



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2020 00812**

(22) Data de depozit: **07/12/2020**

(41) Data publicării cererii:
28/05/2021 BOPI nr. 5/2021

(71) Solicitant:

- UNIVERSITATEA OVIDIUS DIN CONSTANȚA, BULEVARDUL MAMAIA, NR.124, CONSTANȚA, CT, RO;
- INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE DEZVOLTARE MARINĂ GRIGORE ANȚIPA CONSTANȚA, BD. MAMAIA NR. 300, CONSTANȚA, CT, RO;
- UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN BUCUREȘTI, SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.313, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU ȘTIINȚE BIOLOGICE BUCUREȘTI, SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR. 296, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- INSTITUTUL DE CHIMIE FIZICĂ "ILIE MURGULESCU", SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR. 202, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- STAȚIUNEA DE CERCETARE DEZVOLTARE PENTRU VITICULTURĂ ȘI VINIFICAȚIE MURFATLAR, CALEA BUCUREȘTI NR.2, MURFATLAR, CT, RO

(72) Inventatori:

- NEGREANU-PIRJOL TICUȚA, STR.SUCEAVA NR.12, BL.V 4, SC.C, ET.1, AP.48, CONSTANȚA, CT, RO;
- NEGREANU-PIRJOL BOGDAN ȘTEFAN, STR.SUCEAVA NR.12, BL.V 4, SC.C, ET.1, AP.48, CONSTANȚA, CT, RO;
- RONCEA FLORENTINA NICOLETA, STR.CPT.DOBRIȚĂ EUGENIU NR.4, BL.R 1, SC.C, AP.42, CONSTANȚA, CT, RO;
- BERGER DANIELA CRISTINA, STR.MIHAIL SEBASTIAN NR.110, BL.V 86, SC.1, PARTER, AP.4, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;

- MOLDOVAN LUCIA, BD. CONSTRUCTORILOR NR. 24, BL.19, SC.A, ET.2, AP.13, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- ROȘIORU DANIELA-MARIANA, STR.TULCEA, NR.7F, BL.S4, SC.D, ET.4, AP.80, CONSTANȚA, CT, RO;
- GASPĂR-PINTILIESCU ALEXANDRA, ȘOS.COLENTINA, NR.55, BLOC.83, SC.1, AP.17, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
- MITRAN RAUL-AUGUSTIN, ALEEA CUMINTENIA PĂMÂNTULUI NR.4A, ET.1, AP.8, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- RANCA AURORA MARIA, STR. NICOLAE GRIGORESCU NR.15, CONSTANȚA, CT, RO;
- ȘTEFAN LAURA MIHAELA, STR. DEALUL ȚUGULEA NR. 54, BL. B9, SC. A, AP. 26, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- STANCIUC ANA-MARIA, STR.NIȚU VASILE NR.66, BL.25, SC.2, AP.52, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;
- MATEI CRISTIAN, STR. SEBASTIAN MIHAIL NR. 110, BL. V86, SC. 1, PARTER, AP.4, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
- ARTEM VICTORIA, STR.VIIILOR NR.55, MURFATLAR, CT, RO;
- BRATU MIHAELA MIRELA, STR. NUCILOR, NR.18, COMUNA CUMPĂNA, CT, RO;
- LEPĂDATU ANCA-CRISTINA, BD.MAMAIA, NR.48, CONSTANȚA, CT, RO;
- ERIMIA CRISTINA LUIZA, STR. CEREALELOR, NR.13, COMUNA TUZLA, CT, RO;
- VASILE MONICA, STR.REVOLUȚIEI DIN 22 DECEMBRIE 1989, NR.18, BL.L9, SC.A, AP.7, CONSTANȚA, CT, RO

(54) **PREPARATE DERMATO-COSMETICE TOPICE DE TIP
GELURI BIOADEZIVE CU EFECT DE REGENERARE
A ȚESUTULUI DERMIC**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la preparate dermato - cosmetice topice de tip geluri bioadezive cu efect de regenerare a țesutului dermic pe bază de subproduse din bioresurse marine de tip gelatină pulbere liofilizată din specia de moluște *Rapana venosa* asociate cu extracte hidroalcoolice din specii de alge marine macrofite verzi, încorporate în baze de gel hidrofilic constituite din carboxipoli și ulei de mentă, care prezintă activitate antimicrobiană antioxidantă și acțiune cicatrizantă. Preparatul dermato - cosmetic conform invenției au următoarea compoziție exprimată în procente în greutate: gel hidrofilic de Carbopol 940 NF 0,35...1%, gel hidrofilic de Carbopol Ultrez 10 NF 0,35...1%, gelatină pulbere liofilizată din *Rapana venosa* 0,1...4%, trietanolamină

0,35...1%, acid citric 0,05...0,1%, citromicină extract din sămburi de grepfruit 0,1...0,5%, ulei volatil de mentă 0,1...0,6%, extract hidroalcoolic 96% de alge marine verzi din speciile *Cladophora sp.* și *Ulva sp.* 10% 1...3% și apă purificată până la 100%, gelurile bioadezive fiind transparente de culoare galben pal până la verde deschis, au miros caracteristic ușor mentolat, prezintă fermitate, adezivitate, consistență, o bună capacitate de întindere, au un pH și un grad optim de penetrare în țesutul dermic și se ambalează în cutii de aminoplast depozitate și conservate în locuri răcoase ferite de lumină.

