



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00448**

(22) Data de depozit: **18.06.2012**

(41) Data publicării cererii:
30.12.2013 BOPI nr. **12/2013**

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" DIN
CLUJ-NAPOCA, STR.EMIL ISAC NR.13,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:
• CRIȘAN MARIA, STR.TRASCĂULUI NR.4,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;

• DREVE SIMINA-VIRGINIA, STR. FAGULUI
NR. 74, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• MOS ELENA, STR. EUGEN IONESCO
NR. 11, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• CRIȘAN DIANA, STR. TRASCĂULUI
NR. 7, AP. 42, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• OLENIC LILIANA, STR.FĂNTÂNELE NR.7,
BL.A, SC.2, AP.42, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) **CREMĂ BIOCOMPATIBILĂ MULTIFUNCȚIONALĂ CU
CONȚINUT DE [2-AMINO-2-DEOXI-(1-4)- β -D-
GLUCOPIRANOZĂ]**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o cremă utilizată în dermatologie, cu proprietăți protectoare, emoliente, antiinflamatorii, citostimulatoare. Crema conform invenției este constituită din substanță activă, respectiv, 35 g soluție [2-amino-2-deoxi-(1-4)- β -D-glucopiranoză] 3% și

ingrediente alcool cetilic, lauril sulfat de sodiu, parafină lichidă, vaselină, acid ascorbic, apă până la 100 g.

Revendicări: 1
Figuri: 2



CREMA BIOCOMPATIBILA MULTIFUNCTIONALA CU CONTINUT DE [2-amino-2-deoxi-(1-4)- β -D-glucopiranoza]

Invenția se referă la o cremă multifunctionala, biocompatibla, de tip ulei în apă, cu continut de [2-amino-2-deoxi-(1-4)- β -d-glucopiranoza], avand proprietati emoliente, citoprotectoare, citostimulatoare si antibacteriene. Crema este destinată aplicării topice pentru uz dermatologic, profilactic, terapeutic si cosmetic.

In literatura stiintifica de specialitate sunt prezentate cercetari avand ca subiect utilizarea [2-amino-2-deoxi-(1-4)- β -d-glucopiranoza] in produse farmaceutice si cosmetice ^{1,2}. Sunt cunoscute preparate topice cu continut de [2-amino-2-deoxi-(1-4)- β -d-glucopiranoza], destinate îngrijirii medicale si cosmetice ale pielii. Tratamentul pielii vizează în primul rând utilizarea de preparate topice cu rol emolient care pot conține substanțe active cu functii multiple: mentin si amplifica hidratarea cutanata, protejeaza bariera naturala hidrolipidica cutanata, acționează ca modulatori ai epidermopoezei si a keratinogenezei, permeabilizeaza stratul de keratina si faciliteaza penetrarea unor substante active emoliente³ la nivel dermic cu efect antiinflamator si citostimulativ direct.

Cremele cu continut de [2-amino-2-deoxi-(1-4)- β -d-glucopiranoza] actioneaza si ca produsi cu efect antibacterian, sau ca produse de curatare/emoliere a pielii intr-o serie de afecțiuni importante si frecvente (dermatita atopică, psoriazisul, ihtioza, eczema cronica). Pe plan international au aparut recent cateva produse de acest tip, ca de exemplu crema „Biological chitosan activin antibacterial bath cream”⁴, crema ”Chitosan Day\\$/ Full Series”⁵ sau crema “Pevonia Botanica”⁶ care se importa si se comercializeaza si in Romania. Sunt disponibile o serie de forme farmaceutice destinate administrării topice în vederea tratării pielii uscate: unguente, emulsii de tip ulei în apă și emulsii de tip apă în ulei.

