



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01194**

(22) Data de depozit: **25/11/2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/03/2016** BOPI nr. 3/2016

(41) Data publicării cererii:  
**30/08/2012** BOPI nr. 8/2012

(73) Titular:

- INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF.DR. ION CHIRICUȚĂ" DIN CLUJ-NAPOCA, STR.REPUBLICII NR.34-36, CLUJ- NAPOCA, CJ, RO;
- UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" DIN CLUJ-NAPOCA, STR.EMIL ISAC NR.13, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:

- POSTESCU ION DAN, ALEEA BĂIȚA NR.2, SC.3, ET.4, AP.34, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- FILIP GABRIELA ADRIANA, STR.BĂRSEI NR.1, SC.2, BL.K, ET.3, AP.17, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- ACHIM MARCELA ANA, CALEA MĂNĂȘTUR NR.93, AP.46, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- MUREȘAN ADRIANA VIORICA, STR.TITU MAIORESCU NR.7, AP.2, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- TATOMIR CORINA, STR.GENERAL EREMIJA GRIGORESCU NR.34, BL.III, SC.A, ET.2, AP.7, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- CHERECHEȘ GABRIELA, STR.CIREȘILOR NR.80, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- DAICOVICIU DOINA FLORIANA, ALEEA MUSCEL NR.10, AP.4, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- PERDE- SCHREPLER MARIA, STR.RENE DESCARTES NR.14, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;

- SUCIU ȘOIMIȚA MIHAELA, STR.MESTECENILOR NR.1, AP.13, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- VIRAG PIROSKA, STR.TATRA NR.12, SC.1, BL.V.S, AP.10, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- CLICHICI SIMONA VALERIA, STR.GH.DIMA NR.27, BL.4 C, SC.1, AP.3, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- FISCHER-FODOR EVA, STR. CÂMPULUI NR.139 B, AP.2, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- ȘORIȚĂU OLGA, STR.SOMEȘUL RECE NR.1233 C, GILĂU, CJ, RO;
- MOLDOVAN REMUS, STR.GRIGORE ALEXANDRESCU NR.22, AP.37, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- BRIE IOANA, STR.PADIȘ NR.3, SC.1, ET.2, AP.7, CLUJ- NAPOCA, CJ, RO;
- BĂRBOS OTILIA, STR.GALAXIEI NR.15, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- DICU TIBERIU, STR. PLOPILOR NR.79, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(74) Mandatar:

**CABINET DE PROPRIETATE INDUSTRIALĂ CIUPAN CORNEL**, STR. MESTECENILOR NR. 6, BL. 9E, SC.1, AP. 2, CLUJ NAPOCA, JUDEȚUL CLUJ

(56) Documente din stadiul tehnicii:

**RO 89438; A FILIP,\*; S. CLICHICI, D. DAICOVICIU, M. ADRIANA, I. D. POSTESCU, M. PERDE-SCHREPLER, D. OLTEANU, "PHOTOCHEMOPREVENTION OF CUTANEOUS NEOPLASIA THROUGH NATURAL PRODUCTS", EXP. ONCOL., VOL. 31, 1, PP. 9-15, 2009; RO 106658 B1**

(54) **GEL FOTOCHEMOPROTECTOR ȘI PROCEDU DE PREPARARE A ACESTUIA**



1           Invenția se referă la o compoziție pentru un gel cu proprietăți de fotochemoprotecție,  
destinat aplicării topice pentru uz cosmetic, în vederea protejării pielii față de efectele nocive  
3 ale radiațiilor ultraviolete, și la un procedeu de preparare a acestuia.

          Invenția se referă la un produs farmaceutic sub formă de gel, cu proprietăți fotoche-  
5 moprotectoare, pentru pielea mixtă și grasă, utilizat pentru prevenția cancerelor epiteliale  
fotoinduse. Invenția de față combină un extract natural, obținut din semințe de struguri (cel  
7 mai cunoscut antioxidant), varietatea Burgund Mare, și ingrediente simple și ieftine, care asi-  
gură o bună pătrundere a extractului în piele (polimer carboxivinilic cu greutate moleculară  
9 mare, de exemplu, carbopol, trietanolamină, glicerină, *p*-hidroxibenzoat de metil). Compoziția  
farmaceutică a produsului prezentat în invenția de față își menține stabilitatea fizică și  
11 chimică o perioadă lungă de timp.