Revendicări: 2

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).



**PREPARATE DERMATO-COSMETICE TOPICE DE TIP GELURI BIOADEZIVE CU
EFFECT DE REGENERARE A ȚESUTULUI DERMIC**

10

Prezenta invenție se referă la preparate dermato-cosmetice topice de tip geluri bioadezive cu efect de regenerare a țesutului dermic pe bază de subproduse din bioresurse marine de tip gelatină pulbere liofilizată, izolată și purificată din specia de moluște *Rapana venosa* asociate cu extracte hidroalcoolice din specii de alge marine macrofite verzi și ulei volatil de mentă, încorporate în baze de gel hidrofilic constituite din carbopoli, ce prezintă activitate antimicrobiană, antioxidantă și acțiune cicatrizantă, sunt biocompatibile, au toxicitate redusă sau neglijabilă, nu sunt factori poluanți ai mediului și reprezintă o variantă de dezvoltare sustenabilă prin valorificarea subproduselor de origine marină, atât prin compoziție, cât și prin materiile prime și excipienții folosiți.

Este cunoscut faptul că există un interes crescut pentru dezvoltarea unor produse farmaceutice pe bază de componente naturale cum sunt collagenul și gelatina, principii biologice active utilizate la obținerea unor preparate de tip creme dermato-cosmetice, dar care sunt în principal izolate din țesuturi conjunctive (piele, oase, tendoane, cartilagii) de origine animală.

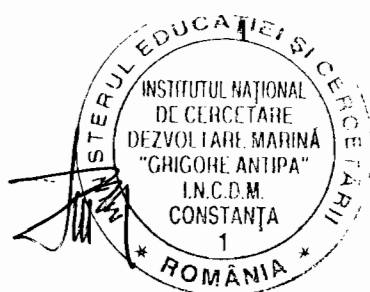
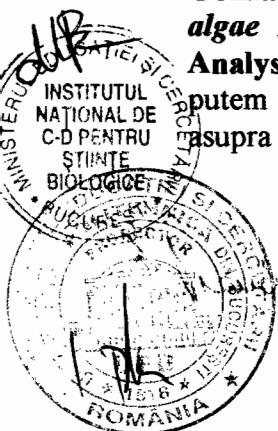
În ultimii ani însă, s-a intensificat utilizarea unor surse marine (piele sau oase din diferite specii de pești) pentru extracția collagenului, gelatinei și a hidrolizatelor de gelatină, ca o alternativă a surselor animaliere, datorită patologieilor dezvoltate de bovine (encefalopatia spongiformă), de porcine (antrax, bruceloza, pesta porcină), sau din motive religioase.

Preparatele dermato-cosmetice topice de tip geluri bioadezive cu efect de regenerare a țesutului dermic pe bază de subproduse din bioresurse marine de tip gelatină pulbere liofilizată, izolată și purificată din specia de moluște *Rapana venosa* asociate cu extracte hidroalcoolice din specii de alge marine macrofite verzi și ulei volatil de mentă, încorporate în baze de gel hidrofilic constituite din carbopoli sunt destinate domeniului sănătății umane, datorită acțiunii antimicrobiene, antioxidante și bioregenerative a acestora, putând fi utilizate pentru tratamentul cicatrizant epitelial și de regenerare tisulară.

Se cunoaște rolul algelor în menținerea echilibrului biologic prin contribuția lor la purificarea apei, capacitatea de a reține elemente din mediul acvatic care reprezintă baza pentru utilizarea lor ca agenți împotriva poluării. [Bavaru, A., *Contribution of algal association study from rocky substratum of Black Sea coast*, Ed. București University, 1977]

Variația diversității comunităților macroalgale marine de pe coasta Mării Negre din diferite sectoare medio-litorale din ultimii ani, datorită schimbărilor climatice, a determinat o proliferare a florilor macroalgice indicând o dominare clară a grupului verde (*Chlorophyta*), cele mai importante și sunt distribuite pe întreaga lungime a sectorului litoral românesc [Vasiliu, F., *Macrophytic Algal Production from Romanian Black Sea Coast*, Ed. București University, 1984]

Algele talofite constituie un grup de organisme vegetale cu metaboliți bioactivi specifici, incluzând fenolii bromurați, compuși heterociclici cu oxigen, steroli, terpenoizi, polizaharide [Negreanu-Pîrjol B., Negreanu-Pîrjol T., Paraschiv G., Bratu M., Sirbu R., Roncea F., Meghea A., *Physical-chemical characterization of some green and red macrophyte algae from Romanian Black Sea littoral*, Scientific Study & Research-Chemistry & Chemical Engineering, 2011], [Aguilera-Morales M., Casas-Valdez M., Carrillo-Domínguez S., González-Acosta B., Pérez-Gil F., *Chemical composition and microbiological assays of marine algae Enteromorpha spp. as a potential food source*, Journal of Food Composition and Analysis, 2005]. În ceea ce privește rolul lor în menținerea unui echilibru al ecosistemului acvatic, putem preciza că înmulțirea lor exagerată, fenomenul de eutrofizare, având consecințe negative asupra organismelor marine, ducând la mortalitatea lor în masa [Gomoiu, M.-T., *Some problems*



