



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2020 00379

(22) Data de depozit: 02/07/2020

(41) Data publicării cererii:
28/01/2022 BOPI nr. 1/2022

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - I.C.C.F.
BUCUREȘTI R.A., CALEA VITAN NR. 112,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;
• AGNES ITARA S.R.L., STR.VERONICA
MICLE, NR.13, BL.18, SC.A, ET.2, AP.7,
SUCEAVA, SV, RO

(72) Inventatori:
• GRIGORE ALICE - ELENA,
STR. CETATEA DE BALTĂ, NR.41, BL.07A,
SC.1, ET.6, AP.38, BUCUREȘTI, B, RO;
• FODOR MARIANA, STR.VERONICA
MICLE, NR.13, BL.18, SC.A, ET.2, AP.7,
SUCEAVA, SV, RO;

• COLCERU - MIHUL SVETLANA
GABRIELA, STR.RĂMNICU SĂRAT, NR.29,
BL.11A1, SC.A, ET.10, AP.42, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
• NICHITA CORNELIA, STR.ȘTIRBEI VODĂ,
NR.107, BL.C24, SC.A, ET.8, AP.29,
BUCUREȘTI, B, RO;
• RUSU NICOLETA, STR.ARIEȘUL MARE
NR.1, BL.I 5, SC.B, AP.28, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
• BAZDOACA CRISTINA - MIRELA,
BVD.DIMITRIE CANTEMIR, NR.13, BL.11,
SC.A, ET.8, AP.29, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;
• STARAȘ ADELA, STR. PRELUNGIREA
BUCUREȘTI, NR.5, BL.C19, SC.A, ET.2,
AP.3, CĂLĂRAȘI, CL, RO;
• BĂRBUȚĂ PAUL, CALEA FERENTARI,
NR.72, BL.A5, SC.D, ET.1, AP.27,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) INGREDIENTE COSMETICE PE BAZĂ DE ARGINT
COLOIDAL IONIC ȘI EXTRACTE VEGETALE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor ingrediente cosmetice pe bază de argint coloidal ionic și extracte vegetale. Procedeu, conform invenției, constă în etapele de amestecarea a unui material vegetal constând din părți egale de *Achillea millefolium-flori*, *Salvia officinalis* și *Hyssopus officinalis*-părți aeriene, cu alcool etilic 50% sau alcool etilic concentrat, soluție argint coloidal și glicerină vegetală de uz cosmetic, încălzirea amestecului sub

formă de extract moale de culoare brună sau soluție extractivă la temperatura de 70°C timp de 1h cu agitare, filtrarea soluției alcoolice, din care rezultă ingrediente cosmetice active sub formă de extract hidroalcoolic, respectiv, soluție hidroalcoolică, având un conținut de 0,34...1,32% polifenoli totali exprimați în acid galic și 32,4...41,8 ppm argint.

Revendicări: 3



INGREDIENTE COSMETICE PE BAZA DE ARGINT COLOIDAL IONIC SI EXTRACTE VEGETALE

**Grigore Alice, Mariana Fodor, Svetlana Colceru-Mihul, Nichita Cornelia, Rusu Nicoleta,
Bazdoaca Cristina, Staras Adela, Barbuta Paul**

DESCRIEREA INVENTIEI

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr. <i>a 2020 ep 379</i>	
Data depozit <i>02-07-2020</i>	

a) Domeniul tehnic la care se referă invenția

Invenția se referă la realizarea unor ingrediente cu utilizare în produse cosmetice pe baza de soluție coloidală ionică de argint îmbogățită cu extracte vegetale.

b) Stadiul tehnicii

Este cunoscut ca argintul, sub formă de ioni sau nanoparticule, a fost folosit de secole împotriva diferitelor boli și, în special, datorită efectelor antiseptice și antimicrobiene împotriva bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative dar și a toxicității scăzute. Produsele pe bază de argint reprezintă o opțiune viabilă pentru gestionarea ranilor cronice sau infectate, precum și pentru rănilor proaspete cu potențial de infectare. De asemenea, rănilor superficiale se vindecă bine cu pansamente neocluzive și preparate pe bază de argint.

