



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2009 00925**

(22) Data de depozit: **12.11.2009**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.10.2012** BOPI nr. **10/2012**

(41) Data publicării cererii:
30.06.2010 BOPI nr. **6/2010**

(73) Titular:
• **ELZIN PLANT S.R.L.**,
ALEEA DEALUL MĂCINULUI NR.7, BL.D34,
SC.D, ET.1, AP.49, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• **MIRON GHIORGHI**,
ALEEA DEALUL MĂCINULUI NR.7, BL.D34,
SC.D, ET.1, AP.49, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;

• **MIRON GHEORGHE SORIN**,
ALEEA DEALUL MĂCINULUI NR.7, BL.D34,
SC.D, ET.1, AP.49, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;

• **MIRON ZINA**,
ALEEA DEALUL MĂCINULUI NR.7, BL.D34,
SC.D, ET.1, AP.49, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 121768 B1; RO 115122 B1

(54) **COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ PE BAZĂ DE PLANTE
PENTRU TRATAMENTUL AFECȚIUNILOR ANO-RECTALE ȘI
PROCEDEU DE PREPARARE A ACESTEIA**



RO 125504 B1

1 Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică, pe bază de extracte din
plante, condiționată sub formă de supozitoare, pentru tratarea hemoroizilor, a fisurilor anale
3 și a iritațiilor de colon.

5 Se cunosc numeroase preparate pe bază de plante, destinate tratamentului
hemoroizilor și al altor inflamații anorectale.

7 Astfel, din brevetul **RO 89932**, se cunosc supozitoare cu aplicații pentru afecțiunile
anorectale, constituite din 25 g amestec 1:1 rășină de conifere cu ulei de floarea soarelui,
50 g unt de cacao, 6,25 g ceară galbenă, 6,25 g lanolină anhidră și 12,5 g apă.
9 Supozitoarele se prepară prin încălzirea pe baia de apă, amestecarea până la topire și
omogenizarea completă a componentelor, urmată de turnarea în forme și răcire.

11 De asemenea, se cunoaște, din brevetul **RO 116522**, o compoziție farmaceutică
pentru tratarea hemoroizilor, formată din 10% extract fluid de *Calendula*, 1% clorhidrat de
13 procaină, 5% galat bazic de bismut, 5% oxid de zinc, 5% hidroxid de aluminiu, 0,2% mentol,
10...15% emulgator alcool cetilstearyl (amestec de 9 părți alcool cetilstearyl și o parte
15 cetilstearyl sulfat de sodiu, 6...10% 2-octildecanol, 15...20% lanolină, 16...20% vaselină,
0,1...0,05% nipagin, 15...25% apă distilată, procente fiind exprimate în greutate. Produsul
17 conține o asociere de substanțe active cu acțiune antihemoroidală, datorită proprietăților
anestezice, calmante locale, date de clorhidratul de procaină și de mentol, proprietăți
19 protectoare datorate galatului bazic de bismut, și antiinflamatoare, antibacteriene și anti-
fungice, prin acțiunea extractului fluid de *Calendula* și a hidroxidului de aluminiu, și proprietăți
21 astringente, prin acțiunea oxidului de zinc. Includerea în compoziția de supozitor a extractului
de *Calendula* asigură o cicatrizare rapidă, o acțiune antiinflamatoare promptă și o protecție
23 antibacteriană și antifungică.

25 Din brevetul **RO 116159**, se cunoaște un preparat medicamentos cu efect
antiinflamator și antiviral, util, printre alte afecțiuni, și pentru tratarea hemoroizilor, format din
15 părți în greutate ceară de albine, 100 părți în volum ulei de floarea soarelui sau ulei de
27 măsline și 25 părți în volum flori de coada șoricelului (*Flores millefolii*).

29 Cu toate acestea, sunt încă necesare noi compoziții farmaceutice, bazate, în
exclusivitate, pe extracte naturale din plante, care să fie utile pentru tratamentul hemoroizilor,
al fisurilor anale și al iritațiilor de colon, fără a prezenta toxicitate pentru organism și fără a
31 avea efecte secundare adverse.

33 Ca urmare, problema tehnică pe care o rezolvă prezenta invenție constă în
tratamentul hemoroizilor, al fisurilor anale și al iritațiilor de colon, cu ajutorul unei compoziții
farmaceutice eficiente și lipsite de efecte secundare adverse. Soluția constă în realizarea
35 unei compoziții farmaceutice, bazată, în exclusivitate, pe ingrediente active din extracte
naturale de plante, cu efect antiseptic, antiinflamator, cicatrizant și vasoconstrictor, folosită
37 în aplicații locale, pentru ameliorarea simptomelor bolilor hemoroidale și a fisurilor anale.

39 Noi am descoperit acum, în mod surprinzător, că prin selectarea anumitor extracte
uleioase din rășină de conifere și extracte uleioase din plante, în combinație cu tinctura de
propolis și cu ulei de propolis, în proporții adecvate, se obține un efect sinergetic, care
41 conferă compoziției farmaceutice, conform invenției, proprietăți excepționale de antiseptic,
antiinflamator, cicatrizant și vasoconstrictor, fiind astfel utilă pentru tratamentul hemoroizilor,
43 al fisurilor anale, al iritațiilor de colon și al altor afecțiuni anorectale. De asemenea,
compoziția farmaceutică, conform invenției, este eficientă pentru tratamentul unor afecțiuni
45 genitale, cum ar fi chisturile ovariene, uterul fibromatos și diferite forme de anexite.

