



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2012 00388

(22) Data de depozit: 31.05.2012

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

(71) Solicitant:
• MITITELU MAGDALENA,
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA,
PH, RO;
• IONIȚĂ ANA-CORINA,
STR. NICOLAE FILIMON NR. 32, BL. 16,
ET. 5, SC. 1, AP. 34, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
• MOROȘAN ELENA,
STR. CONSTANTIN MARINESCU NR. 10,
BL. A 38, SC. 1, AP. 26, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• MITITELU MAGDALENA,
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA, PH,
RO;
• IONIȚĂ ANA-CORINA,
STR. NICOLAE FILIMON NR. 32, BL. 16,
ET. 5, SC. 1, AP. 34, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
• MOROȘAN ELENA, STR. C. MARINESCU
NR. 10, BL. A 38, SC. 1, AP. 26,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) GEL ANTIACNEIC CU PĂSTURĂ ȘI ULEIURI VOLATILE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un gel utilizat pentru tratamentul antiacneic. Gelul conform invenției este constituit din asocierea dintre carbopol 940, soluție de hidroxid de sodiu 10%, soluție conservantă, tinctură de păstură, tinctură de benzoe, ulei volatil de busuioc și ulei volatil

de rozmarin, într-un raport de asociere de 1:3:3:86:4...4,5:0,5...1:1...1,5:0,5...1.

Revendicări: 1



GEL ANTIACNEIC CU PĂSTURĂ ȘI ULEIURI VOLATILE

Invenția de față se referă la un gel cu principii active naturale (tinctură de păstură, tinctură de benzoe, ulei volatil de busuioc și ulei volatil de rozmarin) destinat tratamentului infecțiilor cutanate și afecțiunilor inflamatorii de altă origine, cu acțiune antimicrobiană, imunomodulatoare, antifungică, antiinflamatoare, calmantă și revulsivă.

Sunt cunoscute diverse geluri antiinflamatoare cu extracte naturale: ulei volatil de eucalipt, extract de gheara dracului, extract de aloe, apireven cu venin de albine și extracte naturale etc.

Descriere : Invenția se referă la un gel antimicrobian, antifungic și antiinflamator destinat tratamentului afecțiunilor acneice și inflamatorii ale pielii, ce constă în aceea că este constituit din asocierea carbopolului 940 cu glicerina 96%, soluția NaOH 10%, soluția conservantă, tinctură de păstură, tinctură de benzoe, ulei volatil de busuioc și ulei volatil de rozmarin, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 1 : 3 : 3 : 86 : 4...4,5 : 0,5...1 : 1...1,5 : 0,5...1.

Principalele avantaje ale gelului antiacneic, conform invenției, sunt următoarele:

- prin asocierea principiilor naturale cu efect sinergic din extractele naturale utilizate la prepararea gelului antiacneic se obține o acțiune antimicrobiană, antivirală și antifungică eficientă (tinctura de păstură, tinctura de benzoe, uleiul volatil de rozmarin și uleiul volatil de busuioc alături de soluția conservantă) ceea ce conferă preparatului și o stabilitate foarte bună;

- un efect antiinflamator semnificativ și rapid;
- efect imunomodulator prin mecanisme nespecifice;
- o acțiune calmantă și anestezică evidentă de la prima utilizare;
- o acțiune cicatrizantă determinată de principiile active din tinctura de păstură și uleiul volatil de busuioc.

Acest gel îmbogățește gama produselor farmaceutice cu principii active naturale utilizate în tratamentul afecțiunilor acneice și inflamatorii ale tenului, prin aceea că se obține prin asocierea unor produse naturale, fiecare cu efecte cunoscute asupra organismului uman: tinctura de păstură, uleiul volatil de busuioc și uleiul volatil de rozmarin.

