



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2022 00445**

(22) Data de depozit: **25/07/2022**

(41) Data publicării cererii:
30/01/2024 BOPI nr. **1/2024**

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU"
CLUJ-NAPOCA, STR. VICTOR BABEȘ
NR. 8, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• UNIVERSITATEA "BABEȘ-BOLYAI" DIN
CLUJ-NAPOCA,
STR.MIHAIL KOGĂLNICEANU NR.1,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
OPTOELECTRONICĂ INOE2000, FILIALA
INSTITUTUL DE CERCETĂRI, PENTRU
INSTRUMENTAȚIE ANALITICĂ CLUJ-
NAPOCA STR.DONATH, NR.67,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:
• DINTE ELENA, STR.LUCEAFĂRULUI
NR.7, AP.20, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• MUNTEAN DANA MARIA,
BD.NICOLAE TITULESCU NR.109, AP.24,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• ILEA ARANKA, STR.MĂRĂȘEȘTI, NR.45,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• BOȘCA ADINA BIANCA, STR.VIDRARU
NR.5-7, AP.83, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• BARABAS REKA, STR.BUCUREȘTI
NR.51, SC.2, ET.2, AP.34, CLUJ-NAPOCA,
CJ, RO;
• BIZO LILIANA- ANTONELA,
STR.PLOPILOR, NR.60, AP.14,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• CADAR OANA-ALINA, STR. OAȘULUI,
NR.340M, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) COMPOZIȚIE DE SISTEM MUCOADEZIV PENTRU ELIBERAREA TOPICĂ A DOXICILINEI LA NIVELUL CAVITĂȚII ORALE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui sistem mucoadeziv destinat tratamentului topic al infecțiilor cu germeni sensibili localizate la nivelul cavității orale. Procedeu, conform invenției, constă în etapele: prepararea dispersiei coloidale a componentelor hidroxipropil metilceluloza E3 în intervalul de concentrație 30...45%, hidroxipropil metilceluloza K100 în concentrație de 1,5...12% și acid poliacrilic în concentrație de 1,5...6% în alcool etilic, adăugarea unei soluții alcoolice de Doxiciclină hclat (DoxyHyc) în concentrație de 1g/100 ml, adăugarea unui amestec de polioli ca agenți plastifianți, în concentrație de 1...35%, sub agi-

tare mecanică și la ultrasunete, cu menținerea amestecului la temperatura $20 \pm 2^\circ\text{C}$ timp de 24 h, turnarea dispersiei coloidale pe o suprafață plană, în două straturi succesive până la grosimea de 0,35...0,40 mm, care formează un film protector la nivelul mucoasei și generează un gel stabil, cu efect antibacterian și imunomodulator local la nivelul parodontiului și/sau mucoasei orale.

Revendicări: 2
Figuri: 8

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).



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr.	a 2022 00445
Data depozit	25-07-2022 ¹

66

Compoziție de sistem mucoadeziv pentru eliberare topică a Doxiciclinei la nivelul cavității orale

Prezenta invenție descrie o compoziție inovatoare de **sistem mucoadeziv aplicabil în cavitatea orală**, care asigură un **efect antibacterian** asupra bacteriilor patogene prin **eliberarea prelungită a Doxiciclinei**, la acest nivel. Invenția se referă la o un produs solid, flexibil, constituit din polimeri derivați din celuloză și din acid poliacrilic, dintre care: un polimer este bioadeziv solubil în apă, un polimer este bioadeziv, insolubil în apă dar hidrodispersabil și un polimer este nonadeziv și insolubil în apă. Această compoziție se constituie într-un compact, ulterior uscării dispersiei coloidale a amestecurilor, preparate în solvent organic, alături de agenți plastifianți. Produsul **se aplică ușor prin etalare la nivelul mucoasei orale**, formează un **film protector** la nivelul mucoasei și generează un gel **stabil**, cu proprietăți reduse de îmbibare, care asigură eliberarea prelungită a Doxiciclinei hielat (DoxyHyc), 8,4 mg DoxyHyc/100 mg produs, în salivă. Sistemul propus în prezenta invenție este biocompatibil datorită faptului că în proiectarea acestuia au fost utilizați compuși biocompatibili, care sunt aprobați de autoritățile competente pentru formularea de medicamente și sunt prezenți pe piața farmaceutică din România. Invenția se încadrează în domeniul medical.

Contextul general

Sănătatea orală reprezintă un indicator important pentru starea generală de sănătate și calitatea vieții, deoarece la nivelul cavității orale pot exista manifestări subiacente infecțioase sistemice sau autoimune, hematologice, boli endocrine sau neoplazice, și altele. Pe de altă parte, infecțiile orale pot reprezenta un punct de plecare pentru diseminarea la distanță a agenților patogeni, precum este endocardita infecțioasă sau creșterea riscului infecțios, în special la pacienții cu diabet, pneumonie asociată ventilării mecanice sau cei care urmează un tratament imunosupresor.

Invenția se referă la **dezvoltarea unui produs nou: sistem mucoadeziv pe bază de acid poliacrilic și două sorturi de hidroxipropilmetil celuloză, încărcat cu Doxiciclină**, care asigură: **eliberarea topică a antibioticului cu spectru larg, având un efect bactericid** cu rol în **eradicarea infecțiilor de la nivelul cavității orale, eliberare prelungită a antibioticului la nivelul situsului aplicat și rol sigilant al sistemului mucoadeziv** când se aplică la nivelul parodonțiului (cu rol în sigilarea pungilor parodontale tratate prin terapie adjuvantă locală).

Prin aplicarea repetată a sistemului mucoadeziv pe suprafața unor zone diferite ale mucoasei orale, inclusiv la nivelul joncțiunii dento-parodontale, se poate obține, pe de o parte, etanșizarea pungii parodontale și menținerea unor substanțe terapeutice inserate subgingival, iar pe de altă parte, prin eliberarea Doxiciclinei, este inhibată formarea biofilmului bacterian supra- și subgingival.

Conform rapoartelor Organizației Mondiale a Sănătății, bolile cavității orale afectează aproximativ 3,5 miliarde de oameni, sănătatea orală fiind considerată un indicator cheie pentru starea de sănătate generală, bunăstare și calitatea vieții. Infecțiile mucoasei orale pot avea sursă odontogenică (Rautemaa 2007, Spratt, 2003), sau non-odontogenică: infecții ale glandelor salivare, abcese ale nodulilor limfatici, infecții postoperatorii sau de cauză postraumatică și pot implica orice microorganism (Papapanou, 2017, Graziani, 2000). Pot fi infecții răspândite (stomatită/mucozită, glosită, gingivită) sau localizate. Bacteriile care cauzează frecvent infecțiile de la nivelul cavității orale sunt reprezentate de *Porphyromonas gingivalis*, *Mycobacterium sp.*, *Treponema pallidum*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Spirochetes*, etc. (Gondivkar, 2019). Manifestările clinice cauzate de agenții patogeni (bacterii, virusuri, fungi) la nivelul cavității orale includ: leziuni erozive, ulceratii, procese inflamatorii, hiperpigmentare, atrofie, sângerare, etc. Eliberarea topică a antibioticelor pentru tratamentul infecțiilor localizate la nivelul cavității orale reprezintă o soluție alternativă administrării sistemice (Patlolla 2021, Matesanz-Pérez, 2013). Sistemele de eliberare topică a substanțelor medicamentoase joacă un rol important în managementul infecțiilor localizate la nivelul cavității orale (Aksungur, 2004) și prezintă avantajul eliberării selective, în concentrație mai mare, la nivelul unui țesut specific, reducerea reacțiilor adverse sistemice, evitarea fluctuațiilor privind efectul terapeutic prin asigurarea unei eliberări prelungite, posibilitatea de autoaplicare a preparatului și creșterea complianței pacientului (Xu, 2006, Jiao, 2019).

Proiectarea unui produs cu aplicare topică la nivelul cavității orale trebuie să depășească provocările determinate de biomecanica masticației și a proceselor de autocurățire, existând riscul ca produsul să fie îndepărtat datorită mișcărilor limbii și fluxului salivar, volumul de salivă prezent în cavitatea orală între două deglutiții fiind cuprins între 0,77 și 1,07 ml.

Stadiul tehnicii

Tipuri de sisteme medicamentoase cu aplicare topică la nivelul cavității orale

Sisteme mucoadezive

Sistemele de eliberare topică a medicamentelor la nivelul cavității orale pot fi lichide, semisolide (geluri, sisteme termoreversibile formatoare de gel) (Alexandridis 1995) sau solide, reprezentate de pansamente, fibre, filme, comprimate (Bruschi, 2005). Comparativ cu formele farmaceutice convenționale, sistemele mucoadezive sunt recunoscute pentru succesul terapeutic obținut prin eliberarea locală a medicamentelor la nivelul cavității orale, fiind capabile să rămână atașate o perioadă extinsă de timp la nivelul locului de aplicare pe mucoasă, ca urmare a apariției de interacțiuni între moleculele de mucină și lanțurile polimerilor bioadezivi utilizați la preparare (Li J, 2016). La prepararea sistemelor bioadezive se utilizează biomateriale bioadezive încărcate cu medicamente, polimeri bioadezivi naturali sau sintetici (Fenton, 2008, George, 2019), o tendință modernă fiind reprezentată de utilizarea unor combinații ale acestora, astfel încât rezultanta caracteristicilor produsului să evidențieze proprietăți modeste de îmbibare, cedare prelungită pentru minim 6 ore, adezivitate crescută și toleranță bună (Olechno, 2021).

