



MD 1918 F1 2002.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1918⁽¹³⁾ F1
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/05, 31/122, 47/10,
47/12, 47/38; A 61 P 31/04,
31/10; C 07 C 46/10

(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. depozit: a 2001 0205 (22) Data depozit: 2001.06.29	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2002.05.31, BOPI nr. 5/2002
(71) Solicitant: Întreprinderea mixtă moldo-franco-română, "EUROFARM" SRL, MD (72) Inventatori: RUSU Vasile, MD; CASIAN Igor, MD; CASIAN Ana, MD; VALICA Vladimir, MD; GHICAVÂI Victor, MD; GAVRILUȚA Vadim, MD (73) Titular: Întreprinderea mixtă moldo-franco-română, "EUROFARM" SRL, MD	

(54) Gel dermatologic stabil cu juglonă (variante)

(57) Rezumat:

1	5	2
Invenția se referă la farmacologie, în particular, la remediile stabile cu juglonă sub formă de gel cu acțiune bactericidă și antimicotică.	juglonă	0,10...0,30
Esența invenției constă în aceea că gelul dermatologic conține juglonă, metilceluloză ca îngroșător, acid citric, în calitate de stabilizator, și solvent reprezentat de alcool benzilic inclus aparte (varianta 1) sau în amestec cu alcool etilic (varianta 2) în următorul raport al componentelor, % mas.:	acid citric (monohidrat)	0,01...0,20
	metilceluloză	3,00...4,00 (varianta
	1)	4,50...5,50 (varianta
	10 2) alcool sau amestec de alcooli	restul.

MD 1918 F1 2002.05.31

3

Descriere:

Invenția se referă la farmaceutică, în particular, la remedii sub formă de gel cu juglonă având o stabilitate sporită cu acțiune bactericidă și antimicotică.

5 Juglona reprezintă un compus solid biologic activ, manifestând o activitate bactericidă și antimicotică pronunțată, de asemenea el este activ în tratarea tuberculozei pielii [1].

Remediile dermatologice sub formă de unguente și geluri sunt cu mult mai comode decât soluțiile pentru aplicare pe piele, în special ambalate în tuburi de aluminiu sau polimer.

Sunt cunoscute unguente pe bază de vaselină, conținând 0,25-4,00% juglonă și care au fost utilizate la tratarea tuberculozei de piele [2].

10 Aceste unguente posedă neajunsurile bazelor hidrocarburice: dereglarea respirației pielii, acțiune sensibilizatoare, eliberarea prea lentă a compusului activ, spălarea nesatisfăcătoare a bazei unguentului (vaselinei) de pe piele. Dezavantajul major al acestor unguente constă în durata de păstrare extrem de redusă – 7 zile de la data pregătirii. Prezența în molecula juglonei a grupărilor hidroxi și chinonice face ca compusul dat să posede o reactivitate chimică înaltă și ca rezultat îi conferă de asemenea o stabilitate

15 joasă la păstrare în cazul asocierii cu alte ingrediente.

Problema stabilizării compozițiilor lichide cu juglonă a fost rezolvată recent când s-a descoperit un stabilizant al hidroxiacizilor organici polibazici (citric, malic, tartric). Au fost elaborate remedii antibacteriene și antimicotice stabilizate care conțin, % mas.: 0,18...0,22 juglonă, 0,20...1,50 hidroxiacid polibazic și restul alcool etilic. Termenul de păstrare atinge cca 2 ani [3].

20 Din cauza că aceste remedii reprezintă soluții ele nu sunt prea comode pentru aplicarea topică în comparație cu unguentele și gelurile. Alt dezavantaj constă în aceea că alcoolul etilic acționează tanant asupra proteinelor epidermei, fapt care complică penetrația juglonei în straturile mai adânci. Pe de altă parte, volatilitatea considerabilă a etanolului face mult mai dificilă difuzia juglonei în adâncul țesuturilor.

25 Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea remediilor dermatologice cu juglonă geliforme, lipsite de dezavantajele expuse mai sus și având o stabilitate înaltă.

Esența invenției constă în aceea că gelul dermatologic conține juglonă, metilceluloză ca îngroșător, acid citric, în calitate de stabilizator și solvent reprezentat de alcool benzilic inclus aparte (varianta 1) sau în amestec cu alcool etilic (varianta 2) în următorul raport al componentelor, % mas.:

30	juglonă	0,10...0,30
	acid citric (monohidrat)	0,01...0,20
	metilceluloză	3,00...4,00 (varianta 1)
		4,50...5,50 (varianta 2)
	alcool sau amestec	
	de alcooli	restul.

35 Rezultatul invenției constă în compatibilitatea juglonei cu sistemul geliform metilceluloză - alcool benzilic și manifestarea de acidul citric a efectului de stabilizare în prezența sistemului menționat.

