



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2020 00665

(22) Data de depozit: 23/10/2020

(41) Data publicării cererii:
30/03/2021 BOPI nr. 3/2021

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA,
STR. PIAȚA EFTIMIE MURGU NR.2,
TIMIȘOARA, TM, RO

(72) Inventatori:
• BORCAN FLORIN,
STR. INTRAREA CUCULUI NR.3, SC.A,
AP.6, TIMIȘOARA, TM, RO;
• DEHELEAN CRISTINA ADRIANA,
STR. CONSTANTIN STERE NR. 8, BL. 19,
AP. 13, ET. 4, TIMIȘOARA, TM, RO;
• SOICA CODRUȚA MARINELA,
STR.ARH.TEOFIL PĂRĂIAN NR.34,
TIMIȘOARA, TM, RO

(54) COMPOZIȚIE POLIURETANICĂ CU SOLUBILITATE
CRESCUTĂ UTILIZABILĂ CA TRANSPORTOR
TRANSCUTANAT PENTRU ACICLOVIR

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unei compoziții poliuretanică cu solubilitate crescută utilizată ca sistem de livrare pentru aciclovir. Procedeu, conform invenției, constă în reacția de poliadiție interfazală combinată cu o emulsionare spontană folosind o soluție apoasă de amestec de polietilenglicol, poli(etilen-oxid), mono-etilen glicol, 1,4-butandiol 1,6-hexandiol, eventual, agenți de tip 1,2-propanol 2-acetat sau glicerol 1,2-diacetat, pentru creșterea solubilității, o soluție organică precum și un emulsionant uzual, într-un micro-

reactor discontinuu la o temperatură de 30°C, cu omogenizarea suspen-siei finale timp de 6 h la 300 rpm, rezultând o compoziție de hidrogel stabilizată cu nivel de iritabilitate cutanată redusă, lipsită de toxicitate, stabilă termic în intervalul 20...280°C, cu structuri poliuretanică având dimensiuni de 144...229 nm și solubilitate crescută în apă care facilitează transferul transmembranal al medicamentului antiviral aciclovir.

Revendicări: 3



24

DESCRIEREA INVENȚIEI

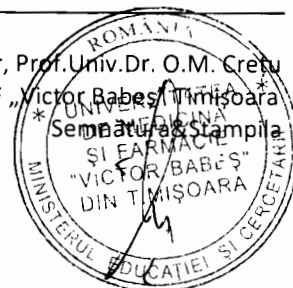
Titlul invenției: COMPOZIȚIE POLIURETANICĂ CU SOLUBILITATE CRESCUTĂ, UTILIZABILĂ CA TRANSPORTOR TRANSCUTANAT PENTRU ACICLOVIR

Invenția se referă la un produs de tip formulare farmaceutică, cu administrare transcutanată, fiind utilizat ca sistem de livrare pentru aciclovir.

Se cunoaște faptul că, încă de la finalul secolului trecut, industria farmaceutică a cunoscut o creștere exponențială în utilizarea de carrieri transmembranari, care facilitează transportul controlat și / sau țintit de substanțe biologice active către receptori. Dezvoltarea amplă a nanotehnologiilor și a aplicațiilor lor biomedicale au condus la descoperirea de nanocapsule, nanostructuri, nanofibre anorganice, organice sau polimerice care joacă mai multe roluri cheie în administrarea unui medicament: protecția substanței încapsulate (radiația UV, aciditatea tractului digestiv), modificarea proprietăților substanței active (solubilitatea și biodisponibilitatea) și asigurarea unei eliberări controlate și țintite a încărcăturii sale.

Aciclovirul sau 2-amino-1,9-dihidro-9-((2-hidroxi-1H-imidazol-5-ylideneamino)metil)-3H-purin-6-ona ($C_8H_{11}N_5O_3$) este o substanță medicamentoasă utilizată ca antiviral în infecțiile cu virusul herpes simplex, în varicelă și zona zoster. Efectele sale adverse includ: greața, diareea, cefaleea, vărsăturile, amețeli, somnolență, probleme renale (modificarea cantității de urină), modificări mentale / de dispoziție (agitație, confuzie, halucinații) și probleme de vorbire. Persoanele în vârstă pot fi mai sensibile la efectele secundare ale medicamentului, în special la problemele renale; în timpul sarcinii, medicamentul trebuie utilizat numai atunci când este clar necesar. Aciclovirul trece în laptele matern. Se cunoaște faptul că aciclovirul interacționează cu alte medicamente ce pot provoca probleme renale (antiinflamatoarele nesteroidiene precum ibuprofenul sau naproxenul). Având în vedere toate aceste considerente, administrarea transcutanată a aciclovirului este de cele mai multe ori cea mai preferată cale.