Polimerii bioadezivi tind să adere la substraturile biologice mai ales prin întrepătrunderea cu lanțurile de natură glicoproteică ale mucinei, etapă urmată de formarea unor legături secundare necovalente, care sunt, de obicei, legături de hidrogen între sau interacțiuni de tip London între

lanțurile polimerilor din sistemul farmaceutic, cu lanțurile laterale de oligozaharide ale proteinelor mucusului (Peppas 2016, Akca, 2018). Derivații de celuloză și de acid poliacrilic sunt considerați cei mai adecvați agenți bioadezivi utilizabili în formularea sistemelor orale, ca urmare a proprietăților bioadezive importante. Hidroxipropil metilceluloza (HMPC) este un polimer semisintetic, inert, vâscoelastic, utilizat ca agent stabilizant al sistemelor disperse eterogene medicamentoase, ca agent de vâscozitate și de modificare a vitezei de eliberare a principiului activ din medicamentele cu administrare orală, fiind prezent în multe produse medicamentoase comercializate (Chai, 2017). Se prezintă sub forma mai multor sorturi ce conferă medicamentelor caracteristici farmacotehnice optimizate, în concordanță cu obiectivul terapeutic pentru care a fost formulat: E3, E5, E15, K4, K100 etc. HPMC are temperatură ridicată de tranziție sticloasă și formează pelicule dure și flexibile din soluție apoasă. În prezenta invenție s-au asociat două sorturi de HPMC, care combină caracteristicile de vâscozitate, adeziune, cedare prelungită, cu cele formatoare de matriță (Muhhamad, 2015).

Derivații de acid poliacrilic sunt polimeri sintetici cu greutate moleculară mare, reticulați fie cu alil zaharoză, fie cu alil eteri ai pentaeritritolului, care sunt insolubili dar hidrodispersabili, cu capacitate foarte bună de îmbibare în apă, formând hidrogeluri stabile, rezistente și cu bune proprietăți mucoadezive (Hoffman, 2002, Peppas, 2012).

Sistemele topice cu eliberare prelungită a principiului activ ținut la nivelul structurilor anatomice de la nivelul cavității orale trebuie să răspundă provocărilor impuse atât de aspectele particulare ale fiziologiei de la acest nivel (flux salivar, prezența mucusului și a activităților mecanice care pot deteriora sau poate elimina sistemul farmaceutic), cât și de patologia existentă la acest nivel, astfel încât să se asigure un echilibru între beneficiile terapeutice și toleranța produsului pe mucoasă (Nguyen, 2015, Senel, 2000).

Un beneficiu major adus de preparatele cu eliberare topică, este ținerea țesutului adiacent, cu reducerea toxicității prin valorificarea în mod eficient a potențialului farmacologic al principiului activ, prin evitarea reacțiilor adverse sistemice și pierderea presistemică a substanței medicamentoase (Azeran, 2016).

Filme bucale mucoadezive

Absența unui număr suficient de formulări disponibile pe piața farmaceutică, justifică propunerea prezentă de sistem mucoadeziv inovator cu Doxiciclină, destinat tratamentului infecțiilor localizate la nivelul mucoasei orale.

Filmele bucale reprezintă candidați interesați pentru aplicarea topică la nivelul cavității orale și constituie o platformă adecvată încărcării cu DoxyHyc, mai ales că prezintă avantaje comparativ cu hidrogelurile și tabletele bucale, prin formarea unui strat de barieră care funcționează ca rezervor de Doxiciclină (Md. Ikram, 2015). În ultimii ani, s-a manifestat un interes semnificativ în dezvoltarea filmelor bucale mucoadezive folosind polimeri bio-adezivi (Li A, 2021). Filmele bucale bioadezive reprezintă abordări inovatoare și sunt considerate forme de dozare centrate pe pacient, cu acceptabilitate crescută a pacientului. Sistemele mucoadezive bucale sub formă de filme sunt preparate flexibile ce asigură eliberarea prelungită a principiului activ, cu numeroase avantaje: sunt adaptabile, flexibile, elastice, simulează țesutul bucal, iar în procesul de preparare

un obiectiv important este reprezentat de asigurarea unei rezistențe suficiente pentru a asigura protecția suprafeței afectate pe care se aplică (Skulason, 2009).

Agenți terapeutici

Doxiciclina este un derivat de semisinteză din clasa tetraciclinelor, antibiotic cu spectru larg, cu activitate antimicrobiană superioară, inclusiv împotriva tulpinilor de bacterii rezistente la Tetraciclina, datorită proprietăților optimizate de absorbție și duratei prelungite de acțiune având un timp de înjumătățire prelungit (Tan, 2019). Prin spectrul larg de acțiune, Doxiciclina este eficientă împotriva a numeroase bacterii gram pozitive și gram negative, aerobe și anaerobe, precum și împotriva speciilor: Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia, inclusiv unele protozoare și mycobacterii (Skulason, 2012, Eskitoros, 2019). Doxiciclina este eficientă la doze mai mici decât cele utilizate în mod curent pentru tratamentul antimicrobian. În plus, Doxiciclina are un efect inhibitor al MMP (Matrix Metallo-Proteinaze) care este un aspect important în tratamentul diferitelor afecțiuni ale mucoasei bucale, precum este și boala parodontală (Benjamin, 2012, Liu, 2003, Goktolga, 2015). Un alt aspect foarte important care trebuie luat în considerare la prepararea sistemelor medicamentoase cu Doxiciclina este reprezentat de faptul că această substanță activă are o stabilitate redusă (Patlolla, 2019); se degradează și se transformă prin oxidare în metaciclina, dar și prin epimerizare, formând derivați precum 4-epidoxiciclina și 6-epidoxiciclina, care nu mai posedă activitatea farmacologică dorită. Degradarea oxidativă este favorizată de expunerea la moleculele de apă, lumină sau temperatura crescută. Studiile au arătat că prevenirea degradării prin oxidare folosind antioxidanți a fost inefficientă, iar alegerea unei metode adecvate de preparare este capitală pentru a obține un produs de calitate, astfel încât conținutul în Doxiciclina să asigure concentrații adecvate pentru a asigura efectul antibacterian (Patlolla, 2021).

La nivel național și internațional, dintre brevetele de invenție având ca subiect **sistemele pentru eliberarea topică a agenților terapeutici**, niciunul nu se referă la obținerea unui sistem formator de gel mucoadeziv cu compoziția menționată, încărcat cu DoxyHyc, destinat aplicării la nivelul mucoasei orale pentru tratamentul unor infecții cu germeni sensibili, localizate la acest nivel.

Din cunoștințele noastre, există puține brevete de invenție care se referă la subiecte similare cu cel al prezentei invenții.

Astfel, **brevetul de invenție RO128972 “Membrană de colagen cu Doxiciclina pentru uz stomatologic și procedeu de obținere a acesteia”** se referă la o membrană de colagen fibrilar tip I sub formă de gel, combinat cu Doxiciclina hiclat, utilizată în stomatologie, ca tratament pentru infecțiile parodontale și gingivale, și la un procedeu de obținere a acesteia. Soluția de Doxiciclina este încorporată și omogenizată în gelul de colagen, iar compoziția rezultată sub formă de gel se liofilizează 48 h, rezultând o folie spongioasă densă, de culoare galben-verzui, care se presează la rece, obținându-se membrana de colagen cu Doxiciclina, pentru uz stomatologic. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv din prezenta propunere, această membrană nu se pretează la aplicarea pe suprafața mucoasei orale, neavând proprietăți mecanice

și mucoadezive corespunzătoare care să permită etalarea și să asigure remanența prelungită la acest nivel.

Brevetul de invenție RO94155 (B1) "Gel oral" se referă la un gel oral constituit din metronidazol, miconazol, zahăr, ciclamat de sodiu, glicerină, zaharină sodică, carbopol 940, ulei de mentă, clorofilină cupro-sodica, trietanolamină și apă distilată până la 100 părți. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv din prezenta propunere, acest gel nu conține Doxiciclină, care prezintă efect antimicrobian asupra bacteriilor patogene care populează cavitatea orală, fiind un antibiotic cu spectru larg, dar care are și efect imunomodulator local prin controlul reacției inflamatoare la acest nivel. În plus, nu are proprietăți mucoadezive pentru remanența crescută pe suprafața mucoasei și prezintă unele dezavantaje, deoarece zahărul are efect cariogen, iar agenții edulcoranți prezenți în formulă pot altera echilibrul microbiomului cavității orale.

Brevetul de invenție RO134876 (A2) „Spray pentru tratamentul gingiilor și procedeu de obținere” se referă la un procedeu de obținere a unui produs de tip spray pentru tratamentul gingiilor. Procedeu, conform invenției, constă în aceea că se prepară separat acid hialuronic cu un solvent de tip apă termală și un solubilizant pe bază de uleiuri esențiale uzuale, care sunt menținute timp de 24 h, precum și un amestec format din solubilizant și 0,1% ulei esențial de salvie, respectiv, mentă, Tea tree, smirnă, cuișoare și anason, care este menținut timp de 24 de ore, după care se amestecă cele două preparate cu 2,5% gel de Aloe Vera, 1% argint coloidal și 0,5 benzoat de sodiu sau sorbat de potasiu, amestecul final se lasă la macerat timp de 7 zile, rezultând un produs cu bune proprietăți antiseptice, antibacteriene și regeneratoare pentru mucoasa orală. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv din prezenta propunere, acest produs nu conține Doxiciclină cu efecte antimicrobian și nu are proprietăți mucoadezive pentru remanența crescută pe suprafața mucoasei.

