



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2010 01257**

(22) Data de depozit: **30.11.2010**

(41) Data publicării cererii:
30.07.2013 BOPI nr. **7/2013**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN
BUCUREȘTI, STR.DIONISIE LUPU NR.37,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **ANDRIȘ ADRIAN, BD. ION MIHALACHE
NR. 111, BL.12A, SC.B, AP.61, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **NIȚĂ SULTANA, STR. BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **RĂDULESCU FLAVIAN ȘTEFAN,
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;**

• **LUPULEASA DUMITRU,
STR. GENERAL CULCER ION NR.28A,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **COLCERU SVETLANA MIHUL,
STR. RÂMNICU SĂRAT NR.29, BL. 11A1,
AP. 42, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **VAMANU ADRIAN,
ALEEA CÂMPUL CU FLORI NR.2 B,
BL.C 17 A, SC.2, ET.5, AP.68, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **VAMANU EMANUEL,
ALEEA VALEA CĂLUGĂREASCĂ NR.3,
BL.A 10, SC.D, ET.2, AP.53, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **FORME FARMACEUTICE DESTINATE ADMINISTRĂRII
LOCALE, CONȚINÂND EXTRACTE ATOMIZATE DE
ROSMARINUS OFFICINALIS SP. ȘI HISSOPUS OFFICINALIS
SP.**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică. Compoziția conform invenției conține 0,1...5% extract atomizat de *Rosmarinus officinalis* sp. sau *Hissopus*

officinalis sp., singur sau în asociere, fiind condiționată sub formă de gel, cremă sau unguent.

Revendicări: 1



**Forme farmaceutice destinate administrării locale,
continând extracte atomizate de *Rosmarinus officinalis* sp. si *Hissopus officinalis* sp.**

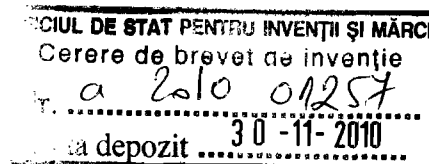
Invenția se referă la o formă farmaceutică semisolidă de tip gel, cremă sau unguent, cu un conținut între 0.1 si 5 % extract atomizat de *Rosmarinus officinalis* sp. sau *Hissopus officinalis* sp., singur sau asociat.

Pulberile din extracte de *Rosmarinus officinalis* sp. sau *Hissopus officinalis* sp., obținute prin atomizare, conțin în cantități semnificative farmacologic acid rozmarinic, acid cafeic, luteolin, rutin și diosmină. Prezența acestui complex de principii active determină procese de inhibare a acțiunii metaloproteinazelor, fapt ce le conferă un puternic caracter antioxidant. În acest context, extractele pot fi folosite în produse de tip antiaging, pentru combaterea semnelor îmbătrânirii tisulare. Acțiunea elementelor biologic active din componenta naturală a preparatelor farmaceutice este potențată de celelalte ingrediente care favorizează acțiunea farmacologică prin procesele de absorbție la interfețele membranare.

Documentația de specialitate indică folosirea extractului de *Rosmarinus* sp. în preparate cu acțiune locală (paste de dinți) datorită prezenței acizilor ursolic și carnozic [Trivedi Harsch M. si col. (WO 2006065522, 2010)]. Această compoziție conferă produsului fitoterapeutic o acțiune antioxidantă și antiinflamatoare. Adăugarea de triclosan sau alți compuși cu structură fenolică potențează latura antimicrobiană a preparatului.

Alți autori propun alte forme farmaceutice diversificând gama de utilizare: capsule gelatinoase, loțiuni, șampon, geluri și emulsii de tip U/A. Astfel de preparate s-au dovedit utile pentru formularea unor compuși carotenoidici [Breton L. si Baur M. (US2009123573A1, 2009)], cu acțiune antioxidantă.

Invenția ce face obiectul acestui dosar folosește extractele atomizate de *Rosmarinus officinalis* sp. sau *Hissopus officinalis* sp. aduse în forme semisolide topice, cu acțiune locală. Aceste preparate farmaceutice prezintă avantajul de a putea fi asociate cu un tratament sistemic pentru potențarea efectului antiaging.



Compozitia celor doua extracte utilizate este urmatoarea:

Pulbere atomizata din Rosmarinus officinalis

-Prezentare: pulbere de culoare bej-galbui, putin solubila in apa, solubila in alcool;

-Profil farmacodinamic: activitate antioxidanta:87.45%;

-Compozitie chimica:

Component	g%
acid rozmarinic	2.71
acid cafeic	0.23
luteolin	0.14
rutin	0.06

Pulbere atomizata din Hyssopus officinalis

-Prezentare: pulbere de culoare bej-roscat, putin solubila in apa, solubila in alcool;

-Profil farmacodinamic: activitate antioxidanta:87.5%;

-Compozitie chimica:

Component	g%
acid rozmarinic	0.83
acid cafeic	0.13
diosmina	0.08
rutin	0.02

Aceste componente active generează un caracter hidrofob marcant pentru pulberile atomizate de produs vegetal, în condițiile în care fiecare din ele, în funcție de pH-ului fiziologic, are o manifestare diferită. Ca urmare absorbția celor cinci compuși considerați pare a fi facilitată prin administrarea locală, prin favorizarea formei neionizată de către pH-ul slab acid de la nivelul stratului cornos.



