



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00284**

(22) Data de depozit: **01.04.2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29.03.2013** BOPI nr. 3/2013

(41) Data publicării cererii:
30.01.2012 BOPI nr. 1/2012

(73) Titular:
• **KLM GROUP S.R.L., STR.APATEU NR.25,
TIMIȘOARA, TM, RO**

(72) Inventatori:
• **DUȚĂ ADINA, STR.APATEU NR.25,
TIMIȘOARA, TM, RO;**
• **DUȚĂ CIPRIAN, STR.APATEU NR.25,
TIMIȘOARA, TM, RO**

(74) Mandatar:
**CONSTANTIN GHIȚĂ OFFICE S.R.L.,
B-DUL TAKE IONESCU NR.24-28, SC.B,
AP.2, TIMIȘOARA, JUDEȚUL TIMIȘ**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**RO 107826 B1; RO 115698 B1;
RO 125080 A2**

(54) **CREMĂ PENTRU TRATAMENTUL FISURILOR ANALE ȘI
PROCEDEU DE OBȚINERE**



RO 126996 B1

1 Invenția se referă la o cremă pentru tratamentul fisurilor anale și la procedeul de
obținere a acesteia, cu utilizare fitofarmaceutică.

3 Sunt cunoscute unele unguente pentru tratamentul bolii hemoroidale.

5 **RO 65308** se referă la un unguent antihemoroidal, care se compune din 1,5...2%
extract de castane sălbatice, 1% moruat de sodiu, 4000 U. I. heparinoid, 0,1% eucaliptol,
7 0,2% mentol, 0,1% g metansulfonat de dihidroergocornină și 2% extract de propolis moale,
care are dezavantajul că se adresează bolii hemoroidale, în principal, complicației acesteia
- tromboza hemoroidală, dar nu se adresează și fisurii anale, care însoțește foarte frecvent
9 boala.

11 **RO 103 862** descrie, de asemenea, un unguent antihemoroidal, care prezintă, în
compoziția sa, 10...20 părți extract bioactiv, obținut din flori de *Arnica*, flori de *Aesculus*
hippocastanum și semințe de *Aescullus hippocastanum* (1:2:1), 0,10...0,30 părți scobutil,
13 1,10...0,20 părți oxitetraciclină, 1,5...3,0 părți lanolină și vaselină până la 100 părți, părțile
fiind exprimate în greutate. Acesta are dezavantajul că are în compoziția sa un antibiotic
15 care, pe lângă riscul alergen, determină modificări ale florei locale, cu riscul apariției pruritului
local.

17 Se mai cunoaște unguentul DOXIPROCT, produs de Laboratoarele OM, ATC C05AD,
conținând dobesilat de calciu 4%, lidocaină hidroclohid 2%, polietilenglicol 300, antioxidanți,
19 indicat în tratamentul hemoroizilor, complicațiilor acestora, inflamațiilor locale și fisurii anale.
Acesta are dezavantajul că nu conține un antiinflamator cu acțiune directă locală.

21 Din literatura de brevete, se mai cunosc și alte unguente pentru tratamentul bolii
hemoroidale și al fisurii anale precum:

23 **RO 107826 B1** se referă la unguente cu acțiune antialgică și antireumatică.
Unguentele conform invenției sunt constituite din 0,01...0,5 părți extract alcoolic din
25 *Helleborus species*, 0,01 părți ulei de *Menthae*, *Juniperus*, *Pinius*, *Lavandula* sau *Matricaria*
chamomilla, 5...6 părți lanolină, 12 părți alcool cetilstearyl sau 16 părți alcool cetilic, 6...8
27 părți stearină, 22 părți glicerină sau 30 părți propilenglicol, 1,12...0,16 părți agent de
conservare și 85...100 părți apă distilată, părțile fiind exprimate în greutate, în scopul utilizării
29 la tratamentul cu ultrasunete, sau sunt constituite din 0,01...0,04 părți extract alcoolic din
Helleborus species, 0,01 părți ulei de *Menthae*, *Juniperus*, *Pinius*, *Lavandula* sau *Matricaria*
31 *chamomilla*, 45 părți vaselină și 5 părți lanolină, părțile fiind exprimate în greutate, în scopul
utilizării la masaj.

