



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2020 00710**

(22) Data de depozit: **09/11/2020**

(41) Data publicării cererii:
29/04/2021 BOPI nr. **4/2021**

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

(72) Inventatori:
• **MITITELU MAGDALENA,
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA,
PH, RO;**
• **IONIȚĂ ANA CORINA,
STR. NICOLAE FILIMON NR. 32, BL. 16,
SC.1, AP. 34, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **UDEANU DENISA IOANA,
