



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2023 00639**

(22) Data de depozit: **31/10/2023**

(41) Data publicării cererii:
30/04/2024 BOPI nr. **4/2024**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN
BUCUREȘTI, STR.DIONISIE LUPU NR.37,
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **GHICA MIHAELA VIOLETA,
CALEA CRÂNGAȘI NR.26-28, BL. 48-49,
SC.A, ET.2, AP.4, SECTOR 6, BUCUREȘTI,
B, RO;**
• **DINU-PIRVU CRISTINA ELENA,
STR.GH.LAZĂR NR.10, ET.1, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **POPA LĂCRĂMIOARA, STR.PICTOR
ȘTEFAN DUMITRESCU NR.3, BL.2, SC.1,
ET.5, AP.23, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **ANUȚA VALENTINA, STR. ROTUNDĂ
NR.4, BL.Y1, SC.Z, ET.1, AP.10, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **PRISADA RĂZVAN-MIHAI, STR. SPIRU
HARET, BL.13D, AP.3, BUZĂU, BZ, RO;**
• **VELESCU BRUNO ȘTEFAN,
ALEEA LIVEZILOR, NR.27A, SC.A, AP.26,
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **TUDOROIU ELENA- EMILIA,
BD.PETROCHIMIȘTILOI, NR.35, BL.A,
SC.A, ET.2, AP.14, PITEȘTI, AG, RO**

(54) **GELURI CU NAPROXEN PENTRU APLICARE CUTANATĂ ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui gel cu naproxen pentru aplicare cutanată în tratamentul leziunilor acute ale țesuturilor moi. Procedeu, conform invenției, constă în etapele: preparare a bazei de gel prin îmbibarea polimerului semisintetic, hidroxietilceluloză-eter celulozic, în apă distilată, adăugarea amestecului de promotori de penetrație de tip: dietilenglicol monoetil eter, polietilenglicol 200, alcool etilic și alcool izopropilic, încorporarea naproxenului solubilizat în

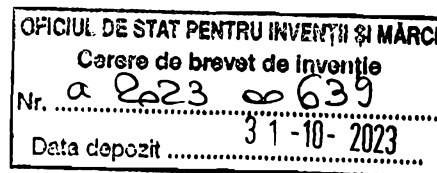
soluție de hidroxid de sodiu 10% și omogenizarea acestora până la obținerea unui gel vâscos, transparent de tip sistem de cedare a medicamentului antiinflamator nesteroidian, naproxen, la nivel cutanat, cu realizarea efectului terapeutic antiinflamator și analgezic.

Revendicări: 2

Figuri: 9



**GELURI CU NAPROXEN PENTRU APLICARE CUTANATĂ ȘI PROCEDEU DE
OBTINERE A ACESTORA**



Domeniul tehnic în care poate fi folosită invenția:

Invenția se referă la realizarea unor geluri pe bază de hidroxietilceluloză și diverși promotori de penetrație care să asigure cedarea unui medicament antiinflamator nesteroidian, naproxen, pentru aplicare cutanată în tratamentul leziunilor acute ale țesuturilor moi și la un procedeu de obținere a acestora.

Descrierea stadiului actual:

Durerile și inflamația care însoțesc adesea o leziune a țesuturile moi (mușchi, ligamente, tendoane, cartilaje, articulații, membrană sinovială, bursă seroasă) sunt consecințele unor traumatisme sau ale unor afecțiuni reumatice la nivelul părților moi ale sistemului musculo-scheletic [1]. Leziunile traumatice (luxații, entorse, întinderi, echimoze, hematoame), dar și cele de natură reumatică (cunoscute și sub denumirea de afecțiuni reumatice abarticulare: tendinită, bursită, sinovită, tenosinovită, fibrozită) [2] sunt leziuni acute, caracterizate printr-un proces inflamator foarte complex, ce apare ca o reacție de apărare nespecifică a organismului. Inflamația determină a acumulare a exudatului la nivelului țesutului interstițial, cu apariția edemului, ce se manifestă sub forma unei umflături la nivelul zonei trumatizate [3]. Inflamația determină vasodilatație activă la nivelul țesutului traumatizat, cu apariția eritemului și a temperaturii locale. Creșterea nivelului mediatorilor inflamației (prostaglandine, leucotriene, tromboxani) sub acțiunea citokinelor conduce la apariția durerii și la impotență funcțională [4]. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt în prezent printre cele mai prescrise medicamente fără prescripție medicală, constituind 5% din totalul medicamentelor prescrise [5]. Acționează prin inhibarea ciclooxygenazelor și a prostaglandin-endoperoxod sintazei, fiind utilizate pentru ameliorarea durerii și a inflamației care apar în cazul unei leziuni traumatice sau articulare la nivelul părților moi ale sistemului musculo-scheletic [6]. Prima generație de AINS-uri sunt medicamente nespecifice pentru izoenzima COX-2 ce produc și inhibarea semnificativă a izoenzimei COX-1, reducând astfel efectul protector la nivelul mucoasei gastrointestinale. Ca urmare, administrarea orală a AINS-urile conduce la o serie de reacții adverse la nivelul sistemului gastrointestinal superior, cauzând ulcer, eroziuni și perforații cu creșterea riscului de sângerare, urmate de spitalizare și posibil deces. S-a raportat că din totalul reacțiilor adverse ale AINS-urilor, 25% apare la nivel gastrointestinal. Mai mult, toxicitatea se

manifestă și la nivel cardiovascular, renal sau hepatic [7-9]. Ținând cont de toate aceste efecte adverse consecutive administrării orale a acestor medicamente, de-a lungul ultimilor ani se urmărește administrarea cutanată a AINS-urilor, ce asigură o mai bună biodisponibilitate a substanței active, cu concentrarea acesteia la nivelul țesutului lezat [10]. Formele farmaceutice cu aplicare cutanată (geluri, unguente, creme, emulsii) cresc complianța și aderența pacientului la tratament datorită ușurinței și comodității aplicării, dar și datorită faptului că administrarea cutanată este nedureroasă și neinvazivă [11].

Formulările farmaceutice de tip gel sunt ușor de aplicat, conferă o textură lejeră după aplicare pe piele și sunt atrăgătoare din punct de vedere vizual deoarece sunt transparente. Gelurile cu aplicare cutanată prezintă o complianță mai mare din partea pacienților comparativ cu alte formulări cu aplicare cutanată ca unguentele, cremele sau loțiunile [12]. Astfel, considerând cele menționate anterior, în prezenta invenție au fost formulate geluri pe baza unui polimer hidrofil, a unui medicament antiinflamator și a unui amestec de diverși promotori de penetrație care să asigure pătrunderea principiului activ prin straturile pielii și atingerea efectului terapeutic urmărit.

Alcooli sunt cei mai utilizați agenți de penetrație a pielii, având o presiune a vaporilor mai mică decât cea a apei, ceea ce contribuie la uscarea rapidă a gelului, un aspect de dorit în cazul formulărilor cu aplicare cutanată. Alcooli acționează ca promotori de penetrație prin creșterea solubilității medicamentului, ceea ce favorizează partiția acestuia în membrană. De asemenea, caracterul volatil al alcoolilor poate determina extracția unor fracțiuni lipidice din stratul cornos atunci când se folosesc în concentrații mari [13]. Printre cei mai utilizați alcooli sunt cei cu lanț scurt ca etanolul și alcoolul izopropilic, glicolii (propilenglicol, dipropilenglicol), acizii grași (acid lauric, linoleic, miristic), sulfoxizii (dimetilsulfoxid), surfactanții (laurilsulfat de sodiu, Tween 80), polietilenglicolii cu diverse mase moleculare, precum și eterii alcoolilor (dietilenglicol monoetil eter denumit și Transcutol) [14,15].

Formulările semisolide cu aplicare cutanată sub formă de gel disponibile pe piața farmaceutică cu 10% naproxen conțin ca promotori de penetrație diverși solvenți, spre exemplu: Opokan – dimetilsulfoxid, etanol, alcool izopropilic și propilenglicol; Momendol – glicerină, eucaliptol și mentol; 4Flex și Naprosyn – etanol; Naproxen Hasco – propilenglicol, levomentol; Etrixenal, Apranax și Emoxen – etanol și levomentol. În prezenta invenție s-a utilizat combinația a patru promotori de penetrație diferiți, ce nu a mai fost întâlnită în alte geluri comerciale sau în datele de literatură: Transcutol, polietilenglicol 200 (PEG 200), etanol și alcool izopropilic. Astfel, s-a variat concentrația celor patru agenți după cum urmează: 5 ... 20% Transcutol, 0 ... 7,5% polietilenglicol 200, 5 ... 20% etanol și 0 ... 22,5% alcool izopropilic. Prezenta invenția se

deosebește de celelalte geluri comerciale sau raportate în literatură prin utilizarea pe lângă etanol și alcool izopropilic care sunt prezenți în aproape fiecare formulare de tip gel, a altor doi agenți cu bune proprietăți penetrante: dietilenglicol monoetil eter sau Transcutol [16,17] și polietilenglicol 200 [18,19].

Variația concentrației medicamentului antiinflamator de la 5 la 10% în prezenta invenție se explică prin aceea că gelurile industriale conțin 10% naproxen, iar în literatură sunt raportate formulări ce conțin atât 5% cât și 10% naproxen. Astfel, Barakat a descris un gel pe bază de glicofurol care funcționează ca un vehicul promițător de cedare dermică și transdermică a naproxenului 5% [20], iar van den Ouweland et al. au studiat cinetica de cedare a naproxenului pe un interval de 96 de ore la 15 voluntari sănătoși după aplicarea cutanată a gelurilor care conțin 5 și 10% medicament [21]. Seligra și Inglés au realizat un studiu comparativ al gelului cu 10% naproxen și al celui cu 3% ketoprofen la 100 de pacienți înrolați într-un studiu simplu orb, randomizat pentru tratamentul leziunilor țesuturilor moi [22]. În brevetele detaliate în continuare, variația naproxenului este între 1 și 20%, cele mai multe formulări cu aplicare cutanată conținând medicamentul în procent cuprins între 5 și 10%.

