



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2020 00179**

(22) Data de depozit: **01/04/2020**

(41) Data publicării cererii:
26/02/2021 BOPI nr. **2/2021**

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN
BUCUREȘTI, STR.DIONISIE LUPU NR.37,
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• DINU - PÎRVU CRISTINA ELENA,
STR. GHEORGHE LAZĂR, NR.10,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
• POPA LĂCRĂMIOARA, STR.PICTOR
ȘTEFAN DUMITRESCU NR.3, BL.2, SC.1,
ET.5, AP.23, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO;

• GHICA MIHAELA VIOLETA,
CALEA CRÂNGAȘI NR.26-28, BL.48-49,
SC.A, ET.2, AP.4, SECTOR 6, BUCUREȘTI,
B, RO;
• ANUȚA VALENTINA, STR.ROTUNDĂ
NR.4, BL.Y1, SC.Z, ET.1, AP.10, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
• PRISADA RĂZVAN-MIHAI,
STR.SPIRU HARET, BL.13D, AP.3, BUZĂU,
BZ, RO;
• VELESCU BRUNO ȘTEFAN,
STR. NEAGOE VODĂ NR.53, BACĂU, BC,
RO;
• TALIANU MARINA-THEODORA,
ALEEA CIOCĂRLIEI, NR.5, BL.X4, SC.I,
AP.3, TULCEA, TL, RO

(54) **MICROEMULSII ULEI ÎN APĂ BIOCOMPATIBILE CU ACID
HIALURONIC ȘI ACID SALICILIC ȘI PROCEDEU
DE OBȚINERE A ACESTORA**

(57) Rezumat:

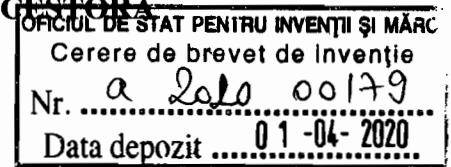
Invenția se referă la un sistem de tip microemulsii ulei în apă biocompatibile, destinate terapiei dermatologice a acneei și la un procedeu de obținere a acestuia. Sistemul, conform invenției este constituit în procente masice raportate la 20 ml produs: o fază apoasă formată din 0, 5% lecitină din soia, 20...30% agent tensioactiv neionic Tween 80, 10...15% propilenglicol și 52...67% apă distilată, 1% o fază uleioasă formată din 0,5% ulei de ovăz și 0,5% ulei de rodie, 1% acid hialuronic, precum și 0,5% acid salicilic. Procedeu, conform invenției, constă în aceea că se aduce o sus-

pensie de lecitină în apă distilată peste un amestec format din agent tensioactiv Tween 80 și propilenglicol în care s-a solubilizat acidul salicilic 0,5%, amestecul rezultat se aduce peste o soluție formată din acid hialuronic și apă distilată, fiind titrat cu faza uleioasă până la obținerea a 20 ml sistem topic stabil sub formă de microemulsie ulei în apă.

Revendicări: 2
Figuri: 7



MICROEMULSII ULEI ÎN APĂ BIOCOMPATIBILE CU ACID HIALURONIC ȘI ACID SALICILIC ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA



Domeniul tehnic în care poate fi folosită invenția

Invenția se referă la sisteme microemulsionate ulei în apă biocompatibile cu acid hialuronic și acid salicilic, destinate aplicării topice în terapia dermatologică a acneei și la un procedeu de obținere a acesteia.

Descrierea stadiului actual:

Acneea reprezintă o condiție dermatologică cu un caracter cronic, frecvent întâlnită în rândul adolescenților, dar care se poate institui și la vârsta adultă atât la femei, cât și la bărbați, fie de novo, fie ca formă refractară în urma insuccesului tratamentului abordat (Zaenglein, A.L. *et al.*, *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74 (5):945-973).

Observată la nivel global ca o disfuncție a glandelor sebacee, boala acneică constituie rezultatul unui proces multifactorial în care sunt implicați factori aflați într-o relație de interdependență și anume factori neuroendocrini, factori genetici și alimentari, asociați cu procese de colonizare bacteriană, hipersecreție a glandelor sebacee, hiperkeratinizare, urmată de o declanșare a unor procese inflamatorii generatoare de leziuni cu vindecare și cicatrizare lentă (Das, S. and Reynolds, R.V., *J Am Clin Dermatol*, 2014; 15(6):479-488).

În funcție de gravitate, formele ușoare debutează cu apariția comedoanelor și pustulelor, putând evolua către forme severe nodulo-chistice (Purdy, S. and Berker, D., *BMJ Clin Evid*, 2011; pii: 1714). Abordarea căii orale în terapia antiacneică implică o serie de dezavantaje asociate cu insucces terapeutic și scăderea aderenței pacientului la tratament. Astfel, un aspect important de care trebuie ținut seama este legat de dezvoltarea rezistenței speciilor microbiene implicate în patogeniza acneei la terapia pe termen lung cu antibiotice precum eritromicină sau clindamicină (Alvarez-Sánchez, M. *et al.*, *Cirugia y Cirujanos*, 2016; 84(3):190-195). Mai mult, afectarea hepatică, tulburările digestive sunt reacții adverse de luat în considerare în cazul terapiei cu antibiotice (Dréno, B. *et al.*, *Eur J Dermatol*, 2004; 14(6):391-399), asociată cu reacții cutanate severe de tip lupus eritematos, hiperpigmentare, dermatită exfoliativă în cazul minociclonei (Lawrenson, R. *et al.*, *Drug Safety*, 2000; 23(4):333-349; Brown, R.J *et al.*, *Arch Dermatol*, 2009, 145(1):63-66). De asemenea, retinoizii sistemici pot la rândul lor induce afectare hepatică, xerosis, pancreatită hemoragică, uscăciune oculară, nictalopie, (Brzezinski, P. *et al.*, *Dermatol Ther.*, 2017; 30(4):e12483), dezechilibre neuropsihice,

teratogenitate în perioada fertilă, necesitând o permanentă monitorizare și consiliere a pacientului (Suuberg, A., *Curr Ther Res Clin Exp*, 2019; 90:27-31). Preparatele hormonale sistemice prezintă asociate riscuri precum modificări de ciclu menstrual, edeme, cefalee, emeză, risc de tromboembolism (Bagatin, E. *et al.*, *An Bras Dermatol*, 2019; 94(1):62-75). Ținând seama de reacțiile farmacotoxicologice care pot surveni în urma unui tratament sistemic pe termen lung, terapia topică devine calea principală de administrare a unui medicament anti-acneic, fiind preferată de către pacienți.

Terapiile convenționale topice bazate pe administrarea soluțiilor, suspensiilor, emulsiilor sau cremelor pot avea un efect suportiv, de ameliorare a simptomatologiei prezentând însă dezavantajul unei cedări ineficiente a substanțelor active datorate rezistenței difuzionale a stratului cornos, cât și a unei evaporări rapide a vehiculului de la nivelul tegumentului în cazul soluțiilor sau suspensiilor aplicate (Singh, D. *et al.*, *Expert Opin Ther Pat*, 2016, 26(2):213-228).

