



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2020 00665**

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/06/2023** BOPI nr. **6/2023**

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

(73) Titular:
• **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 CODRUȚĂ MARINELA,
STR. ARH. TEOFIL PĂRĂIAN NR.34,
TIMIȘOARA, TM, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 128801 B1; US 2016/0354470 A1

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI TRANSPORTOR
TRANSDERMIC AL ACICLOVIRULUI**

Examinator: **biochimist EREMIA LAURA**



Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de acordare a acesteia

RO 134816 B1

1 Inventția se referă la un procedeu de obținere a unui transportor cu administrare transcutanată, fiind utilizat ca sistem de livrare pentru aciclovir.

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

11 Aciclovirul sau 2-amino-1,9-dihidro-9-((2-hidroxi)metil)-3H-purin-6-ona ($C_8H_{11}N_5O_3$) este o substanță medicamentoasă utilizată ca antiviral în infecțiile cu virusul
13 herpes simplex, în varicelă și zona zoster. Efectele sale adverse includ: greața, diareea, cefaleea, vărsăturile, amețeli, somnolență, probleme renale (modificarea cantității de urină),
15 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
17 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 interacțio-
19 nează cu alte medicamente ce pot provoca probleme renale (antiinflamatoarele nesteroidiene precum ibuprofenul sau naproxenul). Având în vedere toate aceste considerente,
21 administrarea transcutanată a aciclovirului este de cele mai multe ori cea mai preferată cale.

23 Plasturii bioadezivi pentru diferite mucoase au fost dezvoltați ca și carrieri cu eliberare lentă pentru câteva principii bioactive. **EP 2136781 A1** și **US 20130303556 A1** descriu
25 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
27 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.

29 Implanturile polimerice care pot juca rol de sistem de livrare subcutanat pentru opioide (**US 20100303883 A1**) pot include matrici polimerice de tip uretan termoplastic sau
31 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.

33 Purtătorii ce conțin o fază cristalină lichidă, cu structură cubică, hexagonală, lamelară etc, conferă proprietăți biofarmaceutice adecvate conform **EP 0975331 A1**. Inventția
35 respectivă se referă la o compoziție farmaceutică utilizabilă pentru administrarea unei substanțe active printr-o unghie, piele deteriorată sau nedeteriorată, respectiv mucoase, în
37 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
39 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
41 încapsulată trebuie să prezinte o anumită solubilitate.

43 Sistemele de livrare de medicamente pe bază de matrici lipidice de tipul celui prezentat în **US 20160354470 A1** sunt produse biocompatibile și biodegradabile, care se
45 pretează la administrarea unor substanțe biologic active ce necesită o eliberare prelungită. Revendicările invenției respective includ o matrice polimerică bazată pe două lipide dintre
47 care prima cu un capăt terminal polar, iar a doua cu minimum 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

RO 134816 B1

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. 1
3

Avantajele utilizării poliuretanilor ca transportori de agenți terapeutici sunt legate de biocompatibilitatea lor și de degradarea lor la compuși lipsiți de toxicitate (**US 8975331 B2**), 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 (**RO 128801**) prin modificarea raportului polieter/poliester utilizați ca fază apoasă în timpul sintezei. 5
7
9
11

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). 13
15
17
19

Problema pe care o rezolvă invenția constă în prezentarea unui procedeu de obținere a unui transportator transdemic al aciclovirului, un produs de tip formulare farmaceutică, cu administrare transcutanată, utilizat ca sistem de livrare pentru aciclovir. 21
23

Procedeu de obținere a unui transportor transdemic al aciclovirului 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-butanediol 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 microreactor discontinuu la o temperatură de 30°C, cu omogenizarea suspensiei 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 transmembranar al medicamentului antiviral. 25
27
29
31
33

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

- 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; 35
37

- utilizarea microstructurilor poliuretanică obținute determină eliberarea treptată a aciclovirului; 39

- utilizarea microstructurilor poliuretanică obținute determină creșterea solubilității și biodisponibilității aciclovirului; 41

- produsele obținute prezintă un nivel de iritabilitate cutanată redusă, fiind considerate a fi lipsite de toxicitate; 43

- tehnica utilizată este nepoluantă și nu necesită un consum ridicat de energie.

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 45
47

RO 134816 B1

1 o toxicitate redusă prin utilizarea unor cantități mici de surfactant, în absența unor agenți
auxiliari (catalizatori, inițiatori, promotori și inhibitori de creștere a lanțurilor macromole-
3 culare).

Materiile prime ale sintezei includ două componente majore: o fază apoasă (amestec
5 polietilenglicol cu $M \approx 200$, poli(etilen-oxid) cu $M = 100000$, mono-etilen glicol, 1,4-butandiol
și 1,6-hexandiol), respectiv o fază organică (lizin-diizocianat dizolvat în acetonă); reacția de
7 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
9 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),
11 microscopie electronică de baleiaj (SEM) și teste de iritabilitate cutanată, folosind sonde
profesionale Courage-Khazaka pe baza protocoalelor de investigare descrise în brevetul de
13 invenție **RO 128801**.

Solubilitatea structurilor poliuretanică în apă, principalul parametru studiat, a fost
15 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
17 precipitat a fost apoi analizată pentru a clasifica produsele obținute. Experimentul a fost
realizat la $25,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ și $1,0 \pm 0,1$ atm.

19 Se dau în continuare trei exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1

21 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-
23 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
25 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
27 fost de 30°C , iar omogenizarea suspensiei finale a fost menținută timp de 6 h la 300 rpm
pentru a asigura definitivarea formării lanțurilor macromoleculare în absența unor agenți
29 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
31 uscat la temperatura de 50°C pentru aproximativ 12 h (până la masă constantă). Produsul
de reacție cu un pH de 6,14 unități a fost supus unor analize fizico-structurale; prin
33 microscopie electronică de baleiaj (SEM) au fost identificate structuri cu forme neregulate
alternate cu agregate rezultate prin interacțiuni specifice suspensiilor coloidale.
35 Comportamentul termic al produsului, evaluat prin calorimetrie diferențială (DSC), a indicat
o stabilitate deosebită, nefiind observate procese endo- și exo-terme în intervalul de
37 temperatură analizat ($20-280^\circ\text{C}$). O probă a fost supusă analizelor cu aparatul Zetasizer al
Cordouan Technol. (Franța) obținându-se următoarele valori: dimensiunea medie a
39 particulelor (156 ± 12 nm, adică în jurul valorii de 0,15 micrometri), indice de polidispersie (PD1
= 0,2), iar potențialul Zeta ($37,9 \pm 1,6$ mV) indică o bună stabilitate împotriva tendinței de
41 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
43 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
45 dezvoltate de Courage-Khazaka (Germania) pe voluntari umani. Astfel, măsurătorile de
pierdere de apă transdermică (TEWA), nivel de hidratare a stratului cornos (corneometrie)
47 și eritem (mexametrie) au indicat faptul că preparatul final este sigur pentru administrare
cutanată.

RO 134816 B1

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.

1

Revendicare

3

1. Procedeu de obținere a unui transportor transdemic al aciclovirului, **caracterizat prin aceea că**, 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 microreactor discontinuu la o temperatură de 30°C, cu omogenizarea suspensiei 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 transmembranar al medicamentului antiviral.

11

13

2. Transportor transdemic al aciclovirului obținut prin procedeul de obținere definit în revendicarea 1.