Până în prezent au fost dezvoltate diverse formulări pe bază de naproxen și naproxen cu hidroxietilceluloză pentru aplicare cutanată în tratamentul durerii și a inflamației. Brevetul CA2299288A1 prezintă diverse compoziții pentru aplicare transdermică a naproxenului, ibuprofenului și a altor antiinflamatoare nesteroidiene. Brevetul descrie absorbția percutanată prin piele umană a naproxenului sodic din diferite formulări de tip gel ce conțin 5% naproxen, alături de trei promotori de penetrație: 0 ... 10% 2-n-nonil-1,3-dioxolan, 0 ... 19% propilenglicol și 59,5 ... 66,5% etanol. Procentul cel mai mare de naproxen cedat a corespuns formulării cu 5% 2-n-nonil-1,3-dioxolan, 0% propilenglicol și 63% etanol, picul maxim fiind observat după patru ore de la aplicarea gelului pe suprafața pielii. Rezultatele obținute au arătat că propilenglicolul nu a funcționat ca un bun promotor. Brevetul descrie, de asemenea, și formularea de gel pe bază de 2% hidroxipropilceluloză în care s-a încorporat ibuprofenul 5% cu trei promotori de penetrație (10% 2-n-nonil-1,3-dioxolan, 0 ... 20% propilenglicol și 49 ... 59,5% etanol), ce a fost testată pe piele porcină, la nivelul căreia s-au aplicat 30 mg din compoziție/cm² de piele porcină. Diferite formulări sugerate de brevet ilustrează alte antiinflamatoare nesteroidiene încorporate în baza de gel în diverse concentrații: 1,5% ketoprofen, 0,5% piroxicam, 1% diclofenac și 1% ketorolac cu 10% 2-n-nonil-1,3-dioxolan și 0 ... 20% propilenglicol. Brevetul WO2022235978A1 descrie diverse formulări cu aplicare cutanată (gel, unguent, cremă, pansament ocluziv) ce conțin 5 ... 20% naproxen, 5 ... 15% acid oleic, alcool oleilic sau combinația lor, 15 ... 45% dimetilsulfoxid, 5 ... 15% propilenglicol, 1

... 5% hidroxipropilceluloză, 0 ... 50% 2-(2-etoxietoxi) etanol, 1 ... 5% vitamina E propilenglicol succinat, 0 ... 50% Poloxamer 188, 0 ... 5% lidocaină, 0 ... 5% canabidiol, 0 ... 0,1% vitamina D3 și etanol până la 100%, destinate tratamentului episoadelor acute sau cronice de durere întâlnite în osteoartrită, artrită reumatoidă, inflamații moderate ale țesuturilor, leziuni traumatice, sau rigiditate musculară, cu aplicare între 1-4 ori pe zi, timp de săptămâni sau luni în funcție de afecțiune. În brevetul EP0672422A1 sunt descrise diverse geluri transdermice dintre care unul ce conține 5% naproxen, 20% Poloxamer 407, 5% polietilenglicol 300, 20% etanol și 50% soluție tampon pH 4. Brevetul EP3097907A1 prezintă geluri transparente pe bază de 10% naproxen și 5% lidocaină bază, alături de baza formatoare de gel (0,5 ... 4% Carbopol), agenți de creștere a vâscozității (0,01 ... 1% gumă guar și xantan) și promotori de penetrație (5 ... 60% etanol, 5 ... 35% trietanolamină și 5 ... 30% propilenglicol), cu efecte antiinflamatoare și anestezice. În brevetul WO2020159676A1 sunt descrise geluri transparente cu diverse săruri ale naproxenului ce se formează *in situ* (1 ... 20% naproxen amoniu / dietilamoniu / trietanolamină / potasic), 1 ... 2% hidroxietilceluloză, 20 ... 50% etanol, 2,5 ... 10% propilenglicol, 2,5 ... 20% polietilenglicol 400, 0,1 ... 0,25% metabisulfid de sodiu, 0,1 ... 0,2% EDTA, 0,1 ... 1% glicerină și apă distilată până la 100%. Gelurile au prezentat un pH cuprins între 6 și 9 și o vâscozitate între 6000 și 11.000 cP. Dintre toate formulările s-a dat spre exemplificare pentru testele de cedare *in vitro* formularea care conține sarea de amoniu a naproxenului bază ce prezintă următoarea compoziție: 10% naproxen bază, 2,8% soluție de amoniac, 1,4% hidroxietilceluloză, 2,5% propilenglicol, 10% polietilenglicol 400, 30% etanol, 0,25% metabisulfid de sodiu, 0,5% glicerină, 0,17% EDTA și apă distilată până la 100%. S-a demonstrat faptul că aceste sisteme semisolide au favorizat procesul de penetrație și de retenție a substanței active la nivelul pielii, aspect datorat utilizării sărurilor naproxenului în formularea gelurilor cu aplicare cutanată. Aceste proprietăți au fost evaluate printr-un test de permeație *in vitro* utilizând o celulă de difuzie Franz, cu o absorbție dermică a naproxenului cuprinsă între 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ și 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, fiind destinate ameliorării durerii somatice superficiale sau profunde. Brevetul EP0872247A1 prezintă geluri cu 1,1 ... 10% naproxen sodic, 0 ... 1,6% hidroxietilceluloză, 0 ... 2,5% hidroxipropilmetilceluloză, 20 ... 40% etanol, 5 ... 30% propilenglicol și 30 ... 70% tampon fosfat pH 6-7,5 pentru tratamentul leziunilor inflamatorii degenerative și posttraumatice ale structurilor tisulare moi. În brevetul US2012148665A1 este descris un gel transdermic cu 5% naproxen sodic, 10% clorură de sodiu, 7,5% clorhidrat de L-arginină, 7% stearat de gliceril, 7% alcool cetilic, 5,5% clorură de potasiu, 5% propilenglicol, 4% scualan, 2% polisorbitat 20, 1% izopropil miristat, 1% acid oleic și 0,8% gumă xantan, formulare ce conferă o stabilitate termică la temperaturi de cel puțin 40°C. Brevetul

US4912248A descrie utilizarea naproxenului și a derivatului său alcoolic, naproxol, sub formă de esteri, ale căror amestecuri prezintă mai multe centre chirale, fiind absorbiți rapid prin piele, manifestând efecte antiinflamatoare și analgezice. Formulările cu aplicare cutanată ale acestor agenți terapeutici includ loțiuni, creme, soluții, unguente sau geluri. Spre exemplificare, s-au prezentat compozițiile diverselor forme farmaceutice menționate anterior. Loțiunile conțin 0,1 ... 75% amestec de esteri, 3 ... 15% agent emolient (ceruri, uleiuri siliconice, esteri și alcooli grași, lanolină, steroli), 2 ... 5% agent emulsifiant (alcooli grași, polietilenglicol cu masa moleculară între 200 și 6000, propilenglicol, glicerină, sorbitol) și opțional 1 ... 10% agent vâscozifiant (etilceluloză, polietilenglicoli, gumă tragacanta, karaya, xantan și bentonită). Cremele conțin 0,1 ... 75% amestec de esteri, 10 ... 25% agent emolient (cei descriși anterior la loțiuni) și 5 ... 20% agent emulsifiant (cei descriși anterior la loțiuni). Soluțiile conțin 0,1 ... 75% amestec de esteri și solvenți organici (propilenglicol, polietilenglicoli cu masa moleculară între 200 și 600, glicerină, esteri ai sorbitolului, etanol, izopropanol). Gelurile conțin 0,1 ... 75% amestec de esteri, 10 ... 50% solvent organic (cei descriși anterior la soluții) și 1 ... 10% agent vâscozifiant. În brevetul WO0160337A1 este descrisă o formulare pentru aplicare cutanată ce conține 1% naproxen, 8% fosfatidilcolină, 5% vaselină, 1,54% hidroxid de sodiu (50%), 0,10% fosfat de sodiu dibazic, 0,02% fosfat de sodiu monobazic, 0,53% alcool benzilic, 0,05%, EDTA disodic, 0,5% Carbomer, 0,45% crosopolimer alchil acrilat/C10-30 și 82,81% apă.

De asemenea, au fost abordate și sistemele semisolide cu aplicare locală pe bază de hidroxiethylceluloză, care reprezintă baza formatoare de gel a prezentei invenții. În brevetul EP1651274A1 este descrisă compoziția unor geluri bioadezive pentru aplicare pe membrana mucoasă (vaginală). O primă formulare conține 0,1% ibuprofen, 0,15% clorură de benzalconiu, 0,5% Brij 58, 2,5% hidroxiethylceluloză, 10% Transcutol P și 86,75% apă distilată. O altă formulare conține 1% econazol nitrat, 0,15% clorură de benzalconiu, 2,5% hidroxiethylceluloză, 4% Tween 80, 10% glicerină, 40% Transcutol P și apă distilată 42,35%. În brevetul GB2476155A sunt prezentate formulări farmaceutice de tip gel unde baza polimerică este reprezentată de hidroxiethylceluloză sau hidroxipropilceluloză până la 2% în care se încorporează 1 ... 10% ibuprofen, 5 ... 50% propilenglicol sau butilenglicol, un acid gras reprezentat de acidul lauric sau acid miristic până la 15%, 10 ... 30% alcool izopropilic, hidroxid de sodiu până la 2% și 20 ... 60% apă. Comparativ cu această formulare, invenția noastră se deosebește prin aceea că antiinflamatorul nesteroidian utilizat este naproxenul în concentrații cuprinse între 5 și 10%, unul dintre excipienți fiind alcoolul izopropilic, alături de Transcutol, polietilenglicol 200 și alcool etilic, selectați ca agenți de promovare a penetrării medicamentului prin piele pentru atingerea efectului terapeutic. Brevetul EP0600395A1 descrie sisteme semisolide de tip gel pe

