



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2021 00581

(22) Data de depozit: 27/09/2021

(41) Data publicării cererii:
29/04/2022 BOPI nr. 4/2022

(71) Solicitant:

- UNIVERSITATEA OVIDIUS DIN CONSTANȚA, BULEVARDUL MAMAIA, NR.124, CONSTANȚA, CT, RO;
- INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE DEZVOLTARE MARINĂ GRIGORE ANTIPA CONSTANȚA, BD. MAMAIA NR. 300, CONSTANȚA, CT, RO;
- UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN BUCUREȘTI, SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.313, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU ȘTIINȚE BIOLOGICE, SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.296, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- INSTITUTUL DE CHIMIE FIZICĂ "ILIE MURGULESCU", SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR. 202, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- STAȚIUNEA DE CERCETARE DEZVOLTARE PENTRU VITICULTURĂ ȘI VINIFICAȚIE MURFATLAR, CALEA BUCUREȘTI NR.2, MURFATLAR, CT, RO

(72) Inventatori:

- NEGREANU-PĂRJOL TICUȚA, STR.SUCEAVA NR.12, BL.V 4, SC.C, ET.1, AP.48, CONSTANȚA, CT, RO;
- NEGREANU-PIRJOL BOGDAN ȘTEFAN, STR.SUCEAVA NR.12, BL.V 4, SC.C, ET.1, AP.48, CONSTANȚA, CT, RO;
- RONCEA FLORENTINA NICOLETA, STR.CPT.DOBRIȚĂ EUGENIU NR.4, BL.R 1, SC.C, AP.42, CONSTANȚA, CT, RO;

- BERGER DANIELA-CRISTINA, STR. SEBASTIAN MIHAIL NR. 110, BL. V86, SC. 1, PARTER, AP. 4, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
- MOLDOVAN LUCIA, BD. CONSTRUCTORILOR NR. 24, BL. 19, SC. A, ET. 2, AP. 13, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- ROȘIORU DANIELA-MARIANA, STR.TULCEA, NR.7F, BL.S4, SC.D, ET.4, AP.80, CONSTANȚA, CT, RO;
- MITRAN RAUL-AUGUSTIN, ALEEA CUMINȚENIA PĂMÂNTULUI NR.4A, ET.1, AP.8, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- RANCA AURORA MARIA, STR.NICOLAE GRIGORESCU NR.15, CONSTANȚA, CT, RO;
- LEPĂDATU ANCA- CRISTINA, BD.MAMAIA, NR.48, CONSTANȚA, CT, RO;
- MATEI CRISTIAN, STR. SEBASTIAN MIHAIL NR. 110, BL. V86, SC. 1, PARTER, AP.4, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
- BRATU MIHAELA MIRELA, STR.NUCILOR, NR.18, COMUNA CUMPĂNA, CT, RO;
- STANCIUC ANA-MARIA, STR.NIȚU VASILE NR.66, BL.25, SC.2, AP.52, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;
- ARTEM VICTORIA, STR.VIILOR NR.55, MURFATLAR, CT, RO;
- COROIU VIORICA, STR.DEALUL ȚUGULEA NR.46-50, BL.12, SC.B, AP.50, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- VASILE MONICA, STR.REVOLUȚIEI DIN 22 DECEMBRIE 1989, NR.18, BL.L9, SC.A, AP.7, CONSTANȚA, CT, RO

(54) **PREPARATE FARMACEUTICE DE TIP TROCHIȘTI MUCOADEZIVI CU APLICAȚII ÎN AFECȚIUNI BUCOFARINGIENE ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor preparate farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi cu aplicații în afecțiuni bucofaringiene. Procedeu, conform invenției, constă în prepararea unui amestec de excipienți uzuali sub formă de pulbere, în care se dispersează 0,5...1% extract hidroalcoolic din alge verzi din specia *Cladophora vagabunda*, 0,25...1% extract hidroalcoolic din tescovină din struguri și 0,05...0,15% uleiuri volatile din plante aromatice de tip scorțișoară, cimbru și turmeric, urmat de dispersarea unui amestec de 0,15...0,5% gelatină acidă extrasă din specia de moluște marine *Rapana venosa* sau gelatină de uz

farmaceutic de origine animală, sorbitol, glicerină și apă distilată, cu malaxare până la o masă densă elastică având consistența necesară pentru formarea unor preparate de tip trochiști cu aspect de discuri, având caracteristici organoleptice și de comportament adecvate pentru utilizare ca adjuvanți dezinfectanți în terapia unor afecțiuni ale mucoaselor oro-faringiene de natură infecțioasă cu etiologie stafilococică.

Revendicări: 3
Figuri: 1

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).