Brevetul de invenție US9579178B2 „Oral appliance for delivering a medicament” se referă la un dispozitiv pentru administrare a unui medicament la cel puțin un grup de dinți și/sau o zonă de mucoasă orală. Dispozitivul oral prezintă o suprafață interioară dintr-un material poros care conține un medicament și este conformată pentru a se potrivi contururilor dinților și/sau zonelor de mucoasă. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv din prezenta propunere, acest dispozitiv este confecționat dintr-un material rigid, care creează disconfort pacientului. În plus, materialul nu este mucoadeziv și necesită mijloace de ancorare pe dinții limitrofi zonei tratate.

Brevetul de invenție US9144552B2 „Rapidly dissolving film for delivery of an active agent” se referă la o peliculă cu dizolvare rapidă pentru eliberarea unui agent activ pe o suprafață umedă a corpului, cum ar fi mucoasa orală. Filmul cuprinde un liant filmogen, un material polimeric cu dizolvare rapidă și un agent activ. Amestecul și materialul cu dizolvare rapidă sunt eficiente pentru a facilita dizolvarea filmului în 10 minute după aplicare pe suprafața mucoasei. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv din prezenta propunere, acest film prezintă o dizolvare rapidă în salivă și nu asigură eliberarea prelungită a agentului activ, cum este

antibioticul, pentru a inhiba dezvoltarea bacteriilor patogene și pentru a asigura efectul terapeutic.

Brevetul de invenție EP1691746B1 „Mucoadhesive drug delivery devices and methods of making and using thereof” se referă la dispozitive mucoadezive de eliberare a medicamentelor, care cuprind una sau mai multe proteine purificate biocompatibile combinate cu unul sau mai mulți solvenți biocompatibili și unul sau mai mulți agenți mucoadezivi, și la metodele lor de preparare și utilizare. Dispozitivele mucoadezive pot include unul sau mai mulți agenți farmacologici activi și aderă la țesutul mucoasei, oferind astfel un vehicul pentru livrarea agentului activ farmacologic la nivelul mucoasei orale. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv din prezenta propunere, aceste dispozitive prezintă o gamă largă de excipienți bioadezivi și solvenți combinați cu proteine purificate, care pot fi încărcate cu diverse substanțe active, fără a exista, însă, similitudini între compoziții.

Brevetul de invenție US20200085825A1 „Novel pharmaceutical formulations and their use in the treatment of periodontal disease” se referă la tratarea bolii parodontale prin administrarea unor formulări farmaceutice topice care conțin compuși inhibitori ai ciclofilinei și care se administrează în pungile parodontale. Metoda se bazează pe o micro-formulare sau nano-formulare de micro- sau nanoparticule stabilizate și poate fi un sistem de formare in situ care este aplicat ca lichid, dar formează un gel în condiții fiziologice. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv din prezenta propunere, aceste formulări nu conțin substanțe antibiotice pentru inhibarea bacteriilor parodontopatogene și nu au efect de modulare a răspunsului imuno-inflamator de la nivelul situsului parodontal afectat și/sau leziunilor mucoasei orale, fiind produs lichid termosensibil, diferit ca și formulare farmaceutică.

Brevetul de invenție CN101653431A „Oral mucosa medication slow release preparation for treating oral periodontal disease and preparation thereof” se referă la un preparat cu eliberare lentă a substanțelor active la nivelul mucoasei orale pentru tratarea bolii parodontale, format dintr-un strat de contact cu mucoasa orală care cuprinde antibioticele și un strat adiacent nelegat, cuprinde un polimer cu masa moleculară mare și solubilitate scăzută în apă. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv din prezenta propunere, acest preparat are altă compoziție referitor la suportul mucoadeziv.

Brevetul de invenție CN103127034B „Mouth mucosa drug sustained release preparation for treating mouth periodontal disease by doxycycline” se referă la un preparat cu eliberare susținută de Doxiciclină pentru tratarea afecțiunilor mucoasei bucale și la fabricarea acestuia. Preparatul este compus dintr-un strat de contact cu mucoasa bucală care conține Doxiciclină, un strat de etanșare neadeziv, reprezentat de alcoolul polivinilic, precum și suport reprezentat de polimeri bioadezivi, cum ar fi polioxietilenă, carboximetil celuloză de sodiu, care asigură eliberarea susținută a Doxiciclinei, alături de copolimerul metil vinil eter-anhidridă maleică. Această compoziție este diferită de compoziția sistemului mucoadeziv din prezenta propunere.

Brevetul de invenție WO2003082188A2 „Methods and drug delivery systems for the treatment of orofacial diseases” se referă la metode de tratare a diferitelor afecțiuni orofaciale care implică inflamație, infecție și/sau durere, utilizând sisteme de administrare a medicamentelor cu eliberare intratisulară controlată. Metodele presupun administrarea localizată sau țintită a unei formulări cu eliberare susținută a unui agent, cum ar fi un agent antiinflamator, la un situs orofacial specific. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv din prezenta propunere, aceste preparate nu conțin Doxiciclină care prezintă efect antimicrobian asupra bacteriilor patogene de la nivelul cavității orale, iar sistemul este poziționat în țesutul orofacial, nu este un preparat cu aplicare topică care asigură un efect antibacterian și imunomodulator local la nivelul parodonțiului și/sau mucoasei orale.

Brevetul de invenție CN103110610B „Mouth mucosa sustained-release preparation for treating oral and periodontal diseases by chlorhexidine” se referă la un preparat cu eliberare susținută de clorhexidină pentru tratarea afecțiunilor parodontale și ale mucoasei orale și la prepararea acestuia. Preparatul este compus dintr-un strat de contact cu mucoasa bucală și un strat de etanșare neadeziv. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv din prezenta propunere, acest preparat este încărcat cu clorhexidină, și nu conține Doxiciclină pentru a asigura un efect antibacterian la nivelul parodonțiului și/sau mucoasei orale.

Brevetul de invenție CN1883461A „Sustained-releasing oral mucosa medicinal film” se referă la un preparat pentru tratarea afecțiunilor mucoasei bucale, cuprinzând constituenți terapeutici activi și materiale auxiliare, care pot fi sub formă de pastă obținută prin presare pe foi sau filme subțiri obținute prin formarea de peliculă în fază lichidă; constituenții terapeutici activi pot fi antibioticele (ex: minociclina sau metronidazol), iar materialele auxiliare includ: un agent de legare, un agent de dezintegrare și un agent de aromatizare. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv cu aplicare topică din prezenta propunere, acest preparat nu prezintă adezivitate față de mucoasa orală pentru remanență și efect terapeutic prelungit. În plus, preparatul nu conține Doxiciclină, fiind încărcat cu alte substanțe cu efect antimicrobian.

Brevetul de invenție AU2018226650A1 „Periodontal gel composition and method of use” se referă la o compoziție de gel parodontal, cu o compoziție lichidă și o vâscozitate scăzută la temperatura ambiantă, constituit dintr-un copolimer non-biodegradabil termosensibil pe bază de oxid de polialchilen și acid hialuronic, care la temperatura corpului se solidifică devenind un gel vâscos și care, apoi, eliberează susținut un agent terapeutic antibacterian. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv cu aplicare topică din prezenta propunere, acest preparat se pretează doar aplicării în punga parodontală, nefiind adecvat aplicării în alte zone ale cavității orale.

Brevetul de invenție US20170100328A1 „Bioadhesive Strip and Method of Using Same” se referă la o bandă bioadezivă care prezintă o suprafață special texturată pe partea exterioară care este orientată în direcția opusă mucoasei, cu caracteristici antimicrobiene și o topografie de suprafață care rezistă bioaderenței bacteriilor din cavitatea orală, utilizabilă în tratamentul sforăitului, durerilor de gât, bolii Alzheimer, cașexiei și migrenelor. Spre deosebire de sistemul

mucoadeziv cu aplicare topică din prezenta propunere, acest dispozitiv nu conține un antibiotic cu spectru larg, precum Doxiciclina, pentru a asigura un efect antimicrobian la nivelul cavității orale, inclusiv a parodontiului.

Brevetul de invenție US6319513B1 „Oral liquid mucoadhesive compounds” se referă la o compoziție apoasă muco-retentivă, administrată pe cale orală sau intranasală, conținând între 2% și 50%, în greutate din compoziție, particule coloidale de siliciu, dioxid de titan, argilă și amestecuri ale acestora și o cantitate eficientă dintr-un agent activ farmaceutic selectat din grupul de analgezice, decongestionante, expectorante, antitusive, antihistaminice, agenți senzoriali, agenți gastrointestinali și amestecuri ale acestora. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv cu aplicare topică din prezenta propunere, acest preparat este conceput ca un sistem de acoperire a mucoaselor tractului digestiv și respirator superior, nu este aplicabil exclusiv topic, fiind administrabil și pe cale orală și nu conține antibiotice pentru a fi utilizabil în tratamentul topic al parodontopatiilor și/sau leziunilor mucoasei orale.

