



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2018 00668

(22) Data de depozit: 10/09/2018

(41) Data publicării cererii:
30/08/2019 BOPI nr. 8/2019

(71) Solicitant:
• FAVISAN S.R.L., STR.C.D.LOGA NR.36,
LUGOJ, TM, RO

(72) Inventatori:
• FAUR VIRGINIA, STR.C.D.LOGA NR.36,
LUGOJ, TM, RO;
• POPOVICI RAMONA AMINA,
STR. 20 DECEMBRIE 1989 NR. 9,
BLOCUL POȘTEI, SC.A, ET. 2, AP. 5,
LUGOJ, TM, RO;
• FAUR ALIN, STR.C.D.LOGA NR.36,
LUGOJ, TM, RO;

• DEHELEAN CRISTINA ADRIANA,
STR. CONSTANTIN STERE NR. 8, BL. 19,
AP. 13, ET. 4, TIMIȘOARA, TM, RO;
• BORCAN FLORIN,
STR.INTRAREA CUCULUI NR.3, SC.A,
AP.6, TIMIȘOARA, TM, RO;
• PÎNZARU IULIA ANDREEA,
STR.IOACHIM MILOIA, BL.B2, ET.1, AP.11,
TIMIȘOARA, TM, RO;
• ȘOICA CODRUȚA MARINELA,
STR. GENERAL STAVRESCU, NR.34,
TIMIȘOARA, TM, RO

(54) PROCEDEU DE OBTINERE A UNEI CREME PE BAZĂ
DE BETULINĂ, UTILĂ ÎN TRATAMENTE DERMATOLOGICE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unei creme cu utilizare în tratamente dermatologice. Procedeu conform invenției constă în aceea că se prepară inițial o soluție omogenă din hidrochinonă, azotat de argint și acid cloroauric, care se amestecă sub agitare ușoară, la temperatura camerei, cu o soluție de polivinil-pirolidonă într-un raport molar de 1,1...1,3:100:1:0,5, rezultând o soluție de culoare roșu-brună, care este spălată cu o soluție amoniacală concentrată, pentru îndepărtarea precipitatului de clorură de argint, urmată

de purificarea produsului prin cicluri repetate de spălare-centrifugare, rezultând o bază de cremă cu nanoparticule de transport transmembranar, care se încarcă apoi cu betulină, ca agent biologic, sub formă de soluție în alcool metilic (1 mg/ml).

Revendicări: 1



8

**PROCEDEU DE OBTINERE A UNEI CREME PE BAZĂ DE BETULINĂ,
UTILĂ ÎN TRATAMENTE DERMATOLOGICE**

DESCRIEREA INVENȚIEI

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2018 0668
Data depozit 10-09-2018

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unei creme cu utilizare fitofarmaceutică. Sunt cunoscute câteva procedee de obținere brevetate anterior.

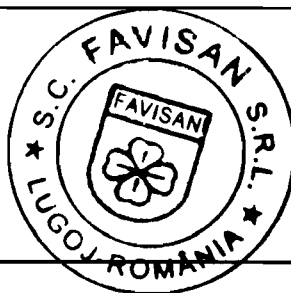
RO 125080 A2 prezintă modul de realizare a unui produs de tip gel sau cremă hidrofilă pe bază de extracte din muguri foliari. Conform acestei invenții, mugurii proaspeți se păstrează într-o soluție pe bază de apă-etanol-glicerină în raport de 0,5... 1 : 1 : 0,5... 1 pentru 10 zile sub agitare sau pentru 3... 5 zile de tratament cu ultrasunete câte 5... 10 minute de 2 sau 3 ori pe zi. Se îndepărtează faza lichidă de reziduu vegetal și se încorporează în cantitate de 5... 30% în forma farmaceutică dorită.

RO 126996 B1 prezintă protocolul utilizat pentru obținerea unei creme pe bază de ulei vegetal (*Oleum helianthus annus*) cu aplicabilitate în tratamentul fisurilor anale. Crema conține principii active din flori de gălbenele, mușetel, muguri de pin, de plop și ienupăr care se fierb 1 minut, apoi se răcesc lent, se decantează, se filtrează și se amestecă cu diltiazem, clorhidrat de lidocaină, acetat de hidrocortizon, ulei de floarea soarelui și lanolină, se reîncălzesc sub agitare energetică, urmată de răcire rapidă la -4°C, se reomogenizează și se toarnă cât este semilichidă în recipiente bine închise.