Roncea



concerning actual ecological changes in the Black Sea, Cercetări marine – Recherches marines, 1981]. Pe de altă parte însă, au un rol deosebit de important în economie, gama lor de utilizări incluzând alimentația, industria farmaceutică și dermato-cosmetică, medicina, agricultura, zootehnia [Smith J.A., *Medicinal and pharmaceutical uses of seaweed natural products, A Review*, Journal of Applied Phycology, 2004] [Briand X., *Utilization of algae extract for the preparation of pharmaceutical, cosmetic, food or agricultural compositions*, United States Patent 5508033, 1996]

Prin conținutul important de compuși bioactivi, macroalgele verzi reprezintă bioresurse importante ale Mării Negre ce pot fi complex valorificate pentru obținerea de produse cu înaltă valoare economică și pentru creșterea calității vieții, utilizarea acestor bioresurse fiind o alternativă valoroasă, deoarece se regăsesc în cantități apreciabile în Marea Neagră iar valorificarea lor superioară ca surse potențiale de compuși bioactivi, are impact pozitiv atât asupra calității mediului cât și a echilibrului ecosistemelor naturale. [Negreanu-Pirjol B., Negreanu-Pirjol T., Năstac M., Resteanu A., Sîrbu R., Rima G., *The Marine Biomass from Black Sea Coast, Composition and Characteristics, as an unconventional resource*, AAPG European Region Annual Conference, 2009]

Algele, ca toate comunitățile de organisme marine, sunt supuse ansamblului condițiilor mediului marin, care constituie mediul lor de viață. Există o serie de factori ecologici cu deosebită importanță pentru dezvoltarea algelor macrofite, precum substratul, lumina, hidrodinamismul, temperatura, salinitatea care influențează compoziția chimică a algelor marine alcătuită din constituenți organici (polizaharide, polioli ciclici, vitamine, steride sau pigmenți ai acizilor grași, compuși fenolici) și constituenți anorganici (metale, în urme, nemetale clor, brom, iod). Din punct de vedere chimic, metaboliții bioactivi extrași din algele marine sunt compuși fenolici bromurați, heterocicli care includ oxigenul, heterocicli cu azot, steroli, polizaharide, peptide, proteine, etc.

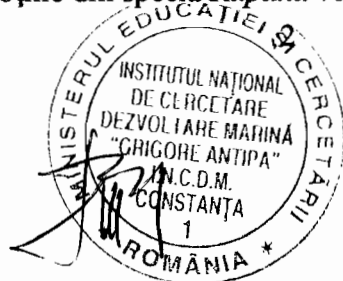
Algele verzi, brune și roșii au fost intens studiate pentru activitatea lor antibacteriană și antifungică [P. Badury, P.C.Wright, *Exploitation of marine algae: biogenic compounds for potential antifouling applications*, Planta, 2004] iar sterolii puși în evidență din algele marine s-au dovedit a prezenta proprietatea de a reduce nivelul colesterolului din sânge precum și predispoziția la ateroscleroză [Martin-Creuzburg, D., Oexle, S., and Wacker, A., *Thresholds for sterol-limited growth of Daphnia magna: A comparative approach using 10 different sterols*, J. Chem. Ecol., 2014].

Polizaharidele ce conțin grupări sulfat esterificate, extrase din algele marine, prezintă din punct de vedere economic o mare importanță, având o largă utilizare în medicină, industria alimentară și cosmetică [Chao Zhao, Hengfeng Yang, Bin Liu, *Biological activities of green macroalgae enteromorpha prolifera for potential applications*, Food Processing & Technology, 2016].

Algele brune și cele roșii produc polizaharidele cu cea mai mare utilitate, caragenan, agar, agaroza, furcellaran (agar danez) – algele roșii și acid alginic – algele brune.

În cadrul biomasei marine sunt incluse și speciile de organisme nevertebrate mediolitorale din care face parte și specia de moluște endemică *Rapana venosa*. Structura chimică a cochiliei acestei moluște, este o formă de carbonat de calciu asociată cu o materie numită conchiolină care este considerată ca o proteină, apropiată ca structură și unele proprietăți cu cheratina. Carbonatul de calciu, asociat cu urme slabe de carbonat de magneziu și fosfat de calciu, se prezintă sub forma de calcit și aragonit, după cum sunt elementele cristaline [Gomoiu M.T., Skolka M., *Specii invazive cu impact major asupra ecosistemului Mării Negre*, Ovidius University Press, 2004].