Unguentele prezintă o serie de **dezavantaje** printre care filmul foarte gras care rămâne pe piele după aplicare, se aplică și se îndepărtează dificil, pătează obiectele de îmbrăcăminte și nu pot fi recomandate în cazul dermatozelor umede. Emulsiile sau cremele de tip apă în ulei au **dezavantajul** că sunt formulate în majoritatea cazurilor pe bază de lanolină care este sensibilizantă, putând produce alergii la multi pacienți, motiv pentru care nu sunt indicate in dermatita atopica sau xeroza cutanata. Dezavantajele cremelor recent aparute prezentate mai sus sunt:

- complexitatea formularilor lor, fiecare dintre ele fiind specific destinata unor activitati biofarmaceutice cu arie restransa, ceea ce determina prețuri de cost ridicate;
- au un procent mare de fază grasă, care impiedica absorbtia rapida a principiilor active si lasa reziduu gras pe piele.

Problema tehnica pe care o rezolvă invenția de față consta in realizarea unei creme multifunctionale, formulată ca emulsie de tip ulei în apă, care se absoarbe rapid în piele după aplicare, hidrateaza pielea in profunzime respectiv la nivelul dermului profund, este emolienta si actioneaza in acelasi timp si ca agent de spalare, nu lasă reziduu gras, având ingrediente ieftine și un procedeu de obținere simplu și eficient. Crema multifunctionala, conform invenției, conține alcool cetilic 6,25%, lauril sulfat de sodiu 0,75%, parafina lichida 4,50%, vaselina 11,50%, solutie [2-amino-2-deoxi-(1-4)- β -D-glucopiranoza] 3% in solutie apoasa 1% acid ascorbic, solutie Fenosept 1,5g solutie 2‰, apa distilata ad 100 g, părțile fiind exprimate în greutate.

Invenția prezintă următoarele **avantaje**:

- crema emolientă combină trei tipuri de emolienți care restabilesc hidratarea pielii și au proprietatea de a reface bariera cutanată prin două mecanisme: în primul rând filmul discret uleios dispus pe piele împiedică evaporarea apei avand un efect umectant, mentinand o pelicula de hidratare la nivelul stratului cornos, protejand astfel factorul natural de hidratare prezent in corneocite, iar în al doilea rând emolienții din formula cremei penetrează stratul cornos conjunct si la limita cu stratul granulos refac bariera naturala lipidica de protectie înlocuind lipidele deficitare. Refacerea barierei cutanate hidrolipidice implica numeroase aspecte cu rol important pentru functiile fiziologice ale tegumentului: diminuarea rugozității pielii ceea ce induce un aspect neted placut fin la palpare, refacerea hidratării pielii care confera elasticitate si luminozitate, dispariția scuamelor prin reglarea epidermopoiezei, reducerea pruritului și a inflamației pielii, cresterea rezistentei la factorii de agresiune interna sau externa;
- crema protejeaza pielea impotriva factorilor de mediu și previne penetrarea în piele a alergenilor și iritanților;
- crema este stabilă și prezintă proprietăți cosmetice foarte bune;
- emolienții din cremă prezintă un efect antiinflamator și indirect un efect de reducere a pruritului care este asociat pielii uscate, cu indicatii speciale in dermatita atopica si xeroza cutanata a varstnicilor;

M

- crema are un efect emolient si antiinflamator, fiind utilizata ca si terapie de intretinere in dermatita atopica, psoriazis;
- crema contine un minim de ingrediente, are o formulare simplă care reduce la minim posibilitatea aparitiei alergiilor de contact, in conditiile in care asistam la o crestere importanta a patologiei cutanate alergogene;
- nu contine parfumuri si substante colorante astfel ca poate fi indicata persoanelor cu piele sensibila inclusiv pe zonele fotoexpuse (fotodermatoze);
- are o eficiență cel puțin comparabilă cu a produselor similare de import disponibile în prezent pentru tratamentul pielii uscate;
- crema propusă poate servi ca bază pentru încorporarea unei game variate de substanțe medicamentoase pentru tratamentul bolilor dermatologice, dar si cu efect antiaging: contine vitamina C⁷ in forma stabila care conform datelor din literatura are efect antioxidant, fotoprotector si stimuleaza sinteza de colagen. Spre deosebire de OTC (produse eliberate fara prescriptie medicala), crema are indicatii medicale bine stabilite (xeroza cutanata, psoriazis, dermatita atopica, sclerodermie, reactii cutanate postiradiere etc.) dar si cosmetice de hidratare si antirid;
- crema propusă se poate utiliza inclusiv ca agent de spălare a pielii uscate (psoriazis, eczeme) reducând semnificativ disconfortul creat pe piele după utilizarea produselor de spălare obișnuite; reface filmul hidrolipidic si confera un aspect placut, neted, persistent in timp;

