

București

ROMANIA



(11) Nr. brevet: **117145 B**

(51) Int.Cl.⁷ **A 61 K 9/00;**
A 61 K 47/40;

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

**Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării**

(21) Nr. cerere: **96-02162**

(22) Data de depozit: **10.05.1995**

(30) Prioritate: **18.05.1994 EP 94.201.402.8;**

(41) Data publicării cererii:
30.07.1997 BOPI nr. **7/1997**

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.11.2001 BOPI nr. **11/2001**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **EP 95 / 01760 10.05.1995**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 95/31178 23.11.1995**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
WO 8315719

(71) Solicitant: **JANSSSEN PHARMACEUTICA N.V., BEERSE, BE;**

(73) Titular: **JANSSSEN PHARMACEUTICA N.V., BEERSE, BE;**

(72) Inventatori: **PUTTEMAN PETER, SCHELLEBELLE, BE; FRANCOIS MARC KAREL JOZEF,**
KALMTHOUT, BE; SNOECKX ERIC CAROLUS LEONARDA, BEERSE, BE;

(74) Mandatar: **S.C. ROMINVENT S.A., BUCUREȘTI;**

(54) **EMULSIE SAU SOLUȚIE APOASĂ, MUCOADEZIVĂ**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la emulsie sau soluție apoasă, mucoadezivă, utilizată în tratamentul medical. Emulsia conform invenției este constituită din 10...70% ciclodextrină sau un derivat al acesteia, 0,1...5% itraconazol, 0,05...5% agent de îngroșare, 0,5...10% emulgator, 0,5...10% agent de

stabilizare, 0,5...50% ulei acceptabil farmaceutic, un tampon alcătuit din acid sau bază, pentru a menține pH-ul între 1 și 4, procente fiind exprimate în greutate.

Revendicări: 3

RO 117145 B



RO 117145 B

Invenția se referă la o emulsie sau soluție apoasă mucoadezivă utilizată în tratamentul medical.

Dezvoltarea unei compoziții eficace și ușor de întrebuințat pentru folosirea vaginală necesită o adezivitate satisfăcătoare a compoziției la membranele mucoase ale vaginului pentru a preveni excretarea produsului. Deci, o compoziție vaginală trebuie să prezinte proprietăți mucoadezive adecvate. Gelurile, spumele, supozitoarele și tabletele care se folosesc în prezent în tratarea afecțiunilor vaginale cedează foarte repede după inserarea în cavitatea vaginală și au o bioaderență foarte scăzută la pereții vaginului. În consecință, adesea, după administrare are loc o scurgere neplăcută și eficiența acestor produse este limitată.

Se cunoaște o compoziție care conține intraconazol, fosfolipidă, un sistem de solvent fluture intraconazol și fosfolipidă, apă și agenți auxiliari.

Invenția se referă la o emulsie sau soluție apoasă mucoadezivă care este constituită, din 10...70% ciclodextrină sau un derivat al acesteia, 0,1...5% itraconazol, 0,05...5% agent de îngroșare, 0,5...10% emulgator, 0,5...10% agent de stabilizare, 0,5...50% ulei acceptabil farmaceutic, un tampon alcătuit din acid sau bază pentru a menține pH-ul, între 1 și 4, procente fiind exprimate în greutate. Raportul dintre itraconazol și ciclodextrină este, de la 1:700 la 1:2, rapoartele fiind exprimate în greutate. Emulsia este de tipul apă în ulei.

Prezenta invenție rezolvă problema tehnică, prin formarea unei emulsii mucoadezive care cuprinde, între 10 și 70%, în greutate ciclodextrină.

În particular, prezenta invenție se referă la folosirea ciclodextrinei sau a unui derivat al acesteia ca mucoadeziv într-o emulsie sau într-o soluție apoasă, respectiva ciclodextrină sau derivatul acesteia fiind folosită într-o cantitate, de la 10 la 70% în greutate bazată pe greutatea totală a compoziției. Compozițiile mucoadezive care sunt subiectul acestei invenții pot fi aplicate pe membranele mucoase ale, nasului, gurii și în particular ale vaginului. De preferință, compoziția cuprinde un medicament cum ar fi, de exemplu, un antibacterian, un antiviral, un contraceptiv sau, în particular, un antifungic. Antifungicele care pot fi incluse în compozițiile subiect sunt, de exemplu, miconazol, clotrimazol, chetoconazol, terconazol, econazol, butoconazol, fluconazol, și, de preferință, itraconazol.