În această direcție, pentru îmbunătățirea eliberării și difuziei substanțelor active la nivelul pielii, în prezent o atenție deosebită se acordă *microemulsiilor* care sunt reprezentate ca sisteme cu generare spontană, necondiționate de prezența unei energii mari de formare, caracterizate prin stabilitate termodinamică, izotropie și claritate (Harini Chowdary, V. *et al.*, *Jordan J Pharm Sci*, 2017; 10(1):23-40). Observate ca sisteme monofazice la nivel microscopic, structura acestora aparent simplă se dovedește a fi complexă în urma analizelor microscopice ale structurii interne (Acharya, D.P. and Hartley, P.G., *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2012; 17(5):274-280). Acestea au la bază un amestec format dintr-o fază apoasă și o fază uleioasă, asociate cu un amestec tensioactiv format din unul sau mai mulți surfactanți, alături de un cosurfactant, rezultând sisteme cu fază normală ulei în apă sau sisteme cu fază inversă apă în ulei (Gökçe, E.H. *et al.*, Cap. 14, p: 363-393, în: Grumezescu, A.M. (Ed.), *Nanobiomaterials in galenic formulations and cosmetics*, William Andrew, 2016). Stabilitatea acestora se datorează unui procent ridicat de amestec tensioactiv de până la 70%, motiv pentru care este necesar a se acorda atenție alegerii tipului de surfactant și cosurfactant din punct de vedere al tolerabilității și biocompatibilității la nivel cutanat (Hortolomei, M. *et al.*, *Farmacia*, 2012; 60(4):484-492). În plus, cele două specii tensioactive dețin roluri esențiale în procesul de cedare al substanței active către straturile profunde ale pielii, respectiv de îmbunătățire a solubilității acesteia (Lopes, L.B., *Pharmaceutics*, 2014; 6(1):52-77).

Un factor esențial în proiectarea sistemelor farmaceutice atât de uz extern cât și de uz intern, îl reprezintă biocompatibilitatea acestora (Nemes, D. *et al.*, *Pharmazie*, 2018; 73(1):16-18). Un

produs biocompatibil prezintă un profil de siguranță crescut, cu influență dovedită asupra complianței pacientului la terapia abordată.

Creșterea biocompatibilității într-o microemulsie cu administrare cutanată poate fi obținută urmărind trei obiective: (i) scăderea concentrației totale a amestecului tensioactiv, fără a afecta proprietățile preparatului prin asociere de surfactanți naturali, precum lecitina din soia; (ii) utilizarea unei faze uleioase naturale formate dintr-un amestec de uleiuri vegetale care aduc un plus de valoare prin conținutul acestora în principii active, ca alternativă la uleiurile sintetice; (iii) introducerea în formulare a unor biopolimeri care să îmbunătățească profilul terapeutic și senzorial al preparatului pe baza caracteristicilor proprii (Gupta, S. and Moulik, S., *J Pharm Sci*, 2008; 97(1):22-45; Szumala, P. et al., *Int J Pharm*, 2019; 572:118738).

O substanță activă clasică, cunoscută pentru efectul său util în terapia acnee este *acidul salicilic* datorită acțiunii sale keratoplastice la concentrații sub 1-3%, respectiv keratolitice la concentrații mai mari (Villarejo Kede, M.P. and Soares Guedes L., p. 19-24 în: Issa, M.C.A. and Tamura, B. (Eds.), *Chemical and Physical Procedures. Clinical Approaches and Procedures in Cosmetic Dermatology*, Springer Verlag, 2018). Studii recente au indicat un mecanism suplimentar de acțiune al acidului salicilic care presupune o țintă moleculară și anume inhibarea procesului de lipogeneză la nivel sebocitar prin down-reglarea căii adenzin monofosfat kinazice cu efecte asupra proteinelor cu rol de reglare a metabolismului lipidic SREBP1 (factori de transcripție lipogenici) notat AMPK/SREBP1 (Lu, J. et al., *Exp Dermatol*, 2019; 28(7):786-794). Fiind o substanță cu solubilitate scăzută în apă, acidul salicilic poate prezenta probleme la încorporarea în preparatele topice și o cedare inefficientă, deficiențe care pot fi depășite prin formularea și obținerea unor microemulsii. Un amestec tensioactiv format din lecitină, Tween 80, și propilenglicol poate contribui atât la solubilizarea acidului salicilic, cât și la cedarea sa (Maher, A. et al., *Org Med Chem Int J*, 2017; 2(3): 555587), fiind dovedite proprietățile amestecurilor tensioactive de favorizare a penetrării prin stratul cornos și a cedării graduale în straturile profunde, în zona țintă (Bharade, S. et al., *JDDT*, 2019; 9(4):186-191).

Până în prezent au fost dezvoltate diverse produse pe bază de acid salicilic sau acid hialuronic cu administrare topică în diverse condiții dermatologice: (i) compoziție de tip gel concentrat cu acid salicilic 40g% și dimetilamină cocamidopropilică 60g%, care se poate dilua cu apă sau etanol și integra în creme, loțiuni, produse de make-up, șampoane anti-mătreață, balsamuri sau tonere (Brevet US8828979); (ii) compoziție cu acid salicilic, oxid de zinc și extracte din plante sub formă de unguent pe bază de lanolină cu acțiune astringentă, emolientă, cicatrizantă (Brevet RO 126090); (iii) compoziție cu acid salicilic 1-2,000g%, de

preferat 1,120g% în loțiune revulsivă (Brevet RO130476); (iv) compoziție cu acid salicilic 6g% în soluție hidro-alcoolică, asociat cu rezorcină 6g%, beta-naftol 2g% și tinctură de rostopască, cu administrare locală în Pitiriazis versicolor (Brevet RO127485); (v) compoziție cu acid salicilic 30-80 g la 1000 g soluție alcool etilic 70-90 grade, în asociere cu acid benzoic 40-90 g, rezorcină 5-50 g, hidrochinonă 5-50 g, albastru de metil 5-15 g, violet de gențiană 5-15 g pentru aplicații dermatologice (Brevet RO125004); (vi) compoziție cu acid salicilic 0,5-14 g%, într-un sistem bifazic, alături de alți hidroxiacizi, acid tricloracetic și agenți non-exfolianți, cu vitamine, acid gama amino butiric și aminoacizi (Brevet WO2019058249); (viii) compoziție cu acid salicilic 1,25-2g% și ingrediente asociate cu efecte aditive hidratante și emoliente sub formă de tampoane pentru aplicare locală, loțiune, cremă, emulsie, gel, stick cosmetic sau microemulsie pentru reînnoirea aspectului tenului (Brevet US5843926); (viii) compoziție cu acid salicilic 0,5-10g% dispersat într-un sistem aerosolizat (Brevet US2009060810/WO2010054435); (ix) compoziție cu acid salicilic în domeniul 0,5-4g% sau mai mult, ca parte a unei emulsii cu 70-95g% fază apoasă și 5-30g% fază uleioasă, sub formă de loțiune hidratantă non-alcoolică (Brevet EP1765269); (x) compoziție cu acid salicilic 0,5-1%, sub formă de cremă, pentru tratarea acneei (Brevet RO87351); (xi) compoziție cu acid salicilic 0,05-5g% în asociere cu acid lactic 0,5-15g%, sub formă de loțiune, cremă sau gel, destinate terapiei anti-acneice (Brevet EP0756479); (xii) compoziție cu acid salicilic 1-25g%, asociat cu peroxid de benzoil 0,5-25g%, într-un vehicul de tip gel pe bază de polimer carboxivinilic hidratat pentru acțiune anti-acneică (Brevet US4514385); (xiii) compoziție cu acid salicilic 1-2g% asociat cu usnat de cupru 1g% în preparate de tip gel sau soluții cu acțiune anti-acneică sau keratolitică (Brevet US20140107081); (xiv) compoziție cu acid salicilic 0,5-5g% și acid ascorbic 0,5-10g% destinat aplicării pentru efect de iluminare, efect anti-acneic sau efect anti-aging (Brevet CN1014264698); (xiv) compoziție cu acid salicilic 0,2g% într-un preparat dintr-un set de formulări de tip microemulsie apă în ulei cu efect restructurant (Brevet EP0697206); (xvi) compoziție cu acid salicilic 0,5g%, acid lactic 1g%, acid glicolic 0,5g%, asociate cu vitamine și uleiuri esențiale, sub formă de microemulsie hidroalcoolică pentru uz cosmetic (Brevet US5484597).