47 Compoziția farmaceutică, conform invenției, prezintă numeroase avantaje, și anume,
este bine suportată de organism și nu prezintă efecte secundare, dat fiind că este constituită
în exclusivitate din principii active, naturale, pătrunde ușor în piele și are efecte benefice

RO 125504 B1

rapide, favorizând cicatrizarea și regenerarea pielii. Datorită tolerabilității ridicate și a eficienței terapeutice deosebit de bune, această compoziție se remarcă prin proprietăți antihemoroidale și cicatrizante superioare. 1
3

Scurtă descriere a figurilor

Fig. 1 redă spectrul FT-IR al extractului de rășină în ulei, care reprezintă amprenta extractului uleios de rășină. 5

Fig. 2 redă spectrul FT-IR al uleiului volatil din extractul de rășină în ulei, care reprezintă amprenta uleiului volatil, obținut din extractul uleios de rășină. 7

Astfel, într-un prim aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică, formată dintr-un amestec de extracte uleioase (A), constituit din extract uleios din rășină de conifere 45...55 procente, extract uleios din scoarță de stejar (*Quercus cortex*) 8... 12 procente, extract uleios de coada calului (*Equisetum arvense*) 8... 12 procente, extract uleios de coada șoricelului 5...7 procente, extract uleios de frunze de nuc (*Juglans regia*) 8... 12 procente, extract uleios de rostopască (*Chelidonium majus*), 4... 5 procente și extract uleios de gălbenele (*Calendula officinalis*) 7...11 procente, și o bază de supozitoare (B), formată din ulei solid de palmier 50...70 procente, ceară de albine 18...22 procente, emulgator anionic, format din alcool cetil stearilic și cetil stearil sulfat de sodiu în raport de 9:1 (cunoscut sub denumirea comercială de Lanette N) 8...12 procente, lanolină 1...3 procente, vitamina A uleioasă 0,4...0,6 procente, propilenglicol 0,5...1,5 procente, tinctură de propolis 2...3 procente, ulei de propolis 2...3 procente și apă distilată 1...2 procente, amestecul de extracte uleioase (A) reprezentând 22...25 procente din compoziția totală de supozitor, procentele fiind exprimate în greutate. 9
11
13
15
17
19
21

De asemenea, invenția se referă la un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice pentru supozitoare, în care se amestecă, la temperatura de 50°C, într-un vas de reacție din oțel inoxidabil, prevăzut cu agitator mecanic, manta de încălzire și termometru, ulei solid de palmier DUB PPE3, cu alcool cetearilic și cetearil sulfatul de sodiu, lanolină, vitamina A uleioasă, propilenglicol, extract uleios de propolis, apoi se adaugă, sub o agitare de 90...100 rot/min, ceară de albine încălzită și, în continuare, peste acestea, se adaugă un amestec format din extract uleios din rășină de conifere, extract uleios din scoarță de stejar (*Quercus cortex*), extract uleios de coada calului (*Equisetum arvense*), extract uleios de coada șoricelului (*Herba Milefolii*), extract uleios de frunze de nuc (*Juglans regia*) și extract uleios de rostopască (*Chelidonium majus*), adus în prealabil la temperatura de 51...52°C, se menține masa de reacție sub agitare la această temperatură, timp de circa 60 min, pentru omogenizare, și apoi se adaugă tinctura de propolis și apa distilată, încălzite în prealabil la 51...52°C, după care se răcește amestecul din vasul de reacție, la temperatura de 45...48°C, cu obținerea unui produs omogen, fluid vâscos. 23
25
27
29
31
33
35

În continuare, sunt redate caracteristicile extractelor uleioase și ale compușilor folosiți ca materii prime pentru compoziția farmaceutică de supozitoare din invenție. 37

Extractul uleios din rășină de conifere, folosit în compoziția farmaceutică, conform invenției, este obținut prin extracția, în ulei de floarea soarelui presat la rece, a rășinii de conifere. 39
41

Extractul din rășină de conifere de prepară astfel: se topește rășina de conifere la 80... 90°C și se filtrează la cald, pe un filtru adecvat, pentru separarea impurităților, după care se amestecă cu ulei de floarea soarelui presat la rece, amestecul de rășină-ulei se filtrează și se răcește la temperatura camerei. 43
45

Rășina de conifere este un produs vegetal, complex, constituit din amestecuri eterogene de substanțe organice, rezultate prin oxidarea și polimerizarea compușilor terpenici și aromatici ai uleiurilor volatile. 47

RO 125504 B1

1 Principalele componente ale extractului uleios din rășină de conifere sunt
următoarele: acizi terpenici (rezinici), cum ar fi acidul abietic, acidul levopimaric, acidul
3 dextrosapinic; acizi aromatici sau alifatici, cum ar fi acidul benzoic, și derivații fenil propanici,
cum ar fi acidul cinamic, acidul ferulic și acidul cumaric; rezinoli, cum ar fi alcoolii aromatici
5 superiori, fenolii și alcoolii terpenoidici, ceruri, acizi grași, ulei volatil bogat în alfa și beta
pinen.

7 Spectrele FT-IR corespunzătoare amprentei extractului uleios din rășina de conifere
sunt redată în fig. 1 și 2.

9 Analiza zonelor de vibrație de valență, respectiv, amprentă digitală a spectrului FT-IR,
permite evidențierea următorilor compuși: esteri ai acizilor grași (grăsimi), acidul abietic din
11 colofoniu și compuși nesaturați și aromatici, proveniți din uleiul volatil.

13 În tabelul 1 de mai jos, sunt redată principalele picuri evidențiate din spectrele FT-IR
ale extractului uleios din rășină de conifere.

15 Tabelul 1
17 *Numerele de undă și intensitățile picurilor caracteristice ale amprentei FT-IR, a extractului
uleios din rășină de conifere*

Nr.	Număr de undă	Intensitate a picului	Observații
1	2923,5	1,3	Vibrație de valență C-H din catena hidrocarbonată saturată (ceruri, acizi sau esteri grași etc.)
2	1744,2	1,2	Vibrație de valență C=O (acid abietic, acizi grași, compuși din uleiul volatil)
3	2853,6	0,8	Vibrație de valență C-H din catena hidrocarbonată saturată (ceruri, acizi sau esteri grași etc.)
4	1694,2	0,8	Vibrație de valență C=O (acid abietic, acizi grași, compuși din uleiul volatil)
5	1100,2	0,6	Vibrații de deformație din zona de amprentă digitală
6	720,5	0,6	Vibrații de deformație din zona de amprentă digitală
7	1274,0	0,6	Vibrații de deformație din zona de amprentă digitală
8	1459,2	0,5	Vibrații de deformație CH ₂ , CH ₃ din catena hidrocarbonată saturată (ceruri, acizi sau esteri grași etc.)
9	1239,0	0,6	Vibrații de deformație din zona de amprentă digitală
10	1378,8	0,4	Vibrații de deformație CH ₂ , CH ₃ din catena hidrocarbonată saturată (ceruri, acizi sau esteri grași etc.)
11	966,6	0,3	Vibrații de deformație din zona de amprentă digitală
12	909,4	0,3	Vibrații de deformație din zona de amprentă digitală
13	3007,7	0,2	Vibrație specifice C=C din compuși nesaturați (ceruri, acizi sau esteri grași cu catena nesaturată etc.)