PREPARATE FARMACEUTICE DE TIP TROCHIȘTI MUCOADEZIVI CU APLICAȚII ÎN AFECȚIUNI BUCOFARINGIENE ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA

DESCRIEREA INVENȚIEI

Invenția de față, se referă la preparate farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi, pe bază de gelatină farmaceutică de origine animală și respectiv gelatină acidă obținută din specia de moluște marine *Rapana venosa*, asociate cu extracte hidroalcoolice din alge marine verzi, extracte hidroalcoolice din subproduse rezultate în urma proceselor de vinificație - tescovina din struguri, uleiuri volatile și procedeu de obținere al acestora. Preparatele farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi sunt alcătuite dintr-un amestec de substanțe naturale antiseptice, anestezice și antiinflamatoare, cu acțiune asupra mucoasei bucofaringiene, sunt destinate domeniului sănătății umane, putând fi utilizate atât ca adjuvante în tratamentul afecțiunilor mucoaselor orofaringiene, cât și pentru igiena oro-dentară.

Preparatele farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi cu activitate antimicrobiană, antioxidantă propuse în cadrul invenției, exercită activitățile menționate printr-un efect sinergic, concomitent cu creșterea eficacității terapeutice, acțiunea acestora fiind completată de prezența în compoziția propusă a uleiurilor volatile extrase din plante aromatice.

Trochiștii reprezintă forme farmaceutice utilizate pentru tratarea unor afecțiuni ale țesuturilor din cavitatea bucofaringiană. Un trochist este compus, în general, dintr-un vehicul inert, purtător al unui agent terapeutic intercalat în acest vehicul purtător plasat în cavitatea bucală, care se va dizolva lent eliberând agentul terapeutic, astfel încât să poată intra în contact cu țesuturile cavității bucale și cele ale orofaringelui. Aceste forme farmaceutice sunt utilizate în mod obișnuit pentru a trata afecțiuni ale cavității bucale și faringiene, placa dentară, halitoza, etc.

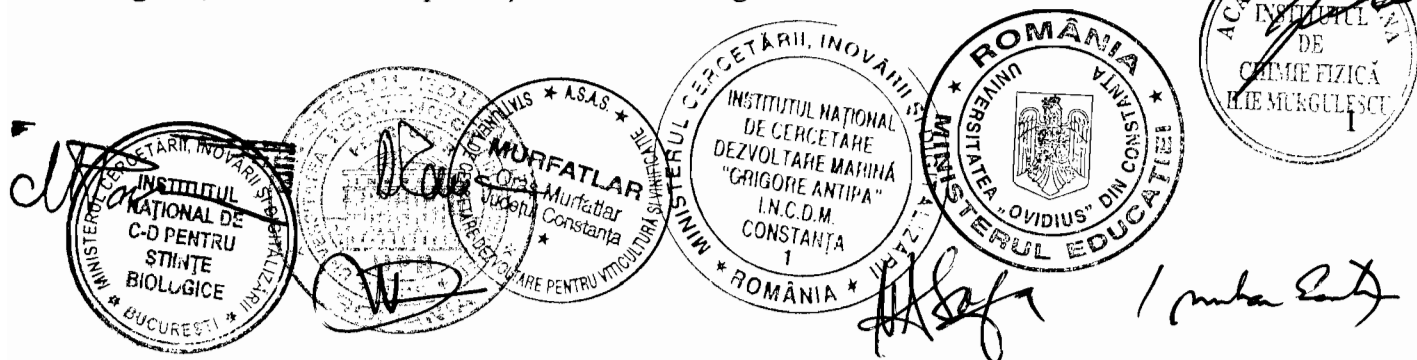
Se cunosc diferite brevete de invenție cu trochiști bucofaringieni, de exemplu, **Brevetul EP 1056442B1**, ce descrie un medicament cu aplicare topică sub formă de trochist sau pudră pentru tratamentul ulcerelor aftoase la nivelul mucoasei bucale și care conține unul sau mai multe antibiotice selectate dintre care penicilina, oxitetraciclina, aminoglicozide, cefalosporine și un compus metalic polivalent (o sare de magneziu sau zinc).

În brevetul **CA 2916864 A1**, este descrisă o compoziție cu activitate antimicrobiană pentru cavitatea orală, utilă în tratamentul bolilor periodontale, eliminarea plăcii dentare, etc. Compoziția conține polipeptidul natural - nisina și compuși extrași din plante din familia *Rosaceae*, genul *Prunus*, sub formă de sucuri, extracte și soluții de distilare sau amestecuri ale acestora care în final sunt condiționate ca apă de gură, spray, pudră sau geluri.