Un alt aspect al invenției se referă la emulsii mucoadezive care cuprind itraconazol și o ciclodextrină sau un derivat al acestora într-o cantitate, între 10 și 70% în greutate, bazată pe greutatea totală a compoziției. Opțional, compozițiile pot cuprinde, în afară de ciclodextrină alți constituenți care au proprietăți mucoadezive.

Itraconazolul este un compus antifungic cu spectru larg și este descris în brevetul **US 4267179**. În afară de proprietățile lor mucoadezive, compozițiile de itraconazol din prezenta invenție mai prezintă un avantaj care constă în aceea că ratele de vindecare ale afecțiunilor vaginale sunt mai mari și cele ale recidivelor sunt mai scăzute în comparație cu compozițiile antifungice care se găsesc în comerț. Mai mult, compozițiile cu itraconazol prezente au o stabilitate fizico-chimică excelentă.

Itraconazol este numele generic pentru 4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-diclorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-onă. Denumirea "itraconazol" așa cum este folosit aici cuprinde forma de bază liberă, sărurile de adiție acceptabile din punct de vedere farmaceutic, formele izomerice stereochemice ale acestora și formele tautomerice ale

7145 B

acestora. Compusul de itraconazol preferat este format ($\pm$)-(cis) a formei de bază liberă. Formele de adiție de acid pot fi obținute prin reacția formei de bază cu un acid corespunzător. Acizii corespunzători cuprind, de exemplu, acizi anorganici cum ar fi, acizi halohidrici, de exemplu, acid clorhidric sau acid bromhidric; acid sulfuric; acid azotic; acid fosforic și altele asemenea; sau acizi organici cum ar fi, acizi acetic, propanoic, hidroxiacetic, 2-hidroxiopropanoic, 2-oxopropanoic, etandioic, propandioic, butandioic, (Z)-butandioic, (E)-butandioic, 2-hidroxi-butandioic, 2,3-dihidroxi-butandioic, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilic, metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, 4-metilbensensulfonic, ciclohexansulfamic, 2-hidroxi-benzoic, 4-amino-2-hidroxi-benzoic, și alți asemenea acizi. Termenul sare de adiție, așa cum este folosit mai sus, cuprinde de asemenea solvații. Respectivii solvați trebuie să fie incluși în domeniul acestei invenții. Exemple de astfel de solvați sunt, de exemplu, hidrații, alcoolatii și alții asemenea. Formarea unei sări de adiție a medicamentului poate fi adoptată pentru a crește solubilitatea acestuia în faza apoasă.

Prezentele compoziții cuprind o ciclodextrină sau un derivat al acesteia. Derivații de ciclodextrină corespunzători sunt α , β , γ -ciclodextrine sau eteri și eteri micști ai acestora unde una sau mai multe grupări hidroxi ale unităților de anhidroglucoză ale ciclodextrinei sunt substituite cu alchil C_{1-6} , mai ales, metil, etil sau izopropil; hidroxi alchil C_{1-6} , mai ales, hidroxi-etil, hidroxi-propil sau hidroxi-butil; carboxi alchil C_{1-6} , mai ales carboximetil sau carboxietil; alchil- C_{1-6} carbonil, mai ales acetil; alcoxycarbonil C_{1-6} alchil C_{1-6} sau carboxi alchil- C_{1-6} oxialchil C_{1-6} mai ales carboximetoxipropil sau carboxi-etoxipropil; alchilcarboniloxi C_{1-6} alchil C_{1-6} mai ales 2-acetiloxipropil. Complexanți și/sau solubilizanți care merită în mod deosebit să fie specificați aici sunt β -CD, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxi-etil- β -CD, 2-hidroxi-etil- γ -CD, 2-hidroxi-propil- γ -CD și (2-carboxi-metoxi)propil- β -CD, și mai ales 2-hidroxi-propil- β -CD.