40 Elaborarea gelurilor cu juglonă e puternic limitată de activitatea chimică înaltă și instabilitatea juglonei. De aceea selecția bazelor geliforme prezintă o problemă. Din cauza instabilității juglonei în mediile apoase se exclud bazele geliforme potențiale ale emulsiilor, gelurilor apoase și hidroglicerice ale esterilor de celuloză. Din cauza incompatibilității chimice cu juglona nu pot fi utilizate bazele polietilenoxidice, probabil datorită prezenței aldehydelor, care posedă față de juglonă proprietăți reducătoare (Popovici A. Unguente farmaceutice. București, 1980). Din această cauză și lanolina nu este compatibilă cu juglona.

45 Pentru elaborarea gelurilor cu juglonă prezintă un interes utilizarea ca baze geliforme a soluțiilor eterilor de celuloză în solvenți organici, în special utilizarea metilcelulozei. Metilceluloza prezintă eterul celulozei cu alcool metilic și posedă o masă moleculară relativă de $1,5 \cdot 10^5 \dots 3,0 \cdot 10^5$. O proprietate remarcabilă prezintă solubilitatea ei în apă rece, fapt care facilitează îndepărtarea formelor farmaceutice de pe piele. Metilceluloza este utilizată în industria farmaceutică în calitate de emulgator și

50 stabilizator, ingredient de prolongare în picăturile pentru ochi, pentru obținerea bazelor de unguent cu caracter hidrofîl (Технология лекарственных форм. М, 1991). Metilceluloza de asemenea se utilizează în calitate de îngroșător în detergenții cosmetici.

Metilceluloza este insolubilă în etanol, deoarece s-a pus problema utilizării unui solvent acceptabil

farmaceutic, care ar fi lipsit și de dezavantajele etanolului enumerate mai sus.

55 În urma investigațiilor noastre s-a găsit că atare solvent poate fi alcoolul benzilic, în care juglona este bine solubilă (1:22), formând soluții transparente și stabile cu miros plăcut de alcool benzilic. Metilceluloza se dizolvă în alcool benzilic obținându-se soluții reale, în amestec de alcool benzilic-etanol

MD 1918 F1 2002.05.31

4

rezultând soluții coloidale. Alcoolul benzilic este cu mult mai puțin volatil decât etanolul, posedă o toxicitate joasă, este un bun penetrant în straturile adânci ale pielii. În plus alcoolul dat mai posedă și unele proprietăți farmaceutice: este un anesteziant local, fapt care poate contribui la diminuarea acțiunii secundare iritante a juglonei, posedă și proprietăți antibacteriene, care la rândul său pot să intensifice și (sau) să lărgască acțiunea farmacologică a juglonei. Datorită acestor proprietăți, alcoolul benzilic reprezintă un ingredient acceptabil farmaceutic fiind utilizat în calitate de cosolvent în formele medicamentoase injectabile (Белова О.И. и др. Технология изготовления стерильных растворов в условиях аптек. М., 1982).

5
10 Ca rezultat al optimizării conținutului calitativ și cantitativ de ingrediente au fost elaborate două variante de geluri cu juglonă, % mas.:

Varianta 1

juglonă	0,10...0,30
acid citric (monohidrat)	0,01...0,20
metilceluloză	3,00...4,00
alcool benzilic	restul.

Varianta 2

juglonă	0,10...0,30
acid citric (monohidrat)	0,01...0,20
metilceluloză	4,50...5,50
amestec de alcool benzilic și alcool etilic	restul.

15 Amestecul de alcooli conține cel puțin 50% mas. de alcool benzilic. La un conținut mai mare de alcool etilic față de alcoolul benzilic gelurile manifestă o tendință de sinereză și la aplicare pe piele nu se distribuie uniform.

Viscozitatea soluțiilor de alcool benzilic - etanol e mai joasă comparativ cu cea a soluțiilor de alcool benzilic pur. De aceea în compoziția conform variantei 2 s-a introdus o cantitate mai mare de îngroșător pentru a obține gel cu consistența necesară.

20 Remediul obținut conform variantei 1 prezintă un gel transparent, de o consistență moale și culoare portocalie cu miros de alcool benzilic. Se aplică pe piele ușor și uniform, poate fi spălat cu apă rece sau caldă. Gelul conform variantei 2 se deosebește prin aceea că este semitransparent și după aplicare pe piele se usucă timp de câteva minute, formând un strat de consistența pastei.

25 Gelurile se deosebesc și prin cinetica de cedare a juglonei din geluri (vezi figura). Cinetica a fost determinată prin metoda dializei prin celofan. Pentru geluri este caracteristică S-dependența în timp a concentrației de juglonă în mediul de dializă. Această dependență poate fi descrisă destul de bine cu ajutorul funcției Weibull:

$$Y = a - b \exp(-cx^d),$$

30 funcție inclusă în recomandările internaționale pentru cercetarea biodisponibilității și bioechivalenței (Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London, 1998).

Introducerea alcoolului etilic în compoziția gelului conform variantei 2 duce la micșorarea lipofilității bazei și a solubilității juglonei în ea, fapt care favorizează difuzia juglonei în mediul de dializă la începutul procesului de dializă. În același timp acest lucru contribuie la difuzia inversă a apei în gel și ca rezultat cristalizarea juglonei se începe mai devreme, ceea ce produce un grad de cedare a juglonei comparativ mai mic, atingând cca 60% (vezi fig.).