Plasturii bioadezivi pentru diferite mucoase au fost dezvoltați ca și carrieri cu eliberare lentă pentru câteva principii bioactive. EP2136781A1 și US20130303556A1 descriu produse bazate pe diferite polizaharide și / sau o proteină naturală bioadezivă de origine vegetală și cel puțin un polimer cu eliberare susținută. Dezavantajul evident al acestor



plasturi constă în faptul că ei aderă la mucoase pentru intervale scurte de timp (de câteva ore), fiind necesară utilizarea succesivă a mai multor bucăți până la tratarea afecțiunii.

Implanturile polimerice care pot juca rol de sistem de livrare subcutanat pentru opioide (**US20100303883A1**) pot include matrici polimerice de tip uretan termoplastice sau de tip etilen-acetat de vinil. În general, implanturile subcutanate implică tehnici invazive, care necesită intervenția unui personal calificat, provoacă disconfort pacienților și cresc riscul de infecție locală.

Carrierii ce conțin o fază cristalină lichidă, cu structură cubică, hexagonală, lamelară etc., conferă proprietăți biofarmaceutice adecvate conform **EP0975331A1**. Invenția respectivă se referă la o compoziție farmaceutică utilizabilă pentru administrarea unei substanțe active printr-o unghie, piele deteriorată sau nedeteriorată, respectiv mucoase, în compoziția ei regăsindu-se substanța activă și o a doua substanță ce, împreună cu mediul lichid, generează cristale lichide în care este inclus agentul activ. Dezavantajele compozițiilor pe bază de cristale lichide sunt legate de condițiile de păstrare a produselor finite, de instabilitatea sistemelor la anumite valori de pH și de faptul că substanța medicamentoasă încapsulată trebuie să prezinte o anumită solubilitate.

Sistemele de livrare de medicamente pe bază de matrici lipidice de tipul celui prezentat în **US20160354470A1** sunt produse biocompatibile și biodegradabile, care se pretează la administrarea unor substanțe biologice active ce necesită o eliberare prelungită. Revendicările invenției respective includ o matrice polimerică bazată pe două lipide dintre care prima cu un capăt terminal polar, iar a doua cu minim 14 atomi de carbon, ce poate include poliesteri de tip acid polilactic, poli-glicolic sau copolimerul poli-lactic-co-glicolic, iar agentul activ poate fi un antibiotic, antifungic, un anti-inflamator nesteroidian, un steroid, o substanță anti-cancerigenă etc. Structurile lipidice cu mulți atomi de carbon, respectiv poliesterii cu masă moleculară mare sunt cunoscuți ca și compuși macromoleculari cu solubilitate scăzută, respectiv prezintă o degradare rapidă în mediu apos ceea ce conduce la o eliberare rapidă a agentului încapsulat.

Avantajele utilizării poliuretanilor ca transportori de agenți terapeutici sunt legate de biocompatibilitatea lor și de degradarea lor la compuși lipsiți de toxicitate (**US8975331B2**), de ușurința cu care pot forma nano- sau micro-structuri cu dimensiuni ajustabile prin simpla modificare a cantității de extender de lanț utilizat în sinteză, respectiv de ușurința cu care

poate fi ajustată viteza de degradare în mediu apos ceea ce determină o viteză de eliberare controlată a substanței încapsulate (**RO128801**) prin modificarea raportului polieter / poliester utilizați ca fază apoasă în timpul sintezei.

Grefarea unor grupe funcționale polare crește solubilitatea în mediu apos a structurilor poliuretanică; cele mai folosite grupări funcționale polare sunt: hidroxil (-OH), carboxil (-COOH), amino (-NH₂) și fosfat (-PO₄). Prezența acestor grupe funcționale (care trebuie să aibă o pondere crescută în lanțurile macromoleculare ale produsului finit) este însă condiționată de afinitatea grupei -NCO față de compușii cu hidrogen activ (exact aceste grupări: hidroxil, carboxil și amino). Astfel, sunt interesant de utilizat și evaluat compuși chimici polifuncționali care au aceste grupări parțial protejate / mascate, astfel încât să se poată asigura legarea lor de lanțurile macromoleculare, iar ulterior să se poată pune în libertate grupele blocate / mascate (cel mai simplu prin hidroliza unor grupări de tip ester).