Brevetul de invenție WO2022098730A1 „Oral hydrogel compositions and uses” se referă la compoziții de hidrogel oral termosensibile cuprinzând un copolimer tribloc liniar polietilen glicol/polipropilen glicol, un copolimer tribloc liniar PEG/PPG și un excipient apos sau un excipient polioliol neapos, care suferă o tranziție sol-gel în cavitatea bucală și care cuprind opțional agenți terapeutici pentru eliberare susținută. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv cu aplicare topică din prezenta propunere, acest hidrogel nu prezintă proprietăți de remanență și efect terapeutic prin eliberarea prelungită și controlată a agentului terapeutic și nu conține Doxiciclina pentru un efect antimicrobian și imunomodulator local pentru tratamentul topic al parodontopatiilor și/sau leziunilor mucoasei orale.

Brevetul de invenție CN103083285A „Oral mucosa medicine slow-release preparation for treating oral and periodontal diseases by using tetracycline” se referă la un preparat cu eliberare lentă a tetraciclinei la nivelul mucoasei orale pentru tratarea afecțiunilor orale și parodontale. Preparatul constă dintr-un strat în contact cu mucoasa orală care cuprinde medicamente antibiotice și accesorii într-un raport de greutate de (2-20):(80-98) și un strat de închidere non-adeziv, care cuprinde un polimer macromolecular neadeziv pe bază de alcool polivinilic, slab solubil în apă. Preparatul asigură eliberarea lentă de tetraciclină pentru tratamentul bolii parodontale și este constituit din hidroxietil celuloză, hidroximetil amidon, esență de căpșuni, tetraciclină și alcool polivinilic. Spre deosebire de sistemul mucoadeziv cu aplicare topică din prezenta propunere, acest preparat nu conține Doxiciclina și are o compoziție diferită, reprezentând un sistem în dublu strat, stratul de acoperire fiind neadeziv, pe bază de polimeri neadezivi, de tip alcool polivinilic.

Brevetul de invenție CA3112910A1 „Tetracycline complexes with sustained activity” se referă la un complex care cuprinde un compus pe bază de tetraciclină sub formă de sare, hidrat sau solvat și un carboxilat de metal divalent cu eliberarea controlată a antibioticului; de asemenea, se referă și la metodele de fabricare a complexului și preparatului farmaceutic pentru

tratarea și/sau profilaxia unei infecții bacteriene în care activitatea antibiotică este menținută pe o perioadă prelungită de timp; și/sau pentru terapia și/sau profilaxia unei boli parodontale acute, cronice sau recurente. Spre deosebire de acest produs, care reduce viteza de eliberare a tetraciclinei prin realizarea unui complex al acesteia, sistemul mucoadeziv cu aplicare topică din prezenta propunere asigură eliberarea Doxiciclinei prin difuzie din sistemul mucoadeziv, ulterior formării unui hidrogel la locul de aplicare, fapt care simplifică compoziția formulei și crește siguranța preparatului.

Brevetul de invenție WO2010033800A2 "Tetracycline Stabilizing Formulations" se referă la prepararea unor soluții apoase cu tetraciclină, utilizabile în tratamentul unor afecțiuni inflamatorii, în care, pentru a asigura stabilitatea tetraciclinei s-a utilizat un amestec de agent de chelatare în concentrație de 0,1-0,5% și un antioxidant în concentrație de 0,1-0,5%, realizând un pH final al soluției cuprins între 4,5-7,5, în scopul reducerii vitezei de degradare a tetraciclinei sub acțiunea factorilor de mediu. Spre deosebire de acest produs, prezenta propunere oferă o metodă rapidă de preparare a sistemului mucoadeziv bucal prin utilizarea unui solvent organic care se îndepărtează în proporție de 100%, fapt care asigură menținerea stabilității Doxiciclinei.

Cererea de brevet de invenție nr. A/00385/05.07.2022 „Matrice cu efect antimicrobian local și imunomodulator general pe bază de Doxiciclină încapsulată în nanofibre de acid polilactic și hidroxiapatită” se referă la dezvoltarea unui nou produs: sistem matriceal pe bază de acid polilactic (PLA 5%) și nano-hidroxiapatită (HAP), cu doparea nanofibrelor cu Doxiciclină (0,7%), cu eliberarea locală a antibioticului cu efect antibacterian cu rol în controlul infecției locale și reducerea proceselor de metainflamație, precum și modularea răspunsului inflamator general.- Sistemul mucoadeziv din prezenta invenție se deosebește de sistemul matriceal propus în cadrul aceluiași proiect prin aceea că sistemul matriceal pe bază de nanofibre eliberează prelungit Doxiciclină, servind ca rezervor al antibioticului după introducerea acestuia în punga parodontală, servind ca și suport tridimensional pentru regenerarea țesuturilor parodontale. Sistemul mucoadeziv bucal din prezenta propunere este aplicabil pe suprafața mucoasei orale, în zone diferite (palatul dur, planșeul oral, gingie, mucoasa de pe suprafața internă a obrazilor și buzelor), realizând izolarea și sigilarea leziunii de mediul septic bucal. Prin eliberarea prelungită a Doxiciclinei, are un efect antimicrobian și, totodată, controlează reacția imunoinflamatoare locală, favorizând vindecarea leziunii. În plus, sistemul mucoadeziv propus poate fi utilizat atât singular, precum și în combinație cu matricea pe bază de nanofibre pentru a sigila punga parodontală la nivelul joncțiunii dento-parodontale, pentru a menține sistemul matriceal, dar și alte biomateriale inserate subgingival, și pentru controlul formării biofilmului bacterian supra- și subgingival prin eliberarea Doxiciclinei.

Scopul acestei invenții este obținerea unui sistem mucoadeziv etalabil pe suprafața mucoasei bucale, formator de hidrogel în contact cu saliva, capabil să asigure eliberarea prelungită a DoxyHyc în tratamentul infecțiilor localizate la nivelul cavității orale.

Problemele tehnice pe care le rezolvă invenția sunt:

- (i) eliberarea prelungită a substanței active ținut la nivelul țesuturilor cavității orale, asigurând o concentrație constantă la acest nivel, prin difuzia lentă din matrița bioadezivă;
- (ii) reducerea riscului de reacții adverse prin administrarea locală a unor doze reduse și evitarea administrării sistemice a antibioticului;
- (iii) flexibilitatea aplicării în diferite zone ale mucoasei cavității orale, prin etalarea facilă a produsului în prezența salivei;
- (iv) rol sigilant al joncțiunii dento-parodontale util în menținerea unor substanțe terapeutice inserate subgingival, și controlul formării biofilmului bacterian supra- și subgingival prin eliberarea Doxiciclinei;
- (v) asigurarea stabilității Doxiciclinei prin alegerea unei metode adecvate de preparare;
- (vi) creșterea complianței pacientului la tratament prin posibilitatea autoaplicării produsului conform schemei de terapeutice.

Metodă de realizare a invenției

Prepararea sistemului mucoadeziv bucal încărcat cu DoxyHyc constă în următorul flux tehnologic:

1. Prepararea dispersiei coloidale a componentelor:

-Hidroxipropilmetil celuloza E3, în intervalul de concentrație de 30-45%, Hidroxipropilmetil celuloza K100 în concentrație de 1,5-12% și acidul poliactic în concentrație de 1,5-6%, se dispersează într-un volum adecvat de alcool etilic; concentrațiile sunt exprimate în procente de m/m, raportat la masa finală a sistemului mucoadeziv obținut, în stare uscată;

-se adaugă DoxyHyc sub formă de soluție alcoolică stoc, în concentrație de 1g/100 ml. Volumele pot fi variabile, dependent de conținutul dorit în DoxyHyc;

-se agită cu agitatorul mecanic timp de 30 de minute, la 50 rotații/minut;

-se adaugă agenții plastifianți, reprezentați de un amestec de doi polioli, în concentrație de 1-35%;

-se agită cu agitatorul mecanic timp de 5 de minute, la 50 rotații/minut;

-se agită la ultrasunete 10 minute;

-amestecul se menține la temperatura de $20 \pm 2^\circ\text{C}$, timp de 24 de ore, în condiții care evită evaporarea solventului și ferit de lumină;

- se agită cu agitatorul mecanic timp de 5 de minute, la 50 rotații/minut, apoi 10 minute la ultrasunete.

2. Turnarea: dispersia coloidală omogenă se menține în repaus 15 minute, apoi se toarnă pe suprafață plană, în două straturi succesive, la intervale de 6 ore, în volume adecvate obținerii unei grosimi corespunzătoare a sistemului mucoadeziv, precum și a unui conținut în DoxyHyc cuprins în intervalul de concentrație de 7-10%.

3. Uscarea se realizează timp de 24 de ore, la $20 \pm 2^\circ\text{C}$.

4. Ambalarea: produsul se desprinde de pe suprafața plană, se poate decupa în fâșii de dimensiuni dorite și ambalează în staniol.

Conservare: ferit de lumină, la $2-8 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Prepararea se realizează în condiții aseptice.