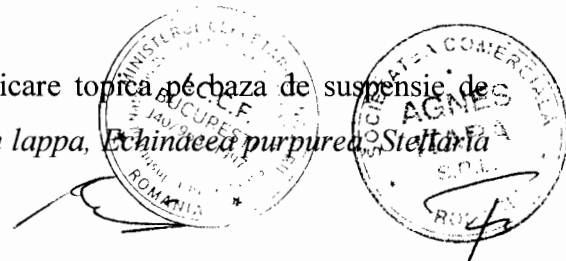
Profitând de stabilitatea puternică atât în soluții apoase cât și uleioase, soluțiile de argint coloidal pot fi incluse în formulări lichide, semisolide și solide adecvate pentru a fi administrate pe cale topică, incluzând pielea și mucoasele intacte sau rănite, pe cale orală sau aplicate ca dispozitive medicale care sunt în contact cu corpul uman sau animal.

Sinteza lor ușoară și directă, combinată cu toxicitate foarte scăzută pentru celulele eucariote, le face o alternativă promițătoare la aditivii convenționali utilizați în formulările alimentare, cosmetice, nutraceutice și farmaceutice pentru conservarea integrității microbiologice (Salvioni et al., 2017).

Ingredientele cosmetice pe baza de argint coloidal fac subiectul unor cereri de brevet, după cum urmează:

US2020038315 (A1) — 2020-02-06 Compoziție cosmetică pentru tratarea leziunilor și a altor afecțiuni cutanate pe baza de argint coloidal și extract din cel puțin 6 plante (*Echinacea purpurea*, *Stellaria media*, *Aloe vera*, *Matricaria recutita*, *Hypericum perforatum*, *Calendula officinalis*, *Equisetum arvense*, *Symphytum officinale*, *Panax ginseng*, *Rumex crispus*, *Arctium lappa*, *Trifolium pratense*, *Chelidonium majus*, *Thuja occidentalis*, *Urtica dioica*, *Mahonia aquifolium* și *Galium aparine*);

GB2576642 (A) — 2020-02-26 Compoziție pentru aplicare topică pe baza de suspensie de argint coloidal și 0.1-10% combinație de plante precum *Arctium lappa*, *Echinacea purpurea*, *Stellaria*



media, Matricaria recutita, Hypericum perforatum si Calendula officinalis;

RO133478 (A2) — 2019-07-30 Compozitie cu efect antibacterian si regenerator pe baza de nanoparticule de argint coloidal 0,1-99,5% si 0,1-50% extract apos de propolis;

RU2016116138 (A) — 2017-10-30 Compozitie farmaceutica pentru tratamentul leziunilor si arsurilor pe baza de argint coloidal, zinc coloidal, glicerol, metilceluloza si apa distilata;

MX2015008245 (A) — 2016-12-23 Solutie coloidala de argint cu extract de *Camellia sinensis* pentru tratamentul leziunilor cutanate infectate.

Agentia Europeana a Medicamentului mentioneaza utilizarea traditionala a preparatelor pe baza de *Achillea millefolium* pentru tratamentul unor rani mici, superficiale iar a celor pe baza de *Salvia officinalis* pentru ameliorarea inflamatiilor cutanate minore.

Extractele rezultate din mai multe specii de salvie sunt utilizate pentru efectul antioxidant, antirid, tonic (brevet KR101738075 (B1) — 2017-05-19, KR20110078672 (A) — 2011-07-07, RO125201 (A2) — 2010-26; KR20040100080 (A) — 2004-12-02, CN110652479 (A) — 2020-01-07, KR101873028 (B1) — 2018-07-02, SK501242013 (U1) — 2014-04-02)

Extractul de coada soricelului este utilizat similar cu plantele mentionate anterior (CN109758378 (A) — 2019-05-17, KR20160036122 (A) — 2016-04-04, KR20130066466 (A) — 2013-06-20)

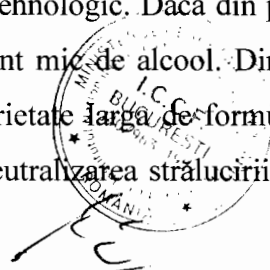
Extractele alcoolice de *Hyssopus officinalis* si *Achillea millefolium* demonstreaza efect antioxidant deosebit asupra radicalului DPPH, corelat cu continutul in compusi fenolici (Alexandru et al., 2007). Extractele de isop sunt prezente intr-o varietate larga de compozitii cosmetice datorita efectului antiinflamator, antioxidant, hidratant, regenerant, antirid, antiaging (brevet KR102002894 (B1) — 2019-07-23, KR101873028 (B1) — 2018-07-02, JP2003002813 (A) — 2003-01-08, RO116701 (B1) — 2001-05-30)

Organizația Mondială a Sănătății recomandă și încurajează în prezent tratamentele tradiționale pe bază de plante în programele naturale de îngrijire a sănătății, deoarece aceste medicamente sunt ușor disponibile la un cost redus și sunt relativ sigure (Sharma et al., 2008).

d) Prezentarea problemei tehnice

Problema tehnica pe care o rezolva inventia consta in elaborarea unor ingrediente cosmetice cu multiple proprietati – antimicrobian, cicatrizant, antiinflamator.