41 Compoziția uleiului volatil extras (timp de extracție de 3 h/hidrodistilare) din extractul
uleios din rășină de conifere, folosit în prezenta invenție, a fost determinat prin spectrometrie
43 de masă, cuplată cu cromatografie de gaze (GC-MS) și au fost identificați 23 compuși, care
sunt redați în continuare în tabelul 2.

Compoziția uleiului volatil, extras din extractul uleios de rășină

Nr.	Compus	Timp de retenție (minute)	Procent de arie (%)
1	α -pinen	9,37	36,5
2	Camfen	9,84	1,0
3	β -pinen	10,8	33,8
5	Mircen	11,2	0,9
6	Felandren	11,7	0,2
7	3-caren	12,0	8,4
8	4-caren	12,2	0,3
9	p-cimen	12,4	0,7
10	Limonen	12,6	8,0
11	γ -terpinen	13,7	0,4
12	Terpinolen	14,8	1,2
13	Camfor	16,8	0,2
14	Borneol	17,6	0,4
15	4-terpineol	18,0	1,0
16	α -terpineol	18,4	2,5
17	Anetol	18,7	0,4
18	Acetat de bomil	21,8	0,1
19	Ylangen	24,7	0,2
20	Copaen	24,8	0,1
21	β -cariofilen	25,7	0,4
22	α -cariofilen	25,8	0,2
23	α -cubeben	28,2	0,2

27

Amprenta extractului uleios de rășină în FT-IR trebuie să prezinte picuri de intensitate mai mare de 1,00, în pozițiile 2916,72; 1740,47; 2849,41 cm^{-1} .

29

Extractul uleios din scoarță de stejar (*Quercus cortex*), folosit pentru compoziția farmaceutică din invenție, se prepară prin macerarea scoarței de stejar în ulei de floarea soarelui.

31

Principalele componente ale extractului uleios din scoarță de stejar sunt: acizi: quercetinic, elagic, galic, nictanic și roburic, cvercină, floroglucină, taninuri, flavonoide, rezine, zaharuri, substanțe minerale ș.a.

33

35

Acțiunea și utilizările extractului uleios din scoarță de stejar sunt următoarele: hemostatică, antiseptică, antidiareică, astringentă, cicatrizantă, dezinfectantă, antihemoroidală. Se recomandă în gastrite, ulcer, diaree, enterite, melene, hemoroizi, rinofaringită, faringită, gingivită, stomatită, leucoree, metrită, degerături, arsuri, răni, vene varicoase, inflamații și sângerări în zona anală și vaginală.

37

39

RO 125504 B1

1 Extractul uleios din scoarță de stejar, folosit pentru compoziția farmaceutică din
invenție, se prepară astfel: se macerează, timp de 48 h, 100 g de plantă uscată și mărunțită
3 în 150 g alcool etilic de 70°, amestecând periodic, apoi se adaugă 500 ml ulei de floarea
soarelui presat la rece sau ulei de măsline presat la rece, și se lasă la macerat, timp de
5 6...12 zile. În continuare, amestecul din vas se încălzește sub vid, la temperatura de
50...60°C și se evaporă întreaga cantitate de alcool, în timp de circa 2 h, după care se
7 filtrează și se obține extractul uleios.

9 Extractul uleios de coada calului (*Equisetum arvense*), folosit pentru compoziția
farmaceutică din invenție, se prepară astfel: 100 g de plantă uscată și mărunțită se
macerează, timp de 48 h, în 150 g de alcool etilic de 70°, amestecând periodic, apoi se
11 adaugă 500 ml ulei de floarea soarelui presat la rece sau ulei de măsline presat la rece, și
se lasă la macerat, timp de încă 6...12 zile. În continuare, amestecul din vas se încălzește
13 sub vid, la temperatura de 50...60°C, și se evaporă întreaga cantitate de alcool, în timp de
circa 2 h, după care se filtrează și se obține extractul uleios.

15 Extractul uleios de coada șoricelului este un macerat al părții aeriene înflorite sau al
inflorescențelor plantei *Achillea millefolium* (Asteraceae), în ulei de floarea soarelui.

17 Extractul uleios de coada șoricelului (*Millefolii herba/Millefolii flos*), folosit pentru
compoziția farmaceutică din invenție, se prepară astfel: 100 g de plantă uscată și mărunțită
19 se macerează, timp de 48 h, în 150 g de alcool etilic de 70°, amestecând periodic, apoi se
adaugă 500 ml ulei de floarea soarelui presat la rece sau ulei de măsline presat la rece, și
21 se lasă la macerat, timp de încă 6...12 zile. În continuare, amestecul din vas se încălzește
sub vid, la temperatura de 50...60°C, și se evaporă întreaga cantitate de alcool, în timp de
23 circa 2 h, după care se filtrează și se obține extractul uleios.

25 Principalele componente ale extractului uleios de coada șoricelului sunt: ulei volatil
(0,1...0,5%), ce conține azulene; achileină, glicoalcaloid, colină, taninuri, cumarine, substanțe
flavonoidice (apigenol, luteolină ș.a.), glucide (oze și dextrine), acizi grași, aminoacizi, alcooli
27 superiori, acizi organici (ascorbic, malic, aconitic, cafeic, clorogenic), vitaminele K și E,
substanțe minerale.

29 Acțiunea și utilizările extractului uleios de coada șoricelului sunt următoarele: tonic-
amară, stomahică, hemostatică, antiinflamatoare, antispastică și cicatrizantă în procese
31 inflamatorii cronice, diaforetică, antipiretică, astringentă, antiseptică, diuretică, reglează ciclul
menstrual.

33 Coada șoricelului, sub formă de ceai sau extract alcoolic, este folosită în gastrite,
colecistite, enterocolite, afecțiuni urogenitale, boală hemoroidală (în asociație cu coajă de
35 crușin, coajă de stejar etc.) ș.a.

37 Planta intră în compoziția ceaiurilor gastrice, contra colicilor, hepatice, anti-
hemoroidale.

39 Extractul uleios de frunze de nuc (*Juglans regia*), folosit pentru compoziția farma-
ceutică din invenție, se prepară astfel: 100 g de plantă uscată și mărunțită se macerează,
timp de 48 h, în 150 g de alcool etilic de 70°, amestecând periodic, apoi se adaugă 500 ml
41 ulei de floarea soarelui presat la rece sau ulei de măsline presat la rece și se lasă la
macerat, timp de încă 6...12 zile. În continuare, amestecul din vas se încălzește sub vid, la
43 temperatura de 50...60°C și se evaporă întreaga cantitate de alcool, în timp de circa 2 h,
după care se filtrează și se obține extractul uleios.

