



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2019 00726**

(22) Data de depozit: **11/11/2019**

(41) Data publicării cererii:
27/11/2020 BOPI nr. **11/2020**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN
BUCUREȘTI, SPLAIUL INDEPENDENȚEI
NR.313, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **SUCIU ALEXANDRU,
ALEEA BARAJUL BICAZ, NR.6, BL.M26,
AP.20, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **SEMENESCU AUGUSTIN,
ȘOS.BUCUREȘTI- TÂRGOVIȘTE NR.22 T,
A 14, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **FICAI ANTON, STR. RAHOVEI NR. 30-32,
SC. 2, ET. 1, AP. 11, BRAGADIRU, IF, RO;**
• **SUCIU IOAN ALEXANDRU,
ALEEA BARAJUL BICAZ, NR.6, BL.M26,
AP.20, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **PREPARAT FARMACEUTIC SEMISOLID PENTRU TERAPIA TOPICĂ COMBINATĂ A PATOLOGIEI ANORECTALE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un preparat farmaceutic pentru terapia topică combinată a patologiei anale. Preparatul, conform invenției, este constituit în procente masice din 0,01...0, 3% nitroglicerină, respectiv, vitamina A, tocoferol, acid ascorbic, 0,01...0,5% lidocaină, 0,01...2% metanol sau camfor, respectiv, acid usnic, 0,01...1% acid hialuronic, 0,01...5% acid capric sau acid lauric, 0,01...20% collagen parțial hidrolizat, respectiv,

ceară de albine, 0,01...10% propolis, 0,01...30% miere de albine, respectiv, izolate de origine vegetală alese dintre *Aloe Barbadensis Miller*, *Matricaria recitata*, *Calendula officinalis*, precum și ingrediente inactivate acceptabile farmaceutic pentru formulare ca unguent.

Revendicări: 1



**PREPARAT FARMACEUTIC SEMISOLID PENTRU TERAPIA TOPICĂ
COMBINATĂ A PATOLOGIEI ANORECTALE**

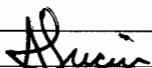
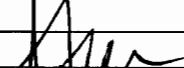
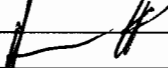
SUCIU Alexandru, SEMENESCU Augustin, FICAI Anton, SUCIU Ioan Alexandru

Invenția se referă la un preparat farmaceutic semisolid, care permite tratamentul eficient al patologiei anorectale prin terapie topică combinată. Pentru potențarea eficacității și evitarea efectelor secundare, preparatul este formulat folosind principiul sinergiei de adădire între ingredientele sale. Utilizarea invenției permite o acțiune terapeutică complexă, rezultatul fiind remisiunea simptomelor și prevenirea evoluției patologiei anorectale către stadii avansate.

Patologia anorectală se referă la afecțiunile medicale localizate în partea distală a tubului digestiv, respectiv la nivelul canalului anal și a ultimilor 2 cm din rect, precum și în zona perianală. Patologia anorectală este diversă și include atât afecțiuni severe, care necesită prezentarea repetată în ambulatoriul medical și/sau spitalizare (cancerul de rect, fistula anală, boala Crohn, etc), dar și boli caracterizate prin mortalitate scăzută și morbiditate ridicată, care se pretează la automedicație precum: boala hemoroidală, proctita, fisura anală sau pruritul anal.

Boala hemoroidală se referă la modificarea patologică (dilatate, inflamare, trombozare, prolaps) a structurilor vasculare specializate aflate în canalul anal. Factorii de risc cunoscuți pentru apariția și evoluția bolii hemoroidale includ: vârsta, predispoziția genetică, modificări de tranzit (constipație cronică, dar și diaree), presiunea abdominală crescută datorată excesului ponderal, sedentarismului, defecării forțate, amânării mersului la toaletă, ridicării greutăților, etc. Ca urmare a toaletării deficitare induse de durerea asociată prezenței hemoroizilor, pot apărea în timp iritații ale zonei perianale însoțite de proctită erozivă, fisuri anale și/sau prurit anal.

Proctita erozivă și fisura anală reprezintă leziuni inflamatorii care pot progresa până la ruperea mucoasei din interiorul canalului anal sau din zona perianală cu apariția ulcerărilor. Aceste leziuni însoțite de durere și rectoragie pot apărea fie prin forțarea mucoasei la evacuarea dificilă a scaunului în cazul constipației, fie ca urmare a diareei cronice prin spasmele musculare și agresiunea chimică generate de evacuarea repetată a scaunelor moi sau ca urmare a radioterapiei. Pruritul anal este senzația supărătoare de furnicătură sau iritare a tegumentului din zona perianală. Pruritul anal poate fi de etiologie neprecizată sau secundar

			
---	---	--	---

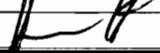
unei alte afecțiuni anorectale precum boala hemoroidală sau fisura anală, ca urmare a disconfortului și igienei deficitare cauzate de acestea.

În practica medicală actuală, managementul bolii anorectale include modificarea stilului de viață (hidratare adecvată, aport de fibre vegetale, controlul greutății corporale, mișcare), utilizarea unor dispozitive și preparate farmaceutice orale sau topice (flebotonice, antitrombotice, laxative, supozitoare, creme) și/sau intervenții medicale (proceduri chirurgicale, scleroterapie, ligaturarea cu bandă elastică, diatermia bipolară, fotocoagulare cu infraroșii, electroterapie) [1].

Procedurile medicale amintite mai sus reprezintă o abordare imperfectă a bolii hemoroidale și fisurii anale din cauza caracterului invaziv, a costurilor semnificative asociate intervenției și monitorizării medicale ulterioare, dar și a unor complicații ireversibile și incapacitante asociate acestor intervenții. Este cunoscut faptul că procedurile chirurgicale pentru managementul patologiei anorectale pot fi complicate de apariția ulterioară a incompetenței sfîcterului anal [2], iar scleroterapia poate cauza afectare hepatică severă [3]. În plus, ținând cont de multitudinea de structuri vasculare prezente în zona anorectală, intervențiile medicale descrise oferă o rezolvare punctuală a afecțiunii, cu posibilitatea reaparției patologiei în zone adiacente. Din toate aceste considerente, procedurile medicale sunt mai degrabă pretabile la cazurile severe de patologie anorectală, însă nu acoperă eficient și economic nevoile pacientului aflat în stadii incipiente ale acestor afecțiuni.

