



REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1779 (13) F1

(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/05, 31/122,
47/10, 47/12, 47/32, 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 0206 (22) Data depozit: 2001.06.29	(43) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului pe răspunderea solicitantului: 2001.11.30, BOPI nr. 11/2001
(71) Solicitant: Întreprinderea mixtă moldo-franco-română, "EUROFARM" SRL, MD (72) Inventatori: RUSU Vasile, MD; CASIAN Igor, MD; CASIAN Ana, MD; VALICA Vladimir, MD; GHICAVĂI Victor, MD; GAVRILUȚA Vadim, MD (73) Titular: Întreprinderea mixtă moldo-franco-română, "EUROFARM" SRL, MD	

(54) Compoziție dermatologică peliculogenă cu juglonă (variante)

(57) Rezumat:

1	Invenția se referă la farmaceutică, în special, la remedii care formează la evaporare pelicule cu acțiune bactericidă și antimicotică.	5	acid citric	2	0,01...0,20
	Esența invenției constă în aceea că compoziția dermatologică peliculogenă, conține ingredientul activ juglonă, agent peliculogen Eudragit L (varianta 1) sau etilceluloză (varianta 2), acid citric cu funcția de stabilizator, glicerină și alcool benzilic ca plastifianți și alcool etilic în următorul raport (% mas.):		Eudragit L		4,00...6,00 (varianta 1)
	juglonă		etilceluloză		2,00...4,00 (varianta 2)
			glicerină		1,50...3,00 (varianta 1)
					2,00...5,00 (varianta 2)
		10	alcool benzilic		3,00...7,00 (varianta 1)
					4,00...6,00 (varianta 2)
			alcool etilic		restul.
			Revendicări: 2		
		15			

MD 1779 F1

Descriere:

Invenția se referă la farmaceutică, în special la remedii care formează la evaporare pelicule cu acțiune bactericidă și antimicotică.

5 Juglona sau 5-hidroxi-1,4-naftochinonă reprezintă un compus biologic activ care manifestă un spectru larg de activitate, inclusiv antibacteriană, antimicotică sau antituberculozică [1].

Un mare dezavantaj al formelor utilizate anterior, conținând juglonă, constă în termenul de păstrare foarte redus. De exemplu, soluțiile hidroalcoolice de juglonă au un termen de păstrare de maxim 5 zile. Acest fapt este cauzat de prezența în molecula de juglonă a grupărilor hidroxi și chinonice, care conferă juglonei o reactivitate chimică înaltă și o stabilitate redusă la păstrare în cazul asocierii în compoziții farmaceutice.

10 Problema ridicării stabilității formelor lichide conținând juglonă a fost rezolvată recent când s-a înregistrat efectul stabilizant la includerea în forme etanolice a unei cantități anumite de hidroxiacizi polibazici (citric, malic sau tartic) [2]. Au fost elaborate remedii antibacteriene sau antimicotice stabile (termenul de păstrare > 2 ani) care conțin, % mas.:

juglonă	0,18...0,22
hidroxiacid polibazic	0,20...1,50
etanol	restul.

15 Dezavantajul acestor remedii constă în aceea că ele prezintă soluții lichide, care nu întotdeauna sunt comode pentru aplicarea lor. Alt dezavantaj este determinat de conținutul de etanol, deoarece el acționează tanant asupra proteinelor epidermei, fapt care complică penetrația juglonei în straturile mai adânci. Difuzia juglonei în țesuturi este limitată și de volatilitatea considerabilă a etanolului.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unor compoziții peliculogene stabile lipsite de dezavantajele enumerate mai sus.

20 Esența invenției constă în aceea că compoziția peliculogenă, care se formează la evaporarea solventului, pe lângă ingredientul activ juglonă, conține un agent peliculogen prezentat de Eudragit L (varianta 1) sau etilceluloză (varianta 2), acid citric având funcția de stabilizator, glicerină și alcool benzilic ca plastifianți și alcool etilic în următorul raport, % mas.:

juglonă	0,10...0,30
acid citric	0,01...0,20
Eudragit L	4,00...6,00 (varianta 1)
etilceluloză	2,00...5,00 (varianta 2)
glicerină	1,50...3,00 (varianta 1)
	2,00...5,00 (varianta 2)
alcool benzilic	3,00...7,00 (varianta 1)
	4,00...6,00 (varianta 2)
alcool etilic	restul.