Moluștele, sunt, organisme marine din zona litoralului românesc, studiate deoarece prezintă un interes deosebit datorită importante resurse de substanțe biologice active cu numeroase aplicații în domeniul medical, farmaceutic și alimentar. Mulți dintre compușii cu activitate biologică și cu valoare terapeutică se pot obține din specia *Rapana venosa* precum acizii polinesaturați Omega 3 și



Handwritten signature



Omega 6 și vitaminele liposolubile. Acizii grași polinesaturați de tipul acidului eicosapentanoic, docosahexanoic și arahidonic sunt recunoscuți pentru efectele benefice pe care le au asupra sănătății organismului uman, în mod special în prevenirea afecțiunilor cardiovasculare și atenuarea proceselor inflamatorii. Acești compuși cresc rezistența organismului la infecții și inhibă funcția trombocitelor, împiedicând tromboza. De asemenea lipidele extrase, collagenul, gelatina și hidrolizatele de gelatină au un potențial deosebit pentru a fi folosite drept compuși activi în unguente și în produsele de îngrijire a pielii cu beneficii potențiale pe arsuri, inflamații [Sirbu R., Zaharia T., Negreanu-Pirjol Bogdan, Negreanu-Pirjol T., Leca M., Cadar E., Mocanu L., Jurja S., *Clean bio-technologies for obtaining new pharmaceutical formulations based on collagen gels and marine algae extracts for medical applications*, 2010], [Kijjoo A., Sawangwong P., *Drugs and cosmetics from the sea*, Marine Drugs, 2004].

Este cunoscută gelatina farmaceutică ca fiind un amestec de proteine obținut prin hidroliza acidă sau alcalină a collagenului, fiind reprezentată de gelatin de tip A (produsă prin hidroliza acidă a collagenului extras din pielea de porc) și de tip B (obținută prin tratamentul alcalin al collagenului din oase sau pielea de bovină). Tipul A de gelatin, prezintă o vâscozitate mai mică și capacitate gelformatoare mai bună decât gelatina de tip B, deși capacitățile lor de gelifiere sunt egale. Gelatina se caracterizează prin biocompatibilitate, biodegradabilitate, non-imunogenitate și este disponibilă din abundență în natură, ușor de procesat în diverse forme și forme, ieftină, fiind folosită pe scară largă ca biomaterial în ingineria medicală, dar și în industria medicamentelor.

Este cunoscut faptul că există multe invenții cu privire la extragerea collagenului și gelatinei din piei de animale și pești [U.S. Pat. 4.295.894, U.S. Pat. 5.698.228, U.S. Pat. 5.162.506, U.S. Pat. 5.420.248, JP 4037679, JP 9278639, JP 2-291814, PL 312122, RU 2139937], însă procedeele de extracție implică o gamă largă de procese chimice și mecanice sau combinații ale acestora incluzând spălări chimice, extracții cu acizi sau baze tari, filtrare excesivă și etape de decantare.

Se cunoaște de asemenea, utilizarea unor hidrolizate de gelatină [US Patent 9751929] în scopul creșterii masei articulare cartilaginoase la mamifere.

În **brevetul german nr.10442130/2015**, este precizată folosirea gelatinei ca matrice aplicată unui material fibros în scopul obținerii unor fibre composite.

De asemenea, **brevetul de invenție german nr. 10364283/2019**, folosește hidrolizatul de collagen obținut prin hidroliza enzimatică a gelatinei osoase de tip B, ca ingredient activ pentru menținerea și/sau îmbunătățirea sănătății oaselor, în special pentru prevenirea și / sau tratarea osteoporozei.

Se cunoaște un gel de îngrijire a rănilor stabil termic, folosind soluții apoase de acid poliolicretic ușor reticulat (Carbomer 940 și Carbomer 980), de la aproximativ 1.0% la aproximativ 2.0% grad de reticulare, neutralizate cu trietanolamină sau 2 aminometilpropanol și adăugarea de collagen sau gelatină în soluția apoasă [EP 0709101A2, Farber, Elliot DE FR GB Mankato, Minnesota 56033, *Heat stable wound care gel*, 01.05.1996 Bulletin 1996/18].

Se cunoaște rolul Carbopolilor ca ingrediente pentru preparatele farmaceutice topice de uz extern [Abdelkader Hadj Sadok, Nadji Moulai-Mostefa, Arezki Bouda, *Etude de l'influence des facteurs de formulation sur les proprietes viscoelastiques d'un gel a base de Carbopol*, Rev. Sci. Technol., Synthese 26: 96 -102 (2013)].