Termenul eter mixt denumește derivați de ciclodextrină, unde cel puțin două grupări de ciclodextrină hidroxi sunt eterificate cu diferite grupări cum ar fi, de exemplu, hidroxi-propil și hidroxi-etil.

Substituția molară medie (S.M.) este folosită ca o măsură a numărului mediu de moli de unități alcoxi la molul de anhidroglucoză. Valoarea S.M. poate fi determinată prin diferite tehnici analitice cum ar fi, rezonanța magnetică nucleară (RMN), spectrometria de masă (SM) și spectroscopia cu infraroșii (IR). În funcție de tehnica folosită, pot fi obținute valori ușor diferite pentru un derivat de ciclodextrină dat. În derivații de hidroxi-alchil ciclodextrină pentru folosirea în compoziții, conform prezentei invenții, S.M.-ul așa cum este determinat prin spectrometria de masă este în domeniul, de la 0,3 la 3, sau, de la 0,3 la 1,5. De preferință, S.M.-ul variază, de la aproximativ 0,3 la aproximativ 0,8, mai ales, de la aproximativ 0,35 până la aproximativ 0,5 și, mai ales este, de aproximativ 0,4. Valorile S.M. determinate prin RMN sau IR variază de preferință, de la 0,3 până la 1, mai ales, de la 0,55 până la 0,75.

Gradul mediu de substituție (G.S.) se referă la numărul mediu de hidroxi sub-stituiți pe unitatea de anhidroglucoză. Valoarea G.S. poate fi determinată prin diferite tehnici analitice cum ar fi, rezonanța magnetică nucleară (RMN), spectrometria de masă (SM) și spectroscopia cu infraroșii (IR). În funcție de tehnica folosită, se pot obține valori diferite pentru un derivat dat de ciclodextrină. La derivații de ciclodextrină pentru folosirea în compozițiile, conform invenției, G.S.-ul așa cum a fost determinat prin SM se află în domeniul, de la 0,125 până la 3, mai ales, de la 0,2 până la 2.

RO 117145 B

de la 0,2 la 1,5. De preferință, G.S.-ul variază, de la 0,2 până la 0,7, mai ales, de la
aproximativ 0,35 până la 0,5 și mai ales este, de aproximativ 0,4. Valorile G.S.
determinate prin RMN sau IR variază, de preferință, de la 0,3 la 1, mai ales, de la
0,55 la 0,75.

De preferință, cantitatea de β , sau γ -ciclodextrină este mai mică, de 5 % din
conținutul total de ciclodextrină și în particular este mai mic, de 1,5 %. Un derivat de
ciclodextrină deosebit de interesant este β -ciclodextrină metilat incidental. În special,
derivații de hidroxialchil β și γ -ciclodextrină pentru folosirea în compoziții, conform pre-
zentei invenții, sunt derivați de ciclodextrină parțial substituiți unde gradul mediu de
alchilare la grupările hidroxil la diferite poziții ale unităților de anhidroglucoză sunt,
aproximativ 0 până la 20% pentru poziția 3,2 până la 70% pentru poziția 2 și,
aproximativ 5 până la 90% pentru poziția 6.

Derivații de ciclodextrină, cei mai preferați, pentru folosirea în prezenta invenție
sunt eterii de β -ciclodextrină parțial substituiți sau eteri micști care au substituenți
hidroxipropil, hidroxietil și, în particular 2-hidroxipropil și/sau 2-(1-hidroxipropil). Cel
mai preferat derivat de ciclodextrină pentru folosirea în compozițiile din prezenta
invenție este hidroxipropil- β -ciclodextrină care are o S.M. în domeniul, de la 0,35 până
la 0,5 și care conține mai puțin de 1,5 % β -ciclodextrină nesubstituită. Valorile S.M.
determinate prin RMN sau IR variază, de preferință, de la 0,55 până la 0,75.