33 **RO 115698 B1** prezintă produse topice de uz uman și/sau veterinar, și procedeul de
obținere a acestora. Produsele topice, conform invenției, sunt constituite din 40...85% apă
35 structurată tip "I", 5...15% ulei *Hippophae rhamnoides*, 5...12% rășină purificată de conifere,
câte 1...5% extract propilenglicolic, hidroalcoolic sau apos, ca atare sau liofilizat, din *Flores*
37 *Calendula officinalis*, *Herba Hypericum perforatum*, *Radix Arctium lappa*, *Herba Achillea*
millefolium, *herba Plantago sp. Semen aesculus hippocastanum*, 1...3% ulei de crisalidă,
39 1...5% ulei de germeni *Triticum aestivum*, 0,5...3% vitamina E, 1...4% colesterol, 1...3%
Tween 80-Polisorb 80, 0,5...5% trietanolamină, după care se condiționează sub formă de
41 emulsie, lipogel sau gel prin asociere cu ingrediente cunoscute, procentele fiind exprimate
în greutate. Procedeul de obținere a produselor constă în aceea că, în baza grasă, la 72°C,
43 se adaugă colesterolul, rășina de conifere purificată, uleiul din germeni de *Triticum aestivum*,
uleiul de crisalidă și, după filtrare, se adaugă faza apoasă, obținută din apă structurată tip
45 "I", trietanolamidă și extractele din plante, cât și conservanții.

47 **RO 125080 A2** prezintă un procedeu și un produs pe bază de extracte vegetale din
muguri foliari, cu utilizare în farmacie și cosmetologie. Produsul conform invenției este
constituit din 5...30% extract din muguri foliari de brad, tei, plop negru, castan sălbatic sau

RO 126996 B1

coacăz negru, sub formă de soluție încorporată într-o formă solidă, gel sau cremă hidrofilă acceptabilă farmaceutic. Procedul conform invenției constă în aceea că mugurii foliari în stare proaspătă, în faza latentă, imediat înainte de deschidere, se supun amestecului cu un amestec de apă distilată-alcool etilic de concentrație 99%-glicerină farmaceutică de concentrație 98%, în raport de 0,5...1 : 1 : 0,5...1, timp de minimum 10 zile, sub agitare, sau la baie cu ultrasunete de 2...3 ori, câte 5...10 min, pe zi, timp de 3...5 zile, într-un raport solvenți : produs vegetal de 100 : 5...10, până la o concentrație finală a produsului vegetal uscat de 5%, după care se îndepărtează faza lichidă de reziduu vegetal și apoi alcoolul etilic la temperatura de 40...55°C, rezultând un extract lichid, care se încorporează, în cantitate de 5...30%, într-o formă acceptabilă farmaceutic.

Problema tehnică, obiectivă, propusă spre rezolvare de prezenta cerere, constă în obținerea unei creme contra fisurilor anale, cu efect analgezic, cicatrizant și carminativ.

Soluția constă în faptul că se asociază, într-o bază de unguent, alcătuită din diltiazem, lidocaină, hidrocortizon, ulei vegetal și lanolină, o compoziție vegetală, formată din: flori uscate de gălbenele, mușețel, muguri de pin, muguri de plop și ienupăr.

Crema conform invenției este constituită din principii active obținute din următoarele plante uscate și amestecate: 10 părți flori de gălbenele, 10 părți mușețel, 10 părți muguri de pin, 10 părți muguri de plop, 10 părți ienupăr, împreună cu 4 părți diltiazem, 4 părți lidocaină hidrocortizon acetat, 33 părți ulei de floarea soarelui și 57 părți lanolină anhidră, părțile fiind exprimate în greutate, iar procedul de obținere a acestora constă în aceea că se pun la fiert, într-un vas de porțelan sau inox, până când clocotesc, 33 părți ulei vegetal, cu următoarele plante uscate și amestecate: 10 părți flori de gălbenele, 10 părți mușețel, 10 părți muguri de pin, 10 părți muguri de plop, 10 părți ienupăr și se fierb timp de 1 min, apoi se lasă să se răcească la temperatura camerei, se decantează și se filtrează uleiul, din care se cântăresc 33 părți, după care se amestecă cu 4 părți diltiazem, 4 părți lidocaină anhidră și 2 părți hidrocortizon acetat, apoi se încălzesc, într-un vas de inox sau de porțelan, 57 părți lanolină anhidră și se amestecă la turație maximă cu diltiazemul, lidocaină anhidră și hidrocortizonul acetat, până la omogenizare, iar amestecul obținut se introduce la -4°C în congelator, timp de 5 min, se scoate și se continuă mixarea timp de alte 2 min, adăugând extractul de 33 părți plante în ulei de floarea soarelui, picătură cu picătură, cât este în fază semilichidă, se toarnă în recipiente și se închide.