Caracterizarea a 2 exemple de sisteme mucoadezive bucale, încărcate cu DoxyHyc, utilizabile în tratamentul topic al infecțiilor cu germeni sensibili de la nivelul cavității orale. Cele două exemple conțin concentrații variate de polimeri bioadezivi, în domeniul de concentrație declarat, în sensul că raportul de combinare al celor doi polimeri bioadezivi, este, pentru acid poliacrilic: Exemplul 1: Exemplul 2 - 4:1, iar referitor la conținutul în hidroxipropilmetil celuloză K100, este de Exemplul 1: Exemplul 2 – 1:7.

• **Analiza morfologică a sistemului, pH, caracterizarea substanței active în produsul final (uniformitatea conținutului în DoxyHyc, stabilitate) și proprietăți mecanice**

- Sistemele obținute au aspect omogen, la examinare cu lupa, iar analiza morfologică prin microscopie electronică de baleiaj (SEM) folosind un microscop CFEG SEM Hitachi SU8230 evidențiază distribuția uniformă a cristalelor de DoxyHyc în masa compactă de amestecuri de polimeri și agenți plastifianți. Mărimea cristalelor de DoxyHyc este cuprinsă între $10 \pm 1,1 \mu\text{m}$ - $50 \pm 1,8 \mu\text{m}$, fapt ce indică dimensiuni ce asigură toleranța preparatului pe mucoasa orală, fără a exista riscul de apariție a fenomenelor de iritație (Figurile 1 și 2). pH-ul de suprafața al exemplelor studiate este cuprins în intervalul 5-6, pH care asigură o toleranță bună a produsului la nivelul mucoasei orale. Analiza concentrației de DoxyHyc în zone diferite ale sistemului a demonstrat o repartizare uniformă a substanței active, iar studiile de stabilitate au arătat prezența în proporție de peste 90% a DoxyHyc față de concentrația determinată la preparare, la 6 luni, respectiv 12 luni, fapt ce demonstrează menținerea stabilității fizico-chimice pe parcursul a 12 luni de studiu (Tabelul 1).

Analiza prin difracție cu Raze X pentru componenții sistemului mucoadeziv, precum și a sistemului mucoadeziv buccal (notat cu A în Figura 3) evidențiază faptul că toate componentele sunt prezente în stare amorfă. Astfel, HPMC E3 și HPMC K100 prezintă câte două halouri care se întind pe câteva grade, maximele acestor halouri fiind situate la aproximativ 9 și 20° . DoxyHyc este prezentă în formă cristalină, având liniile de difracție caracteristice acestui compus. În cazul sistemului mucoadeziv notat cu A, se observă menținerea haloului de difracție de la aproximativ 20° , iar peak-urile de difracție caracteristice la DoxyHyc dispar, acest lucru fiind explicat de faptul că aceasta a suferit un proces de amorfizare. Acest comportament este favorabil obiectivelor urmărite privind calitatea sistemului mucoadeziv buccal, întrucât prezența substanței active în formă amorfă asigură o solubilitate mai bună în apă, fapt care permite optimizarea caracteristicilor de cedare a DoxyHyc din sistemul mucoadeziv, în salivă.

Tabelul 1. Caracteristici mecanice, conținutul în DoxyHyc, pH

Caracteristici	Exemplul 1	Exemplul 2
pH	$5,4 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,33$
Concentrația DoxyHyc în sistemul mucoadeziv (mg DoxyHyc/100 mg system mucoadeziv)	$6,32 \pm 0,98$	$8,34 \pm 0,76$
Concentrația de DoxyHyc la 6 luni de la preparare (mg DoxyHyc/100 mg system)	$93,43 \pm 2,34\%$	$95,28 \pm 3,14\%$

mucoadeziv)		
Concentrația de DoxyHyc la 12 luni de la preparare (mg DoxyHyc/100 mg system mucoadeziv)	91,87±5,44%	92,65±4,82%
Rezistența la pliere (număr plieri)	>350	>350
Grosimea (mm)	0,40±0,02	0,35±0,01
Rezistența la tracțiune (MPa)	0,49±0,03	0,20±0,03

Studiile privind proprietățile mecanice ale celor două exemple de sisteme bucale mucoadezive analizate au evidențiat o rezistență foarte bună la pliere (>350 plieri), iar rezistența la tracțiune a fost cuprinsă între 0,35-0,40 MPa. Rezultatele obținute privind cracteristicile mecanice ale sistemelor mucoadezive propuse sunt comparabile cu cele citate în literatură (*Senel, 2000*) și garantează menținerea integrității sistemului în condițiile fiziologice specifice cavității orale, sub acțiunea forțelor existente la acest nivel și în prezența fluxului salivar. De altfel, acest lucru a fost confirmat și de faptul că, în urma studiilor de cedare, menținute în saliva artificială, la 37°C, probele testate și-au menținut integritatea după 24 de ore (Figura 4).

- ***Analiza comportamentului la îmbibare și a vitezei de cedare a DoxyHyc din exemple de sisteme mucoadezive bucale studiate***

Studiile de îmbibare s-au realizat în salivă artificială, la 37°C, iar rezultatele au evidențiat procente de îmbibare cuprinse între 16-21% după 120 de minute de studiu, (Tabelul 2), după care fracția de îmbibare s-a menținut constantă. Saliva artificială a fost preparată după formula: Na₂HPO₄ (238 mg), KH₂PO₄ (19 mg), NaCl (800 mg), apă distilată ad 50 ml, apoi completare la 100 ml, urmată de ajustarea pH-ului la 6,85 cu HCl 0,1 N.

S-a observat că, prin creșterea concentrației de HPMC K100 în formulă, crește fracția de îmbibare. În procesul de îmbibare, polimerii hidrofilii bioadezivi formează legături cu moleculele de apă (legături de hidrogen, interacțiuni van der Waals), moleculele se relaxează și frontul de apă difuzată generează un hidrogel, din ochiurile căruia DoxyHyc dizolvată difuzează spre cavitatea orală. Succesul terapeutic este asigurat printr-o cedare prelungită a antibioticului, care depinde de remanența preparatului la nivelul mucoasei orale, iar aceasta depinde de rezistența mecanică a sistemului. Obținerea unei structuri rezistente la condițiile dure din cavitatea orală este dependentă de echilibrarea concentrațiilor dintre polimerul hidrofil-hidrosolubil, polimerul hidrofil hidrodispersabil și polimerul insolubil, rezultatul fiind contracararea îmbibării excesive, fapt care ar conduce la eroziunea mai rapidă a produsului și/sau, eventual, îndepărtarea mai rapidă sub influența gravitației, prin creșterea volumului produsului.

Studiile de cedare s-au realizat în salivă artificială, la 37°C, iar profilurile curbelor de cedare sunt prezentate în Figura 5. Metoda HPLC folosită pentru dozarea DoxyHyc în urma testelor de cedare a substanței medicamentoase din sistemele mucoadezive bucale s-a realizat printr-o metodă HPLC validată, utilizând o curbă de calibrare liniară în domeniul 5-100 μg/ml; detecția s-a realizat în UV la 365 nm (Figura 6). Din analiza rezultatelor de cedare reiese că cedarea DoxyHyc are loc în proporție de 90% după 12 ore de studiu, în 24 de ore cedarea fiind completă (Figura 5). Analiza datelor de cedare cu modele matematice care descriu viteza de cedare a

evidențiat o corelare bună cu modelul Peppas, care explică cedarea DoxyHyc din sistemul mucoadeziv bucal prin suprapunerea fenomenelor de îmbibare a sistemului, difuzia salivei în acesta și dizolvarea DoxyHyc, cu fenomenele de difuzie a antibioticului în cavitatea orală, unde asigură concentrații prelungite de DoxyHyc (Tabelul 2)

Remanența *ex vivo*, o caracteristică ce poate aduce informații cu privire la comportamentul *in vivo* al produsului după aplicare pe mucoasă, s-a determinat prin determinarea timpului necesar detașării unor fragmente de produs cu dimensiuni de aproximativ 6 mm/10 mm, fixate pe mucoasă bucală de pasăre și imersate cu o anumită ritmicitate în saliva artificială, la 37°C (aparatură de dezagregare adaptat, Erweka). Timpul de remanență observat a fost cuprins în intervalul 219-247 minute, în cazul celor 2 exemple de produs studiate (Tabelul 2).

Tabelul 2. Caracteristicile de remanență *ex vivo*, îmbibare și cedare a DoxyHyc din exemplele de sisteme mucoadezive bucale studiate

Caracteristici	Exemplul 1	Exemplul 2
Fracția de îmbibare (%) la 120 min	16,24±2,22	21,33±2,44
Mecanismul de cedare/Modelul matematic	Peppas n=0,32 R ² =0,9520	Peppas n=0,26 R ² =0,9762
Timp de remanență <i>ex vivo</i> (min)	247±11	219±17

- **Evaluarea adeziunii *in vivo***

S-a realizat prin aprecierea duratei de remanență a produsului în cavitatea orală, la șobolan rasa Wistar, prin aplicarea la nivel gingival, pe zone pe care s-au produs leziuni de tip traumatic, cu ajutorul chiuretelor și al lamelor microchirurgicale.