În prezent se produc și se comercializează un număr relativ scăzut de preparate farmaceutice topice de uz extern sau preparate dermato-cosmetice sub formă de creme sau geluri pe bază de extracte din alge marine, cum ar fi: **Cu acțiune anticelulitică** (Cremă anticelulitică/Herbageen, Cremă anticelulitică/Cosmetic Plant); **Intens hidratante** (Dead Sea Minerals/Cosmetic Plant; Complex natural de hidratare cremă pentru corp, Algi Morskie Regenerujacy/Bielenda); **Cu acțiune anti-îmbătrânire** (Marin Algae Spa Cremă de ochi/Vegis/Ziaja, Cremă anti-îmbătrânire Algaderm/Gerocossen).



hydrogel cu alge marine/Beyoutiful; **Cu acțiune anti-aging** (Crema de corp cu minerale, alge marine și acid hialuronic, Crema de zi cu minerale, alge marine și acid hialuronic/Cosmetic Plant)

Dezavantajele preparatelor existente: majoritatea componentelor prezente în preparatele dermato-cosmetice sunt obținute prin sinteză chimică, utilizează unele extracte obținute din culturi de microalge roșii sau plancton, nevalorificând astfel, potențialul terapeutic al macroalgelor verzi autohtone.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția și ce dezavantaje înlătură invenția

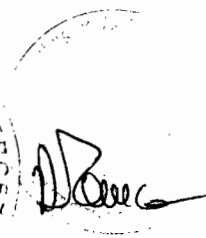
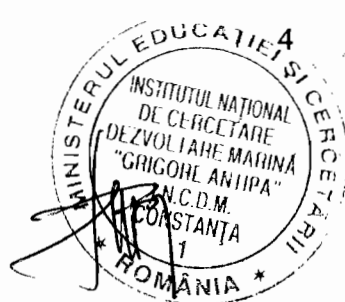
Invenția de față, înlocuiește dezavantajele de mai sus, referitoare la preparatele existente dar și la procedeele greoaie de obținere ale gelatinei, tratamente aspre aplicate matricii delicate a pieii peștilor, folosirea unor substanțe chimice agresive, utilizarea gelatinei în alte scopuri decât cosmetice, prin aceea că folosește un proces de extracție simplificat ce elimină multe dintre etapele ce pot denatura gelatina extrasă și împreună cu extractele hidroalcoolice obținute din alge marine verzi prin efectul sinergic al componentelor bioactive conduc la obținerea unor preparate dermato-cosmetice topice destinate domeniului sănătății umane, putând fi utilizate pentru tratamentul și regenerarea țesutului dermic.

Invenția de față, propune o formulă originală de preparate dermato-cosmetice topice bioregenerative, destinate domeniului sănătății umane, datorită acțiunii antimicrobiene, antioxidante și bioregenerative putând fi utilizate pentru tratamentul cicatrizant și regenerativ tisular.

Preparatele dermato-cosmetice de tip geluri bioadezive cu efect de regenerare a țesutului dermic pe bază de subproduse din bioresurse marine de tip gelatină pulbere liofilizată, izolată și purificată din specia de moluște *Rapana venosa* asociate cu extracte hidroalcoolice din specii de alge marine macrofite verzi și ulei volatil de mentă încorporate în baze de gel hidrofilic constituite din carbopoli, conform invenției, prezintă următoarele **avantaje**:

- formularea de geluri bioadezive folosind ca ingredient subproduse ale speciei de moluște *Rapana venosa* de tip gelatină acidă, ce permite prelungirea acțiunii terapeutice;
- forma farmaceutică se încadrează în parametrii de calitate oficiali;
- extractele hidroalcoolice datorită componentelor bioactive, formează un film subțire pe piele ce menține umiditatea, oferă netezime, flexibilitate și elasticitate, sprijină efectul antiinflamator, ajută la reducerea petelor și iritațiilor, vindecarea rănilor și a inflamațiilor pielii;
- activitate sinergică a materiilor prime de origine vegetală și animală: antioxidantă, antimicrobiană, bioregeneratoare, cicatrizantă
- se valorifică superior bioresurse naturale marine (biomasă din alge macrofite verzi și organisme marine nevertebrate rapane)
- sustenabilitatea, durabilitatea valorificării resurselor marine alge, rapane, ținând cont că materia primă este reintrodusă în circuitul economic
- valorificarea unor bioresurse fitobentice marine prezente de-a lungul litoralului românesc al Mării Negre, în terapie și tratamente cosmetice, prin obținerea unor preparate dermo-cosmetice de uz extern biocompatibile, pe bază de extracte fluide moi sau uscate purificate din alge verzi, ce conțin compuși bioactivi naturali, cu activitate antibacteriană, antimicrobică, antiproliferativă, antioxidantă, cu eficiență maximă și efecte secundare minimale, non-alergenice, cu acțiune sinergică, antiinfecțioasă, antiinflamatoare, cicatrizantă și proprietăți hidratante, antiiritante, calmante, reepitelizante, cheratolitice, regenerative și efect de protecție a pielii împotriva radiațiilor UV, produse relativ mai ieftine comparativ cu produsele de sinteză, dar cu potențial terapeutic maxim.