Sisteme pe bază de acid hialuronic cu aplicații în dermatologie și anume: (i) compoziție cu acid hialuronic sub formă de gel injectabil, destinată ingineriei tisulare, respectiv aplicațiilor microchirurgicale bazate pe corectarea ridurilor fine (Brevet US20200060959); (ii) compoziție cu acid hialuronic sau o sare a acestuia reticulată, sub formă de hidrogel injectabil (Brevet IL242657); (iii) compoziție cu acid hialuronic și colagen, reticulate cu 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimidă și N-hidroxi sulfosuccinimidă, sub formă de filler (Brevet

US5824658); (iv) compoziție cu acid hialuronic reticulat în formă microstructurată pentru transport transdermic al unor substanțe active (Brevet TW201938175); (v) compoziție cu acid hialuronic 0,05-10 MDa asociat cu mepivacaină, sub formă injectabilă pentru prevenirea îmbătrânirii cutanate (Brevet HUE045969); (vi) compoziție cu hialuronat de sodiu 1,5-3% asociat cu diclofenac sodic 1-3% sau alte antiinflamatoare sub formă de gel sau cremă (Brevet US5824658); (vii) compoziție cu acid hialuronic 1500-1800 kDa complexat cu metale alcalino-pământoase (Ca, Mg) sau metal din grupa metalelor tranziționale (Zn) 0,001-0,01% sub formă hidrogelică (Brevet RU2710074); (viii) compoziție cu acid hialuronic 300 kDa 3 părți, asociat cu 3 părți tetraciclină, 3 părți metronidazol, 0,18 părți melatonină, dispersate în vaselină ca vehicul până la 100 de părți, sub formă de pastă cu aplicație în tratamentul parodontitei marginale cronice (Brevet RO133752).

De asemenea, au fost abordate sisteme de uz intern sau extern, cu un conținut în uleiuri vegetale, precum cele alese pentru prezenta invenție și anume uleiul de ovăz și uleiul de rodie, dar nu în amestec și nici în sisteme microemulsionabile: (i) compoziție cu ulei de ovăz 25g% integrat în emulsie topică de protecție solară cu proprietăți antioxidante, alături de preparate de tip săpun sau gel pe bază de ulei de ovăz (Brevet US5620692); (ii): compoziție cu ulei de rodie 5-31,46g% sub formă de emulsii ulei în apă sau nanoemulsii utilizând agenți tensioactivi precum Tween 80 4,5-44g%, lecitină 5g%, Span 80 19,5%, asociați cu etanol 4,97g% sau Cremophor RH 40 42,13g% în funcție de tipul de formulare, destinate administrării interne în scop de prevenire sau tratare a unor boli neurodegenerative (Brevet WO2013160896); (iii) compoziție cu ulei de rodie ca parte a unor microcapsule cu administrare per os (Brevet CN104622921); (iv) compoziție cu ulei de rodie 0,3-0,625g% ca parte a unui sistem complex non-iritant cu hidrochinonă (Brevet US20150290121); (v) compoziție cu ulei de rodie 3-6g% în asociere cu ulei de măceșe provenit de la specia *Rosa canina* și extract sau oleozine de la specia *Inula viscosa* pentru ameliorarea unor condiții dermatologice (Brevet MX2017005108).

Până în prezent, nu au fost dezvoltate sisteme microemulsionate ulei în apă pe bază de lecitină cu Tween 80 și propilenglicol, în asociere cu cele două uleiuri vegetale de ovăz și de rodie care să permită încorporarea acidului hialuronic și a acidului salicilic.

În brevetul WO2017024205, au fost descrise sisteme microemulsionate cu Tween 80 15-35 g% și Lecitină 1-15g% alături de o poliglicozidă alchilică 15-35g% și un solvent organic 5-15 g% preparate pentru încorporarea unei soluții de clorură ferică Fe (III) 1,5 M sau a unui extract de ceai verde (soluție 10%) destinate ca sisteme de curățare, degresare sau ca nanoreactanți prin îmbinarea celor două tipuri de sisteme cu scopul de a obține Fe elemental,

zero valent. Sistemele proiectate în prezenta invenție se aseamănă cu cele proiectate mai sus prin aceea că prezintă cei doi surfactanți Tween 80 și Lecitină integrate în sistem de tip microemulsie. Deosebirea constă în faptul că în sistemul nostru Tween 80 este folosit ca și surfactant, față de sistemele menționate mai sus în care Tween 80 este considerat cosurfactant. Mai mult, sistemele din prezenta invenție prezintă o fază uleioasă vegetală, alături de propilenglicol cu funcție de cosurfactant, având o utilizare dermatologică datorită substanțelor active încorporate.

În brevetul US8652443 au fost descrise sisteme microemulsionate de tip spumă, dintre care unul compus din Tween 80 41,1g%, propilenglicol 15g%, cu miristat de izopropil ca fază uleioasă 16,3g%, în fază apoasă 21,5 g%, încorporând acid salicilic 6 g% asociat cu aloe vera 0,1g% cu acțiune keratolitică și calmantă. Sistemul aduce avantajul unei aplicări ușoare pe piele datorită eliberării din recipient sub formă de spumă. Pe de altă parte, invenția propusă de noi integrează acidul salicilic 0,5% potrivit pentru tenul acneic, faza uleioasă este una de origine vegetală care sporește gradul de biocompatibilitate, alături de acidul hialuronic. Pe lângă Tween 80 și propilenglicol, aducem asociată lecitina 0,5% care prezintă similaritate cu compușii biomembranari de la nivel cutanat prin structura fosfatidilcolinică, având rol de a susține formarea microemulsiilor ulei în apă și cu proporții mai scăzute de Tween 80 de 20-40g%.

În brevetul US20020146375 au fost descrise sisteme de tip microemulsie ulei în apă cu lecitină 0,01-10g%, de preferat 0,1-5g% în asociere cu alți surfactanți potriviți pentru a obține loțiuni fluide de curățare și îngrijire. Sistemele inventate de noi prezintă o proporție de lecitină de 0,5g%, similar celor anterior menționate, însă se deosebesc prin aceea că lecitina va fi asociată unui amestec tensioactiv care poate solubiliza o substanță medicamentoasă, realizând trecerea de la o bază cosmetică de îngrijire precum cea exemplificată la un produs medicamentos.