bază de hidroxietilceluloză cu diferite mase moleculare, cuprinse între 1.210.000 și 2.300.000, selectate în diferite concentrații ce variază între 1,5 și 5%. Ca medicament s-a ales 1% diclofenac sodic, alături de 5% diizopropil adipat, 0,04% acid lactic, 40% alcool izopropilic și 48,96 ... 52,46% apă distilată. Pentru aceste formulări s-a determinat vâscozitatea la 25°C cu un sistem con-placă și o viteză de rotație de 5 rpm, aceasta variind între 3236 cP pentru concentrația cea mai mică de polimer și 43.333 cP pentru concentrația cea mai mare pentru sortul cu masa moleculară de 2.300.000. Invenția noastră se deosebește prin utilizarea unui alt antiinflamator nesteroidian în concentrații diferite (5 ... 10% naproxen), a unor concentrații diferite de alcool izopropilic (0 ... 22,5%) și adăugarea altor trei promotori de penetrație: Transcutol, polietilenglicol 200 și alcool etilic. În brevetul US2023225960A1 sunt descrise formulări de tip gel sau loțiune pe bază de hidroxietilceluloză sau gumă scleroțiu și un anestezic local, lidocaina, pentru ameliorarea simptomelor din herpes. Formularea conține următoarea compoziție: 0,5 ... 4% lidocaină, 15 ... 20% substanțe cu efect hidratant, 4 ... 6% extract de *Melissa officinalis*, mai puțin de 1% ulei de mentă, 0,1 ... 0,5% clorură de benzetoni, 0,3 ... 3% hidroxietilceluloză sau gumă scleroțiu și 30 ... 90% apă. Vâscozitatea formulărilor are valori cuprinse între 40.000 și 70.000 cP. Sistemele inventate de noi prezintă o concentrație de 3% polimer, similar cu cele menționate anterior, dar se deosebește prin utilizarea unei alte substanțe active din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene și anume naproxen în concentrații diferite (5 ... 10%), alături de un amestec de promotori de penetrație: Transcutol, polietilenglicol 200, alcool etilic și alcool izopropilic în concentrație de 40% din masa totală de gel.

Au fost prezentate și sisteme semisolide cu aplicare cutanată care conțin Transcutol utilizat ca promotor de penetrație a straturilor pielii. În brevetul CA2440687A1 sunt descrise geluri cu aplicare cutanată destinate tratamentului dermatologic al acneei rozacee pe bază de hidroxietilceluloză 1,4%, ce conțin ca substanțe active 0,5% piroxicam sau 1% diclofenac, cu sau fără metronidazol 0,75%, alături de 18% etanol, 0,6% trietanolamină și 17% Transcutol. Sistemele propuse în invenția noastră se deosebesc de cele prezentate prin aceea că prezintă ca substanță activă un alt antiinflamator nesteroidian, naproxen 5 ... 10%, hidroxietilceluloză 3%, iar Transcutolul a fost ales ca agent promotor în concentrații cuprinse între 5 și 20%, fiind asociat și cu alți alcooli ca polietilenglicol 200 și alcool izopropilic. Brevetul US9012402B1 prezintă un sistem cu aplicare cutanată de tip gel cu un antiinflamator nesteroidian greu solubil în apă (ketoprofen) pentru ameliorarea rapidă a durerii musculo-scheletale. Formularea conține 2,5% ketoprofen, un promotor de penetrație, Transcutol P 5 ... 6,5%, 0 ... 1% Carbopol® Ultrez 10, 0 ... 1,1% Carbopol® Ultrez 20, 0 ... 0,9% Carbopol® Ultrez 21, 0 ... 1% Carbopol® Ultrez 30, 0,28 ... 0,36% trietanolamină (99%), 0,05 ... 0,06% EDTA disodic dihidrat, 0,6 ... 0,65%

Pragon III (conservant), 0,43 ... 0,51% parfum, 87,56 ... 90,2% apă distilată. pH-ul formulărilor a variat între 4,8 și 5,1. Invenția noastră se deosebește prin utilizarea unor concentrații mai mari Transcutol (5 ... 20%), asociat și cu alți alcooli ca polietilenglicol 200, alcool etilic și alcool izopropilic.

Problema tehnică

Problema tehnica pe care o rezolvă invenția constă în proiectarea unor sisteme semisolide cu aplicare cutanată sub formă de geluri, bazate pe folosirea unui biopolimer semisintetic (hidroxietilceluloză - eter celulozic) și a unui amestec de promotori de penetrație (Transcutol, polietilenglicol 200, alcool etilic și alcool izopropilic) combinați în diferite proporții, selectarea unui medicament antiinflamator nesteroidian, naproxenul, încorporat în diferite concentrații în baza polimerică de gel astfel încât să se obțină sisteme corespunzătoare de cedare a medicamentului care să asigure un efect analgezic și antiinflamator la nivelul unor leziuni acute ale țesuturilor moi.

Soluția tehnică

Sistemele semisolide cu aplicare cutanată de tip gel propuse conform invenției prezintă avantajul utilizării unor noi formulări de promotori de penetrație și prezintă următoarea compoziție, exprimată în procente, raportată la 100 g de gel: a) 3% hidroxietilceluloză (HEC), un biopolimer semisintetic, b) 5 ... 10% naproxen, solubilizat în prealabil în soluție de hidroxid de sodiu 10%, c) 5 ... 20% dietilenglicol monoetil eter (denumit și Transcutol sau Carbitol), d) 0 ... 7,5% polietilenglicol 200, e) 5 ... 20% alcool etilic, f) 0 ... 22,5% alcool izopropilic, combinate cu 29,4 ... 34,4% apă distilată.

Procedeul de obținere a sistemelor semisolide cu aplicare cutanată de tip gel cu efect analgezic și antiinflamator, conform invenției, presupune o serie de etape. Se cântăresc la balanța analitică cantitățile corespunzătoare de hidroxietilceluloză, naproxen, dietilenglicol monoetil eter, polietilenglicol 200, alcool etilic și alcool izopropilic. Într-un mojar se aduce pulberea de hidroxietilceluloză, peste care se adaugă o cantitate mică de apă distilată la temperatura camerei (5 mL) pentru solubilizare și se omogenizează amestecul, lăsându-se la îmbibat pentru aproximativ 30 de minute, amestecând la intervale mici de timp. Pentru fiecare formulare de gel se pregătește amestecul promotorilor de penetrație format din dietilenglicol monoetil eter, polietilenglicol 200, alcool etilic și izopropilic, obținându-se o soluție transparentă. Din acest amestec, se adaugă mici cantități peste amestecul polimeric de hidroxietilceluloză anterior preparat, alternând adăugarea soluției de promotori cu apa distilată până când se formează baza

de gel. Naproxenul solubilizat în soluție de hidroxid de sodiu 10% sub agitare magnetică se încorporează în baza de gel obținută și se adaugă restul de apă distilată din formulare, obținându-se sistemele semisolidе cu aplicare cutanată, care se păstrează la temperatura camerei.

În Figura 1 sunt prezentate imagini ale celor șase formulări proiectate, care se prezintă sub formă de geluri vâscoase, clare, transparente, cu o culoare ușor gălbuie și miros caracteristic compoziției, codate în ordine Exemplul 1, Exemplul 2, Exemplul 3, Exemplul 4, Exemplul 5 și Exemplul 6.

Sistemele semisolidе cu aplicare cutanată sub formă de gel sunt caracterizate din punct de vedere reologic (evaluarea comportamentului la curgere) și cinetic (evaluarea profilului de cedare a naproxenului).

Determinările reologice au fost efectuate cu ajutorul unui vâscozimetru rotațional (MultiVisc, Fungilab), utilizând sonda standard TR 10, la 23°C (temperatura de condiționare a gelurilor), temperatura fiind menținută constantă pe tot parcursul experimentului, deoarece proprietățile reologice sunt puternic influențate de acest factor. Înaintea începerii măsurărilor reologice, gelurile au fost lăsate în repaus pentru atingerea unui echilibru mecanic și termic. Pentru evaluarea proprietăților de curgere, asupra fiecărui gel au fost aplicate viteze de rotație cuprinse în intervalul 0,3-60 de rotații pe minut, deoarece acestea sunt reprezentative pentru aplicarea și etalarea gelului la locul de administrare și eliberarea ingredientului farmaceutic activ din formulele proiectate [23]. Pentru fiecare viteză de rotație specifică sondei utilizate, vâscozimetru a permis evaluarea vitezei de forfecare, a tensiunii de forfecare și a vâscozității formulărilor inventate, rezultând reprezentările grafice numite reograme ale vâscozității funcție de viteza de forfecare. În Figura 2, respectiv Figura 3 sunt prezentate reogramele cumulate vâscozitate în funcție de viteza de forfecare corespunzătoare Exemplelor 1, 2, 3 și 4 (cu aceeași concentrație în naproxen de 10%, dar concentrații diferite ale promotorilor), respectiv Exemplelor 2, 5, și 6 (cu concentrații diferite de naproxen, dar aceleași concentrații ale promotorilor), analizate la 23°C. Materialele polimerice sunt bine caracterizate de modelul Legii Puterii, model ce prezintă doi parametri principali utilizați pentru a defini curgerea: n – indicele de curgere, ce sugerează gradul de pseudoplasticitate și m – indicele de consistență, ce corespunde vâscozității când viteza de forfecare este $1 \cdot s^{-1}$. Relația constitutivă care descrie modelul Legii Puterii este dată de ec. (1) [24].

$$\eta = m \cdot \dot{\gamma}^{-n} \quad \text{ec. (1)}$$

Parametrii descriși anterior sunt studiați prin liniarizarea ec. (1) prin dublă logaritmare. Valorile

descriptorilor modelului Legii Puterii pentru cele șase geluri inventate, analizate la 23°C sunt prezentate în Tabelul I.