În cazul prezentului studiu, localizarea aleasă a fost gingia peridentară a incisivilor centrali mandibulari (Figura 7 A-C). Această situație permite reproductibilitate ridicată în timpul efectuării tratamentelor și evaluării rezultatelor. Aplicarea s-a realizat utilizând instrumentar de microchirurgie (foarfecă Castroviejo, pensă microchirurgicală), instrumentar dedicat stomatologic (sondă parodontală, pensă și spatula bucală) și sub magnificație de 10x sau 16x (microscop medical Leica).

Aspectul clinic al gingiei după scarificare a prezentat modificarea culorii gingivale și a texturii acesteia, precum și o tendință de sângerare la atingere ușoară cu sonda parodontală. Sistemul mucoadeziv a fost aplicat sub formă de fragmente măsurate cu sonda parodontală. Specimenelor de studiu li s-au aplicat cantități egale de material, având o formă trapezoidală cu baza mare de 15 mm și înălțimea de 8 mm. Dozarea s-a realizat utilizând o sondă parodontală (Figura 8).

Aplicarea sistemului mucoadeziv la nivelul leziunilor gingivale s-a realizat după hidratarea prealabilă a acestuia cu 1-2 picături de ser fiziologic steril. Prin hidratarea suplimentară la aplicare, în contact cu saliva, sistemul mucoadeziv a devenit mai flexibil, permițând modelarea în jurul dinților și parodontiului specimenelor. Aceasta permite o fixare mai sigură la țesuturile dentare și parodontale, crescând suprafața de contact a produsului cu acestea și favorizând

fixarea pe mucoasă. După finalizarea aplicării, fixarea a fost verificată prin presiune cu ajutorul sondei parodontale și spatulei bucale, precum și prin mișcări de mobilizare în sens cranio-caudal a buzei inferioare.

Remanența materialului a fost evaluată la 48 de ore de la aplicare. După acest interval, fragmente ale materialului au putut fi observate la nivel interdental, precum și la nivelul gingiei vestibulare a specimenelor (Figura 7C). Cantitatea crescută din aceste zone poate fi explicată de către morfologia retentivă a țesuturilor dentare și parodontale care retenționează produsul la nivel interincisiv și oferă o barieră de protecție a țesuturilor parodontale, asigurând, totodată, un rezervor de eliberare prelungită a DoxyHyc.

Avantajele invenției sunt:

- (i) eliberarea prelungită a substanței active ținută la nivelul țesuturilor cavității orale, asigurând o concentrație constantă la acest nivel, prin difuzia lentă din matrița bioadezivă;
- (ii) reducerea riscului de reacții adverse prin administrarea locală a unor doze reduse și evitarea administrării sistemice a antibioticului;
- (iii) flexibilitatea aplicării în diferite zone ale mucoasei cavității orale, prin etalarea facilă a produsului în prezența salivei;
- (iv) rol sigilant al joncțiunii dento-parodontale util în menținerea unor substanțe terapeutice inserate subgingival, și controlul formării biofilmului bacterian supra- și subgingival prin eliberarea Doxiciclinei;
- (v) asigurarea stabilității Doxiciclinei prin alegerea unei metode adecvate de preparare;
- (vi) creșterea complianței pacientului la tratament prin posibilitatea autoaplicării produsului conform schemei de terapeutice.

Bibliografie:

Akca G, Ozdemir A, Oner ZG, Senel S. Comparison of different types and sources of chitosan for the treatment of infections in the oral cavity. *Res Chem Intermediat.* 2018;44(8):4811–25. <https://doi.org/10.1007/s11164-018-3338-8>.

Aksungur P, Sungur A, Unal S, Iskit AB, Squier CA, Senel S. Chitosan delivery systems for the treatment of oral mucositis: in vitro and in vivo studies. *J Control Release.* 2004;98(2):269–79. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.05.002>.

Alexandridis P., Alan Hatton T. Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: Thermodynamics, structure, dynamics, and modeling. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 1995;96:1–46. doi: 10.1016/0927-7757(94)03028-X.

Azeran N, Zazali N, Timur S, Ozdogan I, Ekizoglu M, Sheshala R, et al. Moxifloxacin loaded chitosan gel formulations for the treatment of periodontal diseases. *J Polym Mater.* 2017;34:157–70.

Benjamin M.M., Khalil R.A. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigative tools in the pathogenesis and management of vascular disease. *Exp. Suppl.* 2012;103:209–279. doi: 10.1007/978-3-0348-0364-9_7.

Bruschi ML, de Freitas O. Oral bioadhesive drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005;31(3):293–310. <https://doi.org/10.1081/DDC-52073>.

Chai Q, Jiao Y, Yu X. Hydrogels for biomedical applications: their characteristics and the mechanisms behind them. *Gels.* 2017;3(1):6. <https://doi.org/10.3390/gels3010006>.

Eskitoros-Togay M.S., Bulbul Y.E., Tort S., Korkmaz F.D., Acaturk F., Dilsiz N. Fabrication of doxycycline-loaded electrospun PCL/PEO membranes for a potential drug delivery system. *Int. J. Pharm.* 2019, 565, 83-94.

Fenton OS, Olafson KN, Pillai PS, Mitchell MJ, Langer R. Advances in biomaterials for drug delivery. *Adv Mater.* 2018;30(29):1705328.

George A, Shah PA, Shrivastav PS. Natural biodegradable polymers based nano-formulations for drug delivery: a review. *Int J Pharm.* 2019;561:244–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.011>.

Goktolga U., Cavkaytar S., Altinbas S.K., Tapisiz O.L., Tapisiz A., Erdem O. Effect of the non-specific matrix metalloproteinase inhibitor Doxycycline on endometriotic implants in an experimental rat model. *Exp. Ther. Med.* 2015;9:1813–1818. doi: 10.3892/etm.2015.2304.

Gondivkar S, Gadail A, Sarode GS, Sarode SC, Patil S, Awan KH. Infectious diseases of oral cavity. *Dis Mon.* 2019;65(6):164. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.09.008>.

Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000.* 2017 Oct;75(1):152–88.

Hoffman A. Hydrogel biomedical articles. *Adv Drug Deliver Rev.* 2002;54:3–12. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00239-3](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00239-3).

Jiao Y, Tay FR, Niu L-n, Chen J-h. Advancing antimicrobial strategies for managing oral biofilm infections. *Int J Oral Sci.* 2019;11(3):1–11. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0062-1>

Li A, Khan IN, Khan IU, Yousaf AM, Shahzad Y. Gellan Gum-Based Bilayer Mucoadhesive Films Loaded with Moxifloxacin Hydrochloride and Clove Oil for Possible Treatment of Periodontitis. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:3937-3952 <https://doi.org/10.2147/DDDT.S328722>

Li J., Mooney D.J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat. Rev. Mater.* 2016;1:16071. doi: 10.1038/natrevmats.2016.71.

Liu J., Xiong W., Baca-Regen L., Nagase H., Baxter B.T. Mechanism of inhibition of matrix metalloproteinase-2 expression by doxycycline in human aortic smooth muscle cells. *J. Vasc. Surg.* 2003;38:1376–1383. doi: 10.1016/S0741-5214(03)01022-X.

Matesanz-Pérez P, García-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martínez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2013 Mar;40(3):227–41.

Md. Ikram, Gilhotra N, Gilhotra RM. Formulation and optimization of mucoadhesive buccal patches of losartan potassium by using response surface methodology. *Adv Biomed Res* 2015;4:239.

Muhammad Hanif, Muhammad Zaman & Vesh Chaurasiya (2015) Polymers used in buccal film: a review, *Designed Monomers and Polymers*, 18:2, 105-111, DOI: 10.1080/15685551.2014.971389

Nguyen S, Hiorth M. Advanced drug delivery systems for local treatment of the oral cavity. *Ther delivery.* 2015;6(5):595–608. <https://doi.org/10.4155/tde.15.5>.

Olechno, K.; Basa, A.; Winnicka, K. "Success Depends on Your Backbone"—About the Use of Polymers as Essential Materials Forming Orodispensible Films. *Materials* **2021**, *14*, 4872. <https://doi.org/10.3390/ma14174872>

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;*89* Suppl 1:S173–82.

Patlolla, V.G.R., Holbrook WP, Gizuraron S, Kristmundsdottir T. Long-term Stabilization of Aqueous Doxycycline Formulations, in *Mucoadhesive Hydrogels for Treatment of Oral Mucosal Conditions*, February 2019, *Current Drug Discovery Technologies* 16(3), DOI:10.2174/1570163816666190222193902

Patlolla, V.G.R.; Popovic, N.; Peter Holbrook, W.; Kristmundsdottir, T.; Gizuraron, S. Effect of Doxycycline Microencapsulation on Buccal Films: Stability, Mucoadhesion and In Vitro Drug Release. *Gels* 2021, *7*, 51. <https://doi.org/10.3390/gels7020051>

Peppas N, Slaughter B, Kanelberger M. Hydrogels. In *Polymer science: a comprehensive reference*. Amsterdam: Elsevier; 2012. pp. 385–395. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53349-4.00226-0>

Rautemaa R, Lauhio A, Cullinan MP, Seymour GJ. Oral infections and systemic disease--an emerging problem in medicine. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Nov;*13*(11):1041-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01802.x. Epub 2007 Aug 21. PMID: 17714525.

Senel S, Ikinici G, Kas S, Yousefi-Rad A, Sargon MF, Hincal AA. Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. *Int J Pharm.* 2000;*193*(2):197–203. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00334-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00334-8).

