



MD 1898 G2 2002.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1898<sup>(13)</sup> G2  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 61 K 31/05,  
31/122, 47/10, 47/12;  
A 61 P 31/04;  
A 61 K 31/10;  
C 07 C 46/10

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2001 0204 (22) Data depozit: 2001.06.29	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2002.04.30, BOPI nr. 4/2002
(71) Solicitant: Întreprinderea mixtă moldo-franco-română "EUROFARM" SRL, MD (72) Inventatori: RUSU Vasile, MD; CASIAN Igor, MD; CASIAN Ana, MD; VALICA Vladimir, MD; GHICAVĂI Victor, MD; GAVRILUȚA Vadim, MD (73) Titular: Întreprinderea mixtă moldo-franco-română "EUROFARM" SRL, MD	

(54) Remediu dermatologic stabil pe bază de juglonă

(57) Rezumat:

1	2
Invenția se referă la farmacologie, în particular, la remediile cu acțiune bactericidă și antimicrobică pe bază de juglonă cu o stabilitate sporită.	juglonă 0,10...0,60 hidroxiacid polibazic 0,01...0,20 alcool benzilic restul.
5	Revendicări: 2
10	

Esența invenției constă în aceea că remediul  
propus conține juglonă, hidroxiacid polibazic  
acceptabil farmaceutic, de preferință acidul citric,  
și alcool benzilic în următorul raport cantitativ, %  
mas.:

MD 1898 G2 2002.04.30

## MD 1898 G2 2002.04.30

3

### Descriere:

Invenția se referă la farmaceutică, în special la remedii cu acțiune bactericidă și antimicotică pe bază de juglonă și având o stabilitate sporită.

5 Juglona (5-hidroxi-1,4-naftochinona) reprezintă un compus solid, biologic activ, posedând în special o pronunțată acțiune bactericidă și antimicotică. Sunt cunoscute remedii pe bază de juglonă (1:5000 și 1:10000) și care reprezintă soluții hidroxietanolice [1].

Dezavantajul acestor remedii este termenul de păstrare foarte redus – până la 5 zile.

10 Termenul de păstrare a remediilor pe bază de juglonă a fost mărit considerabil prin elaborarea remediilor care includ pe lângă juglonă, alcool etilic și stabilizator: un hidroxiacid organic polibazic, de exemplu, acid citric, malic sau tartric [2].

Dezavantajul acestui tip de remediu constă în aceea că alcoolul etilic acționează tanant asupra proteinelor epidermei și ca rezultat se complică penetrația juglonei în straturile mai adânci. În plus, eliminarea rapidă a fazei datorită volatilității etanolului face mult mai dificilă difuzia juglonei în adâncul țesuturilor.

15 Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unui remediu dermatologic lipsit de dezavantajele de mai sus, totodată asigurându-i și o stabilitate sporită.

Autorii invenției date prin cercetări experimentale au găsit că problema se rezolvă prin substituirea alcoolului etilic prin alcool benzilic la un conținut aparte al ingredientelor.

20 Rezultatul invenției constă în elaborarea unui remediu dermatologic cu proprietăți farmacocinetice sporite.

Esența invenției constă în aceea că remediul propus, în afară de juglonă ca ingredient activ, mai conține un hidroxiacid polibazic acceptabil farmaceutic, de preferință acid citric, având funcția de stabilizator, și alcool benzilic ca vehicul farmaceutic polifuncțional, în următorul raport, % mas.:

25 juglonă	0,10 ... 0,60
hidroxiacid polibazic	0,01 ... 0,20
alcool benzilic	restul.

30 În urma investigațiilor s-a stabilit că alcoolul benzilic posedă unele avantaje față de alcoolul etilic la utilizare ca vehicul (solvent) în remediile pe bază de juglonă. O condiție esențială pentru utilizarea alcoolului benzilic constă în capacitatea lui de solubilizare și asociație inertă cu juglona. S-a găsit că juglona se dizolvă bine în alcoolul benzilic (1:22), obținându-se soluții uleioase transparente și stabile, cu miros plăcut și culoare de la galben-portocaliu la portocaliu-roșu.

35 Alcoolul benzilic posedă o volatilitate redusă, fapt care favorizează menținerea compusului activ în stare dizolvată după aplicarea soluției pe piele. Alcoolul benzilic posedă o toxicitate joasă și o capacitate de a se penetra în straturile adânci ale pielii. În plus, alcoolul posedă și unele proprietăți farmaceutice active, cum ar fi: proprietăți anesteziante locale care pot contribui la diminuarea acțiunii secundare iritante a juglonei; proprietăți antibacteriene, care la rândul său, pot să intensifice și (sau) să lărgască acțiunea farmacologică a ingredientului activ.

40 Alcoolul benzilic reprezintă și un ingredient acceptabil farmaceutic datorită toxicității reduse și capacității sale de solubilizare, el este utilizat în calitate de cosolvent în componența formelor medicamentoase injectabile (Белова О.И. и др. Технология изготовления стерильных растворов в условиях аптек. М., 1982). Alcoolul benzilic este inclus în compozițiile cosmetice la o concentrație de 1 – 3% în calitate de conservant. El acționează bacteriostatic asupra bacteriilor grampozitive la o diluție de 1:40000; asupra bacteriilor gramnegative la diluția de 1:500; asupra fungilor și ciupercilor de mușcăi la diluții corespunzător de 1:400 și 1:200 (Плетнев М.Ю. Косметико-гигиенические моющие средства. М., 1990). Valorile LD50 ale alcoolului benzilic reprezintă 1360 mg/kg (șoareci).