Tabelul I. Parametrii specifici modelului Legii Puterii pentru gelurile conform invenției

Formulare	Indice de consistență, m	Indice de curgere, n	Coeficient de corelație, R
Exemplul 1	78,76	0,42	0,9906
Exemplul 2	69,59	0,41	0,9902
Exemplul 3	90,93	0,40	0,9825
Exemplul 4	84,51	0,40	0,9845
Exemplul 5	55,75	0,38	0,9903
Exemplul 6	63,76	0,40	0,9908

Conform Tabelului I, valorile coeficientului de corelație R indică faptul că datele experimentale respectă acest model reologic, fiind cuprinse între 0,9825 și 0,9908. Analizând Figurile 2 și 3 se constată că toate gelurile prezintă un comportament pseudoplastic nenenewtonian cu subțiere prin forfecare, ceea ce presupune că vâscozitatea scade când viteza de forfecare aplicată crește, acest aspect putând fi de așteptat deoarece forfecarea produce orientarea/deformarea structurii moleculare urmând direcția curgerii. Astfel, o creștere a vitezei de forfecare poate face ca acest efect să devină mai vizibil, ceea ce poate induce o reducere a frecării interne ca urmare a unei interacțiuni active mai scurte între molecule [25]. Gradul de pseudoplasticitate este puternic influențat de valoarea indicelui de curgere n și este cu atât mai puternic cu cât valoarea lui n este mai mică decât 1 [26]. Cele șase formulări prezintă valori apropiate ale indicelui de curgere, fiind cuprinse între 0,38 și 0,42, cu cea mai mică valoarea pentru Exemplul 5, care conține și cel mai mic procent de naproxen (5%). Creșterea ușoară a indicelui de curgere n se corelează cu creșterea cantității de medicament din formulare, dar și cu variația concentrațiilor promotorilor de penetrație. Pentru Exemplele 1-4 care conțin aceeași cantitate de naproxen (10%), valorile indicelui de curgere variază ușor în acord cu concentrațiile promotorilor de penetrație. În cazul Exemplului 2 cu 10% naproxen, Exemplului 5 cu 5% naproxen și Exemplului 6 cu 7,5% naproxen se observă că procentul de medicament este cel care influențează valoarea lui n, deoarece compoziția promotorilor este aceeași în toate cele trei Exemple. În ceea ce privește valorile indicelui de consistență m, acesta are valori de același ordin de mărime, cea mai mică valoare înregistrându-se pentru Exemplul 5. Pentru Exemplele 1-4 care conțin aceeași cantitate de naproxen (10%) se poate afirma că vâscozitatea sistemelor semisolide este influențată de concentrațiile de promotori din fiecare formulare. În cazul

Exemplelor 2, 5 și 6 se observă că vâscozitatea este influențată de cantitatea de naproxen din fiecare formulare și nu de compoziția promotorilor deoarece aceasta este constantă în cele trei formulări. Vâscozitatea crește cu creșterea procentului de naproxen de la 5% pentru Exemplul 5 la 10% pentru Exemplul 2.

Astfel, modularea concentrațiilor de promotori la geluri cu aceeași cantitate de naproxen (10%), respectiv modularea concentrației de naproxen pentru gelurile cu aceeași concentrație a promotorilor a condus pentru toate formulările conform invenției la profile reologice care asigură o extrudare adecvată din recipientul de condiționare, o aplicare și o etalare corespunzătoare la locul de administrare, și ca urmare, realizarea efectului terapeutic urmărit (antiinflamator și analgezic).

Obținerea unei formulări cu administrare cutanată este precedată de experimente *in vitro* care permit evaluarea cineticii de eliberare a medicamentului. Astfel, modelele de difuzie *in vitro* reprezintă punctul de plecare al evaluării biofarmaceutice a sistemelor semisolidе destinate administrării cutanate, în scopul aprecierii ușurinței cu care acesta va fi cedat mediului cu care este în contact. Evaluarea cineticii de cedare *in vitro* a naproxenului din sistemele semisolidе cu aplicare cutanată proiectate a fost realizată cu ajutorul aparatului de dizolvare USP Hanson Research Vision G2 Classic 6, utilizând un dispozitiv cinetic de cedare de tip celulă de imersie adaptată la aparatul de dizolvare prevăzut cu palete. Analiza difuzională a fost efectuată la temperatura de 37°C și viteza de rotație de 50 rpm, în mediu de tampon fosfat pH 7,4. La numite intervale de timp bine stabilite, au fost extrase probe și înlocuite cu același volum de tampon fosfat (încălzit la 37°C) pentru menținerea constantă a volumului din vas. Cantitatea de naproxen cedată a fost determinată spectrofotometric. Profilele cinetice de cedare ale naproxenului din Exemplele 1-6 conform invenției sunt prezentate în Figurile 4-9.

Analizând Figura 4, se constată o alură similară a profilelor cinetice pentru formulările cu cantitate de naproxen constantă (10%). Cantitatea de naproxen difuzată / unitatea de suprafață (mg/cm^2) în unitatea de timp (min), după 10 ore, are valoarea de 21,73 (Exemplul 3), 22,32 (Exemplul 1), 24,22 (Exemplul 2), respectiv de 22,94 mg/cm^2 (Exemplul 4). În ceea ce privește profilele cinetice (Figura 5) înregistrate pentru Exemplele 2, 5 și 6 cu cantități diferite de naproxen (10; 5; respectiv 7,5%) și aceeași cantitate de promotori, cantitatea de naproxen difuzată / unitatea de suprafață (mg/cm^2) în unitatea de timp (min), după 10 ore, are valoarea de 11,77 (Exemplul 5), 18,42 (Exemplul 6), respectiv de 24,22 mg/cm^2 (Exemplul 2). În Figurile 6 și 7 sunt prezentate profilele de cedare *in vitro* ale naproxenului cu aplicarea modelului Higuchi (cantitatea de naproxen difuzată/unitatea de suprafață (mg/cm^2) în funcție de radical de timp ($\text{min}^{1/2}$) pentru Exemplele 1, 2, 3 și 4, respectiv Exemplele 2, 5 și 6. Pentru

determinarea coeficientului de difuzie a medicamentului antiinflamator din gelurile conform invenției, în Figurile 8 și 9 s-a identificat domeniul de linearitate al modelului Higuchi pentru Exemplele 1-4, respectiv Exemplele 2, 5 și 6.

Relația propusă de Higuchi pentru evaluarea coeficientului de difuzie a naproxenului din cele șase Exemple este redată în ec. (2):

$$D_m = \frac{\text{tg}^2\theta \cdot \pi}{4C_0^2} \quad \text{ec. (2)}$$

unde $\text{tg}\theta$ reprezintă cantitatea de naproxen difuzată în compartimentul receptor la diferite intervale de timp, raportată la unitatea de suprafață, ca funcție de radical de timp (Figurile 8 și 9). C_0 reprezintă concentrația inițială a medicamentului în gel. În Tabelul II sunt prezentate valorile coeficienților de difuzie a naproxenului din cele șase geluri obținute.

Tabelul II. Valorile coeficientului de difuzie și ale coeficientului de corelație R pentru cele șase geluri propuse

Formulare	Coeficientul de difuzie, D (cm ² /s)	Coeficientul de corelație R
Exemplul 1	1,59E-06±0,932E-07	0,9973
Exemplul 2	1,70E-06±0,416E-07	0,9993
Exemplul 3	1,37E-06±0,857E-07	0,9985
Exemplul 4	1,84E-06±2,150E-07	0,9996
Exemplul 5	1,73E-06±1,280E-07	0,9993
Exemplul 6	1,94E-06±3,340E-07	0,9990

În acord cu Tabelul II, valorile coeficientului de corelație R, obținut prin aplicarea ecuației Higuchi, variază pentru toate cele șase Exemple între 0,9973 și 0,9996, indicând un mecanism de difuzie Fickian, viteza de difuzie a medicamentului fiind mai mică decât viteza de relaxare a polimerului. Din Tabelul II se observă că gelurile prezintă valori de același ordin de mărime ale coeficientului de difuzie, cuprinse între 1,37E-06±0,857E-07 (Exemplul 3) și 1,94E-06±3,347E-07 (Exemplul 6). În ceea ce privește Exemplele 1-4 cu 10% naproxen, cea mai mare valoare a coeficientului de difuzie (1,84E-06±2,150E-07) se obține pentru Exemplul 4 care conține 5% Transcutol, 7,5% polietilenglicol 200, 5% alcool etilic și 22,5% alcool izopropilic. Exemplul 2 cu un coeficient de difuzie de 1,70E-06±0,416E-07 conține 15% Transcutol, 2,5% polietilenglicol 200, 15% alcool etilic și 7,5% alcool izopropilic. Exemplul 1 cu un coeficient de difuzie de 1,59E-06±0,932E-07 conține 20% Transcutol, 0% polietilenglicol 200, 20% alcool etilic și 0% alcool izopropilic. Exemplul 3 cu un coeficient de difuzie de 1,37E-

$06 \pm 0,857E-07$ conține 10% Transcutol, 5% polietilenglicol 200, 7,5% alcool etilic și 17,5% alcool izopropilic. În ceea ce privește Exemplele 2, 5 și 6 cu cantități diferite de naproxen, valorile coeficientului de difuzie variază de la $1,70E-06 \pm 0,416E-07$ (Exemplul 2 cu 10% naproxen) la $1,73E-06 \pm 1,280E-07$ (Exemplul 5 cu 5% naproxen), respectiv la $1,94E-06 \pm 3,340E-07$ (Exemplul 6 cu 7,5% naproxen).

Modularea concentrațiilor de promotori de penetrație la geluri cu aceeași cantitate de naproxen (10%), respectiv modularea concentrației de naproxen pentru gelurile cu aceeași concentrație a promotorilor a condus la valori comparabile ale coeficientului de difuzie pentru gelurile conform invenției, putându-se astfel controla prin formulare, viteza de difuzie a medicamentului prin baza de gel. Astfel se asigură o eliberare susținută a medicamentului la nivelul locului de aplicare, cu reducerea durerii asociate unei leziuni la nivelul țesuturilor moi, urmată de o cedare treptată pe parcursul mai multor ore, pentru ameliorarea inflamației.