45 Extractul uleios de rostopască (*Chelidonium majus*), folosit pentru compoziția
farmaceutică din invenție, se prepară astfel: 100 g de plantă uscată și mărunțită se
47 macerează, timp de 48 h, în 150 g de alcool etilic de 70°, amestecând periodic, apoi se
adaugă 500 ml ulei de floarea soarelui presat la rece sau ulei de măsline presat la rece și
49 se lasă la macerat, timp de încă 6...12 zile. În continuare, amestecul din vas se încălzește
sub vid, la temperatura de 50...60°C și se evaporă întreaga cantitate de alcool, în timp de
51 circa 2 h, după care se filtrează și se obține extractul uleios.

RO 125504 B1

Extractul uleios de gălbenele (*Calendula officinalis*), folosit pentru compoziția farmaceutică din invenție, se prepară astfel: 100 g de plantă uscată și mărunțită se macerează, timp de 48 h, în 150 g de alcool etilic de 70°, amestecând periodic, apoi se adaugă 500 ml ulei de floarea soarelui presat la rece sau de ulei de măsline presat la rece, și se lasă la macerat, timp de încă 6...12 zile. În continuare, amestecul din vas se încălzește sub vid, la temperatura de 50...60°C, și se evaporă întreaga cantitate de alcool, în timp de circa 2 h, după care se filtrează și se obține extractul uleios.

Propolisul este o substanță rășinoasă de culoare galben-brună până la brună, colectată de albinele lucrătoare, de pe diferite părți ale unor copaci sau arbuști (muguri foliali, leziuni ale trunchiului etc.).

Principalele componente ale propolisului sunt următoarele: flavonoide, majoritatea fiind constituită din glicozidele, principalele substanțe răspunzătoare de activitatea biologică a propolisului, cum ar fi galangin, kaempferol, quercetin, pinocembrin, pinostrobin, pinobanksin; acizi fenolici și esteri ai acestora, cum ar fi alcool cinamic, acid cinamic, vanilină, alcool benzilic, acid benzoic, acid cafeic, acid ferulic, ceară de albine, ulei esențial, polen, proteine, aminoacizi, între care predomină arginina și prolina, alți compuși organici, cum ar fi cetone, lactone, chinone, steroizi, acid benzoic, vitamine și zaharuri, substanțe minerale în care o pondere importantă o au Fe și Zn.

Acțiunea și utilizările propolisului sunt: antimicrobiană, verificată pentru 16 tulpini bacteriene, antifungică, antivirală, inclusiv, antiherpetică și antigripală, favorizează absorbția vitaminei C, datorită dihidroflavonoizilor, antioxidantă, regeneratoare tisulară, antiinflamatoare, ușor anestezică, imunostimulentă, cardioprotectoare, antihipertensivă, sedativă, capilaroprotectoare, antihiperlipidemică, hepatoprotectoare, protejează dinții și gingiile, și o acțiune nutritivă redusă, datorată unor mici cantități de proteină, aminoacizi, minerale, zaharuri, vitamine. S-a semnalat, de asemenea, acțiunea antitumorală a propolisului, datorită prezenței quercetinei, acidului cafeic și clerodan diterpenoidului. Acesta din urmă s-a dovedit a avea efect citotoxic selectiv asupra celulelor tumorale.

Pentru proprietățile sale, propolisul este utilizat în infecții respiratorii, cum ar fi faringite, bronșite cronice, rinofaringolaringite, catar bronșic, rinite, infecții virale ca gripă, herpes etc., infecții cutanate, tratamente dentare și bucale. ca gingivite, inflamații ale mucoasei bucale etc., imunodeficiență, inflamații ale articulațiilor etc.

Extractul uleios de propolis se prepară astfel: se amestecă propolis cu ulei de floarea-soarelui în proporție de 1:4 în greutate, se încălzește amestecul la 50...60°C și se menține la această temperatură timp de 8 h, apoi se răcește la temperatura camerei și se menține timp de 2...3 zile până când se limpezește și în final se filtrează.

Tinctura de propolis se prepară prin macerarea propolisului în alcool etilic 75% (v/v), timp de 10...14 zile, în vase închise, la temperatura camerei, agitând de 1...2 ori pe zi. După macerare, lichidul extractiv se separă și se lasă la sedimentat, timp de 5...6 zile, apoi se filtrează.

Caracteristicile fizico-chimice ale tincturii de propolis sunt redată în tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3

Caracteristicile fizico-chimice ale tincturii de propolis

Aspect	Lichid limpede	45
Culoare	Galben-brun	
Miros	Caracteristic	47

RO 125504 B1

Tabelul 3 (continuare)

Densitate la 20°C	0,8716
Gust	Caracteristic
Conținut în alcool % (v/v), minimum	70
Reziduul prin evaporare % (g/g), minimum	5,0

Ceara de albine (*Cera flava*) sau ceara galbenă este un produs obținut prin topirea fagurilor de albine. Ceara de albine conține, ca principale componente, între 70,0...75,0% esteri ai alcoolilor superiori (C_{26} - C_{32}) cu acizii palmitic, hidroxpalmitic și cerotic, acizi grași liberi (circa 14%), hidrocarburi corespunzătoare alcoolilor de ceară, vitamina A și cantități mici de alcooli liberi și sitosterină.

Acțiunea cerii de albine este următoarea: antioxidantă, antiinflamatoare, antiseptică.

Ceara de albine este folosită încă din antichitate pentru proprietățile sale curative, în special, în afecțiuni cutanate și este astăzi larg utilizată la prepararea unor unguente și balsamuri.

Produsul cunoscut sub denumirea comercială de Lanette N este un amestec de alcool cetearilic și cetearil sulfat de sodiu, cu un conținut în cetearil sulfat de sodiu de 8,7...10%. Produsul se prezintă sub formă de granule de culoare albă până la slab-gălbuie, cu miros slab, caracteristic.

Lanette N este un emulgator anionic, care se folosește la prepararea cremelor și loțiunilor cosmetice.