Brevetul **US 10143712 B2**, prezintă un agent profilactic și terapeutic utilizat pentru boli ale cavității orale, cari dentare sau boli periodontale, care conține specii de lactobacili în diferite concentrații, funcție de forma de condiționare solidă sau lichidă.

Brevetul european nr. **0432956 A1**, descrie forme farmaceutice sub formă de trochiști utilizați pentru tratarea bolilor care afectează țesuturile cavității orale și ale gâtului. Preparatul conține gelatină tratată cu alcool polihidric, un agent de dispersare și lubrifianți farmaceutici. Structura acestui trochist permite dizolvarea produsului farmaceutic când este introdus în interiorul cavității bucale și eliberarea agentului medicamentos în zona afectată.

Toate aceste brevete, însă, folosesc în compoziția trochiștilor fie antibiotice, fie alcoolii, care pot avea efecte secundare sau acțiuni nedorite asupra microbiomului cavității bucale sau asupra mucoaselor orofaringiene, fiind limitate la pacienți de anumite categorii de vârstă.



În ceea ce privește subprodusele obținute în urma procesului de vinificație a strugurilor, se cunosc foarte puține brevete de invenție, referitor la trochiștii bucofaringieni ce au în compoziție subprodusul tescovină. De exemplu, Brevetul US 0247670A1, prezintă o compoziție solidă sub formă buvabilă, preparată dintr-un produs de fermentație al semințelor de struguri roșii și care conține compuși antioxidanți de tipul resveratrolului, catechinei, quercetinei, etc. cu activitate antiinflamatoare și de scădere a nivelului glicemiei.

În patentul US 20150259315, este prezentată o compoziție ce conține tescovină sub formă de extract din semințe de struguri albi, ce poate fi formulată în suplimente alimentare sau compoziții farmaceutice, inclusiv capsule, tablete, pulberi, soluții, geluri, suspensii, creme, geluri și altele asemenea, utilă, printre altele, pentru modularea stresului oxidativ, a inflamației și a afectării sensibilității la insulină la persoane care suferă de sindrom metabolic. Acest subprodus, obținut în urma procesului de vinificație, este folosit mai mult pentru obținerea acidului tartric în brevetul spaniol ES46602A1, sau brevetul ucrainian UA124098U, acid galic în brevetul ucrainian UA124097U, coloranți, așa cum observăm în brevetul moldovenesc MD3034C2, brevetul canadian CA1182323A, englezesc GB2118566A sau american US4500556A.

Organismele marine vegetale utilizate în compoziția trochiștilor sunt reprezentate de macroalge marine care constituie un grup de organisme vegetale cu metaboliți bioactivi specifici, incluzând fenoli bromurați, compuși heterociclici cu oxigen, steroli, terpenoizi, polizaharide [Aguilera-Morales M., Casas-Valdez M., Carrillo-Domínguez S., González-Acosta B., Pérez-Gil F., "Chemical composition and microbiological assays of marine algae *Enteromorpha* spp. as a potential food source", *Journal of Food Composition and Analysis*, 2005], [Negreanu-Pîrjol B., Negreanu-Pîrjol T., Paraschiv G., Bratu M., Sîrbu R., Roncea F., Meghea A., „Physical-chemical characterization of some green and red macrophyte algae from Romanian Black Sea littoral”, *Scientific Study & Research-Chemistry & Chemical Engineering*, 2011].

Prin conținutul important de compuși bioactivi, macroalgele verzi reprezintă bioresurse importante ale Mării Negre ce pot fi complex valorificate pentru obținerea de produse cu înaltă valoare economică și pentru creșterea calității vieții, utilizarea acestor bioresurse fiind o alternativă valoroasă, deoarece se regăsesc în cantități apreciabile în Marea Neagră, iar valorificarea lor superioară ca surse potențiale de compuși bioactivi, are impact pozitiv atât asupra calității mediului cât și a echilibrului ecosistemelor naturale [Negreanu-Pîrjol B., Negreanu-Pîrjol T., Năstac M., Resteanu A., Sîrbu R., Rima G., „The Marine Biomass from Black Sea Coast, Composition and Characteristics, as an unconventional resource”, *AAPG European Region Annual Conference*, 2009].

Algele brune și cele roșii produc polizaharidele cu cea mai largă aplicabilitate, caragenan, agar, agaroză, furcellaran (agar danez) – algele roșii și acid alginic – algele brune.