35 Cercetarea stabilității gelurilor (prin metoda "îmbătrânirii accelerate") a arătat că acidul citric se manifestă ca un stabilizator eficient în prezența sistemului alcool-metilceluloză. S-a observat însă că tuburile de aluminiu nu sunt indicate pentru ambalarea gelurilor propuse, deoarece bazele de gel atacă învelișul interior de email. De aceea la determinarea duratei de păstrare gelurile au fost ambalate în vase de sticlă în cantități a câte 10 g (vezi tabelul).

40

MD 1918 F1 2002.05.31

5

Tabel

Estimarea termenului de păstrare a gelurilor (temperatura de păstrare experimentală 60°C)

Termenul exp. de păstrare, zile	Concentrația de juglonă, %	
	varianta 1	varianta 2
0	0,250	0,249
12	0,245	0,240
23	0,243	0,233
37	0,240	0,224
49	0,238	0,216
Term. de păstrare calculat, 20°C	4,79 ani	1,57 ani

5 După cum se vede din tabel gelul fără etanol este relativ mai stabil la păstrare. Acest gel este mai puțin dispus la uscare în cazul neetanșeității recipientului, mai uniform se aplică pe piele.

Exemple de realizare a invenției

10 *Varianta 1.* În 96,15 g de alcool benzilic încălzit (50...60°C) se dizolvă 0,10 g acid citric monohidrat, apoi 0,25 g juglonă, soluția se răcește până la temperatura camerei. În soluția obținută se introduce 3,50 g metilceluloză, după care imediat se vacuumează timp de 2-3 min în exsicator sub vid pentru a elimina aerul și o mai bună umectare a metilcelulozei de solvent. După înlăturarea vidului soluția se agită și se lasă pentru 2 ore până la dizolvarea completă a metilcelulozei, apoi se triturează în mojar până la obținerea unei mase omogene.

15 *Varianta 2.* Se dizolvă 0,10 g acid citric monohidrat în 45,0 g de etanol. Separat se dizolvă 0,25 g juglonă în 50,0 g alcool benzilic. Peste metilceluloză (5,0 g) se toarnă jumătate din cantitatea soluției de etanol a acidului citric și se presează cu o baghetă de sticlă pentru a elimina aerul și umectarea completă. După aceasta se adaugă soluția de juglonă în alcool benzilic, se agită și se lasă peste noapte într-un vas ermetic până la dizolvarea metilcelulozei, apoi la o agitare intensă se adaugă cantitatea rămasă de soluție etanolică. Agitarea trebuie să dureze cât mai scurt pentru a diminua pierderile de etanol în urma evaporării.

20

MD 1918 F1 2002.05.31

6

(57) Revendicări:

- 5 1. Gel dermatologic stabil cu juglonă, care conține acid citric și alcool, **caracterizat prin aceea că** în calitate de alcool conține alcool benzilic și ca îngroșător metilceluloză în următorul raport al componentelor, % mas.:

juglonă	0,10...0,30
acid citric (monohidrat)	0,01...0,20
metilceluloză	3,00...4,00
10 alcool benzilic	restul.

2. Gel dermatologic stabil cu juglonă, care conține acid citric și alcool, **caracterizat prin aceea că** în calitate de alcool conține amestecul de alcool benzilic și alcool etilic, care conține cel puțin 50 % mas. de alcool benzilic și ca îngroșător metilceluloză în următorul raport al componentelor, % mas.:

15 juglonă	0,10...0,30
acid citric (monohidrat)	0,01...0,20
metilceluloză	4,50...5,50
amestec de alcool benzilic	
20 și alcool etilic	restul.

(56) Referințe bibliografice:

1. Борзов М.В., Айзенберг Л.Н., Межевалова А.Г. Юглон и его применение в медицине и ветеринарии, Бюллетень научно - технической информации, № 5, Кишинев, 1985
2. Носков А.И., Айзенберг Л.Н., Айзенберг Р.С. Препарат юглон и его применение в ветеринарии, Кишинев, 1963
3. MD 1471 G2

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2001 0205		
(22) Data depozit: 2001.06.29		
(51) ⁷ : A 61 K 31/05, 31/122, 47/10, 47/12, 47/38; A 61 P 31/04, 31/10; C 07 C 46/10 Alți indici de clasificare: Titlul : Gel dermatologic stabil cu juglonă (variante) (71) Solicitantul : Întreprinderea mixtă moldo-franco-română, "EUROFARM" SRL, MD Termeni caracteristici : juglonă, acid citric, metilceluloză		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
Int. Cl. ⁷ A 61 K 31/05, 31/122, 47/10, 47/12, 47/38; A 61 P 31/04, 31/10; C 07 C 46/10		
(MD) baza de date 1994-2002 - a2001 0204, 1471, 1779		
(EA) colecția de reviste 1995-2002 nu au fost selectate		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate
A - document care definește statutul general al tehnicii		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data efectuării de documentare		2002.02.28
Examinatorul		Grosu Petru