Lanolina (*Adeps lanae*) este un produs gras, natural, extras din lâna de oaie și purificat. Lanolina este constituită din 95% esteri ai acizilor grași cu alcooli alifatici superiori, alcooli steroidici și triterpenici, precum și din cantități mici de acizi grași și alcooli neesterificați.

Acțiunea și utilizările lanolinei sunt următoarele: emolientă, protectoare, hidratantă, datorită capacității de a lega apa. Lanolina este absorbită de către stratul cornos al pielii (*stratum corneum*), unde împiedică pierderile excesive de apă, refăcând totodată finețea și elasticitatea pielii, în special, a pielii uscate și lezionate.

Propilenglicolul (Propylenglycolum) 1,2-propandiol, $C_3H_8O_2$, se prezintă sub formă de lichid vâcos, limpede, incolor, fără miros, cu gust dulce-amărui, higroscopic și trebuie să corespundă prevederilor Farmacopeei Române, ediția a X-a, la monografia Propylenglycolum.

Se dau, în continuare, exemple de realizare a invenției, care au rolul de a ilustra și nu de a limita invenția.

Exemplul 1. Într-un vas de reacție din oțel inoxidabil, prevăzut cu agitator mecanic, manta de încălzire și termometru, se introduc 216 g ulei solid de palmier DUB PPE3, 42,5 g Lanet, 3,5 g lanolină, 2,12 g vitamina A uleioasă, 1,77 g propilenglicol, 7,07 g extract uleios de propolis și se încălzesc la temperatura de 50°C. Separat, se topesc, într-un vas din oțel inoxidabil, 63,8 g ceară de albine și se adaugă peste masa din vasul de reacție, sub o agitare de 90...100 rot/min, pentru a se forma baza de supozitor. Separat, se prepară, într-un vas de oțel, prevăzut cu manta de încălzire și senzor de temperatură, un amestec format din 52 g extract uleios din rășină de conifere, 8 g extract uleios din scoarță de stejar, 12 g extract uleios de coada calului, 5 g extract uleios de coada șoricelului, 12 g extract uleios de frunze de nuc, 4 g extract uleios de rostopască și 7 g extract uleios de gălbenele, și amestecul se încălzește până la temperatura de 51... 52°C. Amestecul de extracte uleioase, încălzit la

RO 125504 B1

51...52°C, se adaugă sub agitare peste baza de supozitor din vasul de reacție și se menține sub agitare, la această temperatură, timp de circa 60 min, pentru omogenizare. Se menține agitarea și se adaugă 10,63 g de tinctură de propolis și 7,09 g de apă distilată, încălzite în prealabil la 51... 52°C. Apoi, se răcește amestecul din vasul de reacție, la temperatura de 45... 48°C, când se obține un produs omogen, fluid vâscos, care se condiționează sub formă de supozitoare, în mod în sine cunoscut.

Exemplul 2. Într-un vas de reacție din oțel inoxidabil, prevăzut cu agitator mecanic, manta de încălzire și termometru, se introduc 177,3 g ulei solid de palmier DUB PPE3, 24 g Lanet, 9 g lanolină, 1,2 g vitamina A uleioasă, 4,5 g propilenglicol, 9 g extract uleios de propolis și se încălzesc la temperatura de 50°C. Separat, se topesc, într-un vas din oțel inoxidabil, 66 g ceară de albine, și se adaugă, peste masa din vasul de reacție, sub o agitare de 90...100 rot/min, pentru a se forma baza de supozitor. Separat, se prepară, într-un vas de oțel, prevăzut cu manta de încălzire și senzor de temperatură, un amestec format din 48 g extract uleios din rășină de conifere, 12 g extract uleios din scoarță de stejar, 8 g extract uleios de coada calului, 7 g extract uleios de coada șoricelului, 8 g extract uleios de frunze de nuc, 6 g extract uleios de rostopască și 11 g extract uleios de gălbenele și amestecul se încălzește până la temperatura de 51...52°C. Amestecul de extracte uleioase, încălzit la 51...52°C, se adaugă, sub agitare, peste baza de supozitor din vasul de reacție și se menține sub agitare, la această temperatură, timp de circa 60 min, pentru omogenizare. Se menține agitarea și se adaugă 6 g tinctură de propolis și 3 g apă distilată, încălzite, în prealabil, la 51...52°C. Apoi, se răcește amestecul din vasul de reacție, la temperatura de 45...48°C, când se obține un produs omogen, fluid vâscos, care se condiționează sub formă de supozitoare, în mod în sine cunoscut.

Caracteristicile fizico-chimice ale compoziției farmaceutice, conform invenției, sunt prezentate în tabelul 4 de mai jos.

Tabelul 4

Caracteristicile fizico-chimice ale compoziției de supozitor

Caracteristică	Valoare
Aspect	Cremă solidă, omogenă
Culoare	Crem-gălbuie
Miros	Caracteristic
pH	5,5 ± 0,5
Indice de peroxid	Maximum 5

Exemplul 3. Formularea de supozitor

Se prepară supozitoare, prin turnarea în forme adecvate, în mod în sine cunoscut, a unei cantități de 1 g compoziție farmaceutică, preparată conform invenției, pentru fiecare supozitor.

Exemplul 4. Se prepară supozitoare, prin turnarea în forme adecvate, în mod în sine cunoscut, a unei cantități de 1,5 g compoziție farmaceutică, preparată conform invenției, pentru fiecare supozitor.

Exemplul 5. Se prepară supozitoare, prin turnarea în forme adecvate, în mod în sine cunoscut, a unei cantități de 2 g compoziție farmaceutică, preparată conform invenției, pentru fiecare supozitor.

1 Exemplul 6. Testarea compoziției din invenție

2 Compoziția conform invenției a fost testată în ceea ce privește iritabilitatea pielii
3 printr-un studiu de iritabilitate a pielii, prin patch - test

4 1. PRINCIPIUL METODEI

5 Metoda constă în aplicarea ocluzivă a produsului, cu ajutorul patch-ului (de obicei
6 Camera Finn - plasturi din aluminiu cu volumul de 20 μ l sau alt tip de plasture care asigură
7 condiții de testare similare) pe pielea spatelui sau antebrățului a 20 de subiecți umani.
8 Activitatea iritativă a produsului este evaluată clinic, după cum urmează:

- 9 - la 30 min (T_1), după aplicare (potențial iritativ imediat);
- 10 - la 48 h (T_2) (potențial iritativ);

11 prin observarea eritemului indus de către produs.