Se dă, în continuare, un exemplu de realizare a inventiei:

Compozitia cremei conform inventiei este urmatoarea:

-alcool cetilic.....	6,25g,
-lauril sulfat Na	0,75g
-parafina lichida.....	4,50g
-vaselina	11,50g
-solutie fenosept 2‰	1,5g
-solutie [2-amino-2-deoxi-(1-4)- β-D-glucopiranoza] 3% in solutie apoasa 1% acid ascorbic.....	35g
-apa distilata	ad. 100g

Alcoolul cetilic, lauril sulfatul de sodiu de sodiu, parafina lichida, vaselina si fenoseptul sunt substante farmaceutice.

[2-amino-2-deoxi-(1-4)- β -D-glucopiranoza] face parte din clasa glucosaminelor (componente importante ale matricei extracelulare), care sunt amino-zaharuri naturale cu rol foarte important de precursori in sintezele biochimice a proteinelor si lipidelor glicozilate. In prezent exista preocupari de utilizare a [2-amino-2-deoxi-(1-4)- β -D-glucopiranozei] si a derivatilor acestuia ca aditivi sau adjuvanti in medicina inovativa si ca biomaterial deoarece este antimicrobian si biocompatibil cu organismul uman⁸. Printre caracteristicile care dau valente multiple compusului [2-amino-2-deoxi-(1-4)- β -D-glucopiranoza] mentionam capacitatea de a capta metale grele, responsabile pentru alergiile de contact. In acelasi timp este un agent de hidratare foarte eficient, avand dublu avantaj: hidrateaza si mentine hidratarea intrucat formeaza la suprafata pielii un film protector si tensor. Acesta este capabil de a fixa si alte principii active benefice pielii, favorizandu-le efectele prin mentinerea unui contact intim si continuu cu pielea^{9,10}.

Se da in continuare un exemplu de realizare a inventiei:

Componentele mentionate se dizolva pe baia de apa la o temperatura cuprinsa intre 60-70⁰C. Dupa dizolvare completa se iau de pe baie si se incorporeaza apa si solutia de chitosan prin picurare si triturare continua pana la omogenizarea si incorporarea completa a componentelor apoase.

S-au efectuat cercetări experimentale privind caracterizarea și stabilitatea cremei multifunctionale conform inventiei si s-a apreciat efectul emolient, intens hidratant si de lunga durata precum si efectul de stimulare a sintezei de colagen. Studiul clinic s-a efectuat cu ajutorul ultrasonografiei de inalta frecventa 20 MHz - Dermascan in cadrul Clinicii Dermatologie Cluj-Napoca. Histogramele demonstreaza cresterea grosimii dermului dupa aplicare topica a cremei emoliente, datorita cresterii pixelilor de ecogenitatejoasa ceea ce demonstreaza capacitatea hidratanta a preparatului: Fig1 - histograma inainte de tratament; Fig.2 - histograma dupa tratament topic.

De asemenea histogramele au evidentiat o crestere discreta a numarului de pixeli cu ecogenitate medie care cuantifica neosinteza de fibre de colagen.

Crema multifunctionala, conform inventiei, se obtine printr-un procedeu simplu, accesibil si rapid, nu are substante colorante si parfumuri, este stabila, are un aspect placut, este bine tolerata,

asigura o hidratare rapida, eficienta si profunda a dermului, este un excelent agent de spalare, se aplica usor pe fata si corp, are o buna tolerabilitate, este o baza de incorporare a substantelor farmaceutice, are indicatii medicale si cosmetice precise. Efectul intens hidratant este asigurat de actiunea sinergica a trei substante farmaceutice care asociate permit hidratarea intensa a produsului.