Skulason, S.; Asgeirsdottir, M.S.; Magnusson, J.P.; Kristmundsdottir, T. Evaluation of polymeric films for buccal drug delivery. *Pharmazie* 2009, *64*, 197–201.

Skulason S., Holbrook W.P., Thormar H., Gunnarsson G.B., Kristmundsdottir T. A study of the clinical activity of a gel combining monocaprin and doxycycline: A novel treatment for herpes labialis. *J. Oral Pathol. Med.* 2012;*41*:61–67. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01037.x.

Spratt D, Pratten J. Biofilms and the oral cavity. *Rev Environ Sci Biotechnol.* 2003;*2*(2–4):109–20. <https://doi.org/10.1023/B:RESB.0000040466.82937.df>.

Tan O.L., Safii S.H., Razali M. Commercial local pharmacotherapeutics and adjunctive agents for nonsurgical treatment of periodontitis: A contemporary review of clinical efficacies and challenges. *Antibiotics* 2019, *9*, 11.

Xu Y, Wei W. A comparative study of systemic subantimicrobial and topical treatment of minocycline in experimental periodontitis of rats. *Arch Oral Biol.* 2006 Sep;*51*(9):794–803.

REVENDICĂRI

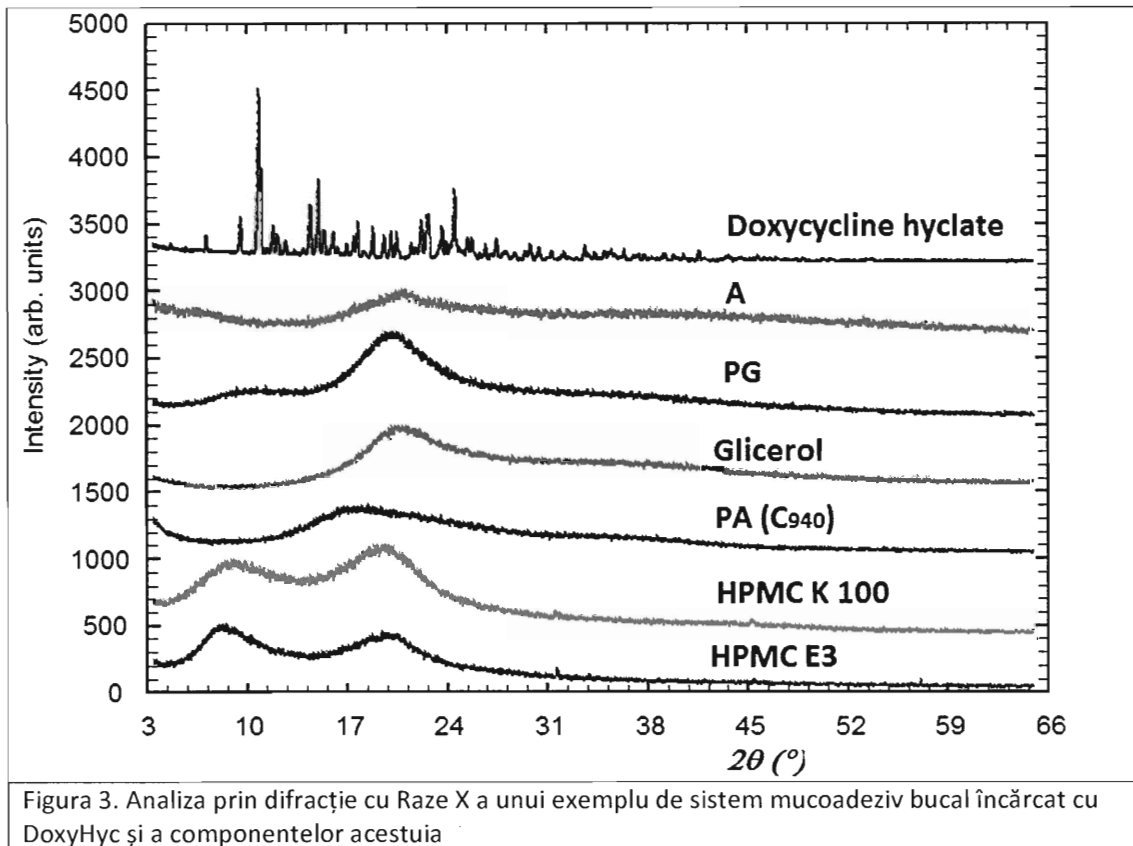
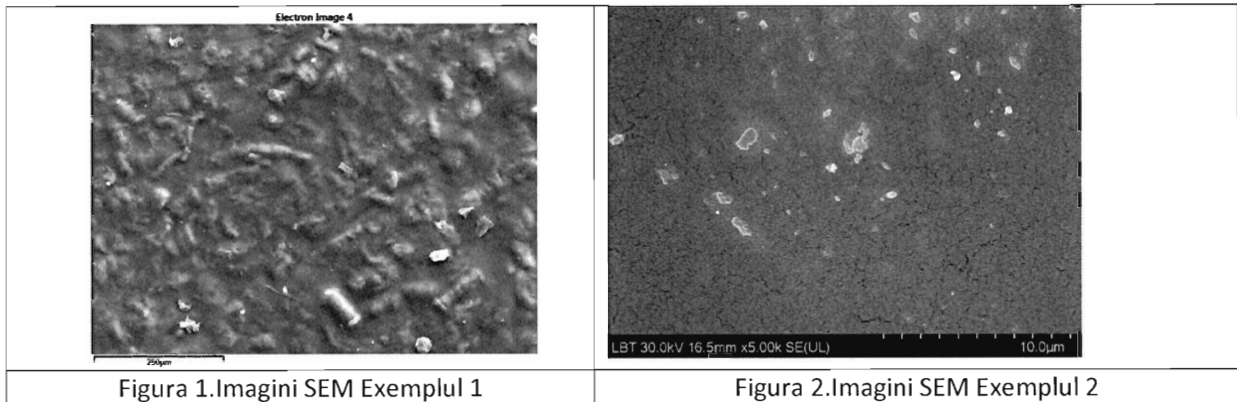
Revendicări:

1. Compoziție de sistem mucoadeziv bucal destinat tratamentului topic al infecțiilor cu germeni sensibili localizate la nivelul cavității orale, caracterizată prin aceea că este constituită din Hidroxipropil metilceluloza E3 în intervalul de concentrație de 30-45%, Hidroxipropil metil celuloza K100 în concentrație de 1,5-12%, acid poliacrilic în concentrație de 1,5-6%, polioli cu rol de plastifianți (glicerol, propilenglicol) în intervalul de concentrație de 1-35%, încărcată cu DoxyHyc în concentrație de 7-10%.

2. Metoda de preparare a sistemului mucoadeziv bucal încărcat cu DoxyHyc conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că:

- dispersarea constituenților se realizează în solvent organic neapos (alcool etilic), care se îndepărtează complet din produs, permițând scurtarea duratei de preparare, fapt care permite obținerea unor sisteme compacte, flexibile, iar Doxiciclina este menținută în stare stabilă.
- păstrarea amestecului, pe perioada preparării, la temperatura de $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$, în absența luminii, fapt care asigură stabilitatea Doxiciclinei.
- dispersarea constituenților într-un volum adecvat de alcool, astfel încât dispersia coloidală obținută să prezinte o vâscozitate adecvată ce permite precipitarea Doxiciclinei prin îndepărtarea solventului organic, cu obținerea unor cristale cu diametru cuprins între $10 \pm 1,1 \mu\text{m}$ - $50 \pm 1,8 \mu\text{m}$, fapt care asigură toleranța preparatului după aplicare pe mucoasa bucală.

DESENE



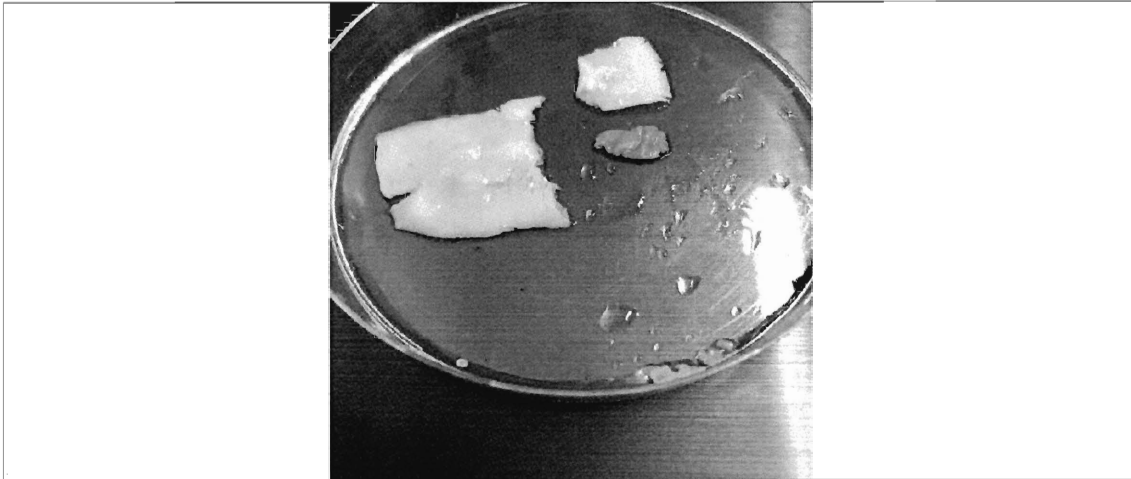


Figura 4. Sistem mucoadeziv bucal: aspectul probelor după menținere în salivă artificială, 24 de ore, la 37°C: sistemul fără substanță activă - alb și încărcat cu DoxyHyc - galben