25 Rezultatul invenției constă în elaborarea unei compoziții peliculogene compatibile cu juglona și în stabilizarea ei cu acidul citric.

Compoziția se aplică prin pensulare sau tamponare și formează pelicule după evaporarea solventului. Acest tip de compoziții mai este numit plasture lichid sau adeziv de piele (Технология лекарственных форм. М., 1991, т. 1).

30 Obținerea peliculelor medicamentoase cu juglonă pentru înclieirea pe piele este însoțită de probleme considerabile datorită volatilității juglonei și capacității ei de a pătrunde prin materiale polimere uzuale la confecționarea substratului și stratului protector al acestei forme medicamentoase.

35 Substanțele peliculogene s-au ales în funcție de compatibilitatea chimică cu juglona și stabilizatorul, solubilitatea în etanol, acesta fiind optim din punctul de vedere al solubilității, volatilității și stabilității juglonei, rezistența mecanică suficientă și elasticitatea peliculelor obținute (posibil cu utilizarea plastifianților), toleranța farmacologică.

Au fost supuse investigațiilor experimentale un șir de substanțe peliculogene din care au fost selectate următoarele: Eudragit L 100...55 și etilceluloza LK, care satisfac criteriilor enumerate.

40 Eudragit L reprezintă un copolimer al acidului metacrilic și esterului său metilic (Полимеры в фармации. Под редакцией А.И. Тендовой и М.Т. Алюшина. М., 1985). El conține grupe carboxilice disociabile și deci posedă proprietăți acide și schimbătoare de cationi. Aceasta confirmă că Eudragitul ar putea într-o anumită măsură să stabilizeze soluțiile de juglonă. Forma acidă a Eudragitului este insolubilă în apă, dar solubilă în solvenți organici polari. La ridicarea pH până la 5,7 Eudragit L se gonflează în apă, iar la pH 6,0...8,0 se dizolvă. Soluțiile lui sunt tensioactive.

MD 1779 F1

Soluțiile alcoolice de Eudragit formează pe piele pelicule trainice, dar având o elasticitate insuficientă. De aceea în compoziții s-au introdus plastifianți, drept care au fost utilizați alcoolul benzilic și glicerina.

Optimizarea compoziției cantitative a fost realizată utilizând metoda simplex (Пономарев В.Д., Беликов В.Г., Кокочкин-Щербак Н.И. Математические методы в фармации. М, 1983). Totodată se estimau așa parametri ca proprietățile mecanice ale peliculelor obținute (rezistența, elasticitatea, proprietățile adezive) și viteza de cedare a ingredientului activ, ultimul parametru fiind foarte important. Determinarea experimentală a lui se efectua prin dializa în apă a peliculei aplicate pe un substrat de sticlă, la temperatura de 34°C la malaxare. Concentrația juglonei în mediul de dializă se determina spectrofotometric peste anumite intervale de timp.

Rezultatele experimentale au relevat că peliculele cu Eudragit L plastifiate cu alcool benzilic posedă o capacitate mai bună de a ceda compusul activ, în schimb peliculele plastifiate cu glicerina sunt mai elastice. De aceea a fost utilizat un amestec de plastifianți. Glicerina introdusă în concentrații mici asigură o bună elasticitate a peliculei. La concentrații mai mari ea poate să contribuie la micșorarea stabilității. Este cunoscut faptul că glicerina manifestă capacitatea de a induce a oxidării compușilor medicamentoși în unguente (Тенцова А.И., Грецкий В.М. Современные аспекты исследования и производства мазей. М, 1980). Aceste date au fost confirmate prin cercetările proprii ale autorilor, care au dedus că la un conținut de 25% glicerina soluțiile alcoolice de juglona stabilizate cu acid citric sunt stabile cca jumătate de an.