Organismele marine de origine animală sunt reprezentate de speciile de organisme nevertebrate mediolitorale din care face parte și specia de gasteropode *Rapana venosa*. Structura chimică a cochiliei acestei moluște, este o formă de carbonat de calciu asociată cu o materie numită conchiolină considerată având o structură proteinică apropiată și proprietăți ca și cheratina. Carbonatul de calciu, asociat cu urme slabe de carbonat de magneziu și fosfat de calciu, se prezintă sub formele alotropice calcit și aragonit, după cum sunt elementele cristaline [Gomoiu M.T., Skolka M., "Specii invazive cu impact major asupra ecosistemului Mării Negre", *Ovidius University Press*, 2004].

Gasteropodele sunt organisme marine considerate resurse importante de substanțe biologice active cu numeroase aplicații în domeniul medical, farmaceutic și alimentar. Mulți dintre compușii cu activitate biologică și cu valoare terapeutică se pot obține din specia *Rapana venosa*, precum acizii polinesaturați Omega 3 și Omega 6 și vitaminele liposolubile. Acizii grași polinesaturați de tipul acidului eicosapentanoic, docosahexanoic și arahidonic sunt recunoscuți pentru efectele benefice pe care le au asupra sănătății organismului uman, în mod special în prevenirea afecțiunilor cardiovasculare și atenuarea proceselor inflamatorii. Acești compuși cresc rezistența organismului la infecții și inhibă



funcția trombocitelor, împiedicând tromboza. De asemenea lipidele extrase, colagenul, gelatina și hidrolizatele de gelatină au un potențial deosebit pentru a fi folosite drept compuși bioactivi în diverse preparate farmaceutice [Kijjoo A., Sawangwong P., *Drugs and cosmetics from the sea, Marine Drugs*, 2004], [Sirbu R., Zaharia T., Negreanu-Pirjol Bogdan, Negreanu-Pirjol T., Leca M., Cadar E., Mocanu L., Jurja S., "Clean bio-technologies for obtaining new pharmaceutical formulations based on collagen gels and marine algae extracts for medical applications, 2010].

Este cunoscut faptul că gelatina este un amestec de proteine obținut prin hidroliza acidă sau alcalină a colagenului, fiind reprezentată de gelatină de tip A (produsă prin hidroliza acidă a colagenului extras din pielea de porc) și de tip B (obținută prin tratamentul alcalin al colagenului din oase sau pielea de bovină). Tipul A de gelatină, prezintă o vâscozitate mai mică și capacitate gelformatoare mai bună decât gelatina de tip B, deși capacitățile lor de gelifiere sunt egale. Gelatina se caracterizează prin biocompatibilitate, biodegradabilitate, non-imunogenitate și este disponibilă din abundență în natură, ușor de procesat în diverse forme și forme, ieftină, fiind folosită pe scară largă ca biomaterial în ingineria medicală, dar și în industria medicamentelor [A. Gaspar-Pintiliescu, L.M. Stefan, E.D. Anton, D. Berger, C. Matei, T. Negreanu-Pirjol, L. Moldovan "Physicochemical and Biological Properties of Gelatin Extracted from Marine Snail *Rapana venosa*", *Marine Drugs*, (MDPI), 2019].

Este cunoscut faptul că există multe invenții cu privire la extragerea colagenului și gelatinei din piei de animale și pești [U.S. Pat. 4.295.894, U.S. Pat. 5.698.228, U.S. Pat. 5.162.506, U.S. Pat. 5.420.248, JP 4037679, JP 9278639, JP 2-291814, PL 312122, RU 2139937], însă procedeele de extracție implică o gamă largă de procese chimice și mecanice sau combinații ale acestora incluzând spălări chimice, extracții cu acizi sau baze tari, filtrare excesivă și etape de decantare.

Se cunoaște de asemenea, utilizarea unor hidrolizate de gelatină [US Patent 9751929] în scopul creșterii masei articulare cartilaginose la mamifere.

În brevetul german nr. 10442130/2015, este precizată folosirea gelatinei ca matrice aplicată unui material fibros în scopul obținerii unor fibre composite.

De asemenea, brevetul de invenție german nr. 10364283/2019, folosește hidrolizatul de colagen obținut prin hidroliza enzimatică a gelatinei osoase de tip B, ca ingredient activ pentru menținerea și/sau îmbunătățirea sănătății oaselor, în special pentru prevenirea și / sau tratarea osteoporozei.