Spre deosebire de procedurile medicale descrise anterior, preparatele farmaceutice și dispozitivele medicale par să fie soluția cea mai convenabilă pentru abordarea patologiei anorectale. Utilizarea produselor farmaceutice și dispozitivelor medicale corect formulate și dozate este însoțită de complianță crescută, nu necesită un efort deosebit, se pretează ușor la utilizare îndelungată și este convenabilă din punct de vedere economic.

Din cele descrise mai sus, reținem faptul că boala hemoroidală, proctita, fisura anală și pruritul anal sunt afecțiuni medicale cu o morbiditate ridicată (afectează 65% din populație), care evoluează cu scăderea semnificativă a calității vieții pacienților, cu cheltuieli semnificative atât la nivel individual, cât și la nivelul societății (prin reducerea capacității de muncă). Patologia anorectală este de natură inflamatorie, însoțită de stres oxidativ și proliferare microbiană la nivelul țesuturilor afectate, cu puternică tendință de cronicizare și frecvent însoțită de durere și hemoragie. Caracterul recurent al simptomelor precum și mortalitatea scăzută pretează aceste afecțiuni la automedicație, care este lipsită de riscuri în cazul unei formulări corecte și a dozării precise a soluției tehnice folosite.

			
---	---	--	---

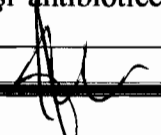
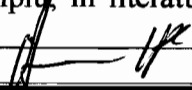
În comparație cu dispozitivele medicale care au aplicabilitate limitată, preparatele farmaceutice permit o diversitate mult mai mare a formulării pentru o abordare terapeutică superioară a patologiei anorectale.

Se cunosc diferite produse farmaceutice formulate atât pentru administrare orală sau locală, destinate terapiei patologiei anorectale [4]. Spre exemplu, este documentat în literatura de specialitate efectul venotonic al unor flavonoide administrate oral în tratamentul bolii hemoroidale gradul I-III. Derivații flavonoidici precum diosmina, hesperidina sau rutina scad fragilitatea vasculară, cresc tonusul venos, au efect antiinflamator local și activează microcirculația [5]. Dezavantajul acestor preparate este reprezentat de administrarea orală care implică eliberarea sistemică a substanțelor active față de cea locală care este preferată, de efectele adverse la nivelul tubului digestiv și de lipsa de specificitate locală.

Este cunoscută acțiunea farmacologică a supozitoarelor în terapia bolii anorectale. Astfel, invenția descrisă în brevetul 130471 A2 se referă la un supozitor antihemoroidal. Compoziția conform invenției conține troxerutin, extract uleios de mușețel, extract uleios de sunătoare, extract de Callendula officinalis, ulei de rozmarin, ulei de cătină, ulei de măsline, vitamina E, extract de Helleborus și excipienți acceptabili farmaceutic [6]. Forma farmaceutică este ușor de administrat de către pacient, se pretează la utilizare pe termen lung, iar compoziția conține un amestec de antioxidanți hidrosolubili și liposolubili care reduc stresul oxidativ la nivelul țesuturilor afectate. Dezavantajul acestei invenții și al supozitoarelor în general se datorează faptului că după inserția anatomică în anus, ele acționează cu precădere în profunzime, respectiv în ampula rectală, sunt eliberate mai puțin la nivelul canalui anal, și practic deloc în zona perianală. Astfel, acțiunea farmacoterapeutică a supozitoarelor este limitată.

O cremă pentru tratarea hemoroizilor este descrisă în brevetul 130472 A2. Crema conform invenției conține ca substanțe active vitamina E, troxerutin, ulei de mușețel, ulei de sunătoare, alantoină, extract de Callendula, ulei de cătină, ulei de rozmarin, într-o bază de cremă uzuală [7]. Crema are o compoziție bogată în antioxidanți hidro și liposolubili, care se pretează la administrare pe termen lung. Dezavantajul acestei invenții precum și al cremelor de uz anal în general derivă pe de o parte din dificultatea de a fi dozate exact, precum și de eliberarea ineficientă la nivelul canalului anal și a rectului distal.

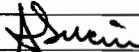
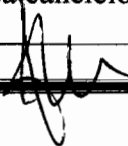
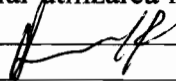
Sunt cunoscute în literatura de specialitate și intens promovate atât pe piața farmaceutică din România, cât și în străinătate creme și loțiuni antihemoroidale pe bază de derivați de corticosteroizi și antibiotice. Spre exemplu, în literatura medicală recentă sunt

			
---	---	--	---

descrie două preparate farmaceutice cu succes comercial în SUA și Canada care includ ca substanțe active un antibiotic (framicitina) și hidrocortizon [8]. Combinația antibiotic – corticosteroid are o puternică acțiune antiinflamatoare și antiinfecțioasă fiind eficace în rezoluția simptomelor bolii hemoroidale. În plus, multe creme antihemoroidale pe bază de antibiotic și corticosteroizi sunt disponibile ca medicamente OTC (over the counter) putând fi eliberate de farmacist fără prescripție medicală. Dezavantajele acestor formulări sunt însă multiple și potențial severe. Utilizarea pe termen scurt este asociată cu apariția dermatitei de contact și eczemei, iar utilizarea pe termen lung poate duce la selectarea tulpinilor bacteriene rezistente la antibiotic. Necroza avansată a mucoasei perianale este un efect secundar cunoscut al terapiei cu hidrocortizon și a fost semnalată la utilizarea prelungită a acestor creme.

Pentru a înlătura efectele secundare multiple și potențial severe ale cremelor pe bază de antibiotice și corticosteroizi, au fost descrise în literatură preparate cu eliberare locală pe bază de substanțe antispastice. Spre exemplu, în *BMC Gastroenterol. 2013; 13: 106* este descrisă o cremă pentru tratamentul fisurilor anale cu substanță activă nitroglicerină 0,4%. Prin efect antispastic mediat de eliberarea *in vivo* de NO, crema cu nitroglicerină este eficace în rezoluția simptomelor și vindecarea leziunilor [9]. Cremele pe bază de nitroglicerină sunt medicamente OTC, se pretează la auto-medicație și au succes comercial. Dezavantajul formulărilor topice pe bază de nitroglicerină derivă din cefaleea intensă și hipotensiunea ortostatică, pe care mulți utilizatori le acuză după utilizarea cremei [10]. Ca urmare a acestor efecte secundare, complianța pacienților este redusă. Formulări cu concentrație scăzută de nitroglicerină au efecte secundare reduse, dar efectul terapeutic este de asemenea scăzut, motiv pentru care este recomandată utilizarea și dozarea corectă a cremei cu concentrația de 0,4%. Dozarea corectă a cremei este însă puțin probabilă întucât metoda de dozare recomandată de producători folosește repere vizuale imprecise. Având în vedere acestea, preparatele pe bază de nitroglicerină au eficiență dovedită în patologia anorectală, însă utilitatea acestora pe termen lung este scăzută ca urmare a complianței reduse din partea pacienților și lipsei unei metode precise de dozare.

Sunt cunoscute preparate farmaceutice pentru administrare topică cu eficacitate superioară în tratamentul patologiei anorectale în comparație cu cremele pe bază de nitroglicerină. Aceste preparate semisolidе formulate sub formă de cremă sau gel au ca substanțe active diltiazem sau nifedipin [11], [12]. Atât diltiazemul, cât și nifedipinul au acțiune antispastică prin blocarea canalelor de Ca^{2+} , iar utilizarea lor în creme pentru tratarea

			
---	---	--	---

fisurilor anale este însoțită de eficacitate ridicată și efecte secundare reduse în comparație cu cremele pe bază de corticosteroizi sau nitroglicerină. Cremele pe bază de nifedipin sau diltiazem pot fi eliberate fără prescripție medicală facilitând automedicația pe termen lung. Și în cazul utilizării acestor creme dezavantajul constă în lipsa unei metode precise de dozare, care permite fie supradozarea cu riscul exacerării efectelor secundare, fie subdozarea cu scăderea corespunzătoare a efectului terapeutic. Un alt dezavantaj al acestor creme antispastice este inerent preparatelor farmaceutice semisolide (creme, geluri, etc) și constă în eliberarea inegală la nivelul zonei perianale versus interiorul canalului anal. Nu în ultimul rând, formularea acestor creme urmărește preponderent acțiunea antispastică a substanțelor active și nu abordează eficient celelalte aspecte definitorii ale patologiei anorectale, respectiv caracterul inflamator cronic însoțit de stres oxidativ și proliferare microbiană la nivelul țesuturilor afectate. Astfel, formularea cremelor cu substanțe antispastice cunoscute în literatură și implicit acțiunea lor terapeutică sunt limitate.

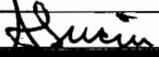
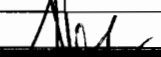
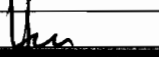
Prin urmare, stadiul actual al tehnicii mondiale nu abordează eficient tratamentul patologiei anorectale. Scopul invenției este de a înlătura dezavantajele identificate și de a permite totodată tratarea eficientă a patologiei anorectale cu prevenirea evoluției acesteia către stadii avansate.

Problema tehnică pe care prezenta invenție o rezolvă este obținerea unei substanțe terapeutice eficiente pentru patologia anorectală, care să fie totodată convenabilă din punct de vedere economic și să asigure o utilizare facilă și complianță ridicată, să fie bine tolerată de pacient și să se preteze la o administrare îndelungată pentru a preveni episoadele recurente și evoluția nefavorabilă spre stadii avansate ale patologiei anorectale.

Preparatul farmaceutic pentru patologia anorectală, conform invenției, rezolvă această problemă tehnică prin aceea că include în formulare următoarele substanțe componente:

- a) Antispastice precum nitroglicerină și/sau diltiazem și/sau nifedipin, cu pondere cantitativă individuală situată între 0,0001% și aproximativ 2% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 0,3% (% m/m) din formularea finală;
- b) Anestezic precum lidocaină cu pondere cantitativă situată în general între 0,0001% și aproximativ 5% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 0,5% (% m/m) din formularea finală;
- c) Antipruriginoase precum mentol sau camfor cu pondere cantitativă situată în general între 0,001% și aproximativ 5% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 2% (% m/m) din formularea finală;

- d) Retinoizi ca de exemplu vitamina A, retinol, retinal, acid retinoic, palmitat de retinil cu pondere cantitativă situată în general între 0,01% și aproximativ 3% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- e) Tocoferol (vitamina E) sau derivați acceptabili farmaceutic ai acestuia cu pondere cantitativă situată în general între 0,01% și aproximativ 3% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- f) Acid ascorbic (vitamina C) sau un derivat farmacologic compatibil al acestuia cu pondere cantitativă situată în general între 0,01% și aproximativ 3% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- g) Acid hialuronic sau o sare farmacologic acceptabilă a acestuia cu pondere cantitativă situată între 0,001% și aproximativ 5% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 1% (% m/m) din formularea finală;
- h) Acid usnic sau o sare farmacologic compatibilă a acestuia cu pondere cantitativă situată între 0,001% și aproximativ 2% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- i) Acid capric, acid lauric, sare farmacologic acceptabilă a acestora și/sau esteri ai acestora cu glicerolul având o pondere cantitativă individuală situată între 0,001% și aproximativ 15% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 5% (% m/m) din formularea finală;
- j) Colagen parțial hidrolizat cu pondere cantitativă situată între 0,01% și aproximativ 20% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- k) Propolis sau extract de propolis cu pondere cantitativă situată între 0,01% și aproximativ 10% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- l) *Cera flava* sau *Cera alba* cu pondere cantitativă situată între 0,01% și aproximativ 20% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- m) *Mel* sau *Mel depuratum* cu pondere cantitativă situată între 0,01% și aproximativ 30% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- n) Izolate de origine vegetală cu pondere cantitativă individuală situată între 0,01% și circa 30% (% m/m) raportat la compoziția finală, provenite direct sau prin extracție dintr-una sau mai multe plante acceptabile farmacologic ca de exemplu, dar fără a se limita la *Aloe barbadensis* Miller, *Matricaria recutita*, *Calendula officinalis*, *Aesculus hippocastanum*, *Camellia sinensis*, *Hamamelis virginiana*;
- o) Alte ingrediente inactive acceptabile farmaceutic, incorporate în proporții variabile pentru a asigura proprietățile optimizate și stabilitatea preparatului farmaceutic

			
---	---	--	---

adecvat formulat, care pot să includă printre altele solvenți (apă distilată, uleiuri vegetale, gliceride de sinteză sau semisinteză, esteri de alcooli și/sau acizi grași, alcooli, polioli, heteropolimeri, etc), emulgatori, agenți de îngroșare, elastomeri, ceruri, umectanți, substanțe emoliente, agenți de chelare, substanțe corectoare de pH, stabilizatori, conservanți, pigmenți.

Preparatul conform invenției prezintă avantajul că este o substanță terapeutică eficientă pentru patologia anorectală, hemoroidală, convenabilă din punct de vedere economic și care asigură o utilizare facilă și complianță ridicată, este bine tolerată de pacient și se pretează la o administrare îndelungată de prevenire de episoadele recurente și evoluție nefavorabilă spre stadii avansate ale patologiei anorectale .

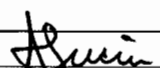
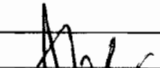
Invenția este prezentată pe larg în continuare.

Pentru a înlătura dezavantajele soluțiilor tehnice descrise mai sus, prezenta invenție se referă la un preparat farmaceutic inovator, formulat pentru terapia topică combinată a patologiei anorectale în asociere cu dispozitivul medical multifuncțional descris în capitolul precedent.

Analiza comparată a formelor farmaceutice folosite în tratamentul patologiei anorectale și descrise mai sus (preparate pentru administrare orală, supozitoare și preparate semisolid topice) relevă faptul că preparatele semisolid cu eliberare topică (*unguenta*) au multiple avantaje întrucât permit eliberare locală, dispersie optimă, aplicare facilă de către pacient și se pretează la o formulare comună tip bază care poate fi apoi particularizată de către un specialist în domeniu. Dezavantajele majore ale utilizării unguentelor, respectiv dozarea imprecisă și eliberarea suboptimă la nivelul canalului anal și rectului distal sunt înlăturate prin utilizarea unei canule rectale sau prin eliberarea locală a preparatului folosind dispozitive medicale care aplică local efect mecanic de compresie și crioterapie. Având în vedere acestea, preparatul farmaceutic revendicat de prezenta invenție este formulat sub forma unui semisolid cu administrare topică.

În formularea preparatului farmaceutic revendicat s-a ținut cont și de faptul că patologia anorectală nu are un singur element definitoriu, ci este caracterizată de aspecte care se suprapun:

- a) simptomele sunt multiple (rectoragie, edem, prolaps, durere, prurit, etc) și mai multe dintre acestea pot fi prezente simultan;
- b) manifestările patologice (inflamație, stres oxidativ, proliferare bacteriană, deepitelizare și distrugere tisulară, etc) pot fi prezente simultan în cadrul unui episod;

			
---	---	--	---

- c) localizarea patologiei poate cuprinde diverse zone (perianal, canalul anal, rect distal), frecvent toate aceste regiuni anatomice putând fi afectate simultan;
- d) manifestările clinice ale patologiei anorectale (boală hemoroidală, tromboză hemoroidală, proctită, prurit anal, fisuri anale, etc) pot fi prezente simultan.

Ținând cont de manifestarea simultană la același pacient a mai multora dintre aspectele patologiei anorectale descrise mai sus, este evident faptul că un produs farmaceutic formulat în baza unei singure substanțe active sau a unei asocieri limitate a acestora, nu poate aborda eficient caracterul complex al patologiei. Totodată, utilizarea simultană a două sau mai multor preparate farmaceutice pentru a asocia efectele lor terapeutice individuale este ineficientă, costisitoare și are o complianță scăzută [13].

Pentru a înlătura aceste dezavantaje, preparatul farmaceutic semisolid revendicat de prezenta invenție este formulat ca un sistem multicomponent pentru terapia topică combinată a patologiei anorectale. Formularea pentru terapie combinată presupune asocierea a două sau mai multor principii active în același preparat farmaceutic. O astfel de asociere este benefică atunci când componentele active sunt incorporate în concentrații corespunzătoare și într-un mod care este sigur și eficient pentru un număr semnificativ de utilizatori. Prin asocierea mai multor componente active se poate obține un efect de acțiune sinergică care potențează eficacitatea preparatului combinat. Avantajele majore ale unui preparat farmaceutic pentru terapie combinată constau în utilizarea facilă și complianță ridicată din partea pacientului, cost redus, eficacitate ridicată și efecte secundare diminuate sau evitate.

Ținând cont de aspectele descrise anterior, soluția optimizată revendicată pentru rezolvarea problemei tehnice include un preparat farmaceutic semisolid, multicomponent, formulat pentru terapie topică combinată, care poate fi dozat exact și eliberat la temperatura de lucru a dispozitivului medical multifuncțional asociat.

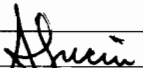
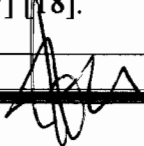
În înțelegerea și aplicarea prezentei invenții se va reține faptul că natura complexă a patologiei anorectale necesită formularea preparatului în scopul terapiei topice combinate, însă în funcție de particularitățile unui caz clinic sau a unui segment semnificativ de populație afectată, un utilizator avansat poate să opteze pentru includerea / excluderea anumitor ingrediente sau să varieze raportul acestora în scopul optimizării formulării combinate pentru specificul situației respective. Prin urmare, un cunoscător avansat al problemei tehnice va observa că preparatul farmaceutic la care se referă prezenta invenție poate incorpora un număr variabil de ingrediente cu proprietăți fizice, chimice și biologice diferite, în cantități

variabile, toate aceste formulări diferite ale produsului farmaceutic final fiind incluse în caracterul inovator revendicat de prezenta invenție.

Pentru exemplificarea preparatului farmaceutic revendicat, vom descrie una dintre posibilele formulări ale acestuia, fără ca această formulare să fie în vreun fel restrictivă pentru natura invenției. Astfel, o posibilă compoziție a produsului farmaceutic poate să încorporeze fără a se limita însă la: ingrediente cu efect antiinflamator, antispastic, antimicrobian, antioxidant, hemostatic, analgezic, antipruriginos, venotonic, protector al epiteliiilor, emolient și / sau cicatrizant.

Într-una dintre posibilele formulări ale preparatului farmaceutic revendicat se pot incorpora în scopul terapiei topice combinate, fără ca lista ingredientelor următoare să fie exhaustivă:

- 1) Antispastice precum nitroglicerină și/sau diltiazem și/sau nifedipin, cu pondere cantitativă individuală situată între 0,0001% și aproximativ 2% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 0,3% (% m/m) din formularea finală. Prin includerea combinată, simultană a două sau trei dintre aceste antispastice descrise în literatură se poate folosi principiul sinergiei de adiție, prin care se obține un efect terapeutic identic, în condițiile utilizării unor doze mult reduse din fiecare substanță activă în parte. Astfel, efectele secundare aferente utilizării individuale a acestor substanțe în doză terapeutică sunt diminuate până la evitarea completă.
- 2) Anestezic precum lidocaină cu pondere cantitativă situată în general între 0,0001% și aproximativ 5% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 0,5% (% m/m) din formularea finală. Lidocaina acționează ca anestezic local și asigură calmarea rapidă a durerii și pruritului. Anestezicele locale de tip amidă, precum lidocaina, sunt superioare celor de tip ester atât ca eficacitate, cât și ca profil de siguranță, întrucât anestezicele de tip ester sunt metabolizate rapid cu formare de acid para metil benzoic, cunoscut ca alergen local [14], [15].
- 3) Antipruriginoase precum mentol sau camfor cu pondere cantitativă situată în general între 0,001% și aproximativ 5% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 2% (% m/m) din formularea finală. Derivații de terpeni mentol și/sau camfor acționează rapid prin calmarea senzației de prurit. În plus, au efect analgezic și antimicrobian [16] [17] [18].

			
---	---	--	---

- 4) Retinoizi ca de exemplu vitamina A, retinol, retinal, acid retinoic, palmitat de retinil cu pondere cantitativă situată în general între 0,01% și aproximativ 3% (% m/m) raportat la compoziția finală. Derivații de vitamina A sunt cunoscuți pentru rolul esențial în menținerea și refacerea integrității epitelilor [19]. În plus, retinoizii acționează ca antioxidanți liposolubili potenți, care reduc stresul oxidativ la nivelul țesuturilor afectate de patologia anorectală [20] [21].
- 5) Tocoferol (vitamina E) sau derivați acceptabili farmaceutic ai acestuia cu pondere cantitativă situată în general între 0,01% și aproximativ 3% (% m/m) raportat la compoziția finală. Tocoferolii sunt molecule lipofile cu un pronunțat caracter antioxidant, stabilizează membrana celulară prin protejarea acizilor grași polinesaturați și fosfolipidelor membranare. Tocoferolii potențează procesele trofice celulare și regenerarea fiziologică a epitelilor [22]. În plus, prin caracterul antioxidant puternic, incorporarea vitaminei E în formulă, contribuie la menținerea stabilității fizico-chimice a preparatului farmaceutic multicomponent.
- 6) Acid ascorbic (vitamina C) sau un derivat farmacologic compatibil al acestuia cu pondere cantitativă situată în general între 0,01% și aproximativ 3% (% m/m) raportat la compoziția finală. Acidul ascorbic este un antioxidant hidrofیل cunoscut, care poate fi modificat chimic spre exemplu prin esterificare cu acizi grași, rezultând esteri de ascorbil cu caracter lipofilic, puternic antioxidant. Incorporarea acidului ascorbic sau derivaților săi în produsul farmaceutic revendicat contribuie la reducerea stresului oxidativ în țesuturile afectate de patologia anorectală. În plus, prin caracterul antioxidant puternic, incorporarea acidului ascorbic sau a derivaților săi în formulă contribuie la menținerea stabilității fizico-chimice a preparatului farmaceutic final [23].
- 7) Acid hialuronic sau o sare farmacologic acceptabilă a acestuia cu pondere cantitativă situată între 0,001% și aproximativ 5% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 1% (% m/m) din formularea finală. Acidul hialuronic și sărurile sale sunt mucopoli-zaharide omniprezente în țesuturile anatomice și acționează prin

efect antiinflamator, trofic, de stimulare a mecanismelor de regenerare tisulară și reepitelizare [24] [25].

- 8) Acid usnic sau o sare farmacologic compatibilă a acestuia cu pondere cantitativă situată între 0,001% și aproximativ 2% (% m/m) raportat la compoziția finală. Acidul usnic este un compus natural cu schelet de dibenzofuran obținut din licheni, cu efect antiinflamator și antimicrobian pronunțat. Prin incorporarea acidului usnic, crește stabilitatea microbiologică a preparatului farmaceutic inovator și este diminuată proliferarea bacteriană caracteristică patologiei anorectale. În plus, acidul usnic este practic lipsit de manifestări alergice fiind deja incorporat în preparate destinate sănătății orale [26] [27] [28].
- 9) Acid capric, acid lauric, sare farmacologic acceptabilă a acestora și/sau esteri ai acestora cu glicerolul având o pondere cantitativă individuală situată între 0,001% și aproximativ 15% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 5% (% m/m) din formularea finală. Acizii grași cu catena medie precum acidul capric (C_{10}) și acidul lauric (C_{12}) împreună cu derivații lor ionizați sau esterificați cu glicerolul sunt omniprezenți în structurile anatomice, au potență acțiune antimicrobiană și anti-biofilm, fără a contribui însă la selectarea tulpinilor microbiene rezistente [29] [30] [31] [32] [33]. Prin incorporarea acestora crește stabilitatea microbiologică a preparatului farmaceutic inovator și este diminuată proliferarea microbiană caracteristică patologiei anorectale.
- 10) Colagen parțial hidrolizat cu pondere cantitativă situată între 0,01% și aproximativ 20% (% m/m) raportat la compoziția finală. Este cunoscut faptul că patologia anorectală este asociată cu dereglarea metabolismului collagenului și compromiterea integrității structurilor de colagen din zona anorectală [34]. Colagenul este o proteină structurală omniprezentă în matricea extracelulară, iar degradarea acesteia scade integritatea structurilor anatomice aferente. Prin hidroliza parțială a collagenului se obțin polipeptide cu biodisponibilitate crescută care sunt cunoscute pentru administrarea topică cu efect hemostatic, antiinflamator, antimicrobian și regenerativ tisular [35].

- 11) Propolis sau extract de propolis cu pondere cantitativă situată între 0,01% și aproximativ 10% (% m/m) raportat la compoziția finală. Propolisul este o substanță rășinoasă, aromată produsă de albine, cu compoziție complexă și acțiune farmacologică multiplă. Propolisul este cunoscut în preparatele farmaceutice semisolide cu administrare topică pentru efectul antiinflamator, anestezic, analgezic, cicatrizant, antimicrobian, venotonic, regenerator tisular și antioxidant [36]. Propolisul este greu solubil în apă sau ulei, de aceea pentru incorporare în preparate farmaceutice semisolide se poate utiliza fie propolis micronizat, fie extras alcoolic sau hidroalcoolic de propolis.
- 12) *Cera flava* sau *Cera alba* cu pondere cantitativă situată între 0,01% și aproximativ 20% (% m/m) raportat la compoziția finală. Ceara de albine conține ceruri, în principal esteri ai alcoolilor grași cu acizi grași. Are acțiune farmacologică complexă, antiinflamatoare, antipruriginoasă, reepitelizantă, analgezică [37] [38].
- 13) *Mel* sau *Mel depuratum* cu pondere cantitativă situată între 0,01% și aproximativ 30% (% m/m) raportat la compoziția finală. Mierea de albine are acțiune terapeutică complexă aplicată topic la nivelul epiteliiilor. Se cunoaște în literatură acțiunea antiinflamatoare, antimicrobiană, antioxidantă și reepitelizantă [38] [39].
- 14) Izolate de origine vegetală cu pondere cantitativă individuală situată între 0,01% și circa 30% (% m/m) raportat la compoziția finală, provenite direct sau prin extracție dintr-una sau mai multe plante acceptabile farmacologic ca de exemplu, dar fără a se limita la *Aloe barbadensis* Miller, *Matricaria recutita*, *Calendula officinalis*, *Aesculus hippocastanum*, *Camellia sinensis*, *Hamamelis virginiana*. Izolatele botanice pot fi obținute ca extras vegetal prin metode cunoscute precum antrenare cu vapori de apă, extracție în solvenți urmată de concentrare prin evaporare, iar în cazul gelului de *Aloe barbadensis* Miller prin presarea mecanică a parenchimului mezofil din frunze. Extrasele vegetale au o compoziție complexă, bogată printre altele în flavonoide, taninuri, saponozide, mucilagii, enzime, care permit o acțiune farmacologică antiinflamatoare, antiedematoasă, astringentă, cicatrizantă, antimicrobiană, antioxidantă, venotonică și reepitelizantă [40] [41] [42].

- 15) Alte ingrediente inactive acceptabile farmaceutic, incorporate în proporții variabile pentru a asigura proprietățile optimizate și stabilitatea preparatului farmaceutic adecvat formulat. Aceste ingrediente inactive pot să includă printre altele solvenți (apă distilată, uleiuri vegetale, gliceride de sinteză sau semisinteză, esteri de alcooli și/sau acizi grași, alcooli, polioli, heteropolimeri, etc), emulgatori, agenți de îngroșare, elastomeri, ceruri, umectanți, substanțe emoliente, agenți de chelare, substanțe corectoare de pH, stabilizatori, conservanți, pigmenți.

Elaborarea preparatului farmaceutic descris mai sus se face conform metodelor uzuale pentru *unguenta*, cunoscute unui specialist în domeniu. Preparatul farmaceutic semisolid este formulat ca un sistem multifazic de tip emulsie simplă sau multiplă, în care pot fi suspendate unele ingrediente precum propolisul micronizat, anumite extracte vegetale, etc. Spre exemplu, în funcție de particularitățile unui caz clinic sau a unui segment semnificativ de populație afectată, un utilizator avansat poate particulariza formularea produsului farmaceutic ca emulsie ulei în apă (U/A) sau ca emulsie apă în ulei (A/U). Dacă se dorește administrarea sinergică a preparatului farmaceutic topic împreună cu crioterapia aplicată de un dispozitiv medical, este indicat ca emulsia să fie de tip U/A/U sau A/U pentru optimizarea proprietăților reologice ale preparatului la temperatura de lucru a dispozitivului medical. În plus, acest tip de formulare asigură o stabilitate microbiologică suplimentară preparatului farmaceutic revendicat.

Compoziția preparatului farmaceutic descrisă mai sus relevă conceptul de sinergie, care operează pe mai multe nivele și explică acțiunea terapeutică complexă a invenției în scopul rezolvării problemei tehnice. Pe de o parte, există sinergie între acțiunea terapeutică a diverselor categorii de ingrediente active din formularea preparatului farmaceutic. Pe de altă parte, există sinergie de adiție între ingredientele din cadrul aceeași categorii farmacologice, care permite obținerea efectului terapeutic dorit în condițiile utilizării unor concentrații reduse cu evitarea efectelor adverse aferente. În cazul în care se optează pentru eliberarea locală a preparatului farmaceutic de către un dispozitiv medical pentru crioterapie, există sinergie suplimentară între acțiunea farmacologică topică, combinată a invenției și efectul mecanic de compresie, respectiv crioterapia exercitate de dispozitiv.

Bibliografie

[1] Varut Lohsiriwat, „Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical,” World J Gastroenterol., vol. 18(17), pp. 2009-2017, 2012.

[2] Z. Hag, M. Rahman, R. Chowdhury, M. Baten și M. Khatun, „Chemical sphincterotomy--first line of treatment for chronic anal fissure,” Mymensingh Med. J., vol. 14(1), pp. 88-90, 2005.

[3] K. Yoshikawa, R. Kawashima, Y. Hirose, K. Shibata, T. Akasu, N. Hagiwara și T. Yokota, „Liver injury after aluminum potassium sulfate and tannic acid treatment of hemorrhoids,” World J Gastroenterol., vol. 23(27), pp. 5034-5040, 2017.

[4] F. Scaldaferri, F. Ingravalle, T. Zinicola, G. Holleran și A. Gasbarrini, „Medical Therapy of Hemorrhoidal Disease,” Hemorrhoids, pp. 1-24, 2017.

[5] I. Corsale, P. Carrieri, J. Martellucci, A. Piccolomini, L. Verre, M. Rigutini și S. Panicucci, „Flavonoid mixture (diosmin, troxerutin, rutin, hesperidin, quercetin) in the treatment of I-III degree hemorrhoidal disease: a double-blind multicenter prospective comparative study,” Int J Colorectal Dis., vol. 33(11), pp. 1595-1600, 2018.

[6] C. Zanoschi, „Supozitoare Antihemoroidale”. România Brevet 130471 A2, 2015.

[7] C. Zanoschi, „Cremă Pentru Tratarea Hemoroizilor”. România Brevet 130472 A2, 2015.

[8] M. Hughes și M. Pratt, „Allergic Contact Dermatitis and Autoeczematization to Proctosedyl® Cream and Proctomyxin® Cream,” Case Rep Dermatol., vol. 10(3), p. 238–246, 2018.

[9] S. Berry, C. Barish, R. Bhandari, G. Clark, G. Collins, J. Howell, J. Pappas, D. Riff, M. Safdi și A. Yellowlees, „Nitroglycerin 0.4% ointment vs placebo in the treatment of pain resulting from chronic anal fissure: a randomized, double-blind, placebo-controlled study,” BMC Gastroenterol., vol. 13, p. 106, 2013.

[10] H. Bulus, N. Varol, A. Tas și A. Coskun, „Comparison of topical isosorbide mononitrate, topical diltiazem, and their combination in the treatment of chronic anal fissure,” Asian J. Surg., vol. 36(4), pp. 165-9, 2013.

[11] A. Tsunoda, Y. Kashiwagura, K. Hirose, T. Sasaki și N. Kano, „Quality of life in patients with chronic anal fissure after,” World J Gastrointest Surg, vol. 4(11), pp. 251-255, 2012.

[12] A. Salem, E. Mohamed, H. Elghadban și G. Abdelghani, „Potential combination topical therapy of anal fissure: development, evaluation, and clinical study,” *Drug Deliv.*, vol. 25(1), p. 1672–1682, 2018.

[13] G. Shenfield, „Fixed combination drug therapy,” *Drugs*, vol. 23(6), pp. 462-480, 1982.

[14] S. Eggleston și L. Lush, „Understanding allergic reactions to local anesthetics,” *Ann. Pharmacother.*, Vol. 30(7-8), pp. 851-7, 1996.

[15] J. Zimmermann, R. Schlegelmilch, D. Mazur, D. Seiler și B. Vens-Cappell, „Proof of systemic safety of a lidocaine ointment in the treatment of patients with anorectal pain,” *Arzneimittelforschung*, vol. 57(1), p. 12, 2007.

[16] J. Leffingwell, „Cooling Ingredients and Their Mechanism,” în *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, New York, Informa Healthcare, 2009, pp. 661-75.

[17] S. Silva-Filho, F. Silva-Comar, L. Wiirzler, R. do Pinho, R. Grespan și C. Bersani-Amado, „Effect of Camphor on the Behavior of Leukocytes In vitro,” *Trop J Pharm Res*, vol. 13, nr. 12, pp. 2031-2037, 2014.

[18] M. Lisinski, „Ointment For The Treatment Of Hemorrhoidal Disease”. SUA Brevet US2017143768 (A1), 2017.

[19] E. Fuchs și H. Green, „Regulation of terminal differentiation of cultured human keratinocytes by vitamin A,” *Cell*, vol. 25, nr. 3, pp. 617-25, 1981.

[20] L. Tesoriere, M. Ciaccio, A. Bongiorno, A. Riccio, A. Pintauro și M. Livrea, „Antioxidant activity of all-trans-retinol in homogeneous solution and in phosphatidylcholine liposomes,” *Arch Biochem Biophys*, vol. 307, nr. 1, pp. 217-23, 1993.

[21] Siddikuzzaman și V. Grace, „Antioxidant potential of all-trans retinoic acid (ATRA) and enhanced activity of liposome encapsulated ATRA against inflammation and tumor-directed angiogenesis,” *Immunopharmacol Immunotoxicol*, vol. 35, nr. 1, pp. 64-73, 2013.

[22] S. Mirbagheri, B. Nezami, S. Assa și M. Hajimahmoodi, „Rectal administration of d-alpha tocopherol for active ulcerative colitis: A preliminary report,” *World J Gastroenterol*, vol. 14, nr. 39, p. 5990–5995, 2008.

[23] F. Al-Niaimi și N. Zhen Chiang, „Topical Vitamin C and the Skin: Mechanisms of Action and Clinical Applications,” *J Clin Aesthet Dermatol*, vol. 10, nr. 7, pp. 14-17, 2017.

[24] N. Joksimovic, G. Spasovski, V. Joksimovic, V. Andreevsk, C. Zuccari și C. Omini, „Efficacy and tolerability of hyaluronic acid, tea tree oil and methyl-sulfonyl-methane in a new gel medical device for treatment of haemorrhoids in a double-blind, placebo-controlled clinical trial,” *Updates Surg*, vol. 64, nr. 3, pp. 195-201, 2012.

[25] Damian J. Gallina, „Methods of treating hemorrhoids and anorectal disease”. SUA Brevet US5234914A, 1991.

[26] M. Cocchietto, N. Skert, P. Nimis și G. Sava, „A review on usnic acid, an interesting natural compound,” *Naturwissenschaften*, vol. 89, p. 137-146, 2002.

[27] K. Ingólfssdóttir, „Usnic acid,” *Phytochemistry*, vol. 61, nr. 7, pp. 729-36, 2002.

[28] G. Ferrari, M. Ghione și P. Ghirardi, „Use of usnic acid or derivatives thereof in the treatment of dental caries”. Italia Brevet EP0256566A1, 1986.

[29] H. Preuss, B. Echard, M. Enig, I. Brook și T. Elliott, „Minimum inhibitory concentrations of herbal essential oils and monolaurin for gram-positive and gram-negative bacteria,” *Mol Cell Biochem.*, vol. 272, nr. 1-2, pp. 29-34, 2005.

[30] B. Carpo, V. Verallo-Rowell și J. Kabara, „Novel antibacterial activity of monolaurin compared with conventional antibiotics against organisms from skin infections: an in vitro study,” *J Drugs Dermatol*, vol. 6, nr. 10, pp. 991-8, 2007.

[31] C. Isaacs, „The antimicrobial function of milk lipids,” *Adv Nutr Res*, vol. 10, pp. 271-85, 2001.