Compus	LogP	LogD pH=7.4	Solubilitate intrinseca, pH=7.4 (mg/ml)	LogD pH=5.4	Solubilitate intrinseca, pH=5.4 (mg/ml)
Acid cafeic	1.22	-0.55	2.97	1.22	3.13
Diosmin	-0.33	-0.37	4.37	-0.33	4.37
Luteolin	2.43	1.72	0.0819	2.43	0.0838
Acid rozmarinic	2.59	0.41	0.429	2.59	0.493
Rutin	-0.9	-1.32	13.3	-0.9	13.4

În concluzie, formulările propuse pentru o abordare biofarmaceutică topică descriu o formă farmaceutică semisolidă cu administrare locală (gel, emulsie, unguent, cremă).

Modul de preparare

Pentru formele semisolide topice, cele două extracte atomizate, de *Rosmarinus officinalis* sp., *Hissopus officinalis* sp. sau combinația celor două, sunt dizolvate în amestecuri de alcooli inferiori sau esteri ai acestora cu proprietăți emoliente sau emulgatoare. Ulterior este adăugată o componentă lipofilă (lanolină, vaselină albă, alcool cetil-stearilic). Separat, se realizează gelul hidrofili, prin hidratarea și neutralizarea soluției unui agent macromolecular de tip poliacrilat sau derivat de celuloză. Cele două fracțiuni se amestecă până la omogenizare.



Compoziția generală a formulărilor de tip gel sau emulsie este redată în continuare:

Component	Cantitate (g/100 g)
Rosmarinus officinalis extract total	0.10-5.00
Hissopus officinalis extract total	0.10-5.00
Compus macromolecular	0.50-5.00
Etanol absolut	5.00-20.00
Propilenglicol	5.00-20.00
Izopropil-miristat	1.00-10.00
Izopropanol	5.00-20.00
Componenta lipidica	1.00-30.00
Apa ad.	100.00



Exemplul 1.

Component	Cantitate (g/100 g)
Rosmarinus officinalis extract total	1.00
Carbopol 940	1.50
Etanol absolut	10.00
Propilenglicol	10.00
Izopropil-miristat	5.00
Izopropanol	5.00
Vaselina alba	10.00
Apa ad	100.00

Exemplul 2.

Component	Cantitate (g/100 g)
Hissopus officinalis extract total	1.00
Carbopol 940	1.50
Etanol absolut	10.00
Propilenglicol	10.00
Izopropil-miristat	5.00
Izopropanol	5.00
Vaselina alba	10.00
Apa ad	100.00

Exemplul 3.

Component	Cantitate (g/100 g)
Rosmarinus officinalis extract total	1.00
Hissopus officinalis extract total	1.00
Carbopol 940	1.50
Etanol absolut	10.00
Propilenglicol	10.00
Izopropil-miristat	5.00
Izopropanol	5.00
Vaselina alba	10.00
Apa ad	100.00



[Handwritten signature]

Exemplul 4.

Component	Cantitate (g/100 g)
Rosmarinus officinalis extract total	1.00
Metil-celuloza 5140 mPa S (Ph.Eur.)	3.50
Etanol absolut	10.00
Propilenglicol	10.00
Izopropil-miristat	5.00
Izopropanol	5.00
Vaselina alba	10.00
Apa ad	100.00

Exemplul 5.

Component	Cantitate (g/100 g)
Hissopus officinalis extract total	1.00
Metil-celuloza 5140 mPa S (Ph.Eur.)	3.50
Etanol absolut	10.00
Propilenglicol	10.00
Izopropil-miristat	5.00
Izopropanol	5.00
Vaselina alba	10.00
Apa ad	100.00

Exemplul 6.

Component	Cantitate (g/100 g)
Rosmarinus officinalis extract total	1.00
Hissopus officinalis extract total	1.00
Metil-celuloza 5140 mPa S (Ph.Eur.)	3.50
Etanol absolut	10.00
Propilenglicol	10.00
Izopropil-miristat	5.00
Izopropanol	5.00
Vaselina alba	10.00
Apa ad	100.00



Revendicări

Formulări farmaceutice semisolide de tip gel, cremă sau unguent, cu un conținut între 0.1 și 5 % extract atomizat de *Rosmarinus officinalis* sp. sau *Hissopus officinalis* sp., destinate administrării locale.