Acțiunea gelului antiacneic este determinată în principal de principiile naturale care intră în compoziția sa:

- păstura sau "pâinea" albinelor este polenul depozitat în fagure și acoperit cu un strat de ceară. Păstură se obține prin fermentarea polenului în condițiile microflorei bacteriene a stupului. Polenul trece printr-o serie de transformări biochimice sub influența substanțelor adăugate de albine, a microorganismelor, a temperaturii și umidității din stup. Doamna Dr.

biochimist Cristina Mateescu de la Institutul de Cercetare Dezvoltare pentru Apicultură suține în articolele sale publicate în reviste de specialitate că proprietățile tonifiante, imunostimulatoare și detoxifiante ale polenului sunt preluate și de păstură (Rev. Săptămâna medicală, nr. 82; 94; 102/2010). Se pare chiar că acțiunea terapeutică a așa-numitei pâini a albinelor este mai rapidă și mai intensă decât acțiunea polenului. Proprietățile terapeutice ale păsturii se datorează conținutului ridicat de aminoacizi esențiali, enzime, vitamina K și zaharuri simple. Datorită cantității mari de acid lactic și a proprietăților antibiotice, păstura poate fi păstrată timp îndelungat, fără a se observa modificări majore, cantitative sau calitative. Acest produs se bucură în prezent de o atenție sporită din partea cercetătorilor pentru efectele obținute prin aplicarea lui în diverse afecțiuni. În actualul stadiu de experimentare se pare că există suficiente premise care justifică afirmația specialiștilor că păstura este un produs natural apicol cu mari perspective de folosire în scopul sănătății omului.

Tinctura de păstură s-a obținut astfel: 30 g păstură s-au amestecat cu alcool etilic de 70⁰ până la greutatea de 100g iar amestecul s-a lăsat la macerat la temperatura camerei și la întuneric timp de 14 zile, după care s-a filtrat.

Arborele de benzoe (*Styrax benzoin*) se cultivă în Java, Sumatra și Thailanda. Guma (rășina) nu se produce natural, ci se formează în urma inciziilor adânci în trunchiul arborelui. În incizie se produce o exudație lentă, care este colectată atunci când devine suficient de tare, consistentă. Această rășină este de culoare gri, cu dungi de culoare roșie, o nuanță închisă. Substanța de culoare roșie conține cea mai mare parte a substanțelor aromatice. Tinctura benzoe se obține prin macerare în alcool a rezinei benzoe, are acțiune calmantă dar se folosește în special pentru acțiunea conservantă datorită acidului benzoic pe care-l conține.

Studiile de specialitate au arătat că uleiul esențial de busuioc, are proprietăți antiseptice, bactericide, antiinflamatorii și cicatrizante. Acest ulei conține: acidul cafeic sau cinarina - stimulează sistemul imunitar, are acțiune anticancerigenă și antiinflamatoare, cineola - îmbunătățește circulația sanguină, reduce inflamațiile și calmează durerea, fiind un bun remediu în cazul luxațiilor, echimozelor și al întinderilor musculare, acidul coumaric - puternic antioxidant ce reduce riscul apariției cancerului de stomac, alpha pinena - cu acțiune antibacteriană, quercetina - acționează ca un antioxidant și inhibă procesele inflamatorii, erutin - cu proprietăți antivirale, antimicrobiene, antiinflamatorii și antialergenice.

S-a folosit uleiul volatil de busuioc produs de firma Vita Care International. Uleiul esențial de busuioc (*Occimum basilicum*) este obținut prin antrenarea cu vapori de apă a uleiurilor eterice din florile proaspete ale plantei *Occimum basilicum* (Fam. *Lamiaceae*).

Uleiul esențial de rozmarin este recomandat în tratamentele de revitalizare și protecție a tuturor tipurilor de ten, în tratamente speciale pentru tenurile grase, acneice, seboreice. S-a folosit uleiul volatil de rozmarin produs de firma Solaris Plant. Uleiul esențial de rozmarin (*Rosmarinus officinalis*) este obținut prin antrenarea cu vapori de apă a uleiurilor eterice din ramurile cu frunze și florile proaspete ale plantei *Rosmarinus officinalis* (Fam. *Lamiaceae*). Componentii principali ai uleiului sunt: hidrocarburi monoterpene, α – și β – pinen (20-30%), 1,8 – cineol (15-50%), borneol (cca 10%), α – și β – terpineol, linalool, camfor (15-15%), acetat de bornil (cca 5%), acetat de linalil. În aplicații externe, uleiul de rozmarin este util pentru tratarea durerilor reumatice și musculare și poate fi folosit ca un remediu general împotriva gutei și reumatismului. Uleiul esențial de rozmarin este un antiseptic, antioxidant și antimicrobian natural puternic, activează microcirculația, are efect tonic și revitalizant, reduce congestiile.