          Efectele gelului fotochemoprotector din invenția de față, la nivelul pielii, sunt multiple:  
13 reduce efectul radicalilor liberi generați de expunerea la radiații ultraviolete asupra compo-  
nentelor din piele (acizi nucleici, lipide, proteine), inhibă apariția de mutații în celulele nor-  
male și îmbunătățește repararea ADN-ului [T. Dicu, I. D. Postescu, V. Foriș, I. Brie, Eva  
15 Fischer-Fodor, M. Moldovan, C. Cosma, ***“The effect of a grape seed extract on  
radiation-induced DNA damage in human lymphocytes”***, Amer. Inst. Phys. Conf.  
17 **Proceed 2009, 1131: 181-187**], reface structura secundară a proteinelor modificate de  
stresul oxidativ [L. Sabău, G. Damian, D. Daicoviciu, A. Mureșan, I. D. Postescu, D. Mihu,  
19 C. Mihu, ***“In vivo study regarding antioxidant effect of a grape polyphenol extract  
using biochemical and FTIR methods”***, J. Optoel. Adv. Mater. (symp), 2010, 2(1): 44-  
21 49], are efect antiinflamator, antiproliferativ și asigură protecția celulelor normale împotriva  
apoptozei declanșate de expunerea la radiații ultraviolete [Filip A., Daicoviciu D., Clichici  
23 S., Mocan T., Mureșan A., Postescu I. D., ***“Photoprotective effects of two natural  
products on UVB-induced oxidative stress and apoptosis in SKH-1 mice skin”***, J of  
25 **Med Food**]. În plus, asigură o bună penetrare în piele și cedarea optimă a substanței active,  
27 reduce formarea și profunzimea ridurilor, calmează senzațiile de prurit.

          Carcinoamele cutanate reprezintă aproximativ 30% dintre cazurile noi de cancer  
29 diagnosticate, având o incidență în continuă creștere, în etiologia cărora radiațiile ultra-  
violete, în special cele de tip B, sunt incriminate în proporție de 90% [Yusuf N., Irby C.,  
31 Katiyar K. S., et al: ***“Photoprotective effects of green tea polyphenols. Photodermatol  
Photoimmunol Photomed”***, 2007, 23: 48-56]. Deși beneficiază de multiple posibilități tera-  
33 peutice, în ultimii ani există un interes crescând în ceea ce privește descoperirea de metode  
noi, mai bune, de prevenție, și aceasta deoarece metodele curente de prevenție sunt limitate  
35 și nu asigură o protecție eficientă. Chemoprevenția își propune de fapt să întrerupă semnale  
intracelulare care transmit stimuli aberanți, cu scopul de a împiedica astfel constituirea  
37 procesului carcinogenetic, și poate fi realizată prin administrarea sistemică sau aplicarea  
topică de compuși polifenolici din plante și fructe. Gelul fotochemoprotector din invenția de  
39 față este un produs cu efect preventiv, bazat pe manipularea celor mai fine reacții implicate  
în carcinogeneza fotoindusă și în dezechilibrul redox celular, în scopul potențării proceselor  
41 reparative fiziologice ale ADN-ului și în împiedicarea apariției neoplaziilor cutanate.

          O sursă potențială de compuși polifenolici sunt strugurii (în special cei roșii). În  
43 studiile noastre anterioare, am investigat un extract din semințe de struguri roșii (*Vitis vinifera*  
*L.*), soiul Burgund mare (BM), obținut în soluție hidroetanolică (1/1, v/v), la reflux. Acesta a  
45 fost selectat din 30 de produse obținute din cinci varietăți de struguri, folosind cele trei părți  
ale plantei (semințe, pielite și radis), atât la temperatura ambiantă (macerare), cât și la  
47 fierbere cu reflux. Acest extract a fost standardizat la 3,0 g EAG/l (echivalenți acid galic) [I.  
D. Postescu, C. Tatomir, G. Chereches, I. Brie, G. Damian, D. Petrișor, A. M. Hosu, N.