12 Produsele sunt clasificate, cu ajutorul unei scale de iritabilitate care pornește de la
13 valoarea "neiritant" și se sfârșește cu valoare "foarte iritant", în funcție de severitatea
14 reacțiilor de iritare observate, precum și în funcție de frecvența de apariție la diferiți subiecți.

15 2. SELECȚIA SUBIECȚILOR

16 2.a. Criterii de admitere și înrolare a subiecților

17 Selecția a fost efectuată în concordanță cu criteriile prezentate mai jos:

18 2.b. Criterii de includere

19 Rasa: caucaziană II

20 1. Vârsta: adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani; numărul subiecților mai
21 vârsnici de 55 de ani trebuie să nu depășească 10% din totalul lotului.

22 2. Sex: bărbați sau femei.

23 3. Starea de sănătate: fără patologii în perioada imediat premergătoare studiului, cât
24 și în timpul acestuia.

25 4. Cel puțin absolvent de studii medii.

26 5. Ușor de contactat.

27 2.c. Criterii de excludere

28 Persoane care nu pot fi incluse, deoarece nu respectă criteriile de la punctul 2.b.

29 6. Subiecții care au participat la teste epicutanate în ultimele patru săptămâni sau la
30 testări de sensibilizare în ultimele șase luni.

31 7. Subiecții care urmează tratament farmaceutic sistemic sau local, care poate
32 influența testul (de exemplu antihistaminice, cortizon etc.).

33 8. Femei însărcinate sau care alăptează.

34 9. Persoane care au prezentat chiar și temporar boli cutanate cronice.

35 10. Subiecți care sunt expuși de obicei sau care au fost expuși recent la radiații UV.

36 11. Persoane care au demonstrat că prezintă intoleranță la medicamente, produse
37 cosmetice, nichel.

38 2.d. Întreruperea studiului

39 Studiul poate fi întrerupt într-una dintre următoarele situații:

40 - indisponibilitatea subiectului;

41 - libera alegere a subiectului de a nu mai participa la studiu;

42 - motive care nu sunt de natură clinică;

43 - motive de natură clinică care nu au legătură cu studiul (de exemplu îmbolnăvire,
44 intervenție chirurgicală etc.);

45 - motive de natură clinică, legate de studiu (iritare puternică sau reacții alergice).

46 Toate evenimentele legate de întreruperea studiului vor fi trecute în raportul final.

47 2.e. Restricții

48 Se impun următoarele restricții asupra subiecților în perioada testărilor:

49 - să nu folosească produse sau detergenți pe aria de testat;

- să nu umezească stripul (plasturele);

RO 125504 B1

- să nu practice sport; 1
- să nu se expună la radiații UV. 1

3. MODUL DE LUCRU 3

Compoziția farmaceutică din invenție este introdusă în plasture (cu diametrul de 8 mm, suprafața 50 mm² și volum de 20 μl). 5

Plasturele este introdus în strip (ce poate fi Scanpor sau orice alt înlocuitor - 2 x 5 plasturi pentru un strip) pe o suprafață de piele de 60 cm². 7

Produsul de testat este introdus direct în plasture. Se aplică doi plasturi conținând același produs. 9

Aplicarea plasturelui (sau a Camerei Finn) este efectuată la câteva minute după îmbibare, pentru a se evita evaporarea sau uscarea produsului. 11

Celulele (camerele) sunt aplicate se spatele sau pe antebrațul fiecărui subiect, pe piele sănătoasă, curățată în prealabil de sebum. 13

După aplicarea plasturelui și, respectiv, a stripului, se apasă ușor, astfel încât să iasă aerul și aderența să fie perfectă. 15

Peste întregul câmp, se mai aplică un plasture (de obicei, Micropore sau un alt plasture cu proprietăți similare), care să asigure buna aderare a sistemului. 17

3.a. Puncte de normalizare și control

Concomitent cu cele prezentate mai sus, se aplică și un plasture gol, în același mod și condiții cu plasturii conținând substanța de testat. 19

3.b. Înregistrarea rezultatelor 21

La 30 min după aplicare (T₁), jumătate dintre stripuri sunt îndepărtate și se evaluează Potențialul Iritativ Imediat (PII). 23

3.c. Metoda de strângere a datelor

După timpul afectat aplicării, aria de testat este marcată și stripul este înlăturat. 25

Aria de apariție a reacțiilor pe piele se controlează imediat.

Reziduurile de produs de pe piele sunt eliminate cu un tampon de vată. Rezultatele sunt înregistrate la 30 min după îndepărtarea stripului, în scopul de a permite înroșirii cauzate de strip să dispară de pe piele. 29

Produsele care cauzează iritații sunt identificate cu ajutorul unei folii transparente pe care se reproduc pozițiile plasturilor din aria de testat. 31

O înroșire evidentă după 30 min este considerată ca fiind un semn de iritație cauzată de către produs. 33

Există 6 tipuri de reacție:

-	Fară eritem	35
+/-	Eritem omogen slab și neclar sau piele "de mătase"	
0	Eritem, omogen neclar	37
0	Eritem evident, roșu strălucitor, contur bine definit	
+++	Eritem și vezicule, vezicule foliculare și pustule	39
++++	Necroză	

Se mai face o verificare la 24 h după îndepărtarea plasturelui (T₃). 41

O înroșire persistentă este considerată ca fiind reacție alergică subiectivă la una dintre componentele produsului sau o iritație prelungită. 43

RO 125504 B1

1 4. INTERPRETAREA DATELOR

Potențialul Iritativ Imediat (PII) și Potențialul Iritativ sunt evaluate separat.

3 Potențialul Iritativ al produsului este evaluat, luând în considerare următoarele:

5 15. numărul de reacții pe care le cauzează produsul din numărul total de subiecți la timpul (T_2);

7 16. severitatea reacțiilor iritative observate și, în mod special:

- eritem omogen slab și neclar sau piele "de mătase"; dacă dispare după 24 h de la îndepărtarea produsului, nu este luat în considerare la calculul final;

9 - eritem și vezicule, vezicule foliculare și pustule sau necroză; reacțiile se iau în calcul dublu.

11 Potențialul Iritativ Final se calculează luând în considerare procentul de subiecți care prezintă fenomenele iritative de diferite grade, conform descrierii anterioare, la timpul T_2 (tabelul 4).

13 O înroșire persistentă sau o reacție detectată în timpul celei de-a doua citiri (T_3) nu este luată în considerare la calculul final, însă este raportată separat, ca fiind o reacție alergică subiectivă la componentele produsului sau ca un caz de iritabilitate prelungită.