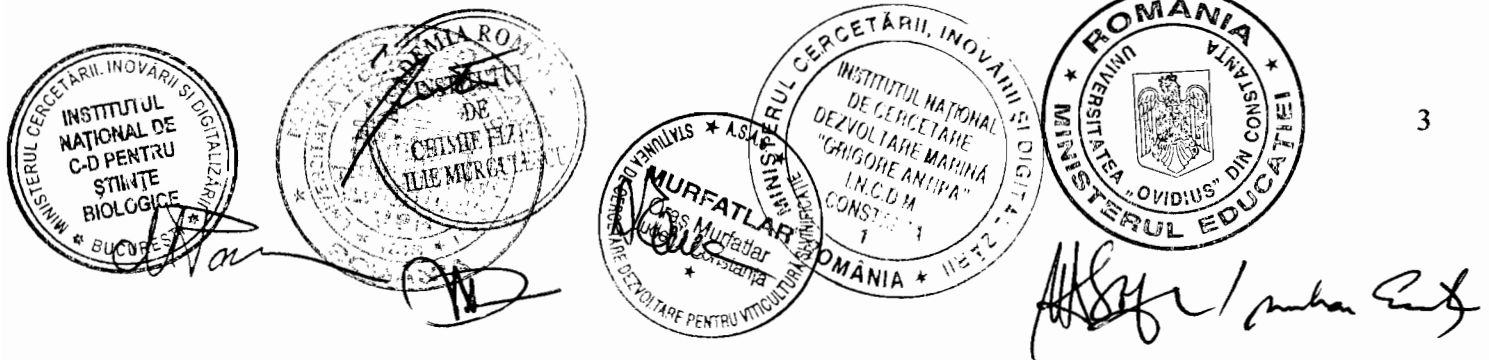
În prezent se produc și se comercializează un număr foarte scăzut de preparate farmaceutice de tip trochiști, pe bază de tinctură de propolis și benzoe, cunoscute ca bomboane medicinale sau "cofeturi", vechea denumire a acestora menționată în prima Farmacopee Română.

Problema tehnică pe care o rezolva invenția și dezavantaje pe care le înlătură invenția

Preparatele farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi, cu activitate antimicrobiană, antioxidantă și antiinflamatoare propuse în cadrul brevetului exercită aceste activități printr-un efect sinergic, datorită compoziției, materiilor prime și excipienților folosiți, concomitent cu creșterea eficacității terapeutice.

Invenția rezolvă următoarele probleme biofarmaceutice și anume:

- creșterea contactului preparatului cu mucoasele bucofaringiene, respectiv prelungirea acțiunii terapeutice, precum și posibilitatea folosirii de noi compuși neutilizați în terapeutică în asociere, activi *in vitro* la concentrații mai mici, reprezentați de extracte din specii de organisme marine vegetale și animale și extracte de tescovină din struguri;
- eliminarea reacțiilor adverse și minimizarea efectelor secundare (gingivite, alterarea gustului, diferite alergii);
- evitarea contaminării produsului în procesul de sinteză – pentru păstrarea activității biologice nealterate.



Procedeul de obținere al preparatelor farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi, conform invenției, prezintă următoarele **avantaje**:

- formularea de trochiști folosind amestecul de gelatină, sorbitol și glicerină permite prelungirea acțiunii terapeutice și păstrarea coeziunii față de fenomenele de eroziune salivară și mecanică;
- forma farmaceutică se încadrează în parametrii de calitate oficiali;
- preparatul farmaceutic se menține un timp prelungit la nivel bucofaringian pentru a realiza o concentrație crescută a substanțelor active eliberate;
- trochiștii mucoadezivi conform invenției, pot fi utilizați de către pacienți de toate categoriile de vârstă, vârstnici și inclusiv de uz pediatric, cu menținerea limitării utilizării acestora în cazul persoanelor cu diabet;
- prezintă reacții secundare nesemnificative;
- activitatea antimicrobiană evaluată *in vitro* a evidențiat predominant efecte antibacteriene față de tulpini Gram-pozitive.

Pentru obținerea preparatelor farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi se folosește un sistem ce imobilizează substanțele active, pe locul de acțiune și care permite resorbția lor mai ușoară. În cazul invenției de față, folosirea substanțelor active este destinată exercitării unei acțiuni locale, iar datorită sistemului utilizat această acțiune va fi prelungită ceea ce va permite îmbunătățirea eficacității terapeutice. Adeziunea pe mucoasele bucofaringiene se bazează pe mecanisme particulare care depind de structura și natura formei farmaceutice utilizate.

Astfel, excipienții xilitol, zaharoză, stearat de magneziu și lactoză se cântăresc și se pulverizează, apoi se cern prin sita cu $\Phi = 250 \mu\text{m}$. Cantitatea exactă de extracte hidroalcoolice din alge verzi din specia *Cladophora vagabunda*, extracte hidroalcoolice din tescovină din struguri și uleiuri volatile (scorțișoară, cimbru, turmeric), este dispersată în pulberea compusă de excipienți din mojar. Se dispersează amestecul de gelatină acidă extrasă din specia de moluște marine *Rapana venosa* (I) / gelatina de uz farmaceutic de origine animală (II), sorbitolul 70%, glicerina și apa distilată și se triturează, se malaxează pentru a produce o masă de consistența necesară. Masa densă elastică formată, se rulează pe o planșetă conspergată cu amidon și se divizează în numărul corespunzător de trochiști cu aspect de discuri, la dimensiunea necesară. Trochiștii sunt uscați apoi în exsicator, la temperatura ambientă.