Ciclodextrinele substituite pot fi preparate, conform procedurilor, descrise în
brevetele **US 3459731**, **EP-A-0149197**, **EP-A-0197571**, **US 4535152**, **WO-
90/12035** și **GB 2189245**. Alte referințe care descriu ciclodextrine pentru folosirea
în compoziții, conform prezentei invenții, și care prevăd un ghid pentru prepararea,
purificarea și analiza ciclodextrinelor includ următoarele: "Tehnologia ciclodextrinelor",
de József Szejtli, Kluwer Academic Publishers (1988) în capitolul Ciclodextrinele în pro-
dusele farmaceutice; "Chimia Ciclodextrinelor" de M.L.Bender *et al.*, Springer-Verlag,
Berlin(1978); "Avansuri în Chimia carbohidraților", vol.12, ed. de M.L.Wolfrom,
Academic Press, New York (157), în capitolul Dextrinele Schardinger de Dexter
French, la pp.189-260; "Ciclodextrinele și complexii lor de incluziune" de J.Szejtli,
Akademiai Kiado, Budapest, Hungary (1982); I.Tabushi în Acc.Chem.Research, 1982,
15, pp.66-72; W.Sanger, Angewandte Chemie, 92, pp.343-361 (1981); A.P..Croft
și R.A.Barstch în Tetrahedron, 39, pp.1417-1474 (1983); Irie *et al.*, Pharmaceutical
Research, 5, pp.713-715 (1988); Pitha *et al.*, Int.J.Pharm.29, 73, (1986); **DE
3118218**; **DE 3317064**; **EP-A-94157**; **US 4659696** și **4383992**.

Ciclodextrinele și derivații acestora sunt cunoscute ca agenți de creștere a
solubilității și/sau stabilității. În particular pentru compozițiile de itraconazol din pre-
zenta invenție, ciclodextrina are un efect favorabil asupra solubilității antifungicidului
în faza apoasă a compoziției. În mod neașteptat, compozițiile care cuprind mai mult,
de 10 %, în greutate bazată pe greutatea totală a formulării de ciclodextrină sau al
unui derivat al acesteia s-a descoperit că prezintă proprietăți mucoadezive folositoare.

După cum urmează, cantitățile fiecăruia dintre ingredientele din emulsii sunt
exprimate ca procentaje în greutate bazate pe greutatea totală a formulei. În mod
similar, rapoartele trebuie să definească rapoartele greutate-la-greutate.

În particular, concentrația medicamentului poate varia, de la 0,1 până la
20 %, de preferință, de la 0,5 până la 10 %, de preferință, de la 1 la 5 % și mai ales
este, de la 1 până la 2%. Cantitatea de ciclodextrină din prezenta invenție variază, de

RO 117145 B

la 10 până, la aproximativ, 70 %, de preferință, de la 25 până la 60 % și mai ales, de la 40 până la 50 %. În general, raportul medicamentului, în particular itraconazol, la ciclodextrină variază, de la aproximativ 1:1700 până la 1:2, de preferință, de la 7:120 până la 1:10 și mai ales este, între 1:50 și 1:25. 140

Emulsiile din prezenta invenție constau dintr-o fază apoasă și o fază uleioasă. Compozițiile pot lua forma unei emulsii ulei-în-apă (U/A), în care faza uleioasă este considerată fază internă sau dispersată în timp ce faza apoasă este considerată fază externă sau continuă. Emulsiile U/A prezente au avantajul că medicamentul, în particular, itraconazol, se dizolvă în faza apoasă, deci externă, care este în contact direct cu membranele mucoase. Ultima crește eficiența medicamentului și poate scădea numărul necesar de aplicări pe unitatea de timp. 145

În mod alternativ, compozițiile pot lua forma unei emulsii de apă-în-ulei (A/U) în care faza apoasă este considerată a fi faza internă sau dispersată în timp ce faza uleioasă este considerată faza externă sau continuă. Emulsia A/U are avantajul că prezintă proprietăți favorabile de răspândire și mucoadezivitate optimă, constituind astfel o variantă deosebit de avantajoasă a invenției. De preferință, faza uleioasă a emulsiei conține un ulei mineral și mai ales conține un ulei de parafină. 150 155

Compozițiile pot fi aplicate sub forma produselor convenționale cum ar fi, creme, capsule, ovule, capsule de gelatină, tampoane acoperite, preparări pentru introducerea directă în vagin prin dispozitive pe bază de canulă cu presiune manuală sau mecanică (pulverizare cu spumă) și altele asemenea.