Scurtă descriere a desenelor:

Figura 1 prezintă principalele caracteristici macroscopice și organoleptice ale gelurilor pe bază de hidroxietilceluloză, naproxen și diverși promotori de penetrație prin procedeul descris anterior, notate a) Exemplul 1, b) Exemplul 2, c) Exemplul 3, d) Exemplul 4, e) Exemplul 5 și f) Exemplul 6.

Figura 2 prezintă reogramele cumulate vâscozitate în funcție de viteza de forfecare corespunzătoare Exemplelor 1, 2, 3 și 4, analizate la 23°C.

Figura 3 prezintă reogramele cumulate vâscozitate în funcție de viteza de forfecare corespunzătoare Exemplelor 2, 5 și 6, analizate la 23°C.

Figura 4 prezintă profilele de cedare ale naproxenului din Exemplele 1, 2, 3 și 4 și exprimă cantitatea cumulativă cedată (mg) / unitatea de suprafață (cm²) în funcție de timp (min).

Figura 5 prezintă profilele de cedare ale naproxenului din Exemplele 2, 5 și 6 și exprimă cantitatea cumulativă cedată (mg) / unitatea de suprafață (cm²) în funcție de timp (min).

Figura 6 prezintă profilele de cedare *in vitro* ale naproxenului din Exemplele 1, 2, 3 și 4 cu aplicarea modelului Higuchi.

Figura 7 prezintă profilele de cedare *in vitro* ale naproxenului din Exemplele 2, 5 și 6 cu aplicarea modelului Higuchi.

Figura 8 prezintă identificarea domeniilor de linearitate a modelului Higuchi pentru Exemplele 1, 2, 3 și 4.

Figura 9 prezintă identificarea domeniilor de linearitate a modelului Higuchi pentru Exemplele 2, 5 și 6.

Avantajele invenției în raport cu stadiul tehnicii:

Aplicarea invenției conduce la următoarele avantaje:

- utilizarea cutanată a unor sisteme semisolide de tip gel pentru cedarea unui ingredient farmaceutic activ cu acțiune analgezică și antiinflamatoare, pe baza unui polimer biocompatibil și biodegradabil, ce asigură eliberarea medicamentului la locul de acțiune, realizând un efect terapeutic eficient la nivelul unei leziuni acute a țesuturilor moi;
- gelurile prezintă profile reologice adecvate unei condiționări și aplicări corespunzătoare la locul de administrare;
- gelurile prezintă o eliberare susținută a medicamentului pe parcursul mai multor ore, asigurând reducerea durerii asociate unei leziuni la nivelul țesuturilor moi, urmată de o cedare treptată, pentru ameliorarea inflamației;
- utilizarea unui amestec de diverși promotori de penetrație care asigură pătrunderea medicamentului prin straturile pielii, cu atingerea efectului terapeutic;
- evitarea toxicității sistemice la nivel gastrointestinal, hepatic, renal sau cardiovascular;
- realizarea unor sisteme semisolide de tip gel care permit etalarea ușoară pe suprafața pielii, îmbunătățind complianța pacientului la tratament.

Descrierea detaliată a invenției

Hidroxietilceluloza este un eter celulozic semisintetic, neionic, inert, cu o bună solubilitate în apă și o stabilitate optimă la pH cuprins între 2 și 12. Hidroxietilceluloza este un polimer biocompatibil, biodegradabil, lipsit de toxicitate, cu un bun comportament reologic, hidro- și termodinamic. Datorită structurii polizaharidice și a caracterului hidrofil, prezintă o bună rezistență elastică ce permite expansiunea dimensiunilor moleculei și absorbția apei la nivelul rețelei sale polimerice, fiind astfel un bun formator de gel [27]. Pentru prepararea bazei de gel, s-a utilizat un sort comercial cu o vâscozitate de 4000 cP, ce se prezintă ca o pulbere fină albă, inodoră. Este utilizată în această invenție pentru obținerea bazei de gel în procent de 3%.

Naproxenul este un medicament antiinflamator nesteroidian, care din punct de vedere chimic este un derivat al acidului 2-arilpropanoic, cu denumirea IUPAC de acid (2S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il) propanoic. Naproxenul utilizat în această invenție este o substanță medicamentoasă comercială, care se prezintă sub formă de pulbere fină albă, inodoră, practic insolubil în apă, dar solubil în etanol 1:25, cloroform 1:15 și în eter 1:40. Are o masă moleculară de 230,3 g/mol, valoarea constantei de disociere pK_a este de 4,2, iar punctul de topire variază între 152 și 154°C. Se descompune cu emisie de fum și vapori înțepători [28,29]. Naproxenul are proprietăți analgezice și antiinflamatoare prin inhibarea enzimelor ciclooxigenazei și

reducerea producției de prostaciclina [30]. În această invenție, naproxenul a fost solubilizat în soluție de hidroxid de sodiu 10%, pentru a forma sarea sodică a acestuia, care este ușor solubilă în apă. Acest ingredient farmaceutic activ a fost încorporat în bazele de gel în procent de 5 ... 10%.

Dietilenglicol monoetil eter cunoscut și sub numele de Transcutol sau Carbitol este un solvent organic produs prin etoxilarea alcoolului etilic, cu denumirea chimică de 2-(2-etoxietoxi) etanol. Este un promotor de penetrație al pielii bine cunoscut și folosit în diverse formulări cu aplicare cutanată datorită caracterului său neiritant, fiind mai puternic decât alcoolul [17]. Se prezintă sub forma unui lichid limpede, incolor, cu un miros ușor fructat, higroscopic, punct de fierbere cuprins între 192 și 202°C, densitatea la 20°C de 0,99 g/cm³ și o vâscozitate de 3,85 cP la 25°C. Prezintă o solubilitate de 100 g/100 g apă la 25°C. Este compatibil cu mulți excipienți farmaceutici ca: alcool etilic, glicerină, propilenglicol sau polietilenglicoli [31]. În SUA, Transcutolul a fost formulat în concentrații de până la 49,9% în produsele cu aplicare cutanată aprobate de Food and Drug Administration (FDA). Primul gel cu aplicare cutanată aprobat de FDA cu Transcutol conținea 5% dapsonă (Aczone®, Allergan, SUA). Transcutolul este un solvent foarte atractiv pentru a fi utilizat ca promotor de penetrație datorită lipsei de toxicitate, biocompatibilității cu pielea, miscibilității cu solvenții polari și nepolari și proprietăților optime de solubilizare pentru un număr mare de medicamente. Datorită caracterului higroscopic, Transcutolul poate absorbi apa din piele; prin maximizarea activității termodinamice a medicamentelor datorită modificărilor de solubilitate, acest solvent îmbunătățește penetrația prin piele a unor medicamente. Este frecvent utilizat în formulări dermice, transdermice, oculare și intranazale [32]. În această invenție a fost utilizat în procent de 5 ... 20%.

Polietilenglicol 200 este un polieter biocompatibil, netoxic, utilizat ca solvent, lubrifiant, promotor de penetrație a pielii și agent de modificare a vâscozității. Se prezintă sub forma unui lichid vâscos, limpede, incolor, nevolatil, higroscopic, cu un punct de fierbere mai mare de 250°C și densitatea la 20°C de 1,124 g/cm³. Este solubil în apă, acetonă, alcool și benzen [33]. Datorită caracterului hidrofil, se folosește ca agent de penetrare a pielii din diverse formulări farmaceutice, funcționând ca bun umectant, fiind compatibil cu pielea și membranele mucoase [18]. În prezenta invenție a fost utilizat în procent de 0 ... 7,5%.

Alcoolul etilic este un compus organic cu rol de solvent și promotor de penetrație a pielii, care se prezintă sub forma unui lichid limpede, incolor, volatil, cu miros caracteristic, cu un punct de fierbere de 78,5°C și densitatea mai mică decât cea a apei (0,81 g/cm³ la 20°C). Este miscibil cu apă, eter etilic, acetonă, și cloroform. A fost utilizat în procent de 5 ... 20%.

Alcoolul izopropilic este un compus organic cu roluri similare alcoolului etilic, care se prezintă

sub forma unui lichid limpede, incolor, volatil, cu miros caracteristic, cu un punct de fierbere de 82,5°C și densitatea mai mică decât cea a apei (0,7862 g/cm³ la 20°C). Este solubil în apă, alcooli, eter, acetonă, benzen și cloroform. În această invenție a fost utilizat în procent de 0 ... 22,5%.

Invenția va fi explicată mai în detaliu prin următoarele Exemple:

Exemplul 1

În această invenție s-a utilizat hidroxietilceluloza în concentrație de 3% care a fost lăsată la îmbibat cu 5 mL de apă distilată la temperatura camerei pentru 30 de minute. Anterior, s-a pregătit un amestec format din promotorii de penetrație și anume 20% Transcutol, 0% PEG 200, 20% alcool etilic și 0% alcool izopropilic. Peste amestecul polimeric gonflat s-au adus cantități mici din amestecul de promotori și apă distilată, alternând adăugarea acestora și triturând după fiecare adăugare, rezultând baza de gel. Separat s-a solubilizat naproxenul în concentrație de 10% în soluție de hidroxid de sodiu 10%, ce s-a încorporat treptat în baza de gel prin omogenizare energetică. La final s-a adăugat restul cantității de apă distilată până la 100 g.

Exemplul 2

Gelul pe bază de hidroxietilceluloză și naproxen a fost obținut prin precedeu descris la Exemplul 1, exceptând concentrațiile promotorilor care au fost de 15% Transcutol, 2,5% PEG 200, 15% alcool etilic și 7,5% alcool izopropilic.

Exemplul 3

Gelul pe bază de hidroxietilceluloză și naproxen a fost obținut prin precedeu descris la Exemplul 1, exceptând concentrațiile promotorilor care au fost de 10% Transcutol, 5% PEG 200, 7,5% alcool etilic și 17,5% alcool izopropilic.