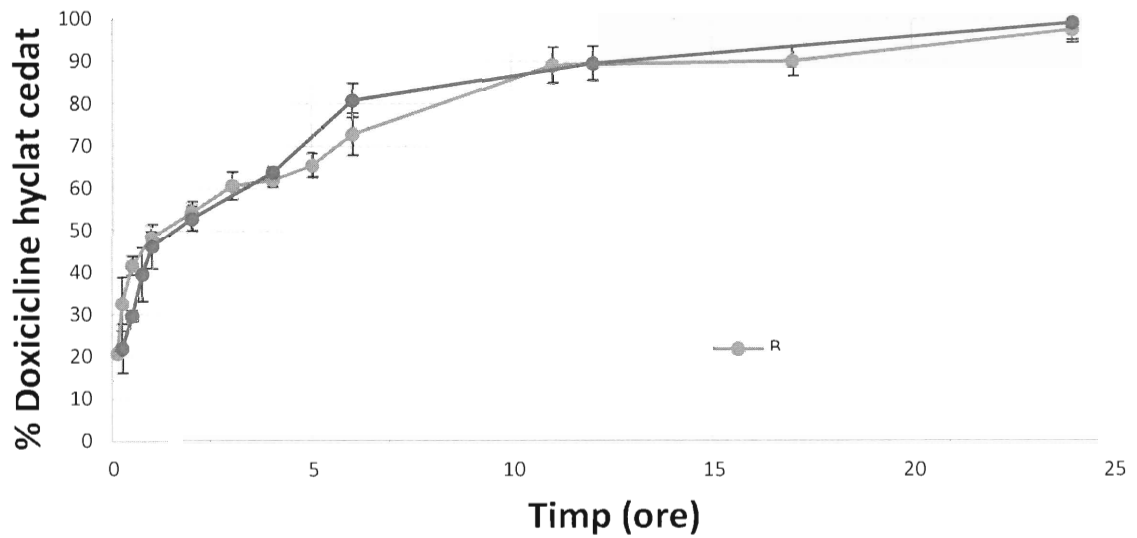


Figura 5. Cedarea DoxyHyc din sistemul mucoadeziv bucal

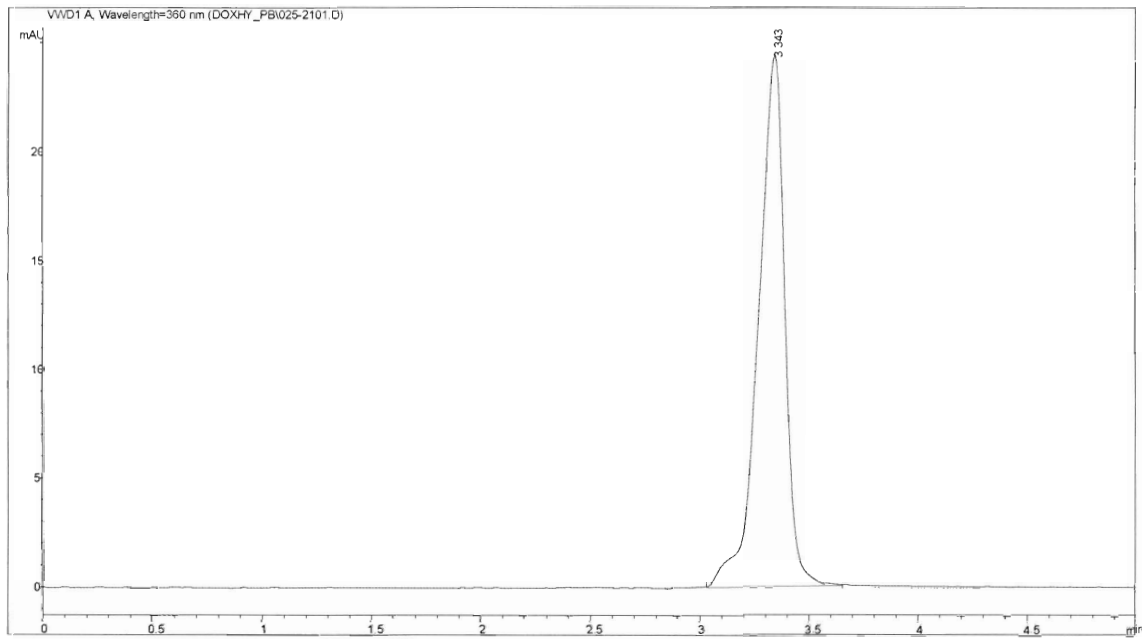
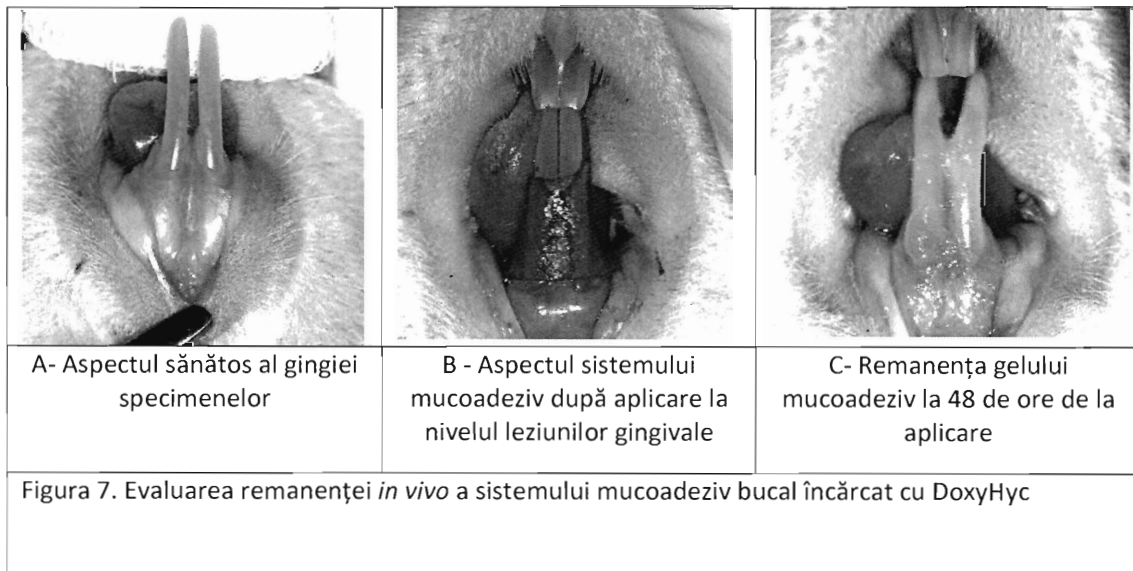


Figura 6. Cromatograma corespunzătoare cuantificării DoxyHyc din sistemul mucoadeziv bucal



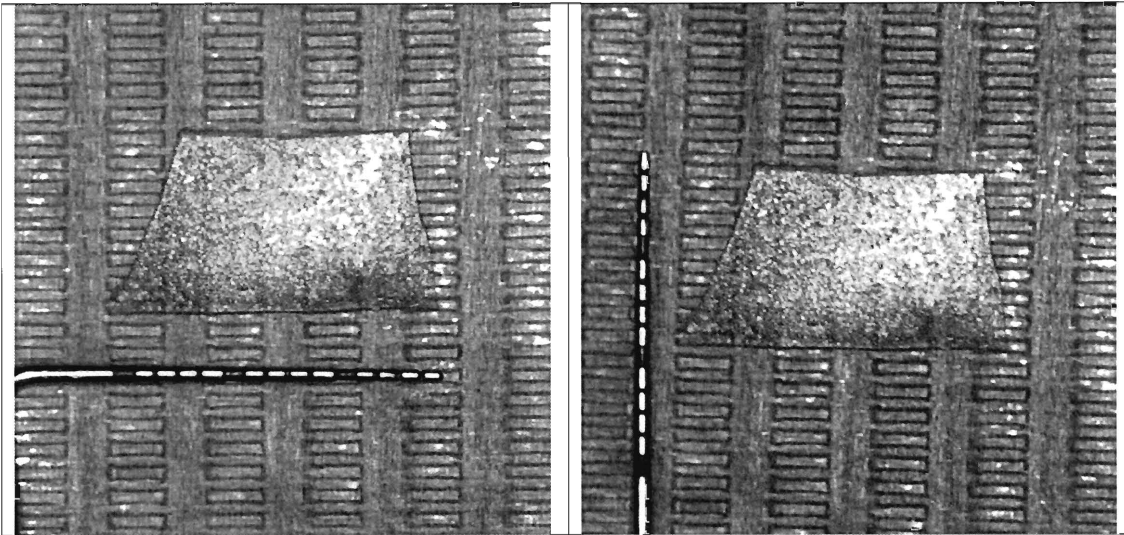


Figura 8. Fragmente de sistem mucoadeziv bucal încărcat cu DoxyHyc aplicate la nivelul leziunilor gingivale