În brevetul US7781489/WO2005039532, au fost descrise microemulsiile apă în ulei cu un retinoid numit fenretinidă 0,05g% cu lecitină ca surfactant 14,553-14,756g% și acid hialuronic 0,0072-0,0108g% în palmitat de izopropil adăugat până la 100g%. A fost observat faptul că acidul hialuronic favorizează cedarea fenretinidei, considerându-se că poate fi un factor determinant pentru absorbția percutanată. Prin raportare la invenția noastră, tipul de microemulsie apă în ulei descris anterior prezintă o compoziție bogată în fază uleioasă care pe de-o parte încorporează principiul activ, fiind însă nefavorabilă unui ten acneic. Microemulsiile ulei în apă prezentate în invenția noastră pot rezolva problema de solubilitate a acidului salicilic având tropism pozitiv pe tenul acneic datorită structurii non-grase. Acidul

hialuronic 1% selectat într-un procent mult mai mare față de cazul citat, oferă un plus de hidratare necesar tenului acneic, ameliorând deshidratarea care poate surveni la aplicarea acidului salicilic pe tegumentul afectat.

Problema tehnică

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în proiectarea unor sisteme topice sub formă de microemulsii ulei în apă bazate pe selectarea a două faze, una apoasă și una uleioasă, a unui amestec tensioactiv format din doi surfactanți și un cosurfactant, selectarea unui biopolimer și a unei substanțe active antiacneice, combinate în anumite proporții astfel încât să se obțină sisteme stabile caracterizate prin parametrii adecvați care să permită aplicarea topică a preparatelor și obținerea unei acțiuni superioare în tratamentul acneei.

Soluția tehnică

Spre deosebire de sistemele clasice, sistemele de tip microemulsie propuse conform invenției prezintă avantajul că pot asigura solubilizarea unui compus antiacneic greu solubil în apă și integrarea simultană a unui biopolimer cu acțiune sinergică în terapia acneei. Astfel, dezavantajele menționate anterior în *Descrierea stadiului actual* sunt înlăturate prin faptul că sistemul proiectat conform invenției prezintă următoarea compoziție raportată la 20 ml de microemulsie: a) 0,5% lecitină din soia, b) 20 ... 30% Tween 80, c) 10 ... 15% propilenglicol, d) fază uleioasă formată dintr-un amestec 1:1 de ulei de ovăz 0,5% și ulei de rodie 0,5%, e) acid hialuronic cu masă moleculară mică (LMW) 1%, f) acid salicilic 0,5%, asociate cu apă distilată 52 ... 67%.

Procedeeul de obținere al sistemelor microemulsionate ulei în apă cu acid hialuronic și acid salicilic presupune o succesiune de etape. Se cântăresc la balanța analitică cantitățile corespunzătoare de lecitină, acid hialuronic și acid salicilic. Lecitina se aduce într-un mojar și se triturează împreună cu porțiuni mici dintr-o parte de apă distilată încălzită la 42°C, rezultând o suspensie de lecitină. Se pregătește amestecul format din Tween 80 și propilenglicol care se va folosi la solubilizarea acidului salicilic prin agitare cu o baghetă de sticlă. Se obține o soluție clară, fără cristale nesolubilizate, urmând adăugarea suspensiei de lecitină. Se obține amestecul primar tensioactiv cu substanța activă care se va adăuga peste un amestec preparat din restul de apă distilată și acidul hialuronic, sub agitare magnetică. La final, se adaugă prin titrare faza uleioasă, obținându-se sisteme clare sau ușor opalescente cu structură fluidă. Preparatele obținute se depozitează la rece, la o temperatură de +4°C, timp de patru zile pentru echilibrare.

Pentru a dovedi stabilitatea sistemelor preparate, au fost realizată evaluarea fizico-chimică a acestora, urmărind parametri fizico-chimici precum: pH, conductivitate electrică, indice de refracție, respectiv comportamentul la curgere prin evaluare reologică.

În acord cu Figura 1, s-au obținut trei microemulsiile clare de culoare gălbuie, cu miros specific componentelor, cu aspect fluid, codate în ordine MEAS 1, MEAS 2, MEAS 3, corelate cu domeniul de amestec tensioactiv format din lecitină de soia, Tween 80 și propilenglicol de 30,5% ... 45,5%. Se poate remarca de asemenea că microemulsiile pot fi formulate utilizând proporții de amestec tensioactiv sub limita maximă de 70%, menținându-se stabilitatea pe parcursul perioadei de evaluare. Pentru a forma microemulsii stabile ulei în apă, lecitina cu un HLB~4 se cere a fi asociată cu un surfactant cu HLB>10, fiind ales Tween 80 cu HLB=15.

În acord cu Figura 2, s-a observat o variație a pH-ului în domeniul 3,57-3,80, fiind direct proporțională cu creșterea procentului de amestec tensioactiv și scăderea volumului de apă din sistem. Valorile anterior menționate sunt justificate de prezența acidului salicilic care potențează scăderea pH-ului prin creșterea concentrației ionilor de hidrogen din sistem, asigurând un nivel potrivit pentru tenul acneic. Studiile realizate în scopul cercetării influenței pH-ului asupra mecanismelor care induc manifestări acneiforme au demonstrat că un pH scăzut poate reduce răspunsul inflamator, asigurând un efect bactericid, stimulând totodată refacerea stratului cornos lezat (Prakash, H. *et al.*, *J Clin Aesth Dermatol*, 2017; 10(7):33-39).

În acord cu Figura 3, valorile medii ale conductivității au fost situate în domeniul 363,66-554,00 $\mu\text{S}/\text{cm}$, confirmând tipul microemulsiilor și anume ulei în apă. S-a observat o variație proporțională cu procentul de fază apoasă din sistem. Structura fosfatidilcolinică a lecitinei poate influența domeniul înalt de valori prezentat.

În acord cu Figura 4, determinarea indicelui de refracție demonstrează izotropia sistemelor prin cuantificarea gradului de claritate a microemulsiilor raportat la apa distilată considerată etalon cu $n=1,3330$. S-a observat faptul că indicele de refracție se mărește de la 1,3749 la 1,3971, pe măsură ce procentul de apă scade, iar proporția de amestec tensioactiv crește.

Analiza reologică reprezintă un parametru important pentru demonstrarea calității și stabilității preparatelor topice, aplicându-se și în cazul sistemelor de tip microemulsie. Astfel, colectarea datelor asupra tipului de curgere oferă informații asupra etalării preparatului la nivelul tegumentului. În acord cu Figura 5, s-au obținut profile reologice tensiune de forfecare (Pa) în funcție de viteză de forfecare (s^{-1}), care arată dependența liniară între cei doi parametri de curgere, demonstrând astfel caracterul newtonian al sistemelor specific sistemelor fluide, cuantificat în acord cu legea de curgere a lui Newton. Astfel, s-a constatat că vâscozitatea sistemelor nu s-a modificat pe parcursul creșterii vitezei de rotație, respectiv a tensiunii de

forfecare. Profilul reologic al microemulsiilor este influențat de compoziția sistemelor și concentrația specifică fiecărei componente. Vâscozitatea este crescută odată cu scăderea fazei apoase (Tabelul 1).

Tabelul 1. Caracterizare matematică a profilelor reologice și determinarea vâscozității prin raportare la panta dreptelor pentru cele trei sisteme propuse

Formulare	Ecuția dreptei	Coeficient de corelație	Vâscozitate (cP)
MEAS 1	$y = 0,0315 x - 0,0075$	0,9994	31,5
MEAS 2	$y = 0,0788 x + 0,0605$	0,9994	78,8
MEAS 3	$y = 1,3173 x + 0,4866$	0,9996	1317,3

Scurtă descriere a desenelor:

Figura 1 prezintă aspectul microemulsiilor inventate cu acid hialuronic și acid salicilic obținute prin procedeul descris anterior, notate a) Exemplul 1-MEAS 1; b) Exemplul 2-MEAS 2; c) Exemplul 3-MEAS 3.