În plus, pe lângă medicament și constituenții de ciclodextrină, compozițiile subiect mai pot cuprinde diferiți aditivi cum ar fi, emulgatori, sisteme tampon, acizi sau baze, agenți de stabilizare, agenți de îngroșare, conservanți și altele asemenea. Emulgatorii corespunzători sunt, de exemplu, emulgatori, anionici, cationici sau, mai ales, neionici, cum ar fi, de exemplu, esteri de sucroză; esteri grași polioxietilați; eteri de alcooli grași polioxietilați; esteri de glicerol, de exemplu, monostearat de glicerol; esteri de sorbitan, de exemplu monopalmitat de sorbitan (= Span 40[®]), monostearat de sorbitan (=Span 60[®]); derivați de polioxietilenă de esteri de sorbitan, de exemplu, polisorbitat 40 (=Tween 40[®]), polisorbitat 60 (=Tween 60[®]), cetil dimeticon copoliol și, altele asemenea. De preferință, cetil dimeticon copoliolul este folosit într-o cantitate, de 0,5 până la 10 %, de preferință, într-o cantitate, de aproximativ 2 %. 160 165 170

Sistemele de tampon cuprind amestecuri din cantități corespunzătoare dintr-un acid cum ar fi, acid fosforic, succinic, tartaric, lactic, sau citric, și o bază, în particular hidroxid de sodiu sau fosfat de disodiu hidrogen. De preferință, respectivele sisteme de tampon mențin pH-ul formulei, între 1 și 4, de preferință, între 2 și 3. În mod alternativ, pH-ul compoziției poate fi fixat prin adăugarea unui acid cum ar fi, acid clorhidric sau o bază cum ar fi, hidroxid de sodiu și altele asemenea. compozițiile din această invenție care au un pH sub 3 sunt bine tolerate de către membranele mucoase ale vaginului. Acesta este în mod clar neașteptat, având în vedere pH-ului compozițiilor vaginale din domeniu care, în general, sunt numai slab acide (pH, de aproximativ, 4). Mai mult, pH-ul scăzut al compoziției are o influență benefică asupra efectului anti-microbian al compoziției. 175 180

Agenții de stabilizare corespunzători care asigură stabilitatea fizico-chimică a compoziției sunt, de exemplu, săruri anorganice, de exemplu, clorură de sodiu și altele asemenea, 1,2-propandiol, glicerol, și altele asemenea. De preferință, clorura de sodiu și 1,2-propandiolul se folosesc într-o cantitate, de 0,5 până la 5 % fiecare, de preferință, într-o cantitate, de aproximativ 1 % clorură de sodiu și 3 % 1,2-propandiol. 185

RO 117145 B

Viscozitatea formulelor subiect poate fi crescută la adăugarea de agenți de liofobici cum ar fi, de exemplu, 1-octadecanol, 1-hexadecanol, monostearat de glicerol, ceară Carnuba, ceară de albine, trihidroxistearat și, altele asemenea; sau agenți liofilici cum ar fi, de exemplu, derivați de celuloză de exemplu, carboximetilceluloză de sodiu; polietilen glicol; citină și derivații acesteia, de exemplu, citosan; poloxameri; argile; cleiuri naturale; derivați de amaidon; și, altele asemenea. De preferință, trihidroxistearatul este folosit într-o cantitate, de 0,005 până la 5 %, de preferință, într-o cantitate de aproximativ 0,5 %.

195 Compozițiile preferate sunt cele în care:

- cantitatea de itraconazol este 0,1 până la 5 %;
- cantitatea de ciclodextrină este 10 până la 70 %;
- cantitatea de agent de îngroșare este 0,05 până la 5 %;
- cantitatea de emulgator este, de 0,5 până la 10 %; și
- 200 - cantitatea de agent de stabilizare este 0,5 până la 10 %.

Compozițiile, cele mai preferate, cuprind în greutate, în funcție de greutatea totală a compoziției:

- (a) 0,5 până la 3 % itraconazol;
- (b) 30 până la 70 % ciclodextrină;
- 205 (c) 0,1 până la 1 % agent de îngroșare;
- (d) 1 până la 5 % emulgator;
- (e) 1 până la 4 % agent stabilizator;
- (f) tampon, acid sau bază pentru a menține pH-ul compoziției, între 1 și 3;
- (g) 0,5 până la 50 % dintr-un ulei acceptabil din punct de vedere dermatologic; și
- 210 (h) apă.