Exemplul 4

Gelul pe bază de hidroxietilceluloză și naproxen a fost obținut prin precedeu descris la Exemplul 1, exceptând concentrațiile promotorilor care au fost de 5% Transcutol, 7,5% PEG 200, 5% alcool etilic și 22,5% alcool izopropilic.

Exemplul 5

Gelul pe bază de hidroxietilceluloză a fost obținut prin precedeu descris la Exemplul 2, exceptând concentrația de naproxen care a fost de 5%.

Exemplul 6

Gelul pe bază de hidroxietilceluloză a fost obținut prin precedeu descris la Exemplul 2, exceptând concentrația de naproxen care a fost de 7,5%.

Gelurile conform invenției denumite Exemplul 1, Exemplul 2, Exemplul 3, Exemplul 4, Exemplul 5, Exemplul 6 au fost evaluate din punct de vedere reologic și cinetic.

Bibliografie

1. Greising, S.M.; Corona, B.T.; Call, J.A. Musculoskeletal regeneration, rehabilitation, and plasticity following traumatic injury. *International journal of sports medicine* **2020**, *41*, 495-504.
2. Roşulescu, E. *Kinetoterapia în recuperarea afecţiunilor reumatologice*; Universitaria: 2009.
3. Cifu, D.X.; Lew, H.L. *Braddom's Rehabilitation Care: A Clinical Handbook E-Book*; Elsevier Health Sciences: 2017.
4. Brune, K.; Patrignani, P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research* **2015**, *8*, 105-118, doi:10.2147/JPR.S75160.
5. Bindu, S.; Mazumder, S.; Bandyopadhyay, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology* **2020**, *180*, 114147, doi:https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147.
6. Wong, R.S.Y. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Cancer Prevention and Cancer Promotion. *Advances in Pharmacological Sciences* **2019**, *2019*, 3418975, doi:10.1155/2019/3418975.
7. Bacchi, S.; Palumbo, P.; Sponta, A.; Coppolino, M. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* **2012**, *11*, 52-64, doi:https://doi.org/10.2174/187152312803476255.
8. Leppert, W.; Malec-Milewska, M.; Zajackowska, R.; Wordliczek, J. Transdermal and Topical Drug Administration in the Treatment of Pain. *Molecules* **2018**, *23*, 681, doi:10.3390/molecules23030681.
9. Meek, I.L.; Van de Laar, M.A.F.J.; E. Vonkeman, H. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals* **2010**, *3*, 2146-2162, doi:10.3390/ph3072146.
10. Maniar, K.H.; Jones, I.A.; Gopalakrishna, R.; Vangsness, C.T. Lowering side effects of NSAID usage in osteoarthritis: recent attempts at minimizing dosage. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2018**, *19*, 93-102, doi:10.1080/14656566.2017.1414802.
11. Singh Malik, D.; Mital, N.; Kaur, G. Topical drug delivery systems: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2016**, *26*, 213-228, doi:10.1517/13543776.2016.1131267.
12. Sailaja, A.K.; Supraja, R. An overall review on topical preparation-gel. *Innovat International Journal Of Medical & Pharmaceutical Sciences* **2016**, *1*, 17-12.
13. Williams, A.C.; Barry, B.W. Penetration enhancers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 128-137, doi:https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.032.
14. Casiraghi, A.; Selmin, F.; Minghetti, P.; Cilurzo, F.; Montanari, L. Nonionic Surfactants:

Polyethylene Glycol (PEG) Ethers and Fatty Acid Esters as Penetration Enhancers. In *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Modification of the Stratum Corneum*, Dragicevic, N., Maibach, H.I., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2015; pp. 251-271.

15. Lane, M.E. Skin penetration enhancers. *Int. J. Pharm.* **2013**, *447*, 12-21, doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.040>.

16. Osborne, D.W.; Musakhanian, J. Skin Penetration and Permeation Properties of Transcutol®—Neat or Diluted Mixtures. *AAPS PharmSciTech* **2018**, *19*, 3512-3533, doi:10.1208/s12249-018-1196-8.

17. Sullivan, D.W.; Gad, S.C.; Julien, M. A review of the nonclinical safety of Transcutol®, a highly purified form of diethylene glycol monoethyl ether (DEGEE) used as a pharmaceutical excipient. *Food and Chemical Toxicology* **2014**, *72*, 40-50, doi:<https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.06.028>.

18. Jang, H.-J.; Shin, C.Y.; Kim, K.-B. Safety Evaluation of Polyethylene Glycol (PEG) Compounds for Cosmetic Use. *Toxicological Research* **2015**, *31*, 105-136, doi:10.5487/TR.2015.31.2.105.

19. Liaw, J.; Robinson, J.R. The effect of polyethylene glycol molecular weight on corneal transport and the related influence of penetration enhancers. *Int. J. Pharm.* **1992**, *88*, 125-140, doi:[https://doi.org/10.1016/0378-5173\(92\)90309-P](https://doi.org/10.1016/0378-5173(92)90309-P).

20. Barakat, N.S. Evaluation of glycofurol-based gel as a new vehicle for topical application of naproxen. *AAPS PharmSciTech* **2010**, *11*, 1138-1146, doi:10.1208/s12249-010-9485-x.

21. van den Ouweland, F.A.; Eenhoorn, P.C.; Tan, Y.; Gribnau, F.W.J. Transcutaneous absorption of naproxen gel. *European Journal of Clinical Pharmacology* **1989**, *36*, 209-211, doi:10.1007/BF00609198.

22. Seligra, A.; Inglés, F. A comparative study of naproxen gel and flufenamic acid gel in the treatment of soft tissue injuries. *Current Medical Research and Opinion* **1990**, *12*, 249-254, doi:10.1185/03007999009111654.

23. Ghica, M.V.; Albu, M.G.; Dinu-Pirvu, C.; Moisescu, S. In vitro kinetic release and flow behaviour of some collagen-minocycline topical hydrogels. *Rev. Chim.* **2012**, *63*, 929-935.

24. Ghica, M.V.; Hirjau, M.; Lupuleasa, D.; Dinu-Pirvu, C.E. Flow and Thixotropic Parameters for Rheological Characterization of Hydrogels. *Molecules* **2016**, *21*, doi:<https://doi.org/10.3390/molecules21060786>.

25. Ding, C.C.; Zhang, M.; Li, G.Y. Rheological Properties of Collagen/Hydroxypropyl Methylcellulose (COL/HPMC) Blended Solutions. *J. Appl. Polym. Sci.* **2014**, *131*, 10,

doi:<https://doi.org/10.1002/app.40042>.

26. Zheng, T.; Tang, P.; Shen, L.; Bu, H.; Li, G. Rheological behavior of collagen/chitosan blended solutions. *J. Appl. Polym. Sci.* **2021**, *138*, 50840, doi:<https://doi.org/10.1002/app.50840>.

27. Tudoroiu, E.-E.; Dinu-Pîrvu, C.-E.; Albu Kaya, M.G.; Popa, L.; Anuța, V.; Prisada, R.M.; Ghica, M.V. An Overview of Cellulose Derivatives-Based Dressings for Wound-Healing Management. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 1215, doi:<https://doi.org/10.3390/ph14121215>.

28. Moffat, A.C.; Osselton, M.D.; Widdop, B.; Watts, J. *Clarke's analysis of drugs and poisons*; Pharmaceutical press London: 2011; Volume 3.

29. Dasgupta, A.; Krasowski, M. *Therapeutic drug monitoring data: a concise guide*; Academic Press: 2019.

30. Day, R.O.; Graham, G.G.J.B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **2013**, 346.

31. Hashemzadeh, N.; Jouyban, A. Review of Pharmaceutical Applications of Diethylene Glycol Monoethyl Ether: Pharmaceutical applications of Carbitol. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* **2022**, *25*, 340-353.

32. Javadzadeh, Y.; Adibkia, K.; Hamishekar, H. Transcutol®(diethylene glycol monoethyl ether): A potential penetration enhancer. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Modification of the Stratum Corneum* **2015**, 195-205.

33. Ju, J.; Yu, Y.; Liu, Y.; Pang, J.; Tan, F.; Ye, J. Physical properties and interaction studies for polyethylene glycol 200 and 1,2-propanediamine system at temperature from 293.15 to 318.15 K under atmospheric pressure. *Journal of Molecular Liquids* **2022**, *350*, 118419, doi:<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118419>.

REVENDICĂRI

1. Gelul cu naproxen pentru aplicare cutanată destinat tratamentului leziunilor părților moi ale sistemului musculo-scheletic, **caracterizat prin aceea că** prezintă următoarea compoziție exprimată procentual și raportată la 100 g de gel: un polimer semisintetic, hidroxietilceluloză 3% ca bază formatoare de gel, 5 ... 10% naproxen și un amestec de promotori de penetrație format din 5 ... 20% Transcutol, 0 ... 7,5% polietilenglicol 200, 5 ... 20% alcool etilic și 0 ... 22,5% alcool izopropilic.
2. Procedeul de obținere a gelului definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se îmbibă în prealabil hidroxietilceluloza 3% în 5 mL de apă distilată la temperatura camerei pentru 30 de minute. Se pregătește un amestec ce conține promotorii de penetrație în concentrațiile de 5 ... 20% Transcutol, 0 ... 7,5% polietilenglicol 200, 5 ... 20% alcool etilic și 0 ... 22,5% alcool izopropilic. Peste polimerul gonflat se aduce în porțiuni mici amestecul promotorilor, alternând adăugarea acestuia cu apă distilată pentru obținerea bazei de gel, triturând energic după fiecare adăugare. Naproxenul solubilizat anterior într-o soluție de hidroxid de sodiu 10% se încorporează treptat în baza de gel, omogenizând energic și se completează cu apă distilată până la 100 g de gel. Gelurile obținute se păstrează la temperatura camerei și se caracterizează din punct de vedere reologic și cinetic, stabilindu-se profilele corespunzătoare de curgere și de cedare *in vitro*.