Figura 2 prezintă variația pH-ului pentru microemulsiile inventate cu acid hialuronic și acid salicilic obținute prin procedeul expus anterior, valorile fiind exprimate în funcție de concentrația de amestec tensioactiv: a) Exemplul 1-MEAS 1; b) Exemplul 2-MEAS 2; c) Exemplul 3-MEAS 3.

Figura 3 prezintă variația valorilor conductivității pentru microemulsiile inventate cu acid hialuronic și acid salicilic obținute prin procedeul expus anterior, valorile fiind exprimate în $\mu\text{S}/\text{cm}$ în funcție de concentrația de fază apoasă din sistem: a) Exemplul 1-MEAS 1; b) Exemplul 2-MEAS2; c) Exemplul 3-MEAS 3.

Figura 4 prezintă variația indicilor de refracție pentru microemulsiile cu acid hialuronic și acid salicilic obținute prin procedeul expus anterior, valorile fiind exprimate în funcție de concentrația de amestec tensioactiv: a) Exemplul 1-MEAS 1; b) Exemplul 2-MEAS 2; c) Exemplul 3-MEAS 3.

Figura 5 prezintă profilul reologic pentru microemulsia cu acid hialuronic și acid salicilic, obținută prin procedeul expus anterior, profil reprezentat ca tensiune de forfecare (Pa) în funcție de viteza de forfecare (s^{-1}), testare realizată la $23 \pm 0,5^\circ\text{C}$: a) Exemplul 1-MEAS 1.

Figura 6 prezintă profilul reologic pentru microemulsia cu acid hialuronic și acid salicilic, obținută prin procedeul expus anterior, notată MEAS 2, profil reprezentat ca tensiune de forfecare (Pa) în funcție de viteza de forfecare (s^{-1}), testare realizată la $23 \pm 0,5^\circ\text{C}$: b) Exemplul 2-MEAS 2;

Figura 7 prezintă profilul reologic pentru microemulsia cu acid hialuronic și acid salicilic, obținută prin procedeul expus anterior, profil reprezentat ca tensiune de forfecare (Pa) în funcție de viteza de forfecare (s^{-1}), testare realizată la $23 \pm 0,5^\circ C$: c) Exemplul 3-MEAS 3.

Avantajele invenției în raport cu stadiul tehnicii

Aplicarea prezentei invenției aduce următoarele avantaje:

- utilizarea topică a unor microemulsii ulei în apă biocompatibile;
- integrarea în sistemele menționate anterior a unei substanțe active cu efect antiacneic și keratoplastic și anume a acidului salicilic 0,5%;
- rezolvarea unor probleme de solubilitate a acidului salicilic prin utilizarea unui sistem tensioactiv care poate asigura difuzia prin stratul cornos și realizarea unui efect terapeutic la nivel sebocitar;
- minimizarea unor reacții adverse precum eritem și uscăciune a pielii specifice acidului salicilic, prin integrarea unei biomolecule cu structură polimerică și anume acidul hialuronic;
- biopolimerul menționat anterior exercită un efect hidratant la nivelul pielii, cu implicare în restructurarea celulară și protecție;
- pe lângă efectele menționate anterior, acidul hialuronic se comportă ca un agent de creștere a vâscozității, prin formare de legături de hidrogen cu moleculele de apă din sistem, realizându-se o rețea cu efect de structură care oferă un minim nivel de vâscozitate, îmbunătățind proprietățile senzoriale ale microemulsiilor obținute și creșterea gradului de biocompatibilitate;
- integrarea unui amestec tensioactiv într-o proporție sub limita maximă de 70% propusă pentru sistemele de tip microemulsie;
- sistemul tensioactiv este biocompatibil și se remarcă prin asocierea unui surfactant neionic (Tween 80) cu un surfactant zwitterionic cu structură fosfatidilcolinică de origine naturală și anume lecitina din soia, alături de propilenglicol cu funcție triplă de cosurfactant, agent de penetrare cutanată și umectant;
- structura fosfolipidică a lecitinei este similară cu cea regăsită în membranele biologice, ceea ce ne determină să afirmăm că lecitina poate asigura un contact intim cu epidermul, oferind un efect aditiv hidratant;
- în acord cu toate datele menționate, se pot obține sisteme microemulsionate cu un grad crescut de acceptabilitate de către pacienți, cu proprietăți superioare celor convenționale, utilizând o metodă de obținere facilă, rapidă, fără consum crescut de energie.

În continuare, invenția este ilustrată printr-un exemplu nelimitativ de realizare.

Descrierea detaliată a invenției

L- α -lecitina este un surfactant natural de culoare galben-portocalie, obținută din soia, cu un conținut ridicat de fosfatidilcolină, având o puritate peste 97%. Incorporarea în microemulsie se realizează prin dispersare în apă caldă, formându-se o suspensie care va fi clarificată prin asociere cu celelalte două componente ale amestecului tensioactiv.

Considerându-se că aceasta are o valoare HLB~4, lecitina este indicată pentru formarea microemulsiilor apă în ulei (Weete, J. *et al.*, *J Am Oil Chem Society*, 1994; 71(7):731-737). În cazul microemulsiilor ulei în apă a fost selectată o proporție de 0,5%, fiind asociată cu un tensioactiv biocompatibil hidrofil specific formării microemulsiilor ulei în apă (Xuan, X.Y. *et al.*, *Pharmaceutics*, 2012; 4:104-129).

Tween 80 sau Polisorbat 80, denumit și oleat de sorbimacrogol 300 sau monooleat de polioxietilen 80-sorbitan, este un tensioactiv neionic constituit dintr-un amestec de monoesteri ai copolimerilor acidului oleic cu sorbitolul și anhidridele acestuia (*Farmacopeea Română Ediția a X-a*, Ed. Medicală, București, 1993; p. 773). Se prezintă ca un vehicul vâscos, de culoare galbenă, cu densitate de 1,060-1,100. Împreună cu lecitina imprimă culoarea specifică microemulsiilor preparate. Valoarea HLB=15 îl recomandă pentru microemulsii de tip ulei în apă, fiind selectat în invenția noastră pe un interval de 20% ... 30%, ca fiind cel mai eficient surfactant din clasa polisorbataților, caracterizat prin radicalul rest de acid oleic voluminos care permite dispersarea optimă a fazei uleioase (Basheer, H.S. *et al.*, *Trop J Pharm Res*, 2013; 12(3):305-310; Mehta, S.K., *et al.*, *AAPS Pharm Sci Tech*, 2010; 11(1):143-153).

Propilenglicolul sau 1,2-propandiolul este un poliol cu funcție de solvent pentru preparate cu administrare atât topică cât și parenterală. Se prezintă ca un lichid vâscos, limpede, incolor, higroscopic, cu solubilitate bună în apă, alcool, acetonă, fiind insolubil în uleiuri grase (*Farmacopeea Română Ediția a X-a*, Ed. Medicală, București, 1993; p. 801-802). Acesta se asociază cu Tween 80 și lecitină cu rol de cosurfactant, prezentând funcție de promotor de absorbție, agent umectant și protector față de reacțiile hidrolitice ale unor substanțe sensibile, instabile (Missir, A. *Chimie Farmaceutică*, Ed. Tehnoplast Company, București, 2004; Vol. 2, p. 166-171). A fost selectat pentru microemulsiile preparate în procent de 10% ... 15%.