Asocierea extractelor naturale duce la obținerea unui efect sinergic antimicrobian, antiinflamator, cicatrizant și imunomodulator.

Avantajul formulei de obținere a gelului constă în aceea că acoperă toată gama de probleme legată de procesele infecțioase și inflamatorii ale tenului: efect antimicrobian, antifungic, calmant, decongestionant, analgezic, relaxant, imunomodulator, cicatrizant.

Soluția conservantă este un amestec de nipaesteri, nipagin : nipasol 3 : 1 și are rolul de a asigura o stabilitate îndelungată preparatului. Se prepara conform FR IX. La 1000 mL apă distilată încălzită aproape de fierbere se dizolvă 0,75 g nipagin și 0,25 g nipasol.

Se prezintă în continuare mai multe exemple de realizare a invenției.

Exemplul1. Compoziția pentru 100 g gel este următoarea:

Carbopol 940	1g
Glicerină	3g
Soluție NaOH 10%	3g
Tinctură de păstură	4g
Tinctură de benzoe	1g
Ulei volatil de busuioc	1g
Ulei volatil de rozmarin	1g
Soluție conservantă	86g

Carbopolul se triturează cu glicerina după care se adaugă 86g soluție conservantă și se omogenizează. Amestecul se neutralizează cu 3g soluție de hidroxid de sodiu 10% adăugată treptat. Se lasă în repaus 24 de ore pentru gelificare completă.

În baza de carbopol preparată s-au încorporat tincturile pe rând prin triturare la mojar (tinctură de păstură, tinctură de benzoe), apoi uleiul volatil de busuioc și de rozmarin.

Exemplul 2. Compoziția pentru 100 g gel este următoarea:

Carbopol 940	1g
Glicerină	3g
Soluție NaOH 10%	3g
Tinctură de păstură	4,5g
Tinctură de benzoe	0,5g
Ulei volatil de busuioc	1,5g
Ulei volatil de rozmarin	0,5g
Soluție conservantă	86g

Procedeeul de obținere este cel descris la exemplul 1.

Exemplul 3. Compoziția pentru 100 g gel este următoarea:

Carbopol 940	1g
Glicerină	3g
Soluție NaOH 10%	3g
Tinctură de păstură	4,5g
Tinctură de benzoe	0,5g
Ulei volatil de busuioc	1g
Ulei volatil de rozmarin	1g
Soluție conservantă	86g

Procedeeul de obținere este cel descris la exemplul 1.

38

Caracteristicile gelului antiinflamator preparat:

- aspect omogen;
- culoare brun - roșcat;
- miros aromat-caracteristic;
- pH 5.5 – 6.

Înainte de utilizarea gelului antiinflamator, pacienții trebuie să-și facă testul de toleranță pentru a fi siguri că nu apare vreo reacție alergică. Testele întreprinse pe animale de laborator (șobolani rasa Wistar) precum și pe voluntari au evidențiat o bună toleranță cutanată, însă pentru o mai bună siguranță se recomandă testarea toleranței individuale la prima utilizare a preparatului.

În anexa I sunt prezentate studiile clinice întreprinse pentru testarea acțiunii antiinflamatoare a preparatului, iar în anexa II testarea acțiunii antimicrobiene.

ANEXA I

STUDIUL ACȚIUNII ANTIINFLAMATOARE A GELULUI ANTIACNEIC CU PĂSTURĂ ȘI ULEIURI VOLATILE

S-a investigat acțiunea antiinflamatoare a gelului antiacneic de prin două metode experimentale (1,2).

Material și metode

Testările au fost efectuate prin două metode experimentale de inflamație acută: edemul indus în laba de șobolan cu suspensie de caolin 10% și cu soluție de dextran 6% (1,2,3,4).

Prin injectarea de caolin în laba de șobolan este stimulată formarea de prostaglandine, cu provocarea inflamației și edemului local. Edemul indus de dextran se datorează în principal eliberării de histamină și serotonină și poartă denumirea de edem anafilactoid.

Edemul a fost indus prin injectarea intraplantară a 0,1 mL suspensie de caolin 10% și 0,2 mL soluție de dextran.