Desi compozitia propusa pentru ingredientele cosmetice pe baza de solutie de argint coloidal si extracte vegetale este asemenatoare, diferenta deriva din procesul tehnologic. Daca din prima varianta rezulta o solutie hidroglicerica, varianta a 2-a contine si un procent mic de alcool. Din acest motiv, ingredientele au adresabilitate larga, putand fi inglobate intr-o varietate larga de formule cosmetice. Varianta cu alcool poate contribui la eliminarea sebumului si la neutralizarea strălucirii tenului, oferă



Handwritten signature or initials.

uscare rapidă a produsului, neincarcand pielea. Pe de alta parte, ingredientul hidroglicerice confera proprietati emoliente si lubrifiante, prevenind pierderea umiditatii. Argintul, sub formă de ioni sau nanoparticule, este folosit din cele mai vechi timpuri datorita proprietatilor antiseptice și antimicrobiene, asocierea solutiei de argint coloidal cu alte tipuri de substante, în special extracte vegetale, avand rolul de potentare a efectelor benefice ale acestor elemente și se constituie în baze pentru preparate cosmetice cu proprietati antimicrobiene, antiinflamatoare și cicatrizante.

e) Expunerea invenției

Ingredientele cosmetice conform invenției constau in solutii pe baza de argint coloidal si fitocomplex vegetal obtinut din speciile *Salvia officinalis*, *Achillea millefolium* si *Hyssopus officinalis* de uz topic, de culoare brun-roscata, cu gust amar si miros caracteristic continand 0,376 – 1,21 g% polifenoli totali exprimati in acid galic (determinat spectrofotometric prin metoda Folin-Ciocalteu) si 36-38 ppm argint (determinat prin ICP-MS).

Testari farmaco-toxicologice pentru evidentierea sigurantei si eficacitatii produsului

Testarea potentialului citotoxic al ingredientelor cosmetice a fost efectuata *in vitro* pe culturi de fibroblaste murine L929, in conditii de expunere standard timp de 24 h. Evaluarea calitativă a efectelor citotoxice s-a realizat examinându-se la microscop morfologia celulară, gradul de etalare, vacuolizare și detașare, liza celulară și integritatea membranară. Examinarea la microscopul inversat a relevat ca in urma expunerii celulelor la diverse concentratii ale celor doua ingrediente cosmetice nu se inregistreaza modificari morfologice ale celulelor si nu se observa efecte citotoxice sau citopaticice.

Evaluarea cantitativă a efectelor citotoxice s-a realizat determinându-se viabilitatea celulară prin metoda cu MTS [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazol, cu ajutorul kitului CellTiter 96 AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (MTS), *Promega*. La concentratii de 1 - 2,5%, testul permite clasificarea celor doua ingrediente cosmetice pe baza de solutie coloidala ionica si extracte vegetale ca fiind practic lipsit de citotoxicitate, după o expunere de 24 ore.

Activitatea antimicrobiana a ingredientelor cosmetice propuse a fost evaluata conform conditiilor prevazute de Farmacopeea Romana X, metoda difuzimetrica adaptata pentru extracte vegetale naturale, metoda care permite o apreciere calitativă a acestei proprietăți în funcție de măsurarea zonei de inhibiție obținute. La testarea activitatii antimicrobiene s-a demonstrat ca ambele preparate manifesta activitate fata de tulpina bacteriana-test Gram-positiva (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538) in timp ce fata de tulpina bacteriana-test Gram-negativa (*Escherichia coli* ATCC 8739), manifesta activitate slaba doar ingredientul cosmetic tip 2.