Crema conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- se adresează strict tratării fisurilor anale și mucoasei sensibilizate;
- are efect rapid analgezic, cicatrizant și carminativ asupra capilarelor din regiune;
- prin vasodilatație locală permite componentelor bioactive să acționeze pentru refacerea mucoasei anorectale;
- determină un efect antispastic asupra sfincterului anal;
- are acțiune antipruriginoasă locală;
- elimină senzația de arsură;
- are efect asupra cicatricelor locale vechi.

Se prezintă, în continuare, două exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1. Se cântăresc 2...4 g diltiazem, 2...4 g lidocaină anhidră, 2 g hidrocortizon acetat, 33 ml ulei vegetal (*Oleum helianthus annus*), lanolină anhidră până la 100 g. Se pun, într-un vas de inox sau porțelan, lanolina topită la 40...45°C, diltiazemul, hidrocortizonul acetat și lidocaină, se mixează la turație maximă timp de 2 min și se introduce vasul la -4-0°C, în congelator, timp de 5 min. Se scoate și se continuă mixarea timp de alte 2 min, adăugând uleiul vegetal, picătură cu picătură. Cât este încă în fază semilichidă, se toarnă în recipiente, de exemplu de 30 g.

RO 126996 B1

1 **Exemplul 2.** Se cântăresc câte 10 g flori uscate de gălbenele, 10 g mușețel, 10 g
muguri de pin, 10 g muguri de plop, 10 g ienupăr. Se cântăresc 33 ml ulei vegetal care poate
3 fi ulei de floarea soarelui, ulei de măsline, ulei de germe de porumb. Uleiul se pune la fiert
într-un vas de porțelan sau inox, până când clocotește, moment în care se adaugă plantele
5 uscate și amestecate; se fierbe un minut, apoi se lasă să se răcească la temperatura
camerei. Se decantează, apoi se filtrează uleiul. Se măsoară cantitatea de ulei obținută, prin
7 cântărire. Se cântăresc și amestecă 2...4 g diltiazem, 2...4 g lidocaină anhidră, 2 g
hidrocortizon acetat. Se însumează diltiazemul, lidocaina și hidrocortizonul cu cantitatea de
9 ulei filtrat rezultat. Suma obținută se scade din 100 g. Rezultatul obținut este cantitatea care
se cântărește din lanolina anhidră. Se încălzește, într-un vas de inox sau de porțelan,
11 lanolina la 40...45°C, apoi se amestecă la turație maximă cu diltiazemul, lidocaina hidroclohid
și hidrocortizonul acetat, până la omogenizare. Amestecul obținut se introduce la -4-0°C în
13 congelator, timp de 5 min. Se scoate și se continuă mixarea timp de alte 2 min, adăugând
uleiul vegetal, picătură cu picătură. Cât este încă în fază semilichidă, se toarnă în recipiente,
15 de exemplu de 30 g.

În continuare, este prezentată pe larg invenția.

17 Crema conform invenției diversifică gama medicamentelor utilizate în tratamentul
fisurii anale, prin aceea că este constituită din 2...4% diltiazem, 2% hidrocortizon acetat,
19 2...4% lidocaină hidroclohid, într-o bază de unguent reprezentată de lanolină și ulei de
măsline sau floarea soarelui sau ulei de germe de porumb în care înglobează principii
21 active, obținute din următoarele plante uscate și amestecate: 10 g flori de gălbenele, 10 g
mușețel, 10 g muguri de pin, 10 g muguri de plop, 10 g ienupăr. Pe lângă diltiazem, această
23 cremă are în componența sa și lidocaină hidroclohid (xilină) care, producând anestezia
locală, determină dispariția durerii la nivelul sfincterului anal.

25 Prin dispariția durerii, se reduce contracția reflexă la durere, împiedicând refacerea
cercului vicios durere - contracție - durere, permițând marginilor fisurii să revină în contact
27 și să se producă vindecarea.

În plus, în componența cremei, s-a adăugat și hidrocortizon acetat, cu acțiune
29 antiinflamatoare locală.

Din punct de vedere galenic, s-a folosit o bază de unguent lipofilă, care asigură
31 componentelor o penetrație cutanată și o absorbție redusă, oferind în același timp o
biodisponibilitate lentă.