O compoziție, deosebit de preferată, conține, aproximativ, în greutate bazat pe greutatea totală a compoziției:

- (a) 1 % itraconazol;
- (b) aproximativ 43 % hidroxipropil- β -ciclodextrină;
- 215 (c) 0,5 % trihidrostearat;
- (d) 2 % cetil dimeticon copoliol;
- (e) 1 % clorură de sodiu și 3 % 1,2-propandiol;
- (f) aproximativ 0,4 % acid clorhidric și o cantitate suficientă de hidroxid de sodiu pentru a menține pH-ul compoziției, la aproximativ pH=2,7;
- 220 (g) 20 % ulei de parafină; și
- (h) apă.

O altă compoziție, deosebit de preferată, cuprinde aproximativ, în greutate bazat pe greutatea totală a compoziției:

- (a) 2 % itraconazol;
- 225 (b) aproximativ 50 % hidroxipropil- β -ciclodextrină;
- (c) 0,5 % trihidrostearat;
- (d) 2 % cetil dimeticon copoliol;
- (e) 1 % clorură de sodiu și 3 % 1,2-propandiol;
- (f) aproximativ 0,9 % acid clorhidric și o cantitate suficientă de hidroxid de sodiu pentru a menține pH-ul compoziției, la aproximativ pH=2,2;
- 230 (g) 20 % ulei de parafină; și
- (h) apă.

117145 B

Pentru a prepara compozițiile farmaceutice din această invenție, o cantitate eficientă de medicament și ciclodextrină se combină într-un amestec cu apa și faza uleioasă a emulsiei. Într-un mod preferat, prepararea compozițiilor subiect conține următoarele etape: 235

- (1) se prepară faza apoasă care conține medicamentul și ciclodextrina;
- (2) se adaugă acidul, baza sau substanțele tampon la faza (1) până când se atinge pH-ul dorit;
- (3) faza uleioasă se prepară prin agitarea, la o temperatură, între 80 și 85°C, 240
- (4) faza (3) se răcește la sub 40°C și se adaugă emulgatori;
- (5) faza (2) și faza (4) se amestecă sub agitare.

În mod opțional, compozițiile astfel obținute, pot fi omogenizate folosind proceduri cunoscute în domeniu.

În mod opțional, procedeul de mai sus are loc sub o atmosferă inertă, de exemplu, azot sau argon fără oxigen. Poate fi avantajoasă folosirea formelor micronizate de medicament. Formele micronizate pot fi preparate prin tehnici de micronizare cunoscute în domeniu, de exemplu, prin măcinarea în mori corespunzătoare și sitarea prin site corespunzătoare. 245

În descriere se prezintă la folosirea compozițiilor, așa cum sunt definite mai sus, pentru prevenirea, reducerea sau vindecarea afecțiunilor membranelor mucoase, în particular ale vaginului. 250

Compoziția, conform invenției, previne reduce sau vindecă dereglările membranelor mucoase și afecțiunilor la care se face referință aici, mai ales infecțiile vaginului, la animalele cu sânge cald, mai ales ființe umane, care cuprinde o compoziție vaginală administrabilă vaginal la respectivele animale cu sânge cald, așa cum este definită mai sus, într-o cantitate eficientă pentru prevenirea, reducerea sau tratarea afecțiunii. 255

În general, se prevede că o doză eficientă din prezentele compoziții ar fi un tratament pentru o administrare o dată pe zi, timp de aproximativ 1 până la 3 zile. Este evident că respectivul dozaj eficient poate fi scăzut sau crescut în funcție de răspunsul subiectului tratat și/sau în funcție de evaluarea medicului care prescrie compozițiile invenției de față. Dozarea eficientă menționată mai sus este deci numai un ghidaj și nu se intenționează să se limiteze la domeniul sau folosirea invenției. 260

Se dau, mai jos, exemplele de realizare, ale invenției:

Exemplul 1.