Pop, “*Spectroscopic characterisation of grape extracts with potential role in tumor growth inhibition*”, J. Optoel. Adv. Mater. 2007, 9: 564-567]. Criteriile de selectare pentru studiul efectelor biologice au fost: conținutul în polifenoli totali (PFT), activitatea antioxidantă (AO), toxicitatea celulară *in vitro* prin teste de viabilitate celulară, efecte antioxidante și antiapoptotice *in vivo*. Extractul BM menționat mai sus a avut cel mai înalt conținut în PFT, activitate antioxidantă (AO) ridicată [5] și citotoxicitatea cea mai scăzută la nivelul celulelor normale (fibroblaști umani, Hfl-1) [O. Soritau, I. D. Postescu, I. Brie, P. Virag, M. Perde-Schleper, C. Tatomir, M. Paul, “*Efecte citoprotectoare ale extractului de Vitis vinifera (BMR) în toxicitatea in vitro indusă cu doxorubicina, peroxid de hidrogen și iradiere*”, Radiother. Oncol. Med, 2007, XIII (1): 75-80, S. Suci, I. D. Postescu, A. Mureșan, P. Virag, D. Daicoviciu, E. Fischer-Fodor, “*In vitro and in vivo studies on the modulatory effects of a grape (Vitis vinifera) seed extract in normal and tumor cells*”, J Clin Biochem Nutr 2008, 43 (Suppl.1): 493-496].

Sunt cunoscute preparate de uz local de tip cremă și gel, pentru piele normală și uscată, cu proprietăți de emoliere (RU 2384322 “*Day gel cream for dry and normal skin*”). Agenții activi sunt multipli și constau în extracte obținute din caise și semințe de struguri, în germeni de grâu, jojoba, aloe vera și colagen. Gelul are ca efect îmbunătățirea microcirculației la nivelul pielii, moderarea proceselor de îmbătrânire, eliminarea efectului de uscăre a pielii, calmarea erupțiilor cutanate, normalizarea pH-ului pielii, reducerea ridurilor etc. Compoziția farmaceutică, conform invenției amintite, prezintă dezavantajul unei compoziții mai complexe, cu ingrediente multiple, care pot alergiza, și nu se poate aplica pe un tegument gras.

Un alt compus farmaceutic cunoscut, cu extract de semințe de struguri, este de tip gel oftalmic sau soluție oftalmică destinată utilizării în oftalmologie (KR 20100060673 “*Pharmaceutical composition in forms of ophthalmic solution or gel containing vitis vinifera pip extract*”). Preparatul conține extract de semințe de *Vitis Vinifera* și un antioxidant de tip acid ascorbic sau o sare a acestuia, sulfid acid de sodiu, pyrosulfid de potasiu și L-treonină. Compoziția farmaceutică, conform prezentei invenției, este destinată aplicării topice la nivelul mucoasei oculare, și are dezavantajul prezentării într-un vehicul cosmetic adaptat aplicării pe suprafețe mucoase și nerecomandat administrării pe suprafețe mari, expuse la soare (față, decolteu, dosul mâinilor etc.).

Sunt cunoscute capsule cu efect antioxidant (WO 0211744 (A1)), imunomodulator și de întârziere a procesului de îmbătrânire. Capsulele conțin extract din semințe de struguri, gypenoside, *Ganoderma Lucidum* și Vitamina C. Dezavantajul compusului prezentat mai sus constă în faptul că el se administrează sistemic și are efect minor asupra pielii expuse radiațiilor solare. Extractul de semințe de struguri din invenția de față, aplicat anterior expunerii la radiații ultraviolete, pe lângă faptul că absoarbe radiația ultravioletă prin interacțiuni la nivel molecular, previne apariția de mutații și, în consecință, dezvoltarea de cancere cutanate.