După preparare, trochiștii obținuți prezintă o culoare galben-brun, cu miros și gust caracteristic componentelor și se supun controlului calitativ. Se determină proprietățile organoleptice, uniformitatea masei preparatelor unidoză, capacitatea de dezagregare a trochiștilor (discuri), conform Farmacopeei Române Ediția a 10-a, 2004, se condiționează și se păstrează la loc răcoros, ferite de lumină.

Se dau două variante de formule de realizare a invenției, conform Tabelului nr. 1, iar în Anexa 1 este prezentată schema tehnologică de obținere a preparatelor farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi, conform invenției.

Tabel 1. Variante de formule pentru preparate farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi

Ingrediente	Formula I (g)	Formula II (g)
Extract hidroalcoolic 70% alge verzi <i>Cladophora vagabunda</i> 10%	0.5 - 1	0.5 - 1
Extract hidroalcoolic 96% Tescovină soiul Mamaia 10%	0.25 - 1	0.25 - 1
Gelatina acidă extrasă din <i>Rapana venosa</i>	0.15 - 0.5	-
Gelatina de uz farmaceutic de origine animală	-	0.15 - 0.5
Lactoza	0.5 - 3	0.5 - 3



Handwritten signature

Xilitol	10 - 20	10 - 20
Zahăr	66.3 – 71.3	66.3 – 71.3
Stearat de magneziu	0.03 – 0.07	0.03 – 0.07
Ulei volatil de scorțișoară	0.05 – 0.15	0.05 – 0.15
Ulei volatil de cimbru	0.05 – 0.15	0.05 – 0.15
Ulei volatil de turmeric	0.05 – 0.15	0.05 – 0.15
Sorbitol 70%	Quantum satis	Quantum satis
Glicerină	Quantum satis	Quantum satis
Apă distilată	Quantum satis	Quantum satis

După preparare, formulările farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi, conform invenției, se supun următoarelor teste pentru controlul calității acestora:

1. Uniformitatea masei preparatelor unidoză (F.R. X, 2004)

- testul s-a efectuat pe 10 trochiști prelevați aleatoriu, care se cântăresc individual,
- s-a calculat masa medie și abaterea relativă standard,
- față de masa medie calculată, masa individuală a cel mult 2 din cei 10 trochiști poate să prezinte o abatere procentuală mai mare de $\pm 5\%$.

2. Capacitatea de dezagregare a preparatelor de tip trochiști (F. R. X, Supliment 2004)

- s-a efectuat determinarea pe 6 trochiști, prin dizolvare totală sau dezagregare în particule componente
- s-a introdus câte un trochist în fiecare din cele șase tuburi și s-a aplicat câte un disc pe fiecare tub
- s-a introdus dispozitivul cu cele șase tuburi în vasul cilindric ce conține apă încălzită la temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, aparatul s-a pus în funcțiune, iar după trecerea timpului prevăzut (15 minute) dispozitivul s-a scos din apă.

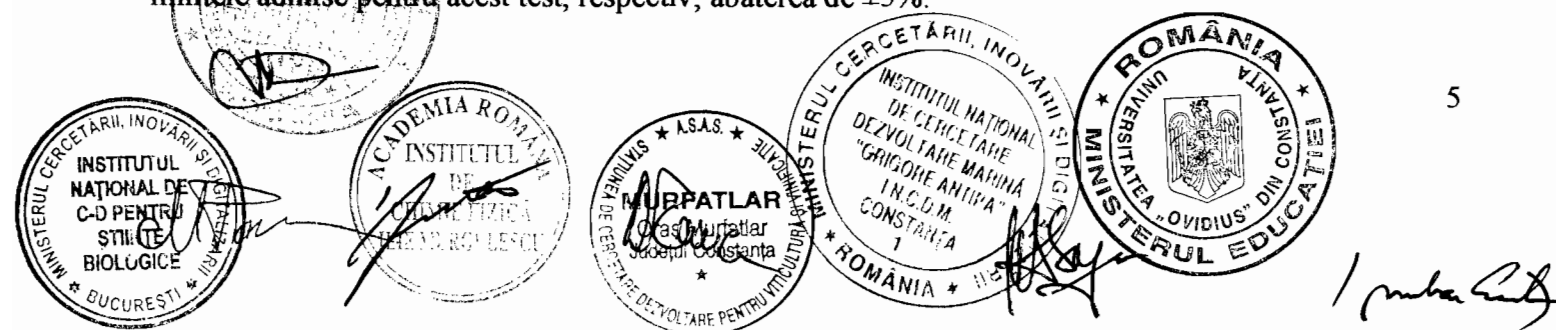
Proba analizată este corespunzătoare dacă cei șase trochiști se dezagregă în timpul prevăzut, iar dacă rezultatul este necorespunzător datorită aderenței comprimatelor pe discuri, testul se repetă fără a folosi discurile. Rezultatele experimentale ale testului de dezagregare sunt exprimate ca valori medii ale valorilor individuale.