F1(cremă)

Ingredient	Cantitate, mg/g cremă
Itraconazol	10
Acid clorhidric	4,4
Hidroxipropil- β -CD	436
1,2-Propandiol	30
Hidroxid de sodiu	până la pH=2,7
Clorură de sodiu	10
Ulei de parafină	200
Cetil dimeticon copoliol	20
Trihidrostearat	5
Apă purificată	Adăugată până la 1 g

RO 117145 B

Procedeu:

- 280 (1) 10 mg de itraconazol și 4,4 mg de acid clorhidric se dizolvă, în 30 mg de 1,2-propandiol la agitare, la 35-40°C;
- (2) 436 mg hidroxipropil- β -CD se dizolvă, în 284,6 mg de apă purificată sub agitare;
- (3) apoi, faza (1) și faza (2) se amestecă sub agitare;
- 285 (4) 10 mg de clorură de sodiu se dizolvă în faza (3) cu agitare;
- (5) se adaugă hidroxid de sodiu concentrat, până la pH=2,7;
- (6) 200 mg de ulei de parafină și 5 mg de trihidroxiestearat se amestecă la agitare (25 rpm), la 80 - 85°C, timp, de 30 min;
- (7) faza (6) se răcește cu agitare, la sub 40°C și sub agitare se adaugă 20 mg de
- 290 cetil dimeticon copoliol;
- (8) apoi, faza (5) și faza (7) se amestecă la agitare, timp, de 30 min.

Într-un mod similar se prepară:

F2 (cremă)

	Ingredient	Cantitate, mg/g cremă
295	Itraconazol	20
	Acid clorhidric p.a.	8,9
	Hidroxipropil- β -CD	500
	1,2-Propandiol	30
	Hidroxid de sodiu	până la pH=2,2
300	Clorură de sodiu	10
	Ulei de parafină	125
	Cetil dimeticon copoliol	20
	Trihidroxiestearat	5
	Apă purificată	Adăugată până la 1 g

305

F3 (cremă)

	Ingredient	Cantitate, mg/g cremă
	Itraconazol	25
	Acid clorhidric p.a.	11,1
310	Hidroxipropil- β -CD	530
	1,2-Propandiol	35
	Hidroxid de sodiu	până la pH=2
	Ulei de parafină	45
	Cetil dimeticon copoliol	15
315	Trihidroxiestearat	5
	Apă purificată	Adăugată până la 1 g

NO 117145 B

Exemplul 2. La șase iepuri New Zealand White femele se administrează intravaginal 0,05 g de cremă F3 la kg de greutate al corpului. Toate animalele sunt examinate zilnic, timp de 4 săptămâni pentru semne clinice de alterare a sănătății, comportare anormală, sau aspect anormal, apariția unor efecte clinice nefavorabile și manifestări ale reacțiilor iritante, toxice și farmacologice. 320

Concluzii:

Crema investigată nu produce nici un efect asupra aspectului și comportării. Nu se observă nici o scurgere din vagin la nici unul dintre animalele de test pe perioada celor 4 săptămâni. 325

Exemplul 3.

Soluția de test	Cantitatea	
Acid benzoic	2 mg	330
Hidroxiopropil- β -CD	250 mg	
HCl concentrat	până la pH=3,04	
Apă purificată	până la adăugare 1 g	

La trei femele de iepuri Albino se administrează intravaginal 0,25 g de soluție de test la kg de corp, timp de 5 zile consecutive. Nu este observată nici o expulzare a formulei la nici unul dintre animale pe perioada, de 5 zile. 335

Revendicări

1. Emulsie sau soluție apoasă mucoadezivă pe bază de ciclodextrină, **caracterizată prin aceea că** este constituită, din 10...70 % ciclodextrină sau un derivat al acesteia, 0,1...5 % itraconazol, 0,05...5 % agent de îngroșare, 0,5...10 % emulgator, 0,5...10 % agent de stabilizare, 0,5...50 % ulei acceptabil farmaceutic, un tampon alcătuit din acid sau bază pentru a menține pH-ul, între 1 și 4, procente fiind exprimate în greutate. 340

2. Emulsie sau soluție apoasă mucoadezivă, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** raportul dintre itraconazol și ciclodextrină este, de la 1:700 la 1:2, rapoartele fiind exprimate în greutate. 345

3. Emulsie sau soluție apoasă mucoadezivă, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** emulsia este de tipul apă în ulei. 350

Președintele comisiei de examinare: **biochim. Crețu Adina**

Examinator: **farm. Anghel Doina**