De asemenea, este cunoscut un compus farmaceutic destinat aplicării topice la nivelul pielii și părului, cu extract de semințe de struguri. Invenția US 2006147567, “*Methods of using grape seed extract to stimulate tyrosinase expression or melanin synthesis*”, prezintă o metodă de creștere a sintezei de melanină, de creștere a expresiei și activității tirozinazei în celulele pielii și părului, în vederea asigurării unei pigmentații naturale a părului gri sau încăruntit. Compoziția farmaceutică, conform invenției de mai sus, deși conține extract de semințe de struguri, prezintă dezavantajul că este destinată aplicării la nivelul pielii păroase, într-o formulă farmaceutică neadecvată aplicării în scop fotochemopreventiv pe pielea fără păr.

1 În plus, se cunoaște, din brevetul RO 89438, cu titlul "**Cremă hidratantă și**  
2 **procedeu de preparare**", un procedeu și o cremă hidratantă constituită din 0,1...10% în  
3 greutate proteină purificată, obținută din sânge animal de vită sau porc, 10...80% în greutate  
4 soluție apoasă sau extract apos de struguri, vin sau suc de mere în care în faza apoasă  
5 calculat la 1 g proteină se află  $10^{-1}$ ... $10^{-7}$  părți în greutate urme de elemente, săruri metalice,  
6 și 20...80% în greutate faza grasă uzuală în practica cosmetică, drept fază apoasă, conține  
7 apă distilată, apă minerală, apă medicinală sau extract apos de plante la temperatura de  
8 30...150°C, și se menține 10...90 min la această temperatură, apoi faza apoasă astfel  
9 obținută se amestecă la o temperatură de 65...90°C cu faza grasă, se omogenizează și se  
10 lasă să se răcească la temperatura camerei.

11 De asemenea, se cunoaște, din "**PHOTOCHEMOPREVENTION OF CUTANEOUS**  
12 **NEOPLASIA THROUGH NATURAL PRODUCTS**", A. Filip, \*, S. Clichici, D. Daicoviciu,  
13 M. Adriana, I. D. Postescu, M. Perde-Schrepler, D. Olteanu, Exp Oncol 2009, 31, 1, 9-15,  
14 posibilitatea prevenirii neoplaziei cutanate, în mod special prin protecția pielii expuse la  
15 radiații UV cu ajutorul produselor naturale, unele dintre produsele specificate fiind protociani-  
16 dinele și polifenolii din semințe de struguri.

17 Din brevetul RO 106658 B1 se cunoaște un gel hidrofil, cu acțiune antivirală, pe bază  
18 de extract apos de propolis, destinat aplicării pe piele și mucoase, în diverse afecțiuni de  
19 natură virală. Acesta este constituit din 70...80% extract apos de propolis, gelificat prin adăos  
20 de 1,5...2% polimeri de carboxivinil în vehicul hidroglicerinat, și adus la pH 6,5...7 cu trieta-  
21 nolamina. Gelul hidrofil astfel constituit este utilizat în tratamente locale ale infecției herpetice  
22 atât la nivelul pielii, cât și al mucoasei.

23 Problema pe care o rezolvă invenția de față este de a realiza un gel cu efect fotoche-  
24 moprotector, ce se absoarbe rapid în piele după aplicare, și nu lasă reziduu gras, hrănește  
25 pielea mixtă sau grasă fără a accentua seboreea și leziunile de acnee, fiind indicat prevenirii  
26 efectelor dăunătoare ale radiațiilor ultraviolete.

27 Soluția propusă constă într-un gel pe bază de extract fluid de sămburi de struguri și  
28 un procedeu de preparare a acestuia.

