



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 01274**

(22) Data de depozit: **29.11.2011**

(41) Data publicării cererii:
30.08.2013 BOPI nr. **8/2013**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN
BUCUREȘTI, STR.DIONISIE LUPU NR.37,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **ANDRIEȘ ADRIAN, BD. ION MIHALACHE
NR.111, BL. 12A, SC. B, AP. 61, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **NIȚĂ SULTANA, STR.BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **RĂDULESCU FLAVIAN ȘTEFAN,
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **LUPULEASA DUMITRU,
STR. GENERAL CULCER ION NR.28A,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **MIRON DALIA SIMONA,
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **COLCERU SVETLANA MIHUL,
STR. RÂMNICU SĂRAT NR.29, BL. 11A1,
AP. 42, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **FORME FARMACEUTICE, SEMISOLIDE, DESTINATE
ADMINISTRĂRII LOCALE, CONȚINÂND ASOCIERI DE
EXTRACTE ATOMIZATE DE CYNARA SCOLYMUS,
ROSMARINUS OFFICINALIS SP. ȘI HISSOPUS OFFICINALIS
SP.**

(57) Rezumat:

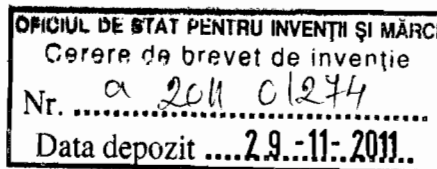
Invenția se referă la un produs farmaceutic, destinat administrării locale, conținând în procente masice: 0,01...10% asociere de extracte atomizate de *Cynara scolymus*, *Rosmarinus officinalis* și *Hissopus officinalis*, într-un raport 40:30:30; 0,5...4% un formator de rețea

de tip poliacrilat, 1...10% un promotor de absorbție lipofil, respectiv, polipropilenglicol, trietanolamină, 2...20% etanol și apă până la 100%

Revendicări: 1

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).





**Forme farmaceutice semisolide destinate administrării locale,
conținând asocieri de extracte atomizate de *Cynara scolymus*, *Rosmarinus
officinalis* sp. și *Hissopus officinalis* sp.**

Invenția se referă la forme farmaceutice semisolide destinate administrării locale pe piele și mucoase, cu un conținut între 0.1 și 5 % asocieri de extracte atomizate de *Cynara scolymus*, *Rosmarinus officinalis* sp. și *Hissopus officinalis* sp..

Cerererile de brevet de invenție A/011256; 2010 și A/011257; 2010 [Andrieș AA și col] descriu forme farmaceutice semisolide, respectiv solide, conținând extracte atomizate de produse vegetale. Principiile active conținute principii active determină procese de inhibare a acțiunii metaloproteinazelor, generând după administrarea in-vivo un puternic efect antioxidant. Acesta este corelat cu efecte de combatere a semnelor îmbătrânirii tisulare.

Invenția ce face obiectul acestui dosar adaugă complexului de principii active conținutul extractului atomizat de *Cynara scolymus*, în cadrul unor forme farmaceutice semisolide. Considerând avantajul formelor farmaceutice semisolide hidrofile, precum și variabilitatea caracteristicilor fizico-chimice și prospectiv, a parametrilor biofarmaceutici pentru structurile moleculare care constituie amestecul complex - componente active ale extractelor, s-a urmărit dezvoltarea unor geluri de tip emulsie. Aceste vehicule bifazice prezintă potențialul de a asigura stabilitatea și biodisponibilitatea optimă a ingredientelor active. S-a optat pentru o cantitate minimă de alcool etilic și polioli inferior, propilenglicolul. Acest amestec de cosolvenți a fost utilizat pentru dispersarea cantității de complex. Promotorul de absorbție a fost reprezentat fie de izopropil-miristat, fie de combinații ale acestuia cu lanolina și alcoolul oleic, ambele generând forme farmaceutice semisolide de tip emulsie.



Compoziția asocierii de pulberi atomizate (*Cynara scolymus* : *Rosmarinus officinalis* : *Hyssopus officinalis*, 40 : 30 : 30 %), utilizate în prepararea formelor farmaceutice semisolide, a fost următoarea:

Parametru	Concentrație
Acizi polifenolcarboxilici, % (g/g)	
-exprimat în acid rozmarinic	4.08
-exprimat în acid cafeic	3.18
-exprimat în acid clorogenic	3.98
Flavone, % (g/g)	
-exprimat în rutin	4.56
Acid rozmarinic, mg/100g	2078.33
Cinarina, mg/100g	89.39
Acid clorogenic, mg/100g	246.40
Acid cafeic, mg/100g	68.34
Luteolin 7-glicozida, mg/100g	800.77
Apigenin 7-glicozida, mg/100g	50.53
Rutin, mg/100g	305.08
Micro și macroelemente, mg/100g	
-mangan	2.07
-zinc	1.83
-magneziu	807.50



Florian Popa

Compoziția generală a formulărilor de tip gel-emulsie este redată în continuare:

Component	Cantitate (g/100g)
Asociere de pulberi atomizate (<i>Cynara scolymus</i> : <i>Rosmarinus officinalis</i> : <i>Hyssopus officinalis</i> , 40:30:30%)	0.01 - 10.0
Agent macromolecular poliacrilic	0.5 - 4.0
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	1.0 - 10.0
Promotor de absorbție lipofil de tip izopropil-miristat sau combinați ale acestuia cu acizi grași și alte componente lipidice biocompatibile	1.0 - 10.0
Etanol absolut	5.0 - 20.0
Apa purificată	ad 100.0

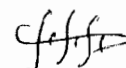
Modul de preparare

Formatorul de rețea de tip poliacrilat (de exemplu carbomer 934, 940) este hidratat, timp de 24 de ore, în 75% din cantitatea de apă prevăzută în formulă. Pentru acest sistem poliacrilic, structurarea gelului s-a realizat prin neutralizare cu trietanol-amina.

Gelurile rezultate sunt neutralizate, prin adăugare agentului de neutralizare.

Asocierea de pulberi atomizate se dizolvă sau se dispersează în amestecul de propilenglicol și etanol, în care a fost dispersat anterior promotorul de absorbție lipofil.

Gelul neutralizat și sistemul micelar conținând componentele pulberilor din asociere se reunesc și se omogenizează prin agitare lentă.




Exemplul 1

Component	Cantitate (g/100g)
Asociere de pulberi atomizate (<i>Cynara scolymus</i> : <i>Rosmarinus officinalis</i> : <i>Hyssopus officinalis</i> , 40:30:30%)	0.5
Carbomer 940	0.5
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Izopropil-miristat	5
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100

Exemplul 2

Component	Cantitate (g/100g)
Asociere de pulberi atomizate (<i>Cynara scolymus</i> : <i>Rosmarinus officinalis</i> : <i>Hyssopus officinalis</i> , 40:30:30%)	0.5
Carbomer 940	0.5
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Amestec izopropil-miristat, lanolină și acid oleic	5
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100

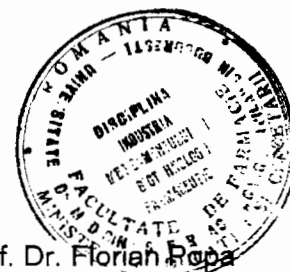


Exemplul 3

Component	Cantitate (g/100g)
Asociere de pulberi atomizate (<i>Cynara scolymus</i> : <i>Rosmarinus officinalis</i> : <i>Hyssopus officinalis</i> , 40:30:30%)	1
Carbomer 940	0.5
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Izopropil-miristat	5
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100

Exemplul 4

Component	Cantitate (g/100g)
Asociere de pulberi atomizate (<i>Cynara scolymus</i> : <i>Rosmarinus officinalis</i> : <i>Hyssopus officinalis</i> , 40:30:30%)	1
Carbomer 940	0.5
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Amestec izopropil-miristat, lanolină și acid oleic	5
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100



Florian Popa

Exemplul 5

Component	Cantitate (g/100g)
Asociere de pulberi atomizate (<i>Cynara scolymus</i> : <i>Rosmarinus officinalis</i> : <i>Hyssopus officinalis</i> , 40:30:30%)	0.5
Carbomer 940	1
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Izopropil-miristat	5
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100

Exemplul 6

Component	Cantitate (g/100g)
Asociere de pulberi atomizate (<i>Cynara scolymus</i> : <i>Rosmarinus officinalis</i> : <i>Hyssopus officinalis</i> , 40:30:30%)	0.5
Carbomer 940	1
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Amestec izopropil-miristat, lanolină și acid oleic	5
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100



Florin Popa

Exemplul 7

Component	Cantitate (g/100g)
Asociere de pulberi atomizate (<i>Cynara scolymus</i> : <i>Rosmarinus officinalis</i> : <i>Hyssopus officinalis</i> , 40:30:30%)	1
Carbomer 940	1
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Izopropil-miristat	5
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100

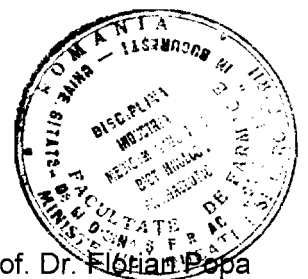
Exemplul 8

Component	Cantitate (g/100g)
Asociere de pulberi atomizate (<i>Cynara scolymus</i> : <i>Rosmarinus officinalis</i> : <i>Hyssopus officinalis</i> , 40:30:30%)	1
Carbomer 940	1
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Amestec izopropil-miristat, lanolină și acid oleic	5
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100



Revendicări

1. Formă farmaceutică semisolidă destinată administrării locale pe piele și mucoase, caracterizată prin aceea că include între 0.1 și 5 % o asociere de extracte atomizate de *Cynara scolymus*, *Rosmarinus officinalis* sp. și *Hissopus officinalis* sp..



Florian Popa