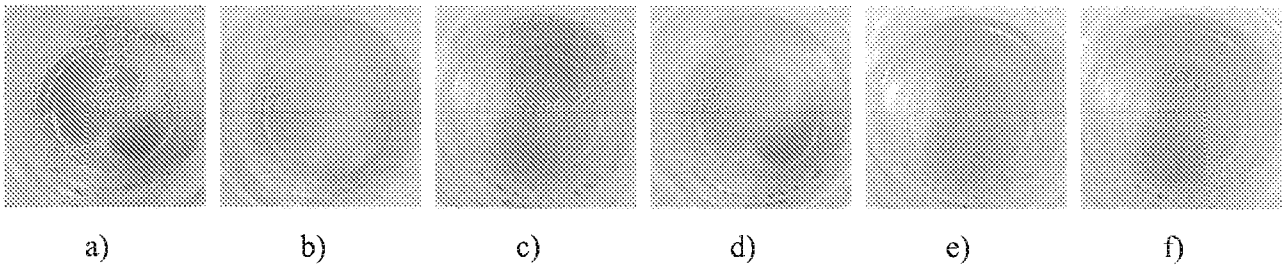
**FIGURI**

Figura 1

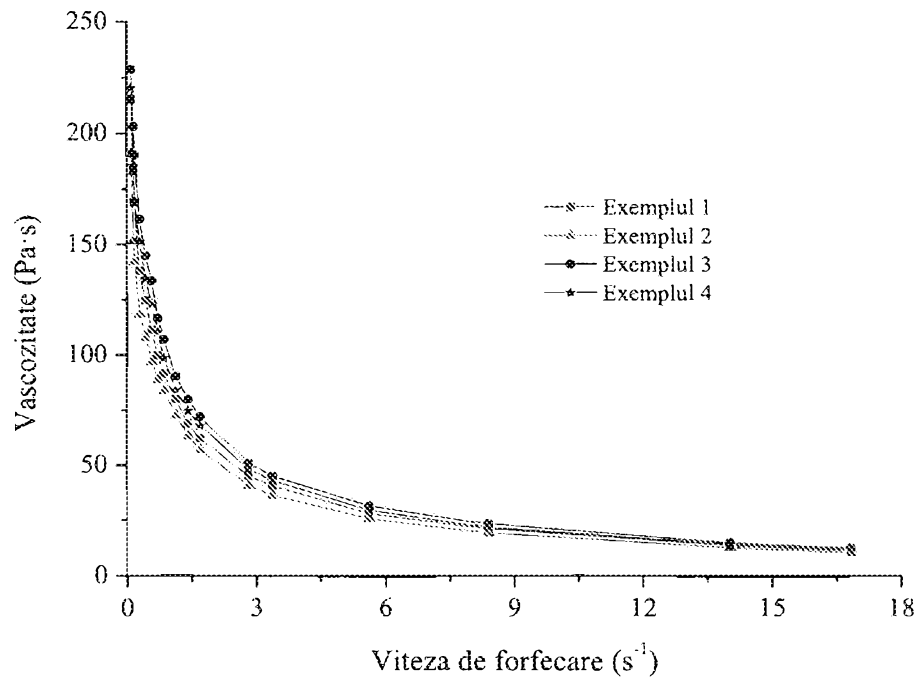


Figura 2

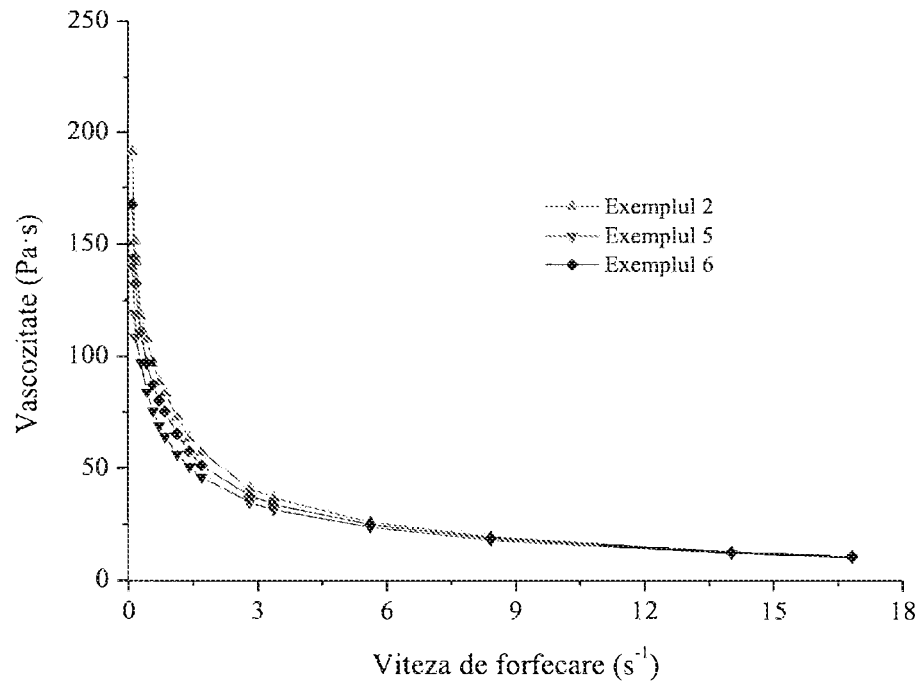


Figura 3

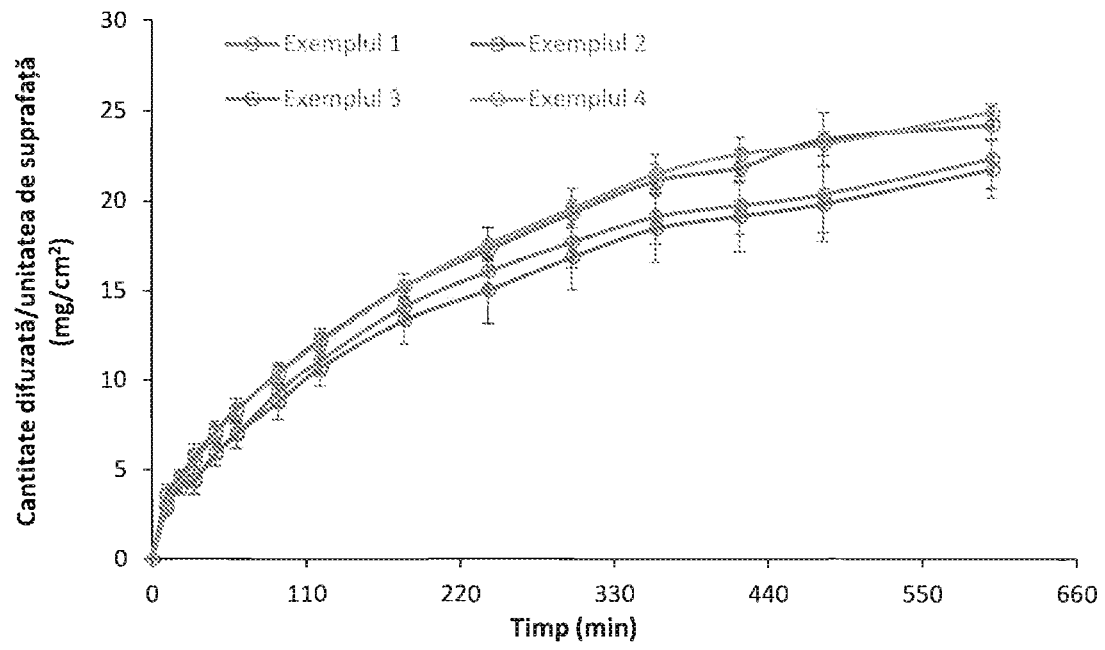


Figura 4