Trochiștii mucoadezivi conform invenției, au fost supuși testului de dezagregare, folosind testerul de dezagregare, *Pharmatest*.

Uniformitatea masei preparatelor unidoză, conform invenției

Nr. crt.	Masa (g) Trochiști Formula I	Masa (g) Trochiști Formula II
1	1,58	1,59
2	1,58	1,57
3	1,59	1,68
4	1,59	1,40
5	1,57	1,66
6	1,67	1,62
7	1,63	1,61
8	1,65	1,66
9	1,64	1,65
10	1,68	1,57
Masa medie	1,618 (1,538-1,698)	1,601(1,521-1,681)

Rezultatele obținute arată că preparatele farmaceutice de tip trochiști obținute, se încadrează în limitele admise pentru acest test, respectiv, abaterea de $\pm 5\%$.



Timpul de dezagregare al preparatelor farmaceutice de tip trochiști, pentru Formula I și Formula II, conform invenției

Nr. de Trochiști	Timp mediu (min.), Trochiști Formula I	Timp mediu (min.), Trochiști Formula II
6	6.63	5.70

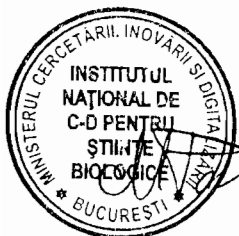
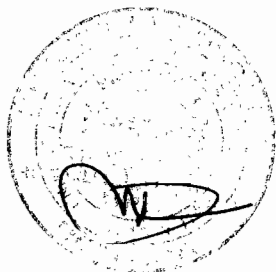
Rezultatele obținute arată că trochiștii se încadrează în limitele admise pentru acest test.

Procedeul de obținere al preparatelor farmaceutice pe bază de trochiști mucoadezivi conform invenției, constă în următoarea schemă tehnologică prezentată în Anexa 1.

În urma testelor privind activitatea antimicrobiană s-a observat că preparatele farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi în formulările farmaceutice propuse conform invenției, ce conțin gelatină de origine animală și respectiv gelatină acidă obținută din specia de moluște marine *Rapana venosa*, asociate cu extracte hidroalcoolice din alge marine verzi, extracte hidroalcoolice din tescovină din struguri, uleiuri volatile din plante aromatice, au efect antibacterian eficient asupra tulpinilor Gram-pozitive de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (diametrul de inhibiție înregistrat 20 – 25 mm) și efect mai slab asupra tulpinilor patogene enterobacteriene de *Escherichia coli* ATCC 25922 (diametrul de inhibiție înregistrat 11 – 13 mm), fiind recomandați ca adjuvanți dezinfectanți în terapia unor afecțiuni ale mucoaselor oro-faringiene de natură infecțioasă cu etiologie stafilococică.

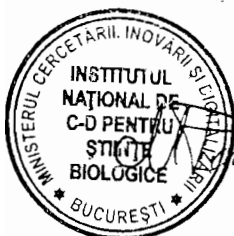
Preparatele farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi conform invenției, cu aplicare pe mucoasa orofaringiană, pe bază de gelatină de origine animală și respectiv gelatină acidă obținută din specia de moluște marine *Rapana venosa*, asociate cu extracte hidroalcoolice din alge marine verzi, extracte hidroalcoolice din tescovină din struguri, uleiuri volatile din plante aromatice, au fost testate *in vitro* pe culturi de fibroblaste. Pentru testarea efectului compușilor studiați asupra celulelor s-au analizat viabilitatea celulară (prin metoda cu MTT) și morfologia celulară. Citotoxicitatea a fost testată prin metoda extractului (specifică produselor condiționate sub formă solidă), considerând mai multe concentrații ale extractelor. Rezultatele au demonstrat un efect citotoxic redus al produselor în forma în care au fost obținute, comparativ cu proba martor de celule. La concentrații mai mici de 1 mg/mL de produs condiționat sub formă de trochiști mucoadezivi, nu s-au mai observat efecte de modificare a morfologiei fibroblastelor, acestea având o viabilitate de peste 95%, după 24 ore de cultivare în prezența respectivelor preparate farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi, conform invenției.