Aceleași particularități sunt valabile și pentru peliculele obținute cu agentul pelicologen etilceluloză, care reprezintă eterul celulozei cu alcoolul etilic. Compozițiile conținând etilceluloză comparativ cu Eudragit L la concentrații similare au o viscozitate mai mare.

Ambele variante de compoziții pelicologene prezintă lichide siropoase transparente de culoare portocalie și cu miros de alcool etilic. La aplicare pe piele în strat subțire se usucă timp de 1-2 min, formând pelicule elastice transparente galbene și cu miros de alcool benzilic. Peliculele sunt insolubile în apă, nu se lipesc de haine, nu le colorează, pot fi spălate cu alcool etilic de 70%. Peliculele pe bază de Eudragit L pot fi spălate de asemenea cu soluție de hidrocarbonat de sodiu sau cu apă cu săpun. Ambele variante de compoziții sunt stabile, dar compoziția cu Eudragit este relativ mai stabilă, probabil datorită prezenței grupelor carboxilice în agentul pelicologen.

Exemplu de realizare a invenției

Varianta 1. Într-un amestec de 83,5 g de alcool etilic rectificat și 5,0 g de alcool benzilic se dizolvă consecutiv 0,10 g de acid citric monohidrat și 0,25 g juglona. În soluția obținută la o agitare constantă și în porții mici s-a introdus 5,00 g de Eudragit L, s-a continuat agitarea până la dizolvarea lui completă, după aceasta s-a introdus 2,50 g de glicerina.

Varianta 2. Compoziția cu etilceluloză se obține ca în varianta 1, introducând 2,50 g de etilceluloză la aceleași cantități de ingrediente rămase. Spre deosebire de varianta 1 procesul de dizolvare a etilcelulozei necesită relativ mai mult timp.

Tabelul 1

Estimarea termenelor de păstrare a compozițiilor cu Eudragit (temperatura păstrării experimentale 60°C)

Termenul experimental de păstrare, zile	Concentrația juglonei, %	
	Fără stabilizator	Cu 0,1% acid citric
0	0,236	0,240
12	0,213	0,234
24	0,229	0,233
35	0,218	0,221
42	0,211	0,218
54	0,209	0,212
Termenul de păstrare calculat la 20°C	1,87 ani	1,95 ani

Tabelul 2

Estimarea termenului de păstrare a compozițiilor cu etilceluloză (temperatura păstrării experimentale 60°C)

Termenul experimental de păstrare, zile	Concentrația juglonei, %
0	0,231
12	0,212
23	0,194
37	0,185
49	0,166
Termenul de păstrare calculat pentru 20°C	8,6 luni.

MD 1779 F1

5

5

(57) Revendicări:

1. Compoziție dermatologică peliculogenă cu juglonă care include acid citric, alcool etilic, **caracterizată prin aceea că** include suplimentar un agent peliculogen Eudragit L, glicerină și alcool benzilic în următorul raport, % mas.:

10	juglonă	0,10...0,30
	acid citric (monohidrat)	0,01...0,20
	Eudragit L	4,00...6,00
15	glicerină	1,50...3,00
	alcool benzilic	3,00...7,00
	alcool etilic	restul.

2. Compoziție dermatologică peliculogenă cu juglonă care include acid citric, alcool etilic, **caracterizată prin aceea că** include suplimentar un agent peliculogen etilceluloză, glicerină și alcool benzilic în următorul raport, % mas.:

20	juglonă	0,10...0,30
	acid citric (monohidrat)	0,01...0,20
	etilceluloză	2,00...4,00
	glicerină	2,00...5,00
25	alcool benzilic	4,00...6,00
	alcool etilic	restul.

(56) Referințe bibliografice:

1. Борзов М.В., Айзенберг Л.Н., Межевалова А.Г., Юглон и его применение в медицине и в ветеринарии, Кишинев, 1958
2. MD 1471 G2

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria