



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2014 00950

(22) Data de depozit: 04/12/2014

(41) Data publicării cererii:
30/06/2016 BOPI nr. 6/2016

(71) Solicitant:

- UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN BUCUREȘTI, STR. DIONISIE LUPU NR. 37, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
- INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF, CALEA VITAN NR. 112, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;
- INSTITUTUL DE CHIMIE FIZICĂ "I.G. MURGULESCU"- ACADEMIA ROMÂNĂ, SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR. 202, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:

- ANDRIEȘ ADRIAN, BD. ION MIHALACHE NR. 111, BL. 12 A, SC. B, AP. 61, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
- NIȚĂ SULTANA, STR. BĂRBAT VOIEVOD NR. 21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;

- RĂDULESCU FLAVIAN ȘTEFAN, STR. ANASTASIE PANU NR. 23, BL. D6, SC. 2, AP. 61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;
- LUPULEASA DUMITRU, STR. GENERAL CULCER ION NR. 28A, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- MIRON DALIA SIMONA, STR. ANASTASIE PANU NR. 23, BL. D6, SC. 2, AP. 61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;
- PATRON LUMINIȚA ILEANA, STR. DIMITRIE MARINESCU NR. 1A, BL. B1, ET. 7, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
- PANTEL IIRINA MINERVA, STR. SPĂȚARUL NICOLAE MILESCU NR. 46-48, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
- RASIT IUKSEL, BD. DINICU GOLESCU NR. 37, BL. 4, SC. B, ET. 1, AP. 10, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **FORME FARMACEUTICE SEMISOLIDE PENTRU ADMINISTRARE LOCALĂ CONȚINÂND COMPLEXȘI ORGANOMETALICI AI NEODIMIULUI CU LIGANZI ORGANICI DE TIP MELOXICAM ȘI PIROXICAM**

(57) Rezumat:

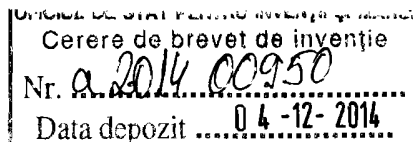
Invenția se referă la formulări farmaceutice semisolide pentru administrare locală. Formulările conform invenției includ 0,01...10% complexși ai neodimiului cu agenți antiinflamatori nesteroidieni de tip oxicami, 5...20%

componente alcoolice volatile și 2,5...10% polioili sau agenți tensioactivi neionici.

Revendicări: 1
Figuri: 4

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art. 32 din Legea nr. 64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art. 23 alin. (1) - (3).





**Forme farmaceutice semisolide pentru administrare locală conținând
complexi organometalici ai neodimiului cu liganzi organici de tip meloxicam și
piroxicam**

Invenția se referă la forme farmaceutice semisolide și termoreversibile, cu administrare locală, pe piele și mucoase, obținute pe bază de bloc-copolimeri de tip polioxietilen-polioxipropilen (poloxamer), conținând ca substanțe active complexi ai neodimiului cu liganzi organici de tip anti-inflamatoare nesteroidiene cu structură carboxamid-enolică (oxicami).

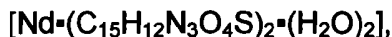
Complexii organometalici ai lantanidelor cu liganzi organici de tipul oxicamilor combină acțiunile antitumorale și antiinflamatoare ale celor două componente, prezentând un interes deosebit pentru terapia medicamentoasă. Cererile de brevet de invenție A/00913/2013 [Nita S. și col., 2013] și A/00942/2014 [Nita S. și col., 2014] descriu prodece de obținere a compușilor coordinativi ai La(III) și Pr(III), respectiv Nd(III), conținând ca liganzi ampiroxicam și lornoxicam.

Pentru exercitarea acțiunii farmacologice specifice, entitățile active trebuie să fie permeabile prin barierele biologice, primele interfețe întâlnite fiind cele de la locul de administrare. Aplicarea la nivelul pielii și mucoaselor pentru exprimarea unui efect local prezintă numeroase avantaje, dintre care menționăm lipsa unei expuneri sistemice, cu posibila apariția a unor efecte secundare, precum și posibilitatea de alterare temporară a fluidității și integrității stratului cornos, favorizând absorbția.

Coordinarea lantanidelor cu liganzi organici de tip oxicami conduce la obținerea unor structuri hidrofobe. Gruparea hidroxil a ligandului, responsabilă de exprimarea unui caracter acid slab care permite solubilizarea în soluții slab alcaline, este blocată, astfel încât oxicami expun mediului doar regiunile moleculare inducând lipofilicitate. Utilizarea unor matrici semisolide de tip cremă sau unguent generează fenomene de partiție lente, limitate de solubilizarea în vehicul, iar vehiculele anhidre sau cantitățile mari de solvenți organici cu rol solubilizant pot antrena precipitarea la locul de administrare sau fenomene de iritație locală.

Invenția de față se referă la forme farmaceutice semisolide și termoreversibile, constituite pe baza de bloc-copolimeri de tip polioxietilen-polioxipropilen (poloxamer), conținând ca substanțe active complexi ai neodimiului cu liganzi organici agenți antiinflamatori nesteroidieni de tip oxicami (0.01-10%).

Cei doi compuși organometalici utilizați în cadrul formulelor care fac obiectul prezentei cereri de brevet au următoarele formule:



reprezentând complex al neodimiului cu ligand piroxicam;



reprezentând complex al neodimiului cu ligand meloxicam.

Avantajul principal al acestor formulări este reprezentat de utilizarea poloxamerilor, copolimeri cu structură de tip tribloc (polioxietilen-polioxipropilen-polioxietilen), cu biocompatibilitate remarcabilă și caracter inert tipic excipienților farmaceutici, utilizați în compoziția unei game largi de forme farmaceutice semi-solide (Tao L. [Bv. CN101632640 2010]; Zang L. și colaboratorii [Bv. CN102068404 2011]; Cheng X. [Bv. CN102525885 2012]; Sook P.J. și colaboratorii [Bv. KR20120015573 2012]). Folosirea poloxamerilor generează sisteme micelare, care favorizează dizolvarea sau dispersarea substanțelor medicamentoase lipofile. În plus, este posibilă reducerea cantităților de excipienți solubilizanți și se evită utilizarea vehiculelor anhidre, ambele reducând biocompatibilitatea.

Formulările descrise includ componente alcoolice volatile (5-20%) și cantități reduse de excipienți de tip polioli sau tensioactivi neionici (2.5-10%). Prepararea se realizează la rece (4-8°C), evitându-se atât pierderea componentelor volatile, utilizate la dispersarea inițială a complexului organo-metalic, cât și degradarea termică a acestuia.

Compoziția generală a formulărilor de tip gel termosensibil este redată în continuare:

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al neodimiului cu ligand piroxicam sau meloxicam	0.01 - 10.00
Bloc copolimer de tip polioxietilen-polioxipropilen (poloxamer)	10.00 - 30.00
Etanol absolut	5.00 - 20.00
Excipienți de tip alcool, polioli sau tensioactivi neionici	2.50 - 10.00
Apa purificată	ad 100.00

Modul de preparare

Substanța activă - complex al neodimiului cu liganzi organici de tip anti-inflamatoare nesteroidiene având structură carboxamid-enolică (oxicami) este dispersată în amestecul de alcool inferior (etanol) și polioli sau tensioactiv neionic. Separat, poloxamerul este dispersat în 95% din cantitatea de apă purificată prevăzută în formulă. Ulterior, copolimerul hidratat este menținut la rece (4-8°C), timp de 24 de ore. Amestecarea dispersiei alcoolice a complexului organometalic cu sistemul generat de poloxamer prin hidratare se realizează la rece (4-8°C), sub agitare moderată. După omogenizare, se completează la masă cu apă purificată.

Evaluarea profilului de cedare din formele farmaceutice semisolide

Pentru evaluarea profilelor de difuzie a fost utilizat un sistem de șase celule de difuzie verticale statice. Ca referință, au fost folosite formulări generate prin dispersarea complexilor în baze de cremă frecvent utilizate în practica farmaceutică. Un amestec hidro-alcoolic, cu un conținut de 50 % etanol absolut (v:v) a fost utilizat ca mediu receptor. Concentrațiile de complecși organometalici ai neodimiului cu cei doi oxicami cu proprietăți anti-inflamatoare au fost determinate prin metode spectrofotometrice.

Evaluarea comportamentului de curgere al gelurilor termoreversibile

Comportamentul reologic a fost evaluat prin utilizarea unui vâscozimetru rotațional Thermo Haake VT550 (ViscoTester VT550). Determinările s-au efectuat la temperatura ambientală, cu menținere în repaus minim 5 minute între determinări, pentru recuperarea structurală.