29 Astfel, într-un prim aspect, invenția se referă la un gel fotochemoprotector, destinat  
30 aplicării topice, în vederea protejării pielii față de efectele nocive ale radiațiilor ultraviolete,  
31 cu o absorbție rapidă în piele după aplicare, fără a lăsa reziduu gras, și pentru a menține o  
32 stare optimă de hidratare a pielii mixte sau grase, care conține un extract fluid de sămburi  
33 de struguri, standardizat, stabil, cu un conținut de  $66,77 \pm 5,6\%$  polifenoli,  $2,49 \pm 0,75$  g/L  
34 proantocianidine și  $4,85 \pm 0,19$  mg/l antociani și activitate antioxidantă, o cantitate cuprinsă  
35 în intervalul 2...12 părți, polimer carboxivinilic cu masă moleculară mare - o cantitate cuprinsă  
36 în intervalul 0,25...2 părți, trietanolamină - o cantitate cuprinsă în intervalul 0,5...4 părți,  
37 glicerină - o cantitate cuprinsă în intervalul 1...10 părți, *p*-hidroxibenzoat de metil - o cantitate  
38 cuprinsă în intervalul 0,03...0,1 părți, *p*-hidroxibenzoat de propil - o cantitate cuprinsă în inter-  
39 valul 0,01...0,05 părți, alcool etilic - o cantitate cuprinsă în intervalul 0,5...3 părți și apă până  
40 la 100 de părți, părțile fiind exprimate în unități de masă.

41 Într-un alt aspect, invenția se referă la un procedeu de preparare a unui gel fotoche-  
42 moprotector definit mai sus, în care peste un polimer carboxivinilic cu masă moleculară  
43 mare, dispersat într-un amestec format din 50 de părți de apă și glicerină, și menținut în  
44 repaus 2 h pentru hidratare, se adaugă treptat, sub agitare, trietanolamină dizolvată în  
45 20 părți de apă, iar peste acest amestec se adaugă un amestec format din esterii metilic și  
46 propilic ai acidului *p*-hidroxibenzoic, dizolvați în alcool, și un extract fluid de sămburi de  
47 struguri obținut din 1 parte în greutate semințe uscate și măcinate sub formă de pulbere fină,  
48 reluată cu 10 părți în volum soluție etanol - apă, 60% (v/v), care se refluxează apoi pe baie  
49 de apă timp de 30 min, se răcește la temperatura camerei și se filtrează, apoi se comple-  
tează la 100 de părți cu apă distilată și se omogenizează.

# RO 127720 B1

Într-un alt aspect, invenția se referă la un procedeu așa cum a fost redat mai sus, în care peste un polimer carboxivinilic cu masă moleculară mare, umectat cu un extract fluid de sămburi de struguri, obținut prin refluxare pe baie de apă timp de 30 min, răcire la temperatura camerei și filtrare, din 1 parte în greutate sămburi uscați și măcinați sub formă de pulbere fină, și 10 părți în volum soluție etanol - apă, 60% (v/v), se adaugă esterii acidului *p*-hidroxibenzoic dizolvați în alcool, împreună cu glicerina și 50 de părți de apă, amestecul obținut se lasă 2 h în repaus, pentru hidratare, după care se adaugă sub agitare trietanolamină dizolvată în 20 de părți de apă, se omogenizează și se completează la 100 de părți cu apă distilată.

Gelul conform invenției împiedică în plus rupturile colagenului, întărește pereții vaselor de sânge din piele, menține o circulație cutanată adecvată hrănirii optime și reparării pielii. Se poate aplica și ca gel cu efect fotoprotector pe pielea feței, decolteului și suprafețelor fotoexpușe ale mâinilor, deoarece permite o bună penetrare a substanței active, și o cedare optimă a acesteia structurilor pielii.

În plus, are avantajul că prezintă în compoziție un singur extract natural, obținut dintr-o varietate de struguri autohtonă (Burgund Mare) și ingrediente ieftine, accesibile. Procedeu de obținere a extractului este inovativ, pentru că oferă un randament mai bun în polifenoli la un consum mai redus de solvent, fapt care permite o mai bună înglobare a produsului activ în formulările cosmetice.

Procedeu de obținere a extractului din semințe de struguri roșii (*Vitis vinifera L.*), varietatea Burgund Mare, este următorul: 1 parte în greutate semințe, uscate și măcinate sub formă de pulbere fină, s-au reluat cu 10 părți în volum soluție etanol - apă, 60% (v/v), și amestecul s-a refluxat pe baie de apă, timp de 30 min. După răcire (la temperatura camerei) și îndepărtarea prin filtrare a fracțiunii solide, filtratul a fost analizat pentru evaluarea conținutului în polifenoli totali (PFT) (în vederea standardizării), proantocianidine, antiociani, și a activității antioxidante (AO). Randamentul la extracție, în polifenoli totali, a fost cuprins între 9,2 și 9,8 gEAG/L. Faza lichidă s-a evaporat la sec, cu un evaporator rotativ, la presiune redusă. Randamentul final la extracție a fost de 11,2±0,19%, dintre care polifenolii reprezintă 66,77±5,6%. După standardizare s-au obținut următoarele:

- conținutul în polifenoli totali (metoda Folin-Ciocalteu) [L. V. Singleton, L. Orthofer, R. M. Lamuela-Raventos, "*Analysis of total polyphenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent; In Methods in enzymology, oxidants and antioxidants*", part A, Lester Packer (ed) 299, 1999, Academic Press, San Diego, pp 152-178]: 9 g EAG/L;

- conținutul în proantocianidine (metoda Le Breton, substanța de referință leucocianidina) [P. Lebreton, M. Jay, B. Voirin, "*Sur l'analyse qualitative et quantitative de flavonoïdes*", Chim. Anal. Fr. 1967, 49: 375-383]: 2,49 g±0,75g/L;

- conținutul în antociani (metoda pH-ului diferențiat) [GMM Giusti, R. E. Wrolstad, *Antocyanins. Characterisation and measurement with UV-visible spectroscopy*, In: *Current protocols in food analytical chemistry*, R. E. Wrolstad ed., J. Wiley, New York, 2001, F1.2.1-F1.2.13]: 4,85±0,19 mg/l;

- activitatea antioxidantă: metoda cu 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate (ABTS) [Re R., Pellegrini N., Protegente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C., "*Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay*", Free Rad. Biol. Med 1999; 26: 1231-1237]: 52,89 eq. mM Trolox.

Gelul fotochemoprotector, conform invenției, conține extract fluid de sămburi de struguri o cantitate cuprinsă în intervalul 2...12 părți, polimer carboxivinilic cu greutate moleculară mare, de exemplu, Carbopol 940 - o cantitate cuprinsă în intervalul 0,25...2 părți, trietanolamină - o cantitate cuprinsă în intervalul 0,5... 4 părți, glicerină - o cantitate cuprinsă

# RO 127720 B1

1 în intervalul 1...10 părți, *p*-hidroxibenzoat de metil - o cantitate cuprinsă în intervalul  
0,03...0,1 părți, *p*-hidroxibenzoat de propil - o cantitate cuprinsă în intervalul 0,01...0,05 părți,  
3 alcool etilic - o cantitate cuprinsă în intervalul 0,5...3 părți și apă până la 100 părți, părțile fiind  
exprimate în unități de masă.

5 Gelul fotochemoprotector este un hidrogel în care agentul gelifiant este polimerul  
7 carboxivinilic cu greutate moleculară mare, de exemplu, Carbopol 940, care, din punct de  
vedere chimic, este acid poli-acrilic. Gelifierea dispersiei apoase a acestui compus macromo-  
9 lecular are loc doar la neutralizare cu o substanță bazică, în acest caz trietanolamina. Esterii  
acidului *p*-hidroxibenzoic au acțiune bacteriostatică, de stopare a dezvoltării microorganismelor,  
cu rolul de conservanți antimicrobieni.

11 Procedeele de obținere a gelului conform invenției constau în următoarele faze:

## Metoda 1

13 a) Polimerul carboxivinilic se dispersează în amestecul format din 50 de părți de apă  
și glicerină;

15 b) se lasă 2 h în repaus, pentru hidratare;

17 c) trietanolamina se dizolvă în 20 părți de apă din cantitatea de apă, și această soluție  
se adaugă treptat, sub agitare continuă, peste dispersia de la punctul b);

19 d) esterii metilic și propilic ai acidului *p*-hidroxibenzoic, dizolvați în alcool, se adaugă  
peste extractul fluid de sămburi de struguri;

21 e) amestecul de la punctul d) se adaugă peste gelul de la punctul c) și se  
omogenizează;

f) se completează la 100 de părți cu apă distilată și se omogenizează.