RO 125819 B1 se referă la un procedeu de fabricare a unei creme magnetice cu proprietăți terapeutice îmbunătățite, utilizabilă pentru edem limfatic, varice și afecțiuni reumatice. Se omogenizează pulberi magnetice cu principii active prin bombardare cu ultrasunete în domeniul 20... 100 KHz la care se adaugă în diluții homeopatice argint și cupru sub 1%.

Semnătură & Ștampilă:

S.C. FAVISAN S.R.L., FAUR VIRGINIA



PROCEDEU DE OBȚINERE A UNEI CREME PE BAZĂ DE BETULINĂ, UTILĂ ÎN TRATAMENTE DERMATOLOGICE

7

Dezavantajele principale ale procedurilor de obținere a cremelor utilizabile în tratamentele dermatologice umane sunt:

- înglobarea directă a unor substanțe cu potențial terapeutic care astfel se administrează sistemic și pot conduce la acumulări sau niveluri crescute ale toxicității în locul unde crema s-a aplicat;
- un risc crescut de precipitare instantanee sau în timp atunci când se prepară creme pe bază de compuși organici în amestec cu compuși anorganici;
- introducerea în compoziția chimică a cremei a unui număr mare de compuși chimici de sinteză, care de cele mai multe ori provoacă eritem local, pătare tegumentară temporară și / sau senzație de prurit.

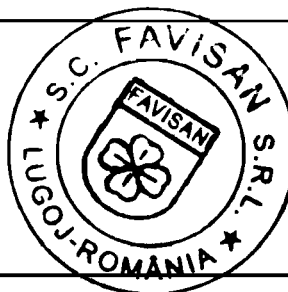
Problema tehnică, obiectivă, propusă spre rezolvare în prezenta cerere, constă în eliminarea substanțelor chimice de sinteză, auxiliare, precum catalizatorii de sinteză. În plus, are avantajul că are în compoziție nanoparticule de transport transmembranar cu eliberare de substanțe biologic active controlată.

Sinteza nanoparticulelor de aur nanoporoase cu cavitate interioară s-a realizat într-un microreactor confecționat din sticlă de tip borosilicat, cu capacitatea de 100 ml, echipat cu un agitator magnetic cu turație variabilă, respectiv cu un sistem de reglare automată a temperaturii de încălzire și un dispozitiv de condensare a vaporilor.

Se prepară inițial o soluție omogenă pe bază de hidrochinonă (HQ), azotat de argint (AgNO_3), și acid cloroauric (HAuCl_4) care se amestecă sub agitare ușoară la temperatura camerei cu o soluție de polivinil-pirolidonă într-un raport molar de 1,1... 1,3 : 100 : 1 : 0,5. Se obține o soluție de culoare roșu-brună, care este spălată cu o soluție de NH_3 concentrat pentru îndepărtarea precipitatului de clorură de argint (AgCl). Purificarea produsului a fost realizată

Semnătură & Ștampilă:

S.C FAVISAN S.R.L., FAUR VIRGINIA



6

**PROCEDEU DE OBȚINERE A UNEI CREME PE BAZĂ DE BETULINĂ,
UTILĂ ÎN TRATAMENTE DERMATOLOGICE**

prin cicluri de spălări cu apă distilată, respectiv centrifugări la 5000 rpm repetate. Produsul obținut este liofilizat și resuspendat în apă deionizată.

Încărcarea betulinei ca agent biologic activ se realizează utilizând o soluție de betulină în alcool metilic (1 mg/ml), care este adăugată la soluția coloidală de aur, sub agitare continuă; ulterior, solventul se îndepărtează prin liofilizare, iar pulberea obținută este resuspendată în mediul dorit.

Prin aplicarea invenției rezultă următoarele avantaje:

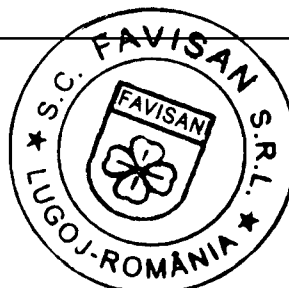
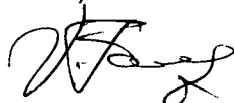
- procedeul de obținere a cremei este simplu, rapid și puțin costisitor;
- substituirea Ag cu Au conduce la obținerea de nanoparticule poroase;
- morfologia și dimensiunea nanoparticulelor de Au sunt ușor ajustabile prin modificarea parametrilor substratului;
- crema este stabilă și prezintă proprietăți cosmetice foarte bune.