S-au formulat preparate dermato-cosmetice topice de tip geluri bioadezive folosind ca polimeri *Carbopol 940 NF* și *Carbopol Ultrez 10 NF*, [Farmacopeea Română, Ediția a X-a, 1993 și Popovici L., Lupuleasa D., *Tehnologie farmaceutică*, vol. II, ed. a II a, Ed. Polirom, Iași, 2017, pp. 206, 468, 689], având proprietățile menționate în Tabelul 1 și subproduse din bioresurse marine de tip gelatină pulbere liofilizată, izolată și purificată din specia de moluște *Rapana venosa*



asociate cu extracte hidroalcoolice din specii de alge marine macrofite verzi și ulei volatil de mentă încorporate în baze de gel hidrofilic constituite din carbopoli

Tabel 1. Sorturi comerciale de Carbopol

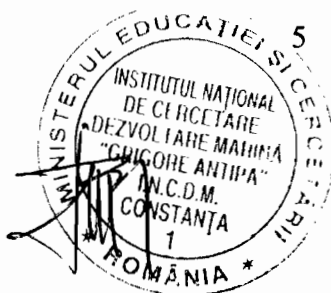
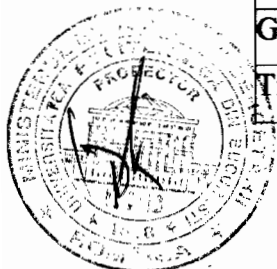
Produs	Solvent rezidual	Vâscozitate (cPs)	Proprietati	Indicatii de utilizare
<i>Carbopol 940 NF</i>	Benzen < 0.2	40 - 60.000	- Agent de îngroșare eficient, vâscozitate mare, claritate	-Geluri hidroalcoolice topice clare și transparente, este folosit în apă sau sisteme de solvenți
<i>Carbopol Ultrez 10 NF</i>	Amestec de cosolvent de acetat de etil și ciclohexan	Carbopol Ultrez 10 NF asigură dispersii în apă cu vâscozitate mult mai mică înainte de neutralizare	- Se dispersează rapid în apă, - Se umectează rapid, dar se hidratează lent, - Este un agent de îngroșare extrem de eficient.	-Gel recomandat pentru formularea gelurilor bioadezive clare, apoase și hidroalcoolice

Carbopolii sunt polimeri de sinteză, anionactivi, cu masă moleculară mare, cu legături reticulate, ai acidului acrilic cu alil-sucoza și alil-pentaeritrolul. *Carbopol 940 NF*, respectiv *Carbopol Ultrez 10 NF* se dispersează în prealabil în apă distilată caldă (50 °C) cu agitare, se neutralizează dispersiile cu trietanolamină, se adaugă subproduse ale speciei de moluște marine *Rapana venosa* de tip gelatină pulbere liofilizată, acid citric, citromicina extract din sămburi de grepfruit și restul de apă distilată până la 100 g. Se lasă la temperatura camerei, 21 °C, timp de 24 de ore. Se obține o masă translucidă, în care se încorporează extractele hidroalcoolice din alge marine macrofite verzi și ulei volatil de mentă, sub agitare continuă până la omogenizare completă.

După preparare, gelurile bioadezive obținute se supun controlului calitativ, prin care s-au determinat atât proprietățile organoleptice, pH-ul, omogenitatea, capacitatea de etalare – extensiometrică, conform cu Farmacopeea Română Ediția a 10-a și Farmacopeea Europeană Ediția a 9.0-a, se condiționează în cutii de aminoplast și se depozitează la loc răcoros, ferit de lumină. Se dau 2 exemple nelimitative de realizare a invenției în legătură cu Tabel 2.

Tabel 2. Exemple nelimitative de realizare a invenției
în legătură cu formulări de preparate dermato-cosmetice topice de tip geluri bioadezive

Componente	Exemple de formulări de preparate dermato-cosmetice topice de tip geluri bioadezive (g %)	
	1	2
Baza de gel hidrofilic 1 - <i>Carbopol Ultrez 10 NF</i>	0.35 – 1.0	-
Baza de gel hidrofilic 2 - <i>Carbopol 940 NF</i>	-	0.35 – 1.0
Gelatină pulbere liofilizată din <i>Rapana venosa</i>	0.1 – 4.0	0.1 – 4.0
Trietanolamină	0.35 – 1.0	0.35 – 1.0



Acid citric	0.05 - 0.1	0.05 - 0.1
Citromicina extract din sâmburi de grepfruit	0.1 - 0.5	0.1 - 0.5
Extract hidroalcoolic 96% alge marine verzi din speciile <i>Cladophora</i> sp. și <i>Ulva</i> sp. 10%	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0
Ulei volatil de mentă	0.1 - 0.6	0.1 - 0.6
Apă distilată q. s. ad.	100	100

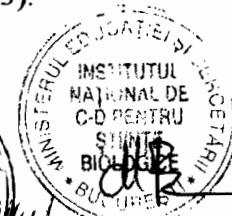
Exemplele nelimitative de realizare a formulărilor de preparate dermato-cosmetice topice de tip geluri bioadezive conform invenției, conțin acid citric și trietanolamină pentru reglarea pH-ului și drept conservanți antimicrobieni produsul natural cunoscut citromicina - un extract glicerinat din semințele de grapefruit, fără solvenți sintetici sau adaosuri chimice, alcătuit dintr-un complex de substanțe pe bază de sâmburi și ulei esențial din pericarpul de grapefruit, care contribuie la menținerea unei microflore echilibrate la nivelul țesutului dermic. De asemenea în compoziția conform brevetului se utilizează și uleiul volatil de mentă cu rol hidratant, antibacterian, antioxidant, ce îmbunătățește circulația sângelui la nivel periferic și aromatizant.