## Metoda 2

23 a) Polimerul carboxivinilic se umectează cu extractul fluid de extract de sămburi de  
25 struguri;

27 b) esterii acidului *p*-hidroxibenzoic se dizolvă în alcool, împreună cu glicerina, se  
adaugă peste 50 de părți de apă;

29 c) soluția de la punctul c) se adaugă peste polimerul carboxivinilic umectat, și  
amestecul se lasă 2 h în repaus, pentru hidratare;

31 d) trietanolamina dizolvată în 20 de părți de apă se adaugă peste dispersia de la  
punctul c) și se omogenizează;

e) se completează la 100 de părți cu apă distilată și se omogenizează.

33 Prin aplicarea invenției, rezultă următoarele avantaje:

35 - gelul fotochemoprotector asigură protecția pielii față de acțiunea dăunătoare a  
radiațiilor ultraviolete, deoarece reduce efectul radicalilor liberi asupra componentelor din  
37 piele, îmbunătățește repararea ADN-ului, reface structura secundară a proteinelor modificate  
oxidativ, are efect antiinflamator și antiproliferativ;

39 - menține integritatea barierei cutanate, asigură hidratarea pielii mixte și grase, și  
reduce pruritul cutanat;

41 - gelul este stabil și prezintă proprietăți cosmetice foarte bune, conține conservanți  
cu efect bacteriostatic, ce împiedică dezvoltarea microorganismelor;

43 - este o formulă simplă, cu un singur ingredient activ, ce reduce la minimum posibili-  
tatea alergizării de contact.

45 Se prezintă în continuare un exemplu de realizare a acestui gel fotochemoprotector.  
Pentru obținerea unei cantități de 100 g, conform invenției, sunt necesare următoarele  
47 materii prime: 2...12 g extract fluid de sămburi de struguri, 0,25...2 g polimer carboxivinilic  
cu greutate moleculară mare, 0,5...4 g trietanolamină, 1...10 g glicerină, 0,03...0,1 g *p*-  
49 hidroxibenzoat de metil, 0,01...0,05 g *p*-hidroxibenzoat de propil, 0,5...3 g alcool etilic și apă  
până la 100 g.

# RO 127720 B1

Procedeeul de obținere a unei cantități de 100 g gel fotochemoprotector, conform invenției, constă în următoarele faze:	1
<b>Metoda 1</b>	3
a) Polimerul carboxivinilic cu greutate moleculară mare se dispersează în amestecul format din 50 g apă și glicerină;	5
b) se lasă 2 h în repaus, pentru hidratare;	
c) trietanolamina se dizolvă în 20 g apă, și această soluție se adaugă treptat, sub agitare continuă, peste dispersia de la punctul b);	7
d) esterii metilic și propilic ai acidului <i>p</i> -hidroxibenzoic, dizolvați în alcool, se adaugă peste extractul fluid de sămburi de struguri;	9
e) amestecul de la punctul d) se adaugă peste gelul de la punctul c) și se omogenizează;	11
f) se completează la 100 g cu apă distilată și se omogenizează.	13
<b>Metoda 2</b>	
a) Polimerul carboxivinilic cu greutate moleculară mare se umectează cu extractul fluid de sămburi de struguri;	15
b) esterii acidului <i>p</i> -hidroxibenzoic se dizolvă în alcool și se adaugă peste amestecul format din 50g din cantitatea de apă și glicerină;	17
c) soluția de la punctul b) se adaugă peste polimerul carboxivinilic umectat, și amestecul se lasă 2 h în repaus, pentru hidratare;	19
d) trietanolamina dizolvată în 20 g apă se adaugă peste dispersia de la punctul c) și se omogenizează;	21
e) se completează la 100 g cu apă distilată și se omogenizează.	23
S-au efectuat cercetări experimentale privind toleranța gelului fotochemoprotector cu extract de sămburi de struguri. A fost aplicat în patch-teste la subiecți voluntari sănătoși, rezultatele obținute fiind foarte bune, fără a apărea reacții locale și la distanță de intoleranță.	25
Tratamentul cu gel fotochemoprotector se aplică pe zonele de piele expuse la soare, înainte cu 30 min de expunere. Se reaplică în funcție de durata și intensitatea expunerii la radiații ultraviolete. Administrarea se poate face timp îndelungat, fără a se înregistra fenomene secundare sau de intoleranță.	27
În urma cercetărilor efectuate, s-au constatat următoarele avantaje:	31
- asigură o protecție eficientă, prin mecanisme multiple, împotriva efectelor nedorite ale radiațiilor ultraviolete și, în primul rând, împotriva efectelor carcinogenetice ale acestora;	33
- vehiculul asigură o pătrundere mai rapidă și o cedare crescută a substanței active în piele;	35
- este destinat tenului gras sau mixt, deoarece împiedică formarea comedoanelor sau agravarea leziunilor de acnee;	37
- datorită consistenței, este ușor de aplicat, are capacitate bună de etalare, nu pătează și nu lasă reziduu gras pe piele;	39
- calmează senzațiile neplăcute de prurit;	
- tratamentul a fost bine tolerat, nu a produs uscăciune sau alergizare cutanată;	41
- menține o textură bună a pielii, diminuând formarea ridurilor.	