Faza uleioasă este compusă dintr-un amestec de ulei de ovăz și ulei de rodie în raport 1:1, proporția totală fiind de 1%. Uleiul de ovăz obținut prin extracție din semințele speciei *Avena sativa L.*, se prezintă ca un fluid de culoare galben-aurie, cu aspect clar, bogat în acid linoleic (~40%), compus cu implicații în restabilirea echilibrului cutanat (Southall, M. *et al.*, *The Dermatologist*, 2012; Suppl:1-4). Acesta a fost integrat în microemulsiile preparate în procent de 0,5%.

Uleiul de rodie obținut prin extracție din semințele de rodie de la specia *Punica granatum L.*, se prezintă ca un fluid galben-alburiu. Compușii săi cu activitate la nivel celular constituie un reper pentru aplicarea topică (Aslam, M.M. *et al.*, *J Ethnopharmacol*, 2006; 103:311-318). Aici se încadrează acidul linoleic (~29%) (Amri, Z. *et al.*, *BioMed Res Int*, 2017; 2037341:1-8), alături de acidul punicic studiat pentru acțiunea sa antiinflamatoare (Pereira de Melo, I.L. *et al.*, *J Human Nutr Food Sci*, 2014; 2(1), 1024:1-11). Acesta a fost integrat în microemulsiile preparate în procent de 0,5%.

Acidul hialuronic, utilizat ca hialuronat sodic în preparate, este un polizaharid liniar, un glicozaminoglican cu unități de N-acetil-D-glucozamină și acid glucuronic, unite prin legături β -(1-3)-glucuronidice (Papakonstantinou, E. *et al.*, *Dermatoendocrinol*, 2012; 4(3):253-258). Pentru obținerea microemulsiilor a fost selectat sortul cu masă moleculară mică între 10 kDa și 200 kDa. Se prezintă ca o pulbere fină albă, inodoră, cu proprietăți de legare a moleculelor de apă și de creștere a gradului de hidratare la nivel cutanat. A fost integrat în microemulsiile preparate în procent de 1%.

Acidul salicilic sau acidul 2-hidroxi benzoic face parte din grupa β -hidroxiacizilor. Se prezintă sub formă de cristale aciculare incolore, fine, fără miros. Prezintă următoarele solubilități: solubil 1:3 în alcool, 1:3 în eter, 1:15 în apă la fierbere, 1:50 în cloroform și 1:500 în apă la rece, în cazul din urmă fiind greu solubil (*Farmacopeea Română Ediția a X-a*, Ed. Medicală, București, 1993; p. 88-89). În microemulsiile preparate, acesta a fost solubilizat într-un amestec 2:1 format din Tween 80 și propilenglicol în proporție de 30% ... 45%. Acidul salicilic a fost integrat în sistem în procent de 0,5% pentru acțiunea keratoplastică, utilă în tratamentul acneei.

Invenția va fi explicată mai în detaliu prin următoarele exemple, după cum urmează:

Exemplul 1

În această invenție a fost realizată o suspensie din lecitină granulară 0,5% prin triturare la mojar, într-o porțiune de apă distilată încălzită la 42°C. Separat, s-a pregătit un amestec tensioactiv format din Tween 80 20% și propilenglicol 10%, în raport 2:1, în care s-a solubilizat acidul salicilic 0,5%. Peste amestecul tensioactiv cu substanța activă, s-a adus cantitativ suspensia de lecitină, rezultând amestecul tensioactiv primar. Acesta din urmă s-a adăugat prin titrare, sub agitare magnetică peste o soluție vâscoasă preparată din acid hialuronic 1% și a doua parte din apa distilată. La final s-a adăugat faza uleioasă picătură cu picătură, în primă fază uleiul de ovăz 0,5%, urmat de uleiul de rodie 0,5%. S-a obținut un

sistem microemulsionat ulei în apă notat MEAS 1, cu aspect clar, de culoare gălbuie datorită conținutului în lecitină și Tween 80.

Exemplul 2

Microemulsia ulei în apă cu acid hialuronic 1% și acid salicilic 0,5%, notată MEAS 2, a fost obținută aplicând metoda descrisă la Exemplul 1, exceptând proporția de Tween 80 utilizată în procent de 25% și de propilenglicol 12,5%, cu păstrarea raportului 2:1. Procentul de fază apoasă a fost redus astfel la 59,5%. S-a obținut un sistem cu aspect similar celui prezentat în Exemplul 1.

Exemplul 3

Microemulsia ulei în apă cu acid hialuronic 1% și acid salicilic 0,5%, notată MEAS 3, a fost obținută aplicând metoda descrisă la Exemplul 1, exceptând proporția de Tween 80 utilizată în procent de 30% și de propilenglicol 15%, cu păstrarea raportului 2:1. Procentul de fază apoasă a fost redus astfel la 52%. S-a obținut un sistem cu aspect similar celui prezentat în Exemplul 1 și Exemplul 2.

Sistemele de tip microemulsie ulei în apă cu acid hialuronic și acid salicilic au fost obținute în această invenție utilizând amestecuri biocompatibile de tensioactivi, o fază apoasă și o fază uleioasă compusă din două uleiuri vegetale. Rezultatele pozitive ale evaluărilor fizico-chimice le indică ca potențiale preparate utile în terapia dermatologică a acneei.

REVENDICĂRI

1. Sistem de tip microemulsii ulei în apă biocompatibile, cu acid hialuronic și acid salicilic destinate terapiei dermatologice a acneei, **caracterizat prin aceea că** prezintă următoarea compoziție exprimată procentual și raportată la 20 ml de produs final și anume: un amestec tensioactiv format din lecitină din soia 0,5%, Tween 80 20 ... 30%, propilenglicol 10 ... 15%, apă distilată 52 ... 67% ca fază apoasă, precum și o fază uleioasă 1 % formată din ulei de ovăz 0,5% și ulei de rodie 0,5%, în asociere cu două substanțe active și anume, acid hialuronic 1% și acid salicilic 0,5%.

2. Procedeu de obținere a microemulsiilor ulei în apă biocompatibile, cu acid hialuronic și acid salicilic, destinate terapiei dermatologice a acneei, definite prin compoziția din revendicarea 1, **caracterizată prin aceea că** se aduce lecitina 0,5% sub formă de suspensie în apă distilată peste un amestec format din Tween 80 20 ... 30% și propilenglicol 10 ... 15% cu rol de solubilizant pentru acidul salicilic 1%. Amestecul nou rezultat se va aduce peste o soluție formată din acid hialuronic 1% și apă distilată, fiind titrat cu fază uleioasă 1% până la obținerea a 20 ml de microemulsie ulei în apă. Rezultă sisteme cu aspect clar sau ușor opalescent, cu structură fluidă. Preparatele obținute se depozitează la rece, la o temperatură de +4°C, timp de patru zile pentru echilibrare, fiind caracterizate printr-o stabilitate înaltă dovedită prin evaluare fizico-chimică a acestora.