S-a utilizat pentru fiecare agent edemogen câte trei loturi de 10 șobolani masculi, rasa Wistar, în greutate de 170 ± 15 g. Un lot a constituit lotul martor, un lot a fost tratat cu gelul antiacneic și un lot a fost tratat cu gelul cu fenilbutazonă 4% în aceeași bază (gel de carbopol 1%).

Animalele aduse din crescătorie, au fost ținute în condițiile laboratorului timp de 2 zile, pentru a se obișnui cu noul habitat și cu regimul de hrană.

La toate animalele a fost administrat agentul edemogen. Pe laba în care a fost indus edemul a fost aplicat preparatul de testat (aplicare uniformă, în strat subțire ~ 0,25g gel).

Evaluarea efectului antiinflamator al gelului luat în studiu s-a făcut față de preparatul cu fenilbutazonă 4% (în bază similară), aplicat pe laba cu edem, în aceleași condiții expuse anterior.

Determinările s-au făcut față de lotul martor (indivizi netratați).

Volumul labei de șobolan s-a măsurat pletismometric, după injectarea intraplantară a agentului edemogen, fiind efectuate în continuare măsurări pletismometrice, la intervale: 2 ore, 4 ore, 6 ore, 24 ore (pentru agentul edemogen suspensie de caolin 10%) și la intervale: 30 minute, 60 minute, 90 minute, 120 minute de la inducerea edemului (pentru agentul edemogen soluție de dextran 6%).

S-a calculat valoarea medie a edemului antiinflamator (exprimat în mL), eroarea standard și procentul de inhibare a edemului pentru fiecare lot, conform formulei:

Inhibare edem, % = $(1 - X_{\text{substanță}} / X_{\text{martor}}) \times 100$ unde,

X substanță reprezintă valoarea medie a edemului produs de substanță testată;

X martor reprezintă valoarea medie a edemului produs la martor în același interval de timp de la administrarea agentului edemogen.

Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut prin testul t (Student) (5,6).

Rezultate și discuții

Gelul antiacneic a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 4 ore de la inducerea edemului, inflamația produsă cu suspensie de caolin 10% fiind scăzută cu **48,18%**.

Gelul cu fenilbutazonă a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 6 ore de la inducerea edemului, inflamația produsă cu suspensie de caolin 10% fiind scăzută cu **72,05%** (tabelul nr. 1).

Tabelul 1. Efectul antiinflamator al gelului antiacneic preparat asupra edemului inflamator produs cu suspensie de caolin 10%

Produs testat	Edem 2 h (mL) ($\bar{x} \pm \text{SD.}$)	Edem 4 h (mL) ($\bar{x} \pm \text{SD.}$)	Edem 6 h (mL) ($\bar{x} \pm \text{SD.}$)	Edem 24 h (mL) ($\bar{x} \pm \text{SD.}$)
Martori	0,238 ± 0,01	0,276 ± 0,03	0,340 ± 0,02	0,293 ± 0,01
Gel antiacneic	0,125 ± 0,04**	0,143 ± 0,01**	0,194 ± 0,03**	0,182 ± 0,02**
Efect %	-47,47	-48,18	-42,94	-37,88
Gel cu fenilbutazonă	0,91 ± 0,01**	0,081 ± 0,03**	0,095 ± 0,02**	0,104 ± 0,04**
Efect %	-61,76	-70,65	-72,05	-64,50

$\bar{x} \pm \text{SD}$ = media ± deviație standard; **p<0,05.

În modelul experimental al edemului produs cu soluție de dextran 6%, gelul antiinflamator a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 60 min de la inducerea edemului (**47,13%**).

Gelul fenilbutazonă a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 30 min de la inducerea edemului, inflamația produsă cu soluție de dextran 6% fiind scăzută cu **72,41%** (tabelul nr. 2).

Tabelul 2. Efectul antiinflamator al gelului antiacneic preparat asupra edemului inflamator produs cu soluție de dextran 6%

Produs testat	Edem 30 min(mL) ($\bar{x} \pm SD.$)	Edem 60 min(mL) ($\bar{x} \pm SD.$)	Edem 90 min(mL) ($\bar{x} \pm SD.$)	Edem 120 min(mL) ($\bar{x} \pm SD.$)
Martori	0,203 ± 0,02	0,227 ± 0,02	0,252 ± 0,03	0,265 ± 0,03
Gel antiacneic	0,119 ± 0,01**	0,120 ± 0,01**	0,141 ± 0,01**	0,154 ± 0,01**
Efect %	- 41,37	-47,13	-44,04	- 41,88
Gel cu fenilbutazonă	0,056±0,04**	0,065 ± 0,01**	0,076±0,02**	0,074 ± 0,01**
Efect %/inițial	- 72,41	-71,36	-69,84	-72,07