Problema tehnică a invenției constă în furnizarea unui produs utilizabil în transferul transmembranar al aciclovirului, care asigură o biodisponibilitate îmbunătățită, cu obținerea unor efecte rapide și locale. Această problemă tehnică s-a rezolvat prin sinteza unor structuri poliuretanică capabile să transfere aciclovir, structuri cu solubilitate crescută, care prezintă o toxicitate redusă prin utilizarea unor cantități mici de surfactant, în absența unor agenți auxiliari (catalizatori, inițiatori, promotori și inhibitori de creștere a lanțurilor macromoleculare).

Materiile prime ale sintezei includ două componente majore: o fază apoasă (amestec polietilenglicol cu $M \approx 200$, poli(etilen-oxid) cu $M = 100.000$, mono-etilen glicol, 1,4-butandiol și 1,6-hexandiol), respectiv o fază organică (lizin-diizocianat dizolvat în acetonă); reacția de poliadiție interfazală are loc în prezența Tween[®] 20 ca surfactant. Sinteza s-a realizat într-un microreactor confecționat din sticlă, cu capacitatea de 100 mL, echipat cu un agitator magnetic cu turație variabilă și sistem de reglare automată a temperaturii. Probele au fost caracterizate prin măsurători de pH, de mărime și stabilitate a particulelor (Zetasizer și DSC), microscopie electronică de baleiaj (SEM) și teste de iritabilitate cutanată, folosind sonde profesionale Courage-Khazaka pe baza protocoalelor de investigare descrise în brevetul de invenție **RO128801**.

Solubilitatea structurilor poliuretanică în apă, principalul parametru studiat, a fost evaluată folosind următoarea procedură: o probă de 0,1 mg produs a fost tratată cu apă

distilată, realizând diferite diluții (1:2, 1:3, 1:5, 1:10, 1:15); prezența oricărei suspensii sau precipitat a fost apoi analizată pentru a clasifica produsele obținute. Experimentul a fost realizat la $25,0 \pm 0,5$ °C și $1,0 \pm 0,1$ atm.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

1. Produsele obținute sunt caracterizate printr-un număr scăzut de precursori de sinteză și de absența unor agenți auxiliari, ceea ce micșorează costul de fabricație și toxicitatea;
2. Utilizarea microstructurilor poliuretanică obținute determină eliberarea treptată a aciclovirului;
3. Utilizarea microstructurilor poliuretanică obținute determină creșterea solubilității și biodisponibilității aciclovirului;
4. Produsele obținute prezintă un nivel de iritabilitate cutanată redusă, fiind considerate a fi lipsite de toxicitate;
5. Tehnica utilizată este nepoluantă și nu necesită un consum ridicat de energie.

Se dau în continuare trei exemple de realizare și de caracterizare a compoziției poliuretanică, utilizabilă ca transportor transcutanat pentru aciclovir.

Exemplul 1

Se prepară ca referință un hidrogel, în regim discontinuu, folosind 15 mL soluție apoasă (amestec de polietilenglicol, poli(etilen-oxid), mono-etilen glicol, 1,4-butandiol 1,6-hexandiol și apă distilată în raport gravimetric de 1: 1: 0,3: 0,2: 0,4: 20), 2 mL Tween[®] 20 ca emulsionant; respectiv 10 mL soluție organică cu concentrația de 10 %, obținută prin omogenizarea lizin-diizocianatului în acetonă la 40 °C; raportul volumetric între fluxurile de fluide (soluție apoasă : soluție organică) a fost de 1,5 : 1, în timp ce temperatura de reacție a fost de 30 °C, iar omogenizarea suspensiei finale a fost menținută timp de 6 ore la 300 rpm pentru a asigura definitivarea formării lanțurilor macromoleculare în absența unor agenți auxiliari (catalizatori și / sau inițiatori, promotori de creștere a lanțurilor macromoleculare). Produsul a fost spălat în mod repetat cu un amestec apă : acetonă (1 : 1 v/v), după care s-a uscat la temperatura de 50 °C pentru aprox. 12 ore (până la masă constantă). Produsul de