45 Alcoolul benzilic manifestă o acțiune iritantă slabă asupra pielii, nu acționează sensibilizant și manifestă o acțiune pronunțată de resorbție pe piele (Румянцев Г.И. и др. Экспериментальные исследования биологического действия бензилового спирта. Гигиена и санитария, 1985 №7).

50 La aplicarea pe piele a soluțiilor de juglonă în alcool benzilic, juglona se resoarbe treptat de piele până la capăt. Alcoolul benzilic umectează bine pielea și posedă proprietatea de a se extinde spontan pe suprafața pielii sub formă de o peliculă subțire, fapt care contribuie la evitarea supradozării locale la aplicarea excesului de soluție.

Din toate cele expuse mai sus reiese că alcoolul benzilic reprezintă un vehicul farmaceutic polifuncțional.

55 Concentrațiile de juglonă din remediul revendicat au fost selectate din considerentele că în intervalul de 0,10 – 0,60 % juglona nu manifestă o acțiune distructivă asupra învelișului de piele, posedând, din contra, proprietăți cheratoplastice.

## MD 1898 G2 2002.04.30

4

5 Hidroxiacizii polibazici (acidul citric, malic, și tartric) posedă proprietăți de stabilizator și în medii de alcool benzilic. Din considerente de solubilitate mai preferențială este utilizarea acidului citric. În tabel sunt redată rezultatele cercetării stabilității soluțiilor de juglonă (0,25%) la diferite concentrații de unul din stabilizatori – acid citric. Datele au fost obținute prin metoda cunoscută a „îmbătrânirii accelerate”.

Tabel

10 Estimarea termenului de păstrare a soluțiilor de juglonă în alcool benzilic (temperatura experimentală de păstrare 60°C).

Termen exp. de păstrare, zile	Concentrația juglonei, % la soluțiile prestabilite de acid citric				
	0	0,01%	0,025%	0,1%	0,25%
0	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250
12	0,248	0,248	0,248	0,247	0,247
24	0,247	0,249	0,251	0,250	0,249
35	0,242	0,247	0,248	0,247	0,246
47	0,238	0,246	0,246	0,246	0,244
59	0,236	0,246	0,245	0,244	0,242
70	0,233	0,245	0,244	0,243	0,238
82	0,234	0,246	0,244	0,243	0,240
Term. de păstrare Calculat (20°C)	4,9 ani	21,2 ani	13,7 ani	12,7 ani	8,0 ani

Din tabel se vede că la concentrații de acid mai mici efectul stabilizator se manifestă mai bine.

15 Metalele alcalino-terose care se conțin în piele pot lega juglona în complecși inactivi, de aceea se preferențial de utilizat o concentrație de acid de cca 0,10% (4,76 mM), care corespunde aproximativ concentrației totale a ionilor de Ca și Mg în piele (Popovici A. Unguente farmaceutice. București, 1980).

Rezultatele studierii soluțiilor de juglonă stabilizate în alcool benzilic relevă o stabilitate net superioară celei a soluției etanolice.

*Exemplu de realizare a invenției*

20 Remediul propus se prepară în modul următor: se dizolvă la agitare și la încălzire (50 – 60°C) 0,10 g de hidroxiacid polibazic în 100,0 g alcool benzilic, apoi se introduce juglona (0,25g) și se continuă agitarea până la dizolvarea completă a juglonei. Soluția caldă obținută se filtrează printr-un filtru de sticlă macroporos. Se păstrează în vase etanșe în locuri ferite de lumină.

25

## MD 1898 G2 2002.04.30

5

### (57) Revendicări:

5 1. Remediu dermatologic stabil pe bază de juglonă, care include alcool, hidroxiacid polibazic acceptabil farmaceutic, **caracterizat prin aceea că** în calitate de alcool se folosește alcoolul benzilic în următorul raport cantitativ, % mas.:

juglonă	0,10...0,60
hidroxiacid polibazic	0,01...0,20
alcool benzilic	restul.

10

2. Remediu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** hidroxiacidul polibazic acceptabil farmaceutic preferabil este acidul citric în cantitate de 0,05...0,15 (% mas.).

15

### (56) Referințe bibliografice:

1. Борзов М.В., Айзенберг Л.Н., Межевалова А.Г. Юглон и его применение в медицине и ветеринарии. Бюллетень научно-технической информации, №5, Кишинев, 1958
2. MD 1471 G2

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria

## RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2001 0204		
(22) Data depozit: 2001.06.29		
(51) <sup>7</sup> : A 61 K 31/05, 31/122, 47/10, 47/12; A 61 P 31/04; A 61 K 31/10; C 07 C 46/10 Alți indici de clasificare: <b>Titlul</b> : Remediu dermatologic stabilizat pe bază de juglon (71) Solicitantul : Întreprinderea mixtă moldo-franco-română, "EUROFARM" SRL, MD Termeni caracteristici : juglonă, alcool benzilic, hidroxiacid polibazic		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
Int. Cl. <sup>7</sup> (MD) baza de date 1994-2002 brevete 1471, 1779, (EA) colecția de reviste 1995-2002 nu-s		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
<b>* categoriile speciale ale documentelor consultate:</b>		<b>P</b> - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate
<b>A</b> - document care definește statutul general al tehnicii		<b>T</b> - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
<b>E</b> - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		<b>X</b> - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
<b>L</b> - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres ( se va indica motivul)		<b>Y</b> - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
<b>O</b> - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		<b>&amp;</b> - document care face parte din aceeași familie de documente
Data efectuării de documentare		2002.02.04
Examinatorul		Grosu Petru