Exemplul 1

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al neodimiului cu ligand piroxicam	0.63
Poloxamer 407	20.00
Etanol absolut	10.00
Izopropanol	5.00
Apa purificată	64.37

Exemplul 2

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al neodimiului cu ligand piroxicam	0.63
Poloxamer 407	20.00
Etanol absolut	10.00
Propilenglicol	5.00
Apa purificată	64.37

Exemplul 3

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al neodimiului cu ligand piroxicam	0.63
Poloxamer 407	20.00
Etanol absolut	10.00
Glicerină	5.00
Apa purificată	64.37

Exemplul 4

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al neodimiului cu ligand piroxicam	0.63
Poloxamer 407	20.00
Etanol absolut	10.00
NeoPCL w/o	5.00
Apa purificată	64.37

Exemplul 5

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al neodimiului cu ligand meloxicam	0.67
Poloxamer 407	20.00
Etanol absolut	10.00
Izopropanol	5.00
Apa purificată	64.33

Exemplul 6

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al neodimiului cu ligand meloxicam	0.67
Poloxamer 407	20.00
Etanol absolut	10.00
Propilenglicol	5.00
Apa purificată	64.33

Exemplul 7

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al neodimiului cu ligand meloxicam	0.67
Poloxamer 407	20.00
Etanol absolut	10.00
Glicerină	5.00
Apa purificată	64.33

Exemplul 8

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al neodimiului cu ligand meloxicam	0.67
Poloxamer 407	20.00
Etanol absolut	10.00
NeoPCL w/o	5.00
Apa purificată	64.33

Formulările semisolide topice de tip gel termosensibil conținând polioli au generat viteze de cedare in-vitro de 3-7 ori mai mari, comparativ cu referințele de tip cremă. Această constatare experimentală poate fi explicată printr-o rezistență difuzională redusă, dar și printr-un grad mai mare de solubilizare a complexului organo-metalic. Spre deosebire de matricile lipofile, gelurile formate de poloxamerul 407 au generat viteze de cedare in-vitro puțin influențate de natura polioliilor, dar dependente de proprietățile fizico-chimice impuse de ligandul de tip oxicam. Pentru complexul $[\text{Nd}(\text{Pirox})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, formularea prezentată ca exemplul 2 a determinat

viteza maximă de cedare ($48.44 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$). Timpii de latență au fost similari, valorile acestora (23-28 de minute) reflectând stabilirea lentă a echilibrului de transfer către mediul receptor, prin membrana artificială hidrofilă (acetat de celuloză, diametru mediu al porilor, 0.45 microni). Prezența în compoziție a alcoolului izopropilic (exemplele 1 și 5) sau a tensioactivilor neionogeni (exemplele 4 și 8) nu a determinat o creștere semnificativă a solubilității complexilor organometalici. A fost observat impactul asupra caracteristicilor structurale, respectiv o scădere accentuată a vâscozității.

Profilele de deformare au indicat un comportament pseudoplastic tipic, demonstrat prin verificarea aplicabilității modelului Ostwald de Waele (legea puterii) și valorile subunitare ale indicelui de curgere (n).

Revendicări

1. Formă farmaceutică semisolidă termosensibilă, constituită pe baza unor bloc-copolimeri de tip polioxietilen-polioxipropilen (poloxamer), destinate administrării locale pe piele și mucoase, caracterizată prin aceea că include complecși ai neodimiului cu agenți antiinflamatori nesteroidieni - oxicami (de tip $[\text{Nd} \cdot (\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{S})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]$ sau $[\text{Nd} \cdot (\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]$, în concentrații de 0.01-10%), componente alcoolice volatile (5-20%) și polioli sau tensioactivi neionici (2.5-10%).

Figura 1. Profilele medii de cedare ale complexului neodimiului cu piroxicamul din formulările prezentate ca exemplul 2 și 3 (N=3)