17

Tabelul 5

19

Valori de iritabilitate (PII sau PI)

Procent de iritații	Iritație
0% ≤ 5%	Fără reacție
>5% ≤ 10%	Minimă
>10% ≤ 30%	Moderată
>30% ≤ 50%	Medie
>50% ≤ 80%	Puternică
>80% ≤ 100%	Maximă

27

29 5. REZULTATE

Potențial Iritativ Imediat (PII) la 30 min după aplicarea produsului - T_1

29

Număr total de subiecți	10
Cazuri de eritem omogen, slab și neclar sau piele "de mătase"	0
Cazuri de eritem, omogen neclar	0
Cazuri de eritem evident, roșu strălucitor, contur bine definit	1
Cazuri de eritem și vezicule, vezicule foliculare și pustule	0
Cazuri de necroză	0
Număr total de cazuri	0
Procentaj de iritații	0%

37

RO 125504 B1

Potențial Iritativ (PI) la 48 h după aplicarea produsului T₂

Număr total de subiecți	10	1
Subiecți cu piele iritată		3
A. Cazuri de eritem omogen, slab și neclar sau piele "de mătase"	0	
B. Cazuri de eritem omogen, slab și neclar sau piele "de mătase", care persistă după 24 h	0	5
C. Cazuri de eritem, omogen, neclar	0	7
D. Cazuri de eritem evident, roșu strălucitor, contur bine definit	0	
E. Cazuri de eritem și vezicule, vezicule foliculare și pustule	0	9
F. Cazuri de necroză 0	0	
Număr total de cazuri de iritare (B + C + 2E + 2F)	0	11
Procent de iritații	0%	
Cazuri de iritare care persistă după 24 h (C, D, E, F)	0	13
Iritații întârziate, cazuri de alergii raportate după 24 h	0	

În urma testărilor efectuate pe persoane umane voluntare, s-a constatat că compoziția farmaceutică, conform invenției, este neiritantă.

Compoziția a fost testată clinic pe un număr de 30 pacienți și s-au obținut rezultate bune în ceea ce privește vindecarea afecțiunilor anorectale.

RO 125504 B1

Revendicări

1

3

1. Compoziție farmaceutică pe bază de extracte din plante, sub formă de supozitoare, **caracterizată prin aceea că** este constituită dintr-un amestec de extracte uleioase (A), format din extract uleios din rășină de conifere 45...55 procente, extract uleios din scoarță de stejar (*Quercus cortex*) 8...12 procente, extract uleios de coada calului (*Equisetum arvense*) 8...12 procente, extract uleios de coada șoricelului (*Herba Milefolii*) 5...7%, extract uleios de frunze de nuc (*Juglans regia*) 8...12 procente, extract uleios de rostopască (*Chelidonium majus*) 4...6 procente și extract uleios de gălbenele (*Calendula officinalis*) 7...11 procente și o bază de supozitoare (B), formată din ulei solid de palmier 50...70 procente, ceară de albine 18...22 procente, emulgator anionic, format din alcool cetil stearilic/cetil stearil sulfat 9/1, 8...12 procente, lanolină 1...3 procente, vitamina A uleioasă 0,4...0,6 procente, propilenglicol 0,5...1,5 procente, tinctură de propolis 2...3 procente, ulei de propolis 2...3 procente și apă distilată 1...2 procente, amestecul de extracte uleioase (A) reprezentând 22...25 procente din compoziția totală, procentele fiind exprimate în greutate.

5

7

9

11

13

15

17

19

21

23

25

27

2. Procedeu de preparare a compoziției farmaceutice pentru supozitoare, definită în revendicarea 1, **caracterizată prin aceea că** se amestecă, la temperatura de 50°C, ulei solid de palmier cu emulgator anionic, format din alcool cetil stearilic/cetil stearil sulfat de sodiu 9/1, lanolină, vitamina A uleioasă, propilenglicol, extract uleios de propolis, apoi se adaugă, sub o agitare de 90...100 rot/min, ceară de albine încălzită și, în continuare, peste acestea, se adaugă un amestec format din extract uleios din rășină de conifere, extract uleios din scoarță de stejar (*Quercus cortex*), extract uleios de coada calului (*Equisetum arvense*), extract uleios de coada șoricelului, extract uleios de frunze de nuc (*Juglans regia*) și extract uleios de rostopască (*Chelidonium majus*), încălzit în prealabil la temperatura de 51...52°C, se menține masa de reacție sub agitare la această temperatură, timp de 50...70 min, pentru omogenizare și apoi se adaugă tinctură de propolis și apă distilată, încălzite, în prealabil, la 51...52°C, după care se răcește amestecul din vasul de reacție la temperatura de 45...48°C, cu obținerea unui produs omogen, fluid vâcos.

RO 125504 B1

(51) Int.Cl.

A61K 36/15 (2006.01),

A61P 9/14 (2006.01)