## Revendicări

1

3

1. Gel fotochemoprotector, destinat aplicării topice, în vederea protejării pielii față de efectele nocive ale radiațiilor ultraviolete, cu o absorbție rapidă în piele după aplicare, fără a lăsa reziduu gras, și pentru a menține o stare optimă de hidratare a pielii mixte sau grase, **caracterizat prin aceea că** acesta conține un extract fluid de sâmburi de struguri, standardizat, stabil, cu un conținut de  $66,77 \pm 5,6\%$  polifenoli,  $2,49 \text{ g} \pm 0,75 \text{ g/L}$  proantocianidine și  $4,85 \pm 0,19 \text{ mg/l}$  antociani, și activitate antioxidantă, o cantitate cuprinsă în intervalul 2...12 părți, polimer carboxivinilic cu masă moleculară mare - o cantitate cuprinsă în intervalul 0,25...2 părți, trietanolamină - o cantitate cuprinsă în intervalul 0,5...4 părți, glicerină - o cantitate cuprinsă în intervalul 1...10 părți, *p*-hidroxibenzoat de metil - o cantitate cuprinsă în intervalul 0,03...0,1 părți, *p*-hidroxibenzoat de propil - o cantitate cuprinsă în intervalul 0,01...0,05 părți, alcool etilic - o cantitate cuprinsă în intervalul 0,5...3 părți și apă până la 100 de părți, părțile fiind exprimate în unități de masă.

15

2. Procedeu de preparare a unui gel fotochemoprotector definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** peste un polimer carboxivinilic cu masă moleculară mare, dispersat într-un amestec format din 50 de părți de apă și glicerină, și menținut în repaus 2 h, pentru hidratare, se adaugă treptat, sub agitare, trietanolamină dizolvată în 20 părți de apă, iar peste acest amestec se adaugă un amestec format din esterii metilic și propilic ai acidului *p*-hidroxibenzoic, dizolvați în alcool, și un extract fluid de sâmburi de struguri obținut din 1 parte în greutate semințe uscate și măcinate sub formă de pulbere fină, reluată cu 10 părți în volum soluție etanol - apă, 60% (v/v), care se refluxează apoi pe baie de apă timp de 30 min, se răcește la temperatura camerei și se filtrează, apoi se completează la 100 de părți cu apă distilată și se omogenizează.

25

3. Procedeu conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** peste un polimer carboxivinilic cu masă moleculară mare, umectat cu un extract fluid de sâmburi de struguri, obținut prin refluxare pe baie de apă, timp de 30 min, răcire la temperatura camerei și filtrare, din 1 parte în greutate sâmburi uscați și măcinați sub formă de pulbere fină, și 10 părți în volum soluție etanol - apă, 60% (v/v), se adaugă esterii acidului *p*-hidroxibenzoic dizolvați în alcool, împreună cu glicerina și 50 de părți de apă, amestecul obținut se lasă 2 h în repaus, pentru hidratare, după care se adaugă sub agitare trietanolamină dizolvată în 20 de părți de apă, se omogenizează și se completează la 100 de părți cu apă distilată.

31