33 Crema pentru tratamentul fisurilor anale este ușor tolerată de mucoasă, are un efect
analgic, cicatrizant, carminativ, antiinflamator, stimulează microcirculația și elimină
35 senzația de arsură, determină un efect antispastic asupra sfincterului anal, un efect
antipruriginos, ameliorând insomnia. Folosită în mod repetat, în aplicații de două ori pe zi,
37 această cremă face să dispară chiar cicatricile foarte vechi.

TESTĂRI FARMACOLOGICE

39 Crema pentru tratamentul fisurilor anale a fost studiată din punct de vedere
farmacodinamic, efectuându-se teste de inocuitate și teste de activitate specifică pe animale
41 de laborator (șoareci și șobolani). Prin testele de inocuitate, s-au studiat: toxicitatea acută
și toleranța toxică în experiment cronic, toleranța cutanată și conjunctivală în experiment acut
43 și toleranța cutanată și conjunctivală în experiment subacut și cronic.

45 Crema conform invenției a fost aplicată singură, dar și repetat, pe loturi de șoareci
și șobolani, în experiment acut, subacut și cronic, comparativ cu un martor netratat.

REZULTATE

47 Testele de activitate specifică au demonstrat intensificarea permeabilității tisulare,
protecția împotriva efectului proinflamator al carageninei și protecția împotriva efectului
49 proinflamator edematos și exudativ al radiațiilor ultraviolete.

RO 126996 B1

CONCLUZII

Rezultatele studiilor farmacodinamice au demonstrat lipsa de toxicitate locală și generală; animalele tratate cu crema conform invenției, în administrare internă, în experiment cronic, au fost eutrofice comparativ cu martorii netratați; starea de eutrofie s-a menținut și la 30 de zile de la întreruperea tratamentului.

TESTĂRI GALENICE

Studiile galenice au urmărit stabilirea proporției optime a componentelor farmacologice și stabilitatea cremei la temperatura controlată de 20°C, pe o perioadă de timp de 2 ani.

1

3

5

7

9

Revendicări

1

3

1. Cremă pentru tratamentul fisurilor anale, **caracterizată prin aceea că** este constituită din principii active, obținute din următoarele plante uscate și amestecate: 10 părți flori de gălbenele, 10 părți mușețel, 10 părți muguri de pin, 10 părți muguri de plop, 10 părți ienupăr, împreună cu 4 părți diltiazem, 4 părți lidocaină hidroclorid, 2 părți hidrocortizon acetat, 33 părți ulei de floarea soarelui și 57 părți lanolină anhidră, părțile fiind exprimate în greutate.

9

2. Cremă conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** este constituită din: 4 părți diltiazem, 57 părți lanolină anhidră, topită la 45°C, 2 părți hidrocortizon acetat, 4 părți lidocaină și 33 părți ulei vegetal, părțile fiind exprimate în greutate.

11

13

3. Procedeu de obținere a unei creme pentru tratamentul fisurilor anale, **caracterizat prin aceea că** se pun la fiert, într-un vas de porțelan sau inox, până când clocotesc, 33 părți ulei vegetal, cu următoarele plante uscate și amestecate: 10 părți flori de gălbenele, 10 părți mușețel, 10 părți muguri de pin, 10 părți muguri de plop, 10 părți ienupăr și se fierb timp de 1 min, apoi se lasă să se răcească la temperatura camerei, se decantează și se filtrează uleiul, din care se cântăresc 33 părți, după care se amestecă cu 4 părți diltiazem, 4 părți lidocaină anhidră și 2 părți hidrocortizon acetat, apoi se încălzesc într-un vas de inox sau de porțelan 57 părți lanolină anhidră și se amestecă la turație maximă cu diltiazemul, lidocaină anhidră și hidrocortizonul acetat până la omogenizare, iar amestecul obținut se introduce la -4°C în congelator, timp de 5 min, se scoate și se continuă mixarea timp de alte 2 min, adăugând extractul de 33 părți plante în ulei de floarea soarelui, picătură cu picătură, cât este în fază semilichidă, se toarnă în recipiente și se închide.

15

17

19

21

23

25

4. Procedeu conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** se introduc, într-un vas de inox sau porțelan, 57 părți lanolină topită la 45°C, 4 părți diltiazem, 2 părți hidrocortizon acetat și 4 părți lidocaină, se mixează la turație maximă timp de 2 min și se introduce vasul la -4°C în congelator, timp de 5 min, după care se scoate și se continuă mixarea timp de alte 2 min, adăugând 33 părți ulei vegetal, picătură cu picătură, cât este încă în fază semilichidă, se toarnă în recipiente și se închide.

27

29