$\bar{x} \pm SD$ = media ± deviație standard; **p<0,05

Prin testarea acțiunii antiinflamatoare a gelului antiacneic preparat s-a constatat că acesta prezintă acțiune antiinflamatoare atât asupra edemului produs de suspensie de caolin 10% precum și asupra edemului produs de soluția de dextran 6%. Aceasta se datorează compoziției complexe a gelului.

ANEXA II
STUDIUL ACȚIUNII ANTIMICROBIENE A GELULUI
ANTIACNEIC CU PĂSTURĂ ȘI ULEIURI VOLATILE

Testarea acțiunii antimicrobiene și antifungice s-a făcut prin metoda difuzimetrică:

Ca medii de cultură s-au utilizat:

- pentru bacterii – geloza nutritivă repartizată în plăci Petri;
- pentru fungi – mediu Sabouraud solid repartizat în plăci Petri.

Inocul:

- pentru bacterii – culturi bacteriene de 24 de ore în bulion nutritiv diluate 1/100;
- pentru fungi – culturi de 24 de ore în mediu *Sabouraud* lichid diluate 1/100 pentru levurile din genul *Candida*; cultură de 48 de ore în mediu *Sabouraud* lichid diluate 1/100 pentru *Cryptococcus neoformans*; suspensie în apă distilată de spori de *Aspergillus niger*.

Produs analizat:

- baza de gel (gelul de carbopol 1% fără extracte naturale);
- gelul antiacneic cu principiile active naturale.

Tehnica de lucru:

Microorganismele test au fost insamantate prin microîncorporare în mediul respectiv fluidificat și răcit la 56-60 °C. S-a procedat astfel: într-o placă Petri sterilă s-a repartizat aseptice 1 ml inocul peste care s-au turnat 15 ml mediu fluidificat și răcit la 56-60 °C. S-a omogenizat inoculul prin mișcări circulare și perpendiculare ale plăcii în plan orizontal. S-a așteptat solidificarea mediului astfel insamantat apoi cu un tub de sticlă steril având diametrul de 8 mm s-au decupat în stratul de mediu godeuri. Cu o spatula sterilă s-au introdus în godeuri probele de analizat. Plăcile au fost incubate la 37 °C pentru bacterii și levuri timp de 48 ore și la 28 °C timp de 5 zile pentru fungul filamentos *Aspergillus niger*.

Interpretarea rezultatelor:

S-a măsurat diametrul (mm) zonelor de inhibiție a creșterii microbiene din jurul rondelilor impregnate cu produsele testate.

Diametrul zonelor de inhibiție a creșterii microorganismelor test (mm)

Microorganism	Gelul de carbopol simplu	Gelul antiacneic cu principiile active naturale
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	32
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6	30
<i>Bacillus subtilis</i>	12	34
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	16	26
<i>Candida albicans</i>	6	28
<i>Candida tropicalis</i>	8	24
<i>Candida pseudotropicalis</i>	12	28
<i>Cryptococcus neoformans</i>	12	34
<i>Aspergillus niger</i>	14	32

Se remarcă o acțiune antimicrobiană și antifungică puternică pentru gelul antiacneic cu tinctură de păstură și uleiuri volatile. Baza de încorporare are și ea o ușoară acțiune antimicrobiană și antifungică datorită nipaesterilor. Asocierea bazei cu principiile active naturale duce la obținerea unui efect antimicrobian și antifungic pronunțat.

GEL ANTIACNEIC CU PĂSTURĂ ȘI ULEIURI VOLATILE

Revendicare

Gel antiacneic destinat tratamentului tenului acneic și sensibil, caracterizat prin aceea că este constituit din asocierea carbopolului 940 cu glicerina 96%, soluția NaOH 10%, soluția conservantă, tinctură de păstură, tinctură de benzoe, ulei volatil de busuioc și ulei volatil de rozmarin, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 1 : 3 : 3 : 86 : 4...4,5: 0,5...1: 1...1,5 : 0,5...1.