Testarea activității antioxidante a preparatelor farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi pe bază de gelatină de origine animală și respectiv gelatină acidă obținută din specia de moluște marine *Rapana venosa*, asociate cu extracte hidroalcoolice din alge marine verzi, extracte hidroalcoolice din tescovină din struguri, uleiuri volatile din plante aromatice, conform invenției, s-a realizat utilizând metoda fotochemiluminiscentei față de standardul Trolox prin tehnica ACL (Capacitatea antioxidantă totală a substanțelor solubile în mediu lipidic) și a evidențiat faptul că acestea prezintă valori ale activității antioxidante în domeniul 40-90%, ceea ce le recomandă drept agenți antioxidanți eficienți.



REVENDICĂRI

1. Preparatele farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi pe bază de gelatină farmaceutică de origine animală și respectiv gelatină acidă obținută din specia de moluște marine *Rapana venosa*, asociate cu extracte hidroalcoolice din alge marine verzi, extracte hidroalcoolice din subproduse rezultate în urma proceselor de vinificație - tescovina din struguri, uleiuri volatile din plante aromatice, **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din extract hidroalcoolic 70% din alge verzi specia *Cladophora vagabunda* 10% (0,5-1g), extract hidroalcoolic 96% din tescovină din struguri soiul Mamaia 10% (0,25-1g), gelatină acidă extrasă din *Rapana venosa* (0,15-0,5g), gelatină de uz farmaceutic de origine animală (0,15-0,5g), lactoză (0,5-3g), xilitol (10-20g), zahăr (66,3-71,3g), stearat de magneziu (0,03-0,07g), ulei volatil de scorțișoară (0,05-0,15g), ulei volatil de cimbru (0,05-0,15g), ulei volatil de turmeric (0,05-0,15g), iar sorbitolul 70%, glicerina și apa distilată, se adaugă conform principiului *Quantum satis*, fără o limită maximă.
2. Preparate farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi pe bază de gelatină farmaceutică de origine animală și respectiv gelatină acidă obținută din specia de moluște marine *Rapana venosa*, asociate cu extracte hidroalcoolice din alge marine verzi, extracte hidroalcoolice din subproduse rezultate în urma proceselor de vinificație - tescovina din struguri, uleiuri volatile din plante aromatice, conform **Revendicării 1**, **caracterizate prin aceea că**, se prezintă sub formă de discuri netede la suprafață, culoare galben-brun, cu miros și gust caracteristic componentelor.
3. Procedeele de obținere al preparatelor farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi pe bază de gelatină farmaceutică de origine animală și respectiv gelatină acidă obținută din specia de moluște marine *Rapana venosa*, asociate cu extracte hidroalcoolice din alge marine verzi, extracte hidroalcoolice din subproduse rezultate în urma proceselor de vinificație - tescovina din struguri, uleiuri volatile din plante aromatice, de la **Revendicările 1 și 2**, **caracterizat prin aceea că** xilitolul, zaharoza, stearatul de magneziu, lactoza se cântăresc și se pulverizează, apoi se cern prin sita 250 μm. Cantitatea exactă de uleiuri volatile, extractele hidroalcoolice din alge verzi, din struguri (tescovină), sunt dispersate în pulberea compusă din mojar. Se dispersează amestecul de gelatină extrasă din *Rapana venosa* (I), gelatina de uz farmaceutic (II), sorbitolul 70%, glicerina și apa și se triturează, se malaxează pentru a produce o masă de consistență necesară. Masa formată se rulează pe o planșetă conspergată cu amidon și divizată în numărul corespunzător de trochiști sub formă discuri, la dimensiunea necesară. Trochiștii sunt uscați apoi în exsicator la temperatura camerei, se condiționează și se conservă la loc răcoros, feriți de lumină. Preparatele farmaceutice de tip trochiști mucoadezivi conform invenției, prezintă activitate antimicrobiană, antioxidantă și antiinflamatoare, sunt biocompatibile, au toxicitate redusă sau neglijabilă și nu sunt factori poluanți ai mediului.



ANEXA 1

**SCHEMA TEHNOLOGICĂ DE OBTINERE A PREPARATELOR FARMACEUTICE
DE TIP TROCHIȘTI MUCOADEZIVI CU APLICAȚII ÎN AFECȚIUNI BUCOFARINGIENE,
CONFORM INVENȚIEI**