Pielea, considerat cel mai mare organ al omului, exercită o varietate de funcții, cum ar fi: formarea unei bariere fizice protectoare, controlul trecerii apei și a electroliților înspre și dinspre mediul înconjurător și corp, respectiv termoreglarea. Parametrii biofiziologici ai pielii precum pierderea de apă transdermică, pH-ul, nivelul de sebum, melanina, eritemul, culoarea și elasticitatea, nivelul de hidratare a stratului cornos etc., se modifică rapid și proporțional cu expunerea la un agent fizic sau chimic agresiv, iritativ. Mai mult decât atât, în studii clinice pe animale de laborator, dar și pe subiecți umani, s-a demonstrat faptul că modificările acestor parametri sunt dependente proporțional cu concentrația / doza radiației la care pielea este expusă, respectiv a agentului chimic aplicat pe piele.

Caracterizarea produsului obținut s-a efectuat prin cercetări experimentale privind toleranța cremei pe voluntari umani prin testări cutanate. A fost evaluată pierderea de apă

Semnătură & Ștampilă:

S.C FAVISAN S.R.L., FAUR VIRGINIA



5

**PROCEDEU DE OBȚINERE A UNEI CREME PE BAZĂ DE BETULINĂ,
UTILĂ ÎN TRATAMENTE DERMATOLOGICE**

transdermică, modificări ale pH-ului pielii, eitermului și melaninei, nivelul de sebum și de hidratare a stratului cornos. Timp de două săptămâni, din două în două zile s-au aplicat patch-teste pe antebrațul anterior stâng al voluntarilor, iar după 20 minute parametrii pielii au fost determinați cu aparatură profesională – sonde de evaluare dermato-cosmetică de la Courage-Khazaka, Germania.

Evaluările pe subiecți umani au evidențiat faptul că produsul menține constant nivelul pH-ului, al eritemului, melaninei și al pierderii de apă transdermică, crește ușor nivelul de sebum și menține o hidratare eficientă și optimă a stratului cornos. Tratamentul a fost bine tolerat, neobservându-se niciun caz de alergizare cutanată sau de uscure a pielii.

Invenția este ilustrată în continuare de un exemplu de realizare a cremei:

Semnătură & Ștampilă:

S.C FAVISAN S.R.L , FAUR VIRGINIA



**PROCEDEU DE OBȚINERE A UNEI CREME PE BAZĂ DE BETULINĂ,
UTILĂ ÎN TRATAMENTE DERMATOLOGICE**



EXEMPLU DE REALIZARE

Se prepară o cremă pe bază de hidrochinonă (HQ), azotat de argint (AgNO₃), acid clorauric (HCl) și polivinil-pirolidonă într-un raport molar de 1,1... 1,3 : 100 : 1 : 0,5.

Procedul de obținere, conform invenției, constă din următoarele faze:

1. precondiționarea materiilor prime în care hidrochinona se amestecă cu azotatul de argint și cu acidul clorauric;
2. omogenizarea cu polivinil-pirolidonă;
3. îndepărtarea precipitatului de clorură de argint cu soluție amoniacală concentrată;
4. purificarea produsului prin cicluri repetate de spălare-centrifugare.

Semnătură & Ștampilă:

S.C FAVISAN S.R.L , FAUR VIRGINIA



3

**PROCEDEU DE OBȚINERE A UNEI CREME PE BAZĂ DE BETULINĂ,
UTILĂ ÎN TRATAMENTE DERMATOLOGICE**

REVENDICARE

1. Procedeu de obținere a unei creme pe bază de betulină cu aplicabilitate în tratamente dermatologice, caracterizată prin aceea că agentul biologic activ a fost anterior încapsulat în interiorul unor nanoparticule de aur cu eliberare țintită și controlată, cremă evaluată prin teste cutanate pe subiecți umani care au evidențiat faptul că parametrii importanți precum pierderea de apă transdermică, pH-ul, eritemul, melanina și nivelul de hidratare a stratului cornos nu sunt influențați în cursul unei aplicări de lungă durată.

Semnătură & Ștampilă:

S.C FAVISAN S.R.L , FAUR VIRGINIA