f) Avantaje

- Se diversifica gama de ingrediente dermatocosmetice
- Sunt propuse doua variante de ingrediente cosmetice pe baza de argint coloidal ionic si extracte din plante, cu adresabilitate larga, in functie de tipul de formulare urmarita
- Produsele sunt practic lipsite de toxicitate
- Se utilizeaza o materie prima vegetala accesibila, plantele fiind obtinute din cultura
- Tehnologia are un numar redus de faze
- Tehnologia este nepoluanta, nu rezulta deseuri toxice sau ape reziduale

h) Mod de realizare

Procedeu 1

Intr-un vas de extractie capacitate de 10 L se amesteca apa distilata cu alcoolul etilic (1:1, v/v), rezultand solventul de extractie (9.6L) peste care se adauga materialul vegetal constand in parti egale de *Achillea millefolium* – flori, *Salvia officinalis* – parti aeriene, *Hyssopus officinalis* – parti aeriene (total materie prima vegetala 0.960Kg). Extractia solid – lichid (raport materie prima vegetala/ solvent 1:10 m/v) se realizeaza intr-o instalatie industriala de capacitate specifica proceselor micropilot- pilot prin incalzire la 70°C si agitare continua timp de o ora.

Solutia extractiva obtinuta (6,352 L), dupa operatia de filtrare realizata la presiune normala, se supune concentrarii la presiune redusa, pana la obtinerea unui extract moale (minim 80% substanta uscata conform FR X) de culoare bruna cu aspect uniform, avand masa finala de 188g. Intr-un vas de sticla de capacitate 2L se amesteca extractul moale obtinut anterior (188g), 0,625 L solutie argint coloidal 150 ppm si 0,625 ml glicerina vegetala de uz cosmetic, se incalzeste la temperatura de 50°C, timp de 120 minute. Se obtin in medie 1,2 L extract hidroglicerice sub forma de solutie usor opaca de culoare brun-roscata cu gust amar si miros caracteristic, continand 0,150 g/ mL extract vegetal concentrat (ingredient cosmetic tip 1).

Procedeu 2

Intr-un vas de extractie capacitate de 10 L se amesteca 0,960 kg materie prima vegetala (parti egale de *Achillea millefolium* – flori, *Salvia officinalis* – parti aeriene, *Hyssopus officinalis* – parti aeriene), 2,5 L alcool etilic concentrat, 5 L solutie argint coloidal 150 ppm si 2,5 L glicerina vegetala de uz cosmetic. Extractia solid – lichid (raport materie prima vegetala/ solvent 1:10 m/v) se realizeaza intr-o instalatie industriala de capacitate specifica proceselor micropilot- pilot (5L- 100L) prin incalzire la 70°C timp de o ora. Solutia se filtreaza la presiune normala si rezulta cca 6 L extract hidroalcoolic sub forma de solutie limpede de culoare roscata cu gust amar si miros caracteristic (ingredient cosmetic tip 2)



i) Aplicabilitate industrială

Ingredientele naturale pe bază de plante sunt o tendință modernă în domeniul frumuseții dar și în cel farmaceutic. Acești agenți câștigă popularitate datorită multiplelor beneficii - furnizează organismului substanțe nutritive menținând și sporind sănătatea, nu conțin substanțe chimice sintetice și au mai puține efecte secundare comparativ cu produsele cosmetice sintetice.

REVENDICARE 1

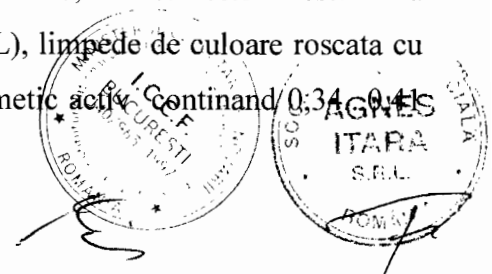
Ingrediente cosmetice sub formă de soluție conținând argint coloidal și extract vegetal obținut prin prelucrarea speciilor *Achillea millefolium* – flori, *Salvia officinalis* – parti aeriene, *Hyssopus officinalis* – parti aeriene, cu un conținut de 0,34 – 1,32 g% polifenoli totali exprimați în acid galic și 34,2 - 38 ppm argint

REVENDICARE 2

Procedeu de obținere a unui ingredient cosmetic caracterizat prin aceea că se amestecă 0,96 kg material vegetal constând în parti egale de *Achillea millefolium* – flori, *Salvia officinalis* – parti aeriene, *Hyssopus officinalis* – parti aeriene cu alcool etilic 50%; se încălzește amestecul la 70°C timp de o oră, cu agitare; se filtrează soluția hidroalcoolică obținută (6,352 L) și apoi se concentrează la presiune redusă până la obținerea unui extract moale de culoare brună (188 g); în final, extractul obținut se dizolvă într-un amestec de 0,625 L soluție argint coloidal 150 ppm și 0,625 ml glicerina vegetală de uz cosmetic pentru obținerea a 1,2 L extract hidroglicerol sub formă de soluție ușor opacă de culoare brun-roșcată cu gust amar și miros caracteristic, conținând 0,150 g/ mL extract vegetal concentrat și 1,08....1,32 g% polifenoli totali exprimați în acid galic și 32,4....41,8 ppm argint.