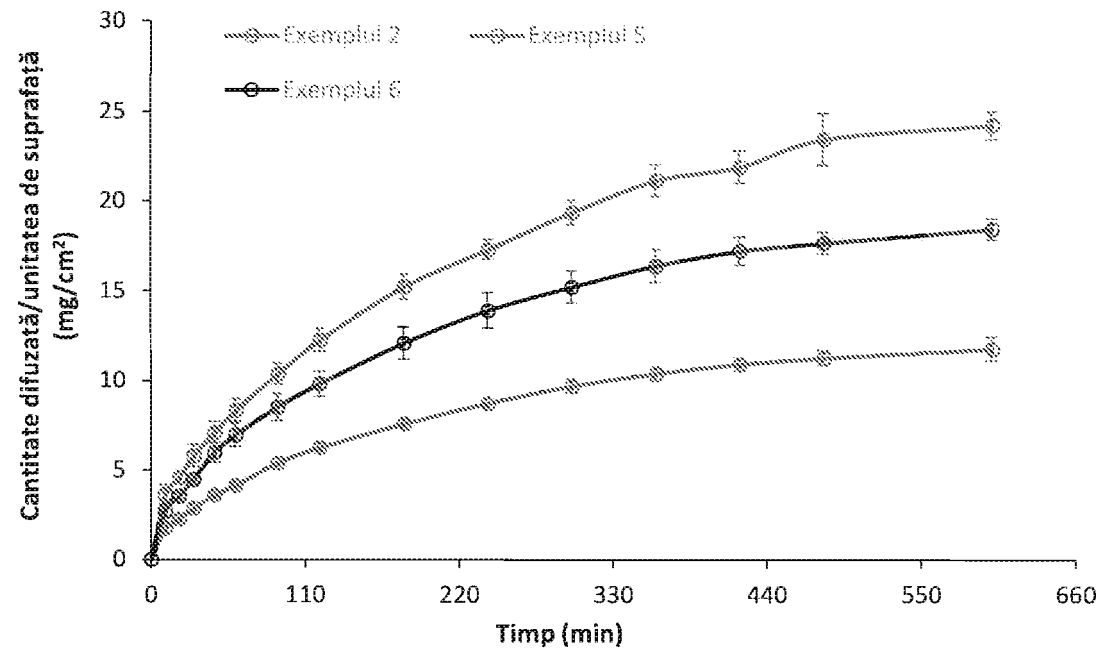


Figura 5

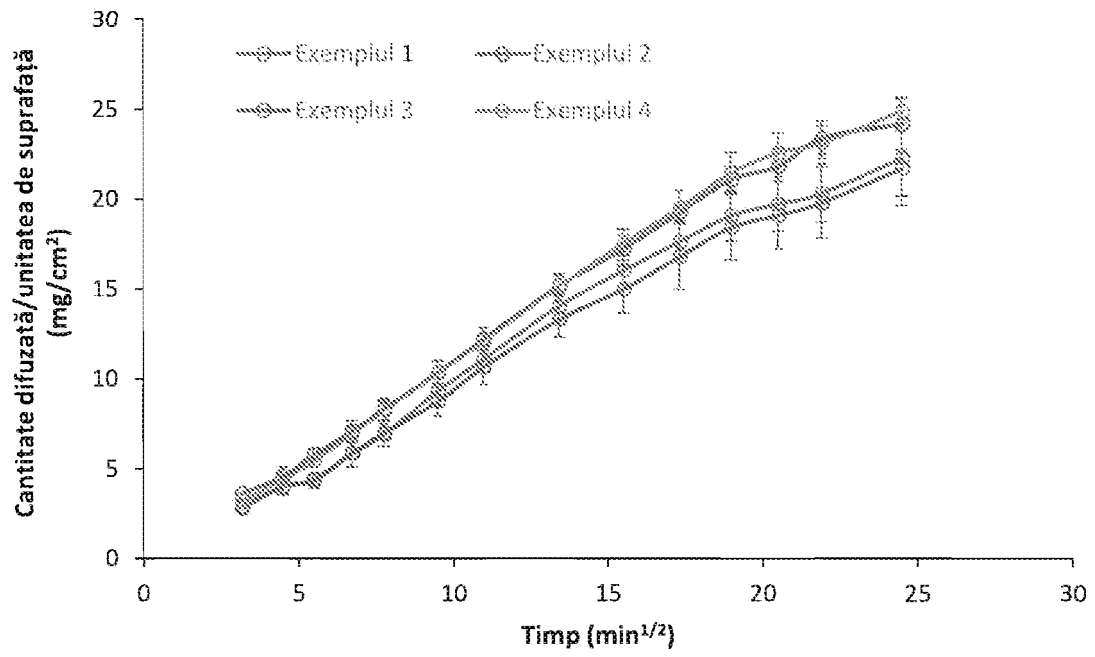


Figura 6

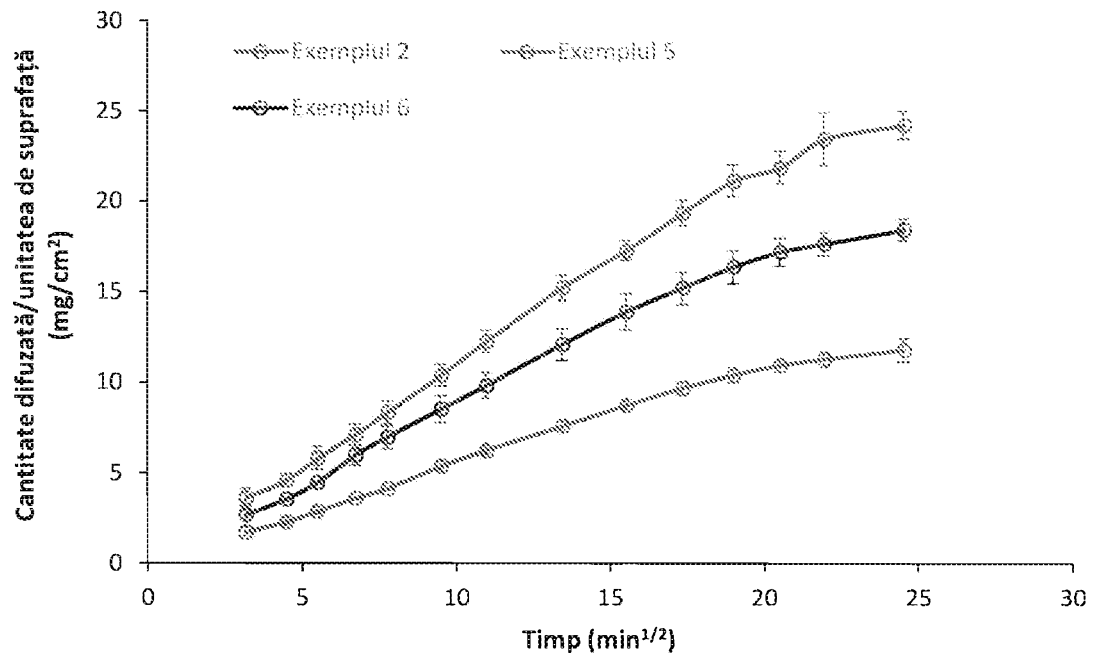


Figura 7

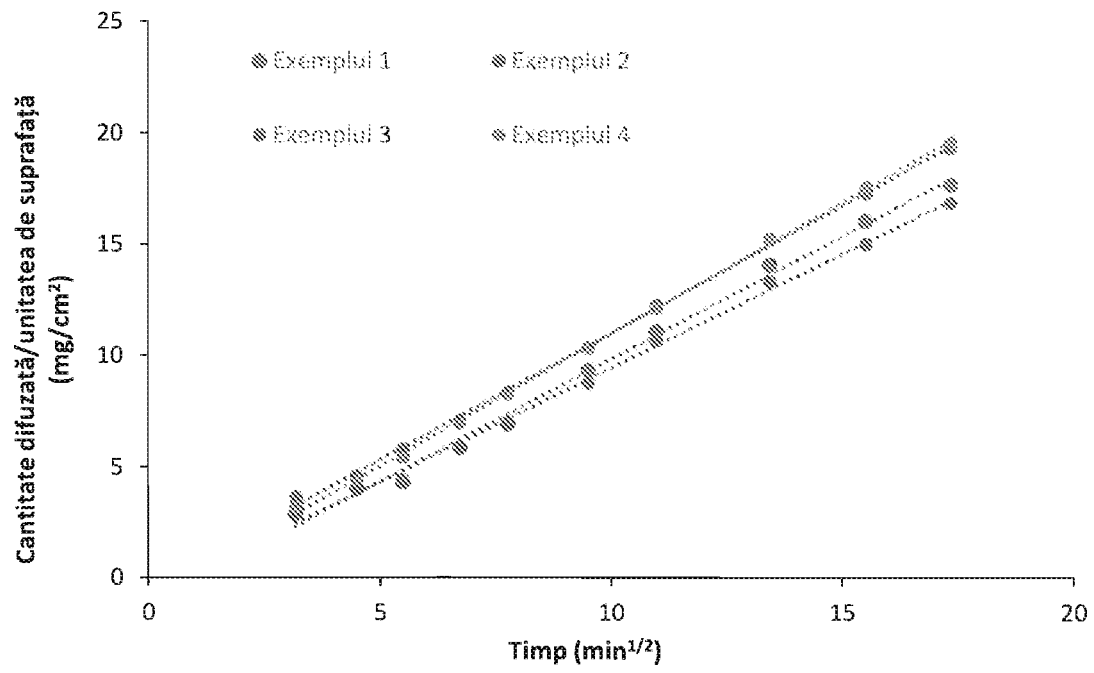


Figura 8

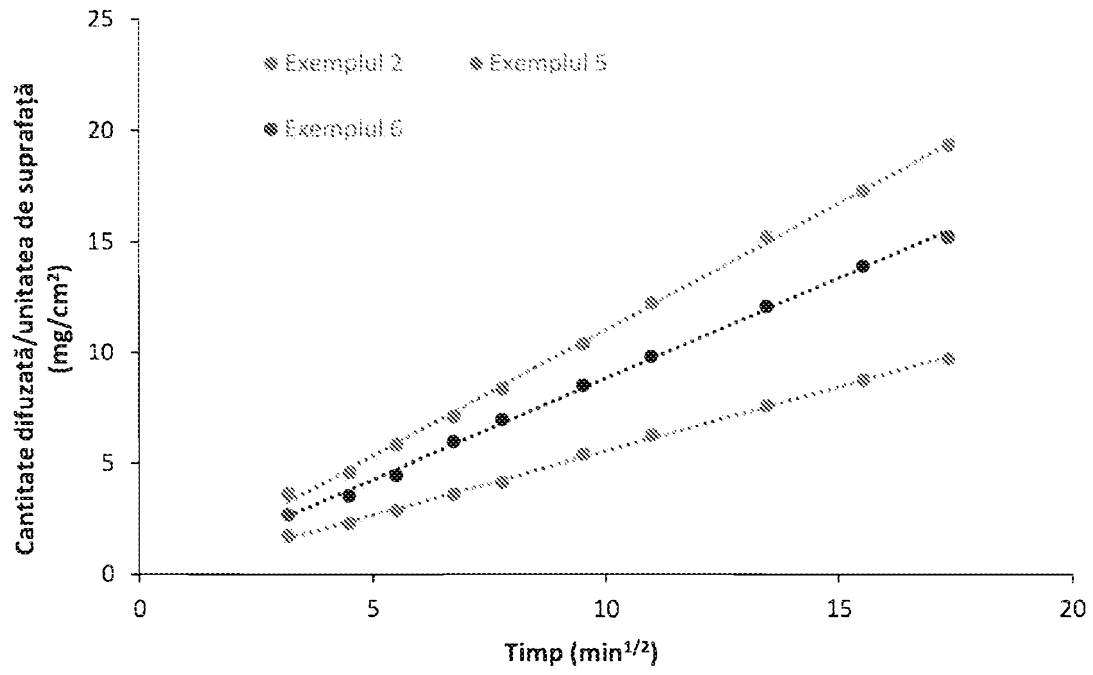


Figura 9