FIGURI

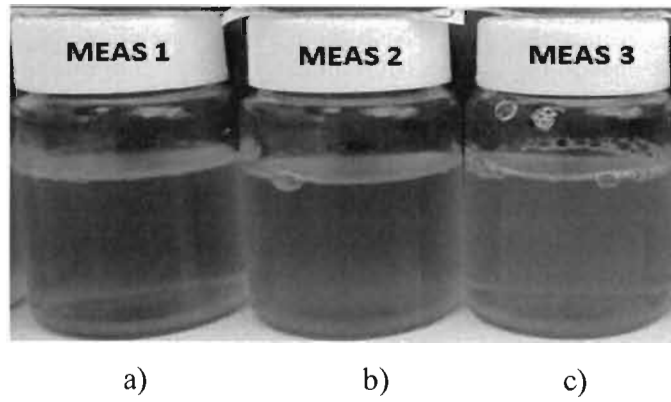


Figura 1

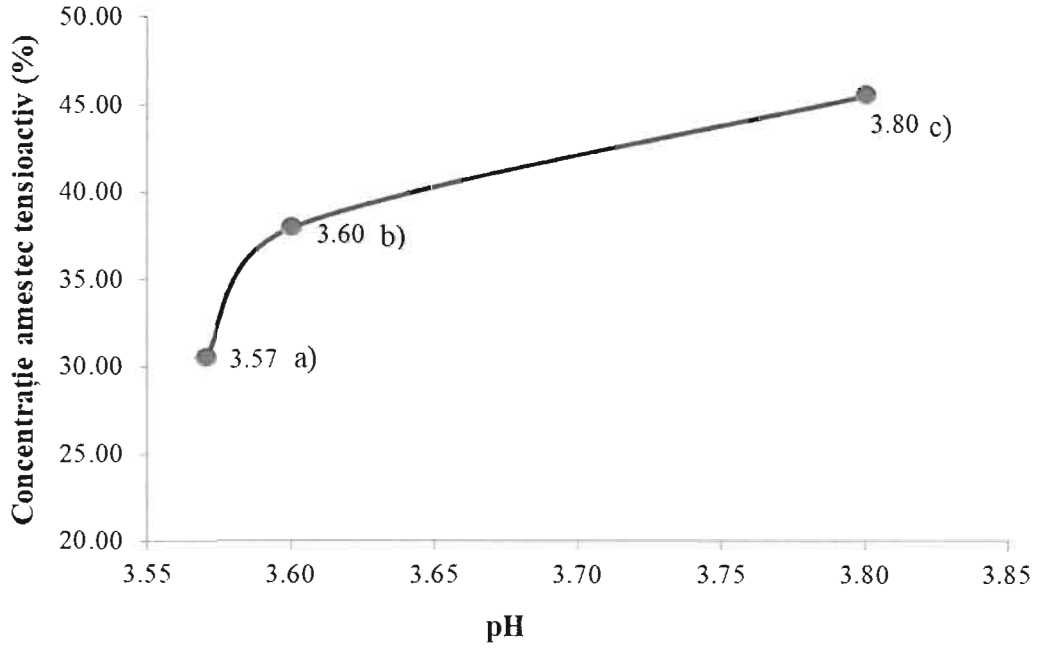


Figura 2

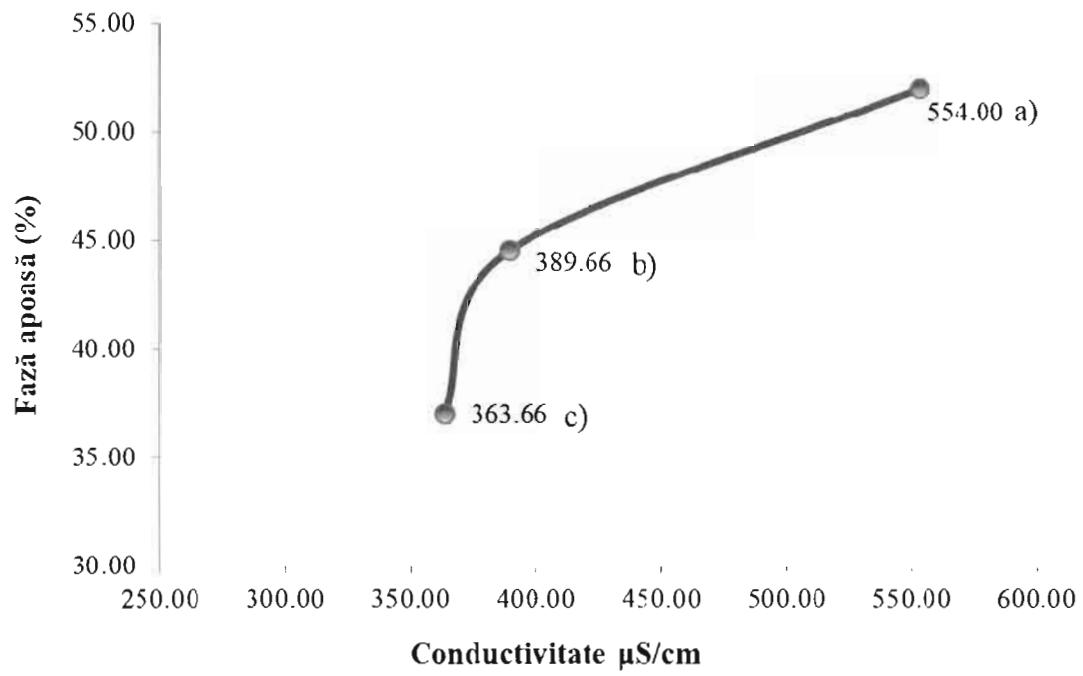


Figura 3