Exemplul 1 se caracterizează prin aceea că se cântăresc 0.5 g pulbere de Bază de gel hidrofilic 1 - *Carbopol Ultrez 10 NF* într-un pahar Berzelius de 1000 mL, se dispersează în apă caldă (50 °C) cu agitare. După răcire, se neutralizează dispersiile cu 0.5 g trietanolamină și se agită energic cu ajutorul unui agitator magnetic până la obținerea consistenței de gel, peste care se adaugă 2 g subproduse ale speciei marine *Rapana venosa* gelatina pulbere liofilizată, 0.05 g acid citric, 0.1 g citromicina extract din sâmburi de grepfruit și restul apă distilată. Se lasă la temperatura camerei, 21 °C, timp de 24 de ore. Se obține o masă translucidă, în care se încorporează 1 g extract fluid hidroalcoolic din alge marine verzi și 0.1 g ulei volatil de mentă sub agitare continuă, până la completa omogenizare.

Exemplul 2 se caracterizează prin aceea că se cântăresc 0.35 g pulbere de Bază de gel hidrofilic 2 - *Carbopol 940 NF* într-un pahar Berzelius de 1000 mL, se dispersează în apă caldă (50 °C) cu agitare. După răcire, se neutralizează dispersiile cu 0.35 g trietanolamină și se agită energic cu ajutorul unui agitator magnetic până la obținerea consistenței de gel, peste care se adaugă 3.0 g subproduse ale speciei marine *Rapana venosa* gelatina pulbere liofilizată, 0.05 g acid citric, 0.1 g citromicina extract din sâmburi de grepfruit și restul apă distilată. Se lasă la temperatura camerei, 21 °C, timp de 24 de ore. Se obține o masă translucidă, în care se încorporează 2 g extracte fluid hidroalcoolic din alge marine verzi și 0.5 g ulei volatil de mentă sub agitare continuă, până la completa omogenizare.

După preparare, gelurile bioadezive obținute se supun controlului calitativ, prin care s-au determinat atât proprietățile organoleptice, pH-ul, omogenitatea, capacitatea de etalare (capacitatea extensiometrică) conform cu Farmacopeea Română Ediția a 10-a și Farmacopeea Europeană Ediția a 9.0-a. Se condiționează în cutii cosmetice din plastomer cu capac și se depozitează la loc răcoros, ferit de lumină. Produsele dermato-cosmetice de tip geluri bioadezive preparate conform invenției sunt transparente, de culoare galben pal până la verde deschis, cu miros caracteristic ușor mentolat.

Preparatele dermato-cosmetice de tip geluri bioadezive preparate conform invenției, au fost supuse unor teste specifice în conformitate cu prevederile din Farmacopeea Română Ediția a 10-a și Farmacopeea Europeană Ediția a 9-a, pentru a aprecia caracteristicile fizico - chimice. Probele au fost testate atât în ziua preparării, cât și după 3 luni și au fost conservate la temperatura camerei în recipiente de plastic închise ermetic. În urma testelor efectuate putem afirma că sunt conforme cu cerințele pentru această categorie de preparate dermato-cosmetice de uz extern (Tabel 3).



Tabel 3. Caracteristici fizico – chimice ale preparatelor dermato-cosmetice topice de tip geluri bioadezive pe bază de subproduse din bioresurse marine de tip gelatină pulbere liofilizată, izolată și purificată din specia de moluște *Rapana venosa* asociate cu extracte hidroalcoolice din specii de alge marine macrofite verzi și ulei volatil de mentă încorporate în baze de gel hidrofilic constituite din carbopoli, conform invenției

Caracteristica	Rezultate
Examen organoleptic	masă translucidă, de culoare galben-verzui deschis, gust dulce, miros caracteristic mentolat, prezintă fermitate, adezivitate, consistență
Omogenitate	aspect omogen fără bule de aer, picături sau aglomerări de particule
pH	5.52 - 6.55
Capacitatea de etalare (întindere), mm ²	4.52 - 18.06
Capacitatea de penetrare în piele, mm	10 - 20

Preparatele dermato-cosmetice topice de tip geluri bioadezive conform invenției, obținute cu Baza de gel hidrofilic 1 - *Carbopol Ultrez 10 NF* și Baza de gel hidrofilic 2 - *Carbopol 940 NF* au fost stabile pe perioada conservării, a fost observată numai o ușoară creștere a consistenței. Rezultatele obținute denotă că preparatele nu s-au modificat organoleptic, ceea ce sugerează că toate componentele sunt compatibile fizic și chimic și că extractele de tip gelatină pulbere liofilizată obținute din specia marină *Rapana venosa* împreună cu extracte hidroalcoolice din alge marine verzi, reprezintă bioresurse naturale valoroase pentru obținerea de geluri bioadezive hidrofilice cu potențial regenerator asupra pielii, având în vedere că algele marine dezvoltă mai multe sisteme de protecție eficiente împotriva speciilor reactive de oxigen și a radicalilor liberi, producând compuși care pot acționa în produse cosmetice, împotriva efectelor dăunătoare ale radiațiilor UV.