REVENDICARE 3

Procedeu de obținere a unui ingredient cosmetic caracterizat prin aceea că se amestecă 0,96 kg material vegetal constând în parti egale de *Achillea millefolium* – flori, *Salvia officinalis* – parti aeriene, *Hyssopus officinalis* – parti aeriene cu alcool etilic 50% cu 2,5 L alcool etilic concentrat, 5 L soluție argint coloidal 150 ppm și 2,5 L glicerina vegetală de uz cosmetic; se încălzește amestecul la 70°C timp de o oră, cu agitare; se filtrează soluția hidroalcoolică (6 L), limpede de culoare roșcată cu gust amar și miros caracteristic care se constituie în ingredient cosmetic activ conținând 0,34...0,41 g% polifenoli totali exprimați în acid galic și 32,4....39,6 ppm argint.



i) Aplicabilitate industrială

Ingredientele naturale pe bază de plante sunt o tendință modernă în domeniul frumuseții dar și în cel farmaceutic. Acești agenți câștigă popularitate datorită multiplelor beneficii - furnizează organismului substanțe nutritive menținând și sporind sănătatea, nu conțin substanțe chimice sintetice și au mai puține efecte secundare comparativ cu produsele cosmetice sintetice.

REVENDICARE 1

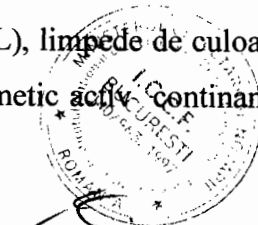
Ingrediente cosmetice sub formă de soluție conținând argint coloidal și extract vegetal obținut prin prelucrarea speciilor *Achillea millefolium* – flori, *Salvia officinalis* – parti aeriene, *Hyssopus officinalis* – parti aeriene, cu un conținut de 0,34 – 1,32 g% polifenoli totali exprimați în acid galic și 34,2 - 38 ppm argint

REVENDICARE 2

Procedeu de obținere a unui ingredient cosmetic caracterizat prin aceea ca se amesteca 0,96 kg material vegetal constând în parti egale de *Achillea millefolium* – flori, *Salvia officinalis* – parti aeriene, *Hyssopus officinalis* – parti aeriene cu alcool etilic 50%; se încălzește amestecul la 70°C timp de o ora, cu agitare; se filtrează soluția hidroalcoolică obținută (6,352 L) și apoi se concentrează la presiune redusă până la obținerea unui extract moale de culoare brună (188 g); în final, extractul obținut se dizolvă într-un amestec de 0,625 L soluție argint coloidal 150 ppm și 0,625 ml glicerina vegetală de uz cosmetic pentru obținerea a 1,2 L extract hidroglicerol sub formă de soluție ușor opacă de culoare brun-roșcată cu gust amar și miros caracteristic, conținând 0,150 g/ mL extract vegetal concentrat și 1,08...1,32 g% polifenoli totali exprimați în acid galic și 32,4...41,8 ppm argint.

REVENDICARE 3

Procedeu de obținere a unui ingredient cosmetic caracterizat prin aceea ca se amesteca 0,96 kg material vegetal constând în parti egale de *Achillea millefolium* – flori, *Salvia officinalis* – parti aeriene, *Hyssopus officinalis* – parti aeriene cu alcool etilic 50% cu 2,5 L alcool etilic concentrat, 5 L soluție argint coloidal 150 ppm și 2,5 L glicerina vegetală de uz cosmetic; se încălzește amestecul la 70°C timp de o ora, cu agitare; se filtrează soluția hidroalcoolică (6 L), limpede de culoare roșcată cu gust amar și miros caracteristic care se constituie în ingredient cosmetic activ conținând 0,34...0,41 g% polifenoli totali exprimați în acid galic și 32,4...39,6 ppm argint.



f