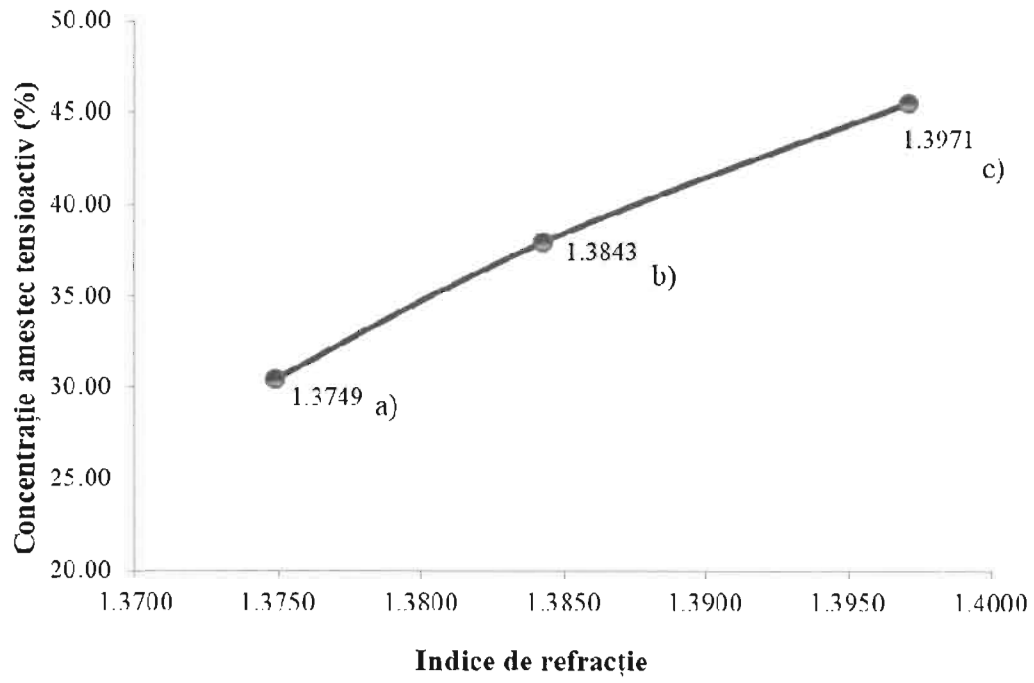


Figura 4

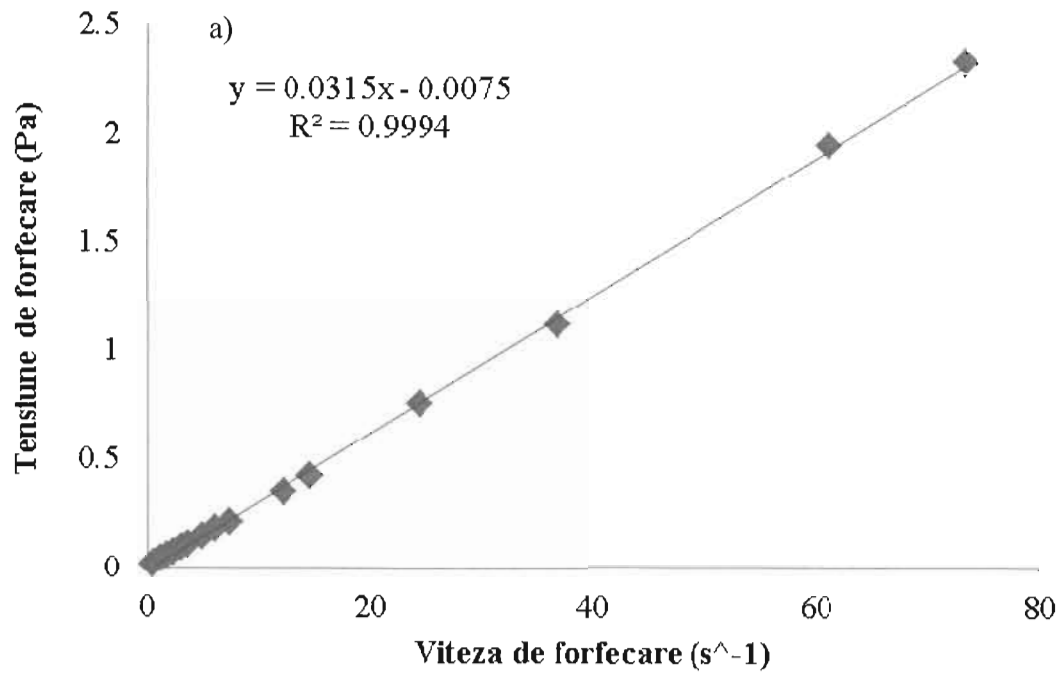


Figura 5

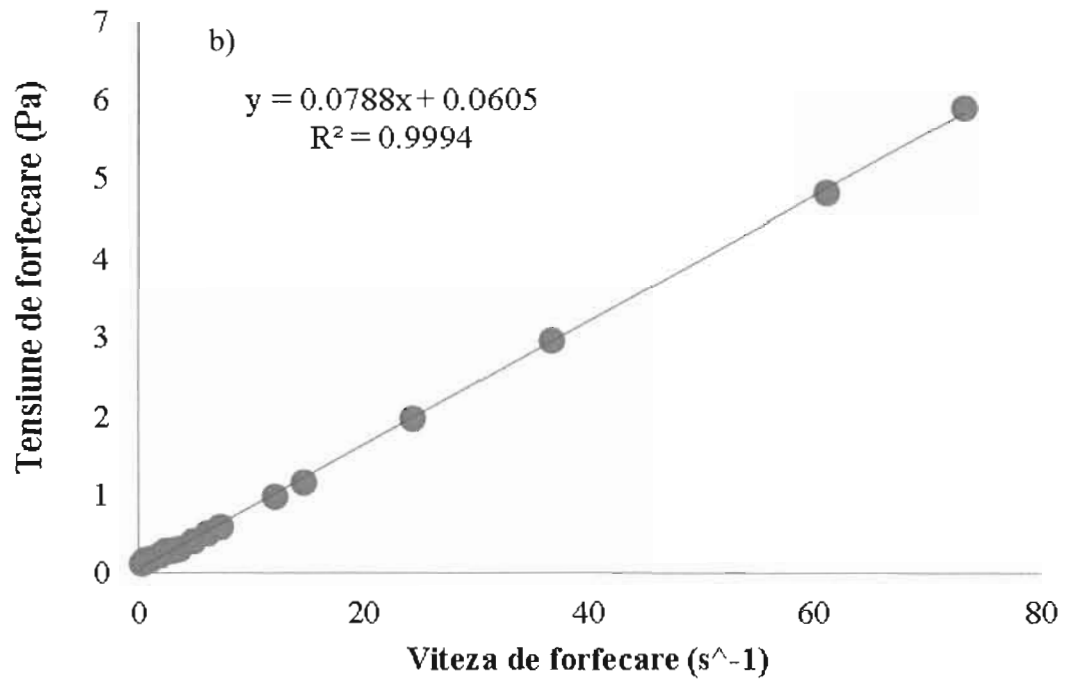


Figura 6

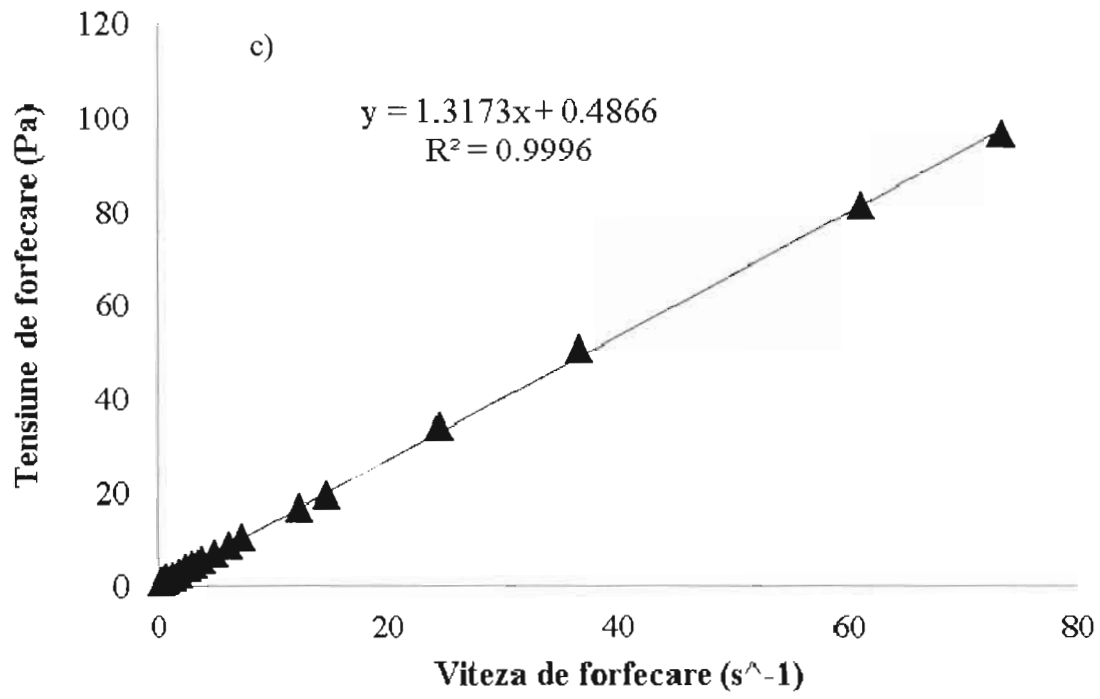


Figura 7