În urma studiului efectuat privind activitatea antimicrobiană s-a observat că preparatele dermato-cosmetice topice de tip geluri bioadezive pe bază de subproduse din bioresurse marine de tip gelatină pulbere liofilizată, izolată și purificată din specia de moluște *Rapana venosa* asociate cu extracte hidroalcoolice din specii de alge marine macrofite verzi și ulei volatil de mentă încorporate în baze de gel hidrofilic constituite din carbopoli, prezintă o bună difuzie în mediul de cultură agar Mueller-Hinton. Activitatea antimicrobiană determinată prezintă valori medii față de tulpinile microbiene de bacterii Gram pozitive *Staphylococcus aureus* (diametrele de inhibiție cuprinse în intervalul 1 - 12 mm), Gram negative *Escherichia coli* (diametrele de inhibiție cuprinse în intervalul 1 - 6 mm) și fungi *Candida albicans* (diametrele de inhibiție cuprinse în intervalul 1 - 8 mm), tulpini microbiene ce au fost selectate ca făcând parte din microbiota normală a tegumentului. Diametrele de inhibiție au fost comparate cu activitatea antibioticelor clasice [Buiuc D., Zamfirescu M., 2008, *Teste de identificare a microorganismelor, Tratat de microbiologie clinică*, ediția a II-a, Ed. Medicală, București, 1101-1188]; [Rafila A., 2008, *Tratat de microbiologie clinică*, ediția a II-a, Ed. Medicală, București, 1045-1100].

Preparatele dermato-cosmetice cu aplicare pe tegument, condiționate sub formă de geluri bioadezive pe bază de subproduse din bioresurse marine de tip gelatină pulbere liofilizată, izolată și purificată din specia de moluște *Rapana venosa* asociate cu extracte hidroalcoolice din specii de alge marine macrofite verzi și ulei de mentă încorporate în baze de gel hidrofilic constituite din carbopoli, au fost testate *in vitro* în culturi de fibroblaste. Pentru testarea efectului biologic al acestor compuși asupra celulelor, s-au analizat viabilitatea celulară (prin metoda cu MTT) și morfologia celulară. Citotoxicitatea a fost testată prin metoda extractului (în cazul produselor condiționate sub formă semisolidă), luând în lucru mai multe concentrații ale produselor sub formă



de soluție. Rezultatele obținute au demonstrat lipsa efectului citotoxic al produselor de tip geluri bioadezive în formulările propuse în prezenta invenție, nu s-au observat efecte de modificare a morfologiei fibroblastelor, acestea având o viabilitate de peste 95% după 24 ore de la cultivare, comparativ cu proba martor de celule.

Testarea activității antioxidante a preparatelor dermato-cosmetice topice conform invenției, s-a realizat utilizând metoda fotochemiluminiscentei față de standardul Trolox prin tehnica *ACL* (*Antioxidant Capacity in Lipid Medium*), care a evidențiat că acestea prezintă valori crescute ale activității antioxidante în domeniul 50-95%, ceea ce le indică drept agenți antioxidanți eficienți ca formulări dermato-cosmetice de uz extern, cu efect antiradicalic și de reducere a stresului oxidativ de la nivelul țesutului dermic.



8

Dauca



REVENDICĂRI

1. Preparate dermato-cosmetice topice de tip geluri bioadezive pe bază de subproduse din bioresurse marine de tip gelatină pulbere liofilizată, izolată și purificată din specia de moluște *Rapana venosa* asociate cu extracte hidroalcoolice din specii de alge marine macrofite verzi și ulei volatil de mentă încorporate în baze de gel hidrofilic din carbopoli **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din gel hidrofilic de *Carbopol 940 NF* 0.35 – 1%, gel hidrofilic de *Carbopol Ultrez 10 NF* 0.35 – 1%, gelatină pulbere liofilizată din *Rapana venosa* 0.1 – 4.0%, trietanolamină 0.35 - 1.0%, acid citric 0.05-0.1%, citromicină extract din sâmburi de grepfruit 0.1 - 0.5%, ulei volatil de mentă 0.1-0.6%, extract hidroalcoolic 96% de alge marine verzi din speciile *Cladophora* sp. și *Ulva* sp. 10% 1 – 3.0% și apă purificată până la 100%, procenteile fiind exprimate în greutate.
2. Preparate dermato-cosmetice topice de tip geluri bioadezive pe bază de subproduse din bioresurse marine de tip gelatină pulbere liofilizată, izolată și purificată din specia de moluște *Rapana venosa* asociate cu extracte hidroalcoolice din specii de alge marine macrofite verzi din speciile *Cladophora* sp. și *Ulva* sp. și ulei volatil de mentă încorporate în baze de gel hidrofilic din carbopoli, conform Revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** se prezintă sub formă masă translucidă, omogenă, fără aglomerări de particule, bule de aer, de culoare galben-verzui deschis, cu gust dulce, miros caracteristic ușor mentolat.