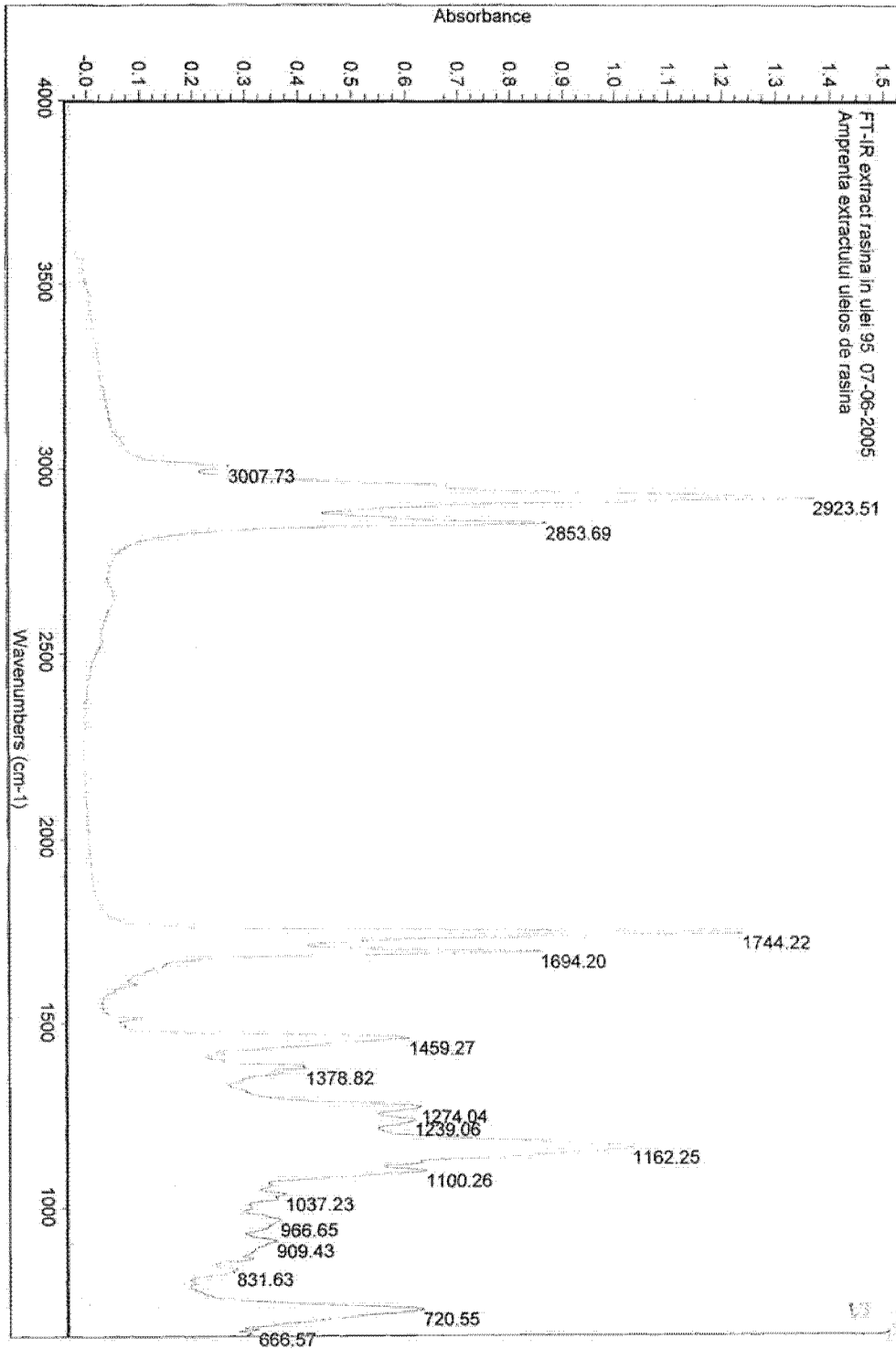


Fig. 1

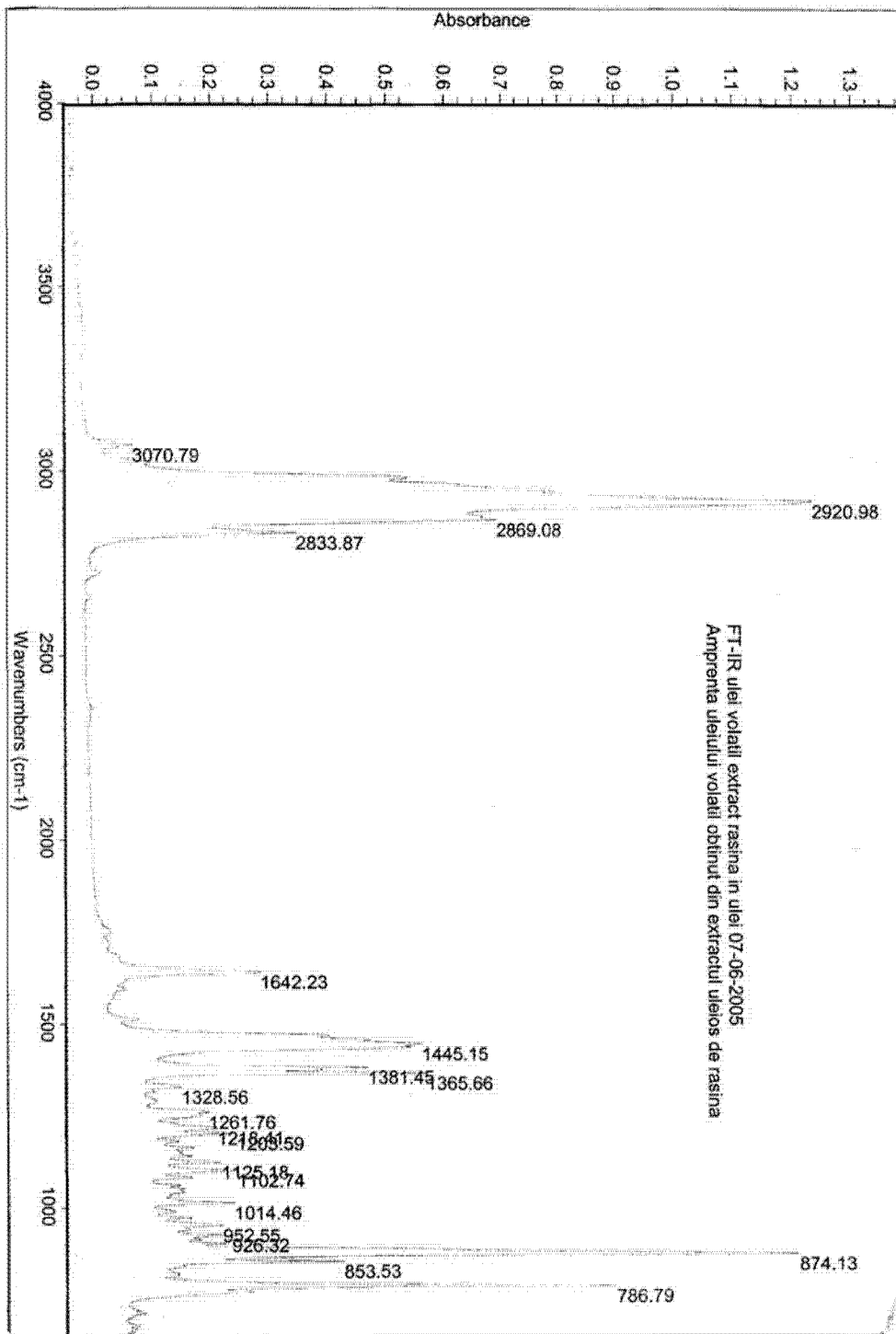


Fig. 2



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
 Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
 sub comanda nr. 522/2012