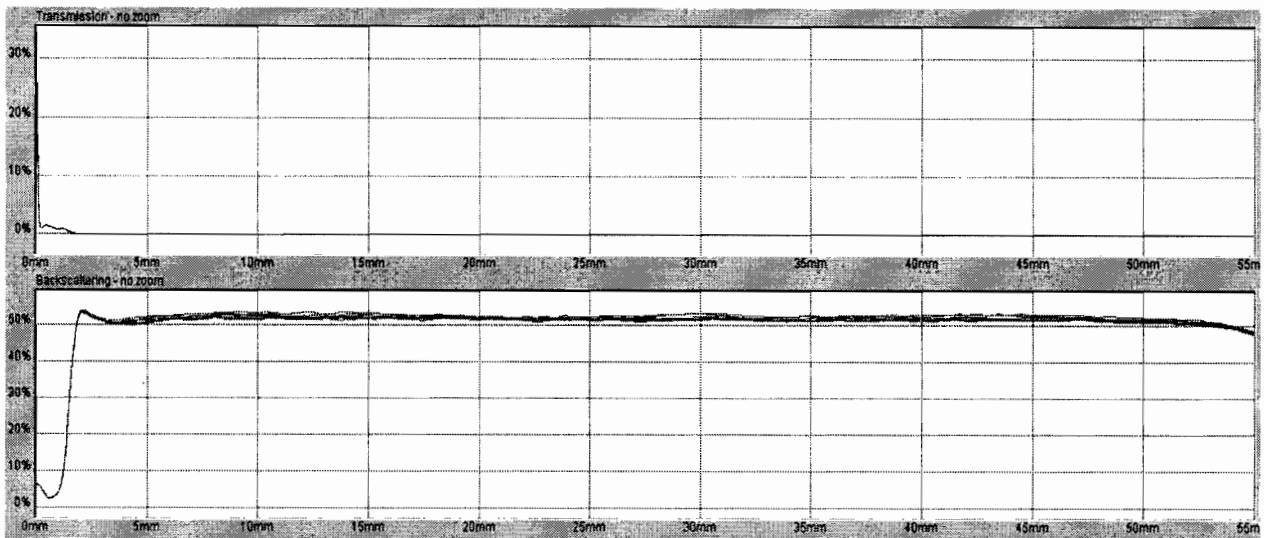


Fig. 2.

24

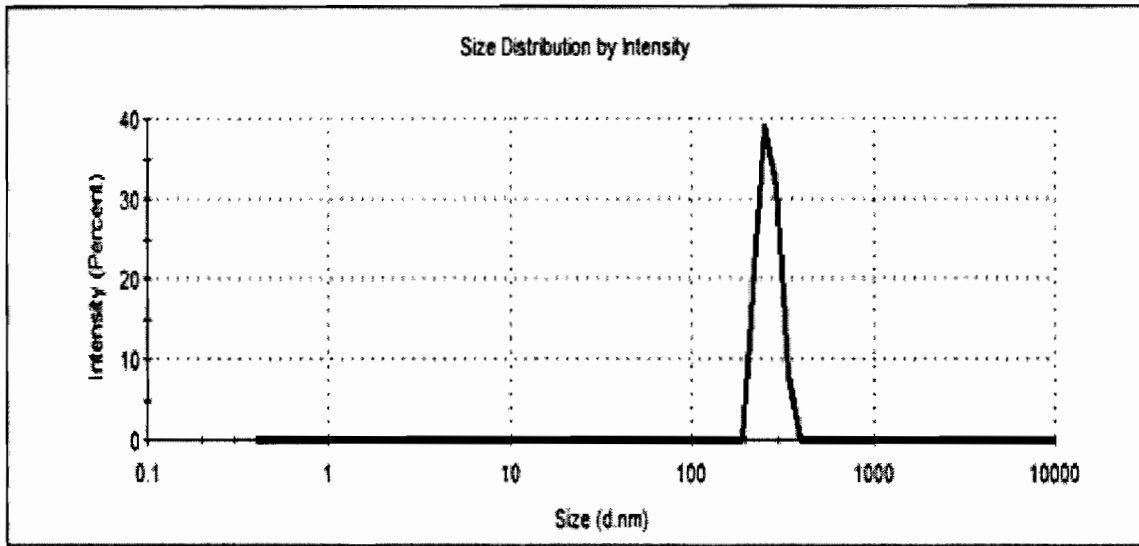


Fig.3.

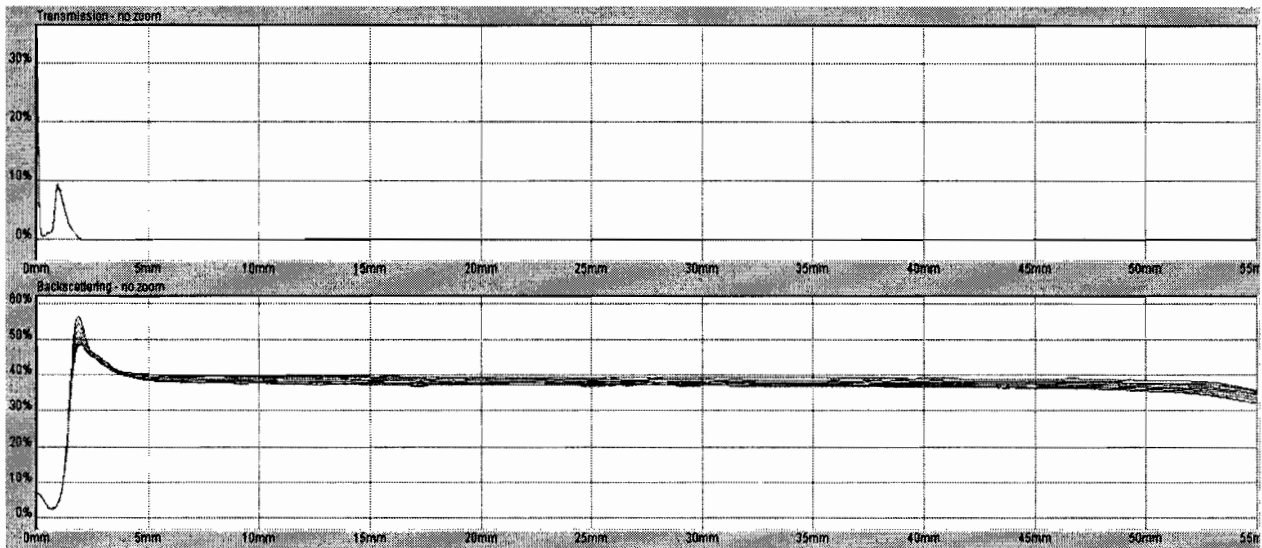


Fig. 4.