BIBLIOGRAFIE

1. Majeti N V Ravi Kumar - *Reactive and Functional Polymers* (2000) **46**, 1, Elsevier, pp. 1-27.
2. R. Jayakumar, M. Prabakaran, S.V. Nair, S. Tokura, H. Tamura **and** N. Selvamurugan - *Progress in Materials Science* (2010) **55**, 7, pp. 675-709.
3. L.V. Allen, R. Berardi, E.M. DeSimone & all – *Handbook of Nonprescription Books* (2000) Ed. American Pharmaceutical Association, Washington, pp. 665 – 680.
4. C. Wang - *International*: A61K 8/899; A61Q 19/10. (2010) (Source: SIPO_EN).
5. www.TradeKorea.com.
6. www.ShopWiki.com.
7. P. Weber, A. Bendich, W. Schalch - *Int J Vitan Nutr Res* (1966) **66**, pp.19-30.
8. Yu Chi Wang, Chia-Chi Ho - *The FASEB Journal* (2004) **18**, pp. 525-527.
9. Simina Dreve - CHITOSANUL – PROPRIETATI SI APLICATII IN MEDICINA INOVATIVA, Editura „Casa Cărții de Știință” Cluj-Napoca (2009) ISBN 978-973-133-553-7.
10. Maria Crisan – HISTOLOGIA ORGANULUI CUTANAT, Editura „Casa Cartii de Stiinta” Cluj-Napoca (2007) ISBN 973-686-935-0.

REVENDICARE

1. Crema multifunctionala, biocompatibla, cu continut de [2-amino-2-deoxi-(1-4)- β -d-glucopiranoza], **caracterizatã prin aceea ca** are proprietati emoliente complexe, intens hidratante, citoprotectoare, stimulative, antibacteriene, functioneaza ca agent de spalare si este destinatã aplicãrii topice pentru uz dermatologic, profilactic, terapeutic si cosmetic, este de tip ulei in apa si contine alcool cetilic 6,25%, lauril sulfat de sodiu 0,75%, parafina lichida 4,50%, vaselina 11,50%, 35g solutie [2-amino-2-deoxi-(1-4)- β -D-glucopiranoza] 3% in acid ascorbic 1%, 1,5g solutie fenosept 2%, apa ad.100g, pãrțile fiind exprimate în greutate.

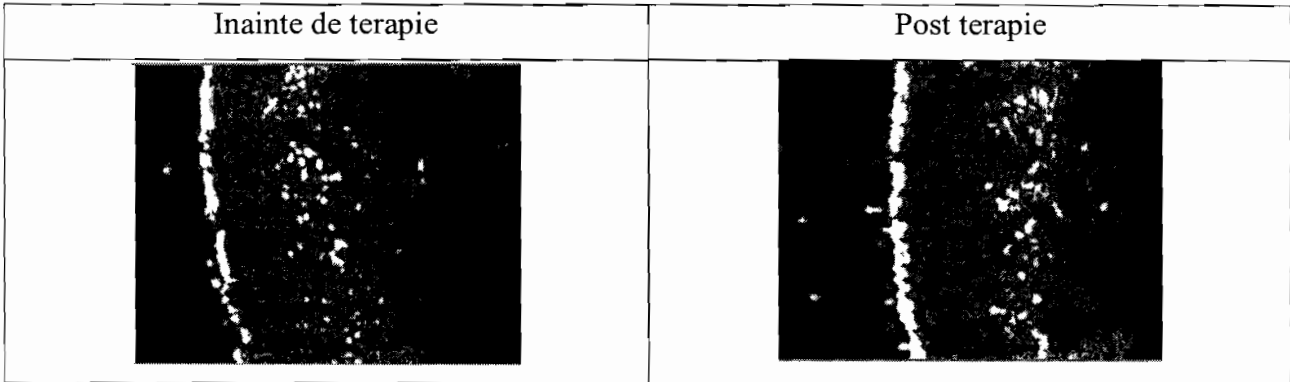


FIGURA 1

FIGURA 2