[32] C. Isaacs, K. Kim și H. Thormar, „Inactivation of enveloped viruses in human bodily fluids by purified lipids,” *Ann N Y Acad Sci*, vol. 724, pp. 457-64, 1994.

[33] G. Bergsson, J. Arnfinnsson, S. Karlsson, O. Steingrímsson și H. Thormar, „In vitro inactivation of *Chlamydia trachomatis* by fatty acids and monoglycerides,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 42, nr. 9, pp. 2290-4, 1998.

[34] S. Willis, K. Willis, R. Ebrahimi, A. Prescher și V. Schumpelick, „Haemorrhoids - a collagen disease?,” *Colorectal Dis.*, vol. 12, nr. 12, pp. 1249-53, 2010.

[35] A. Qureshi, E. Murphy, R. Milando, M. Rengifo-Pardo, C. Clayton și A. Friedman, „A Head-to-Head Comparison of Topical Collagen Powder to Primary Closure for Acute Full-Thickness Punch Biopsy-Induced Human Wounds: An Internally Controlled Pilot Study,” *J Drugs Dermatol.*, vol. 18, nr. 7, pp. 667-673, 2019.

[36] M. Miškulin, Z. Lalić, A. Dumić, I. Miškulin, M. Ličanin și N. Pavlović, „New topical treatment of symptomatic internal,” *Journal of Health Sciences*, vol. 8, nr. 3, pp. 148-153, 2018.

[37] M. Khan, Q. Lari și M. Khan, „Therapeutic Uses of Mom Zard (Beeswax) in Unani System of Medicine - A Review,” *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, vol. 3, nr. 1, p. 44, 2016.

[38] N. Al-Waili, K. Saloom, T. Al-Waili și A. Al-Waili, „The Safety and Efficacy of a Mixture of Honey, Olive Oil, and Beeswax for the Management of Hemorrhoids and Anal Fissure: A Pilot Study,” *The Scientific World J.*, vol. 6, p. 1998–2005, 2006.

[39] J. Majtan, „Honey: an immunomodulator in wound healing,” *Wound Repair Regen*, vol. 22, nr. 2, pp. 187-92, 2014.

[40] O. Odukoya, M. Sofidiya, O. Ilori și M. Gbededo, „Hemorrhoid Therapy with Medicinal Plants: Astringency and Inhibition of Lipid Peroxidation as Key Factors,” *International Journal of Biological Chemistry*, vol. 3, nr. 3, pp. 111-118, 2009.

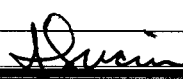
[41] K. Abascal și E. Yarnell, „Botanical Treatments for Hemorrhoids,” *Alternative and Complementary Therapies*, vol. 11, nr. 6, pp. 285-289, 2005.

[42] C. Sirtori, „Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile,” *Pharmacol Res*, vol. 44, nr. 3, pp. 183-93, 2001.

Revendicări

Preparat farmaceutic pentru patologia anorectală, caracterizat prin aceea că, cuprinde următoarele substanțe componente:

- a) Antispastice precum nitroglicerină și/sau diltiazem și/sau nifedipin, cu pondere cantitativă individuală situată între 0,0001% și aproximativ 2% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 0,3% (% m/m) din formularea finală;
- b) Anestezic precum lidocaină cu pondere cantitativă situată în general între 0,0001% și aproximativ 5% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 0,5% (% m/m) din formularea finală;
- c) Antipruriginoase precum mentol sau camfor cu pondere cantitativă situată în general între 0,001% și aproximativ 5% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 2% (% m/m) din formularea finală;
- d) Retinoizi ca de exemplu vitamina A, retinol, retinal, acid retinoic, palmitat de retinil cu pondere cantitativă situată în general între 0,01% și aproximativ 3% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- e) Tocoferol (vitamina E) sau derivați acceptabili farmaceutic ai acestuia cu pondere cantitativă situată în general între 0,01% și aproximativ 3% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- f) Acid ascorbic (vitamina C) sau un derivat farmacologic compatibil al acestuia cu pondere cantitativă situată în general între 0,01% și aproximativ 3% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- g) Acid hialuronic sau o sare farmacologic acceptabilă a acestuia cu pondere cantitativă situată între 0,001% și aproximativ 5% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 1% (% m/m) din formularea finală;
- h) Acid usnic sau o sare farmacologic compatibilă a acestuia cu pondere cantitativă situată între 0,001% și aproximativ 2% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- i) Acid capric, acid lauric, sare farmacologic acceptabilă a acestora și/sau esteri ai acestora cu glicerolul având o pondere cantitativă individuală situată între 0,001% și aproximativ 15% (% m/m) raportat la compoziția finală, dar tipic între 0,01% și 5% (% m/m) din formularea finală;
- j) Colagen parțial hidrolizat cu pondere cantitativă situată între 0,01% și aproximativ 20% (% m/m) raportat la compoziția finală;

			
---	---	--	---

- k) Propolis sau extract de propolis cu pondere cantitativă situată între 0,01% și aproximativ 10% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- l) *Cera flava* sau *Cera alba* cu pondere cantitativă situată între 0,01% și aproximativ 20% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- m) *Mel* sau *Mel depuratum* cu pondere cantitativă situată între 0,01% și aproximativ 30% (% m/m) raportat la compoziția finală;
- n) Izolate de origine vegetală cu pondere cantitativă individuală situată între 0,01% și circa 30% (% m/m) raportat la compoziția finală, provenite direct sau prin extracție dintr-una sau mai multe plante acceptabile farmacologic ca de exemplu, dar fără a se limita la *Aloe barbadensis* Miller, *Matricaria recutita*, *Calendula officinalis*, *Aesculus hippocastanum*, *Camellia sinensis*, *Hamamelis virginiana*;
- o) Alte ingrediente inactive acceptabile farmaceutic, incorporate în proporții variabile pentru a asigura proprietățile optimizate și stabilitatea preparatului farmaceutic adecvat formulat, care pot să includă printre altele solvenți (apă distilată, uleiuri vegetale, gliceride de sinteză sau semisinteză, esteri de alcooli și/sau acizi grași, alcooli, polioli, heteropolimeri, etc), emulgatori, agenți de îngroșare, elastomeri, ceruri, umectanți, substanțe emoliente, agenți de chelare, substanțe corectoare de pH, stabilizatori, conservanți, pigmenți.