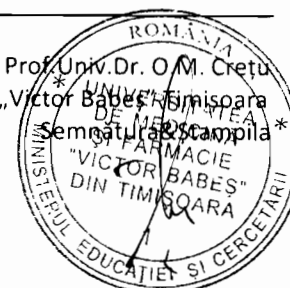
reacție cu un pH de 6,14 unități a fost supus unor analize fizico-structurale; prin microscopie electronică de baleiaj (SEM) au fost identificate structuri cu forme neregulate alternate cu agregate rezultate prin interacțiuni specifice suspensiilor coloidale. Comportamentul termic al produsului, evaluat prin calorimetrie diferențială (DSC), a indicat o stabilitate deosebită, nefiind observate procese endo- și exo-terme în intervalul de temperatură analizat (20-280 °C). O probă a fost supusă analizelor cu aparatul Zetasizer al Cordouan Technol. (Franța) obținându-se următoarele valori: dimensiunea medie a particulelor (156 ± 12 nm, adică în jurul valorii de 0,15 microni), indice de polidispersie (PDI= 0,2), iar potențialul Zeta ($37,9 \pm 1,6$ mV) indică o bună stabilitate împotriva tendinței de aglomerare a suspensiei. Produsul a fost stabilizat prin suspendare folosind o soluție apoasă 3,0 % Walocel C (carboxi-metil-celuloză sodică), rezultând un preparat cu o bună aderență la diferite mucoase. Efecte secundare, cum ar fi iritabilitatea cutanată a preparatului final, au fost evaluate prin tehnici ne-invazive moderne folosind sonde profesionale de testare dezvoltate de Courage-Khazaka (Germania) pe voluntari umani. Astfel, măsurătorile de pierdere de apă transdermică (TEWA), nivel de hidratare a stratului cornos (corneometrie) și eritem (mexametrie) au indicat faptul că preparatul final este sigur pentru administrare cutanată.

Exemplul 2

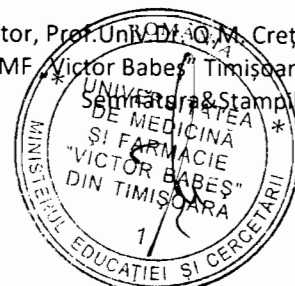
Se prepară un hidrogel, în condițiile din exemplul 1 de realizare a invenției, cu deosebirea că în acest caz soluția apoasă include 0,2 g 1,2 propandiol, 2-acetat ($C_5H_{10}O_3$) pe lângă amestecul de polietilenglicol, poli(etilen-oxid), mono-etilen glicol, 1,4-butandiol 1,6-hexandiol și apă distilată. Produsul obținut, cu un pH de 6,23 unități, stabil termic în intervalul 20-280 °C, prezintă o solubilitate în apă mai mare de 1,5 ori, o dimensiunea medie a particulelor (205 ± 17 nm), indice de polidispersie (PDI= 0,3), iar potențialul Zeta ($34,1 \pm 2,3$ mV). Produsul stabilizat cu soluție 3,0 % Walocel C nu a prezentat semne de iritabilitate în evaluările cutanate.

Exemplul 3

Se prepară un hidrogel, în condițiile din exemplul 1 de realizare a invenției, cu deosebirea că în această caz soluția apoasă include 0,2 g glicerol 1,2-diacetat ($C_7H_{12}O_5$) pe lângă amestecul de polietilenglicol, poli(etilen-oxid), mono-etilen glicol, 1,4-butandiol 1,6-



hexandiol și apă distilată. Produsul obținut, cu un pH de 6,08 unități, stabil termic în intervalul 20-280 °C, prezintă o solubilitate în apă mai mare de 2 ori, o dimensiunea medie a particulelor (218 ± 11 nm), indice de polidispersie (PDI= 0,3), iar potențialul Zeta ($35,4 \pm 1,9$ mV). Produsul stabilizat cu soluție 3,0 % Walocel C nu a prezentat semne de iritabilitate în evaluările cutanate.



REVENDICĂRILE

Titlul invenției: COMPOZIȚIE POLIURETANICĂ CU SOLUBILITATE CRESCUTĂ, UTILIZABILĂ CA TRANSPORTOR TRANSCUTANAT PENTRU ACICLOVIR

1. Compoziție poliuretanică, biocompatibilă și biodegradabilă, cu utilizare în transferul transcutanat al aciclovirului, pe bază de structuri cu dimensiunea de 144... 168 nm, realizată printr-un proces mixt constând într-o reacție de poliadiție interfazală combinată cu o emulsionare puternică, perfectat într-un microreactor discontinuu la o temperatură de 30 °C, iar omogenizarea suspensiei finale a fost menținută timp de 6 ore la 300 rpm.

2. Compoziție poliuretanică, biocompatibilă și biodegradabilă, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** structurile sale au dimensiunea de 188... 222 nm și au fost sintetizate folosind 1,2 propandiol, 2-acetat, agent care a condus la creșterea solubilității lor de 1,5 ori față de proba de referință.

3. Compoziție poliuretanică, biocompatibilă și biodegradabilă, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** structurile sale au dimensiunea de 207... 229 nm și au fost sintetizate folosind glicerol 1,2-diacetat, agent care a condus la creșterea solubilității lor de 2 ori față de proba de referință.