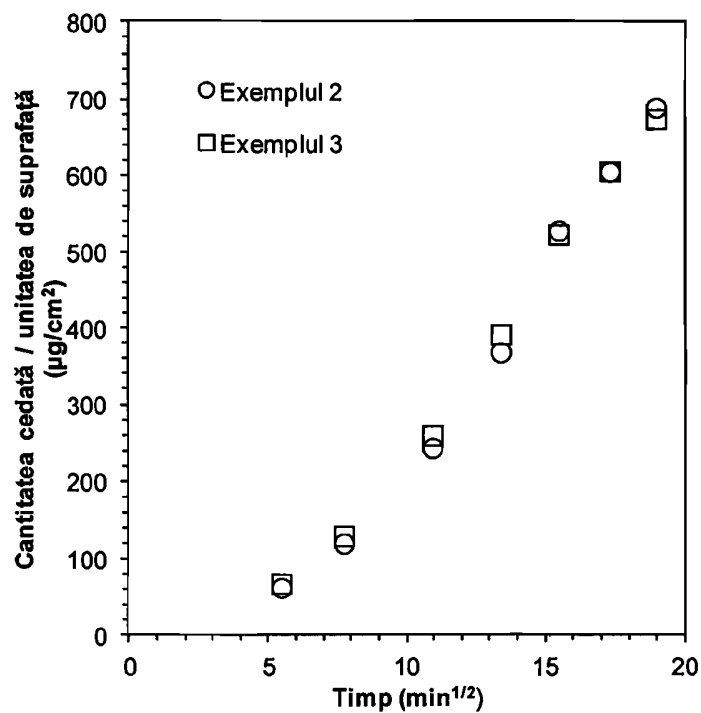


Figura 2. Profilele medii de cedare ale complexului neodimiului cu meloxicamul din formulările prezentate ca exemplul 6 și 7 (N=3)

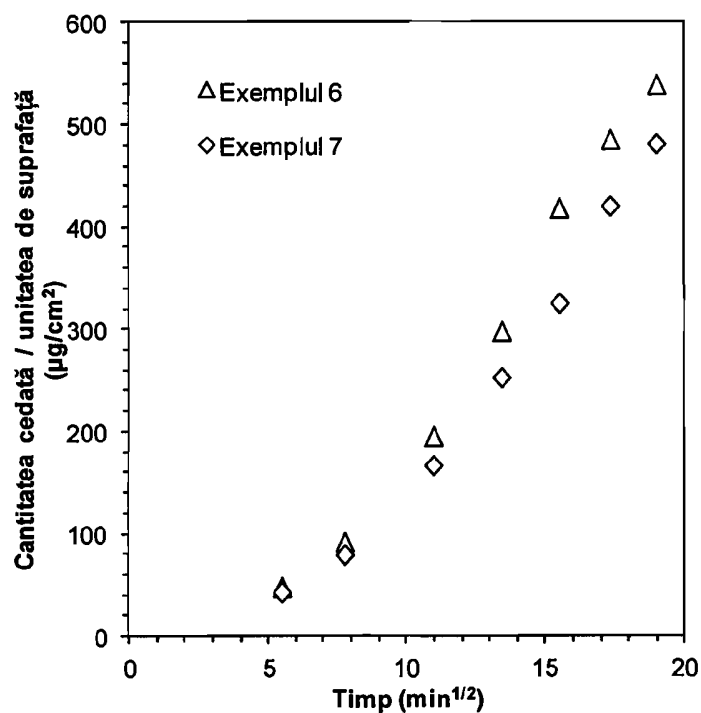


Figura 3. Profilele reologice ale formulărilor prezentate ca exemplul 2 și 3 (N=6)

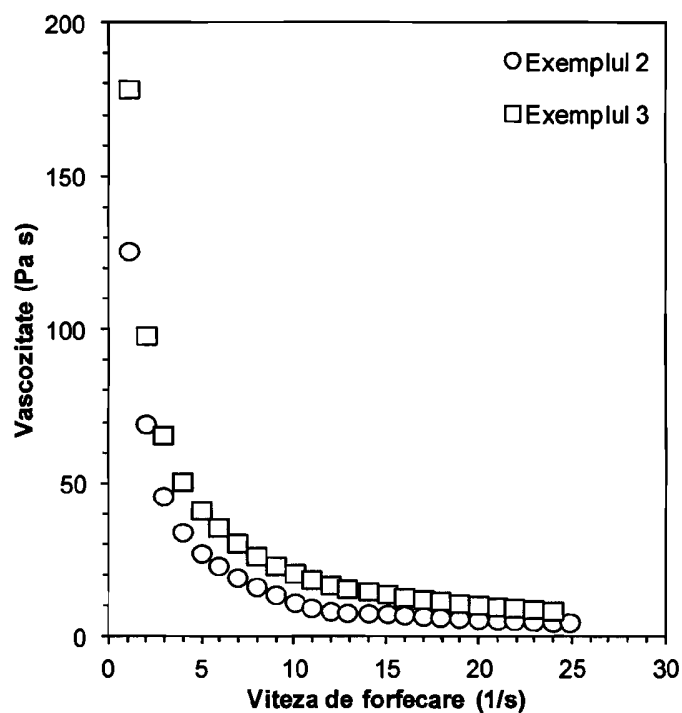


Figura 4. Profilele reologice ale formulărilor prezentate ca exemplul 6 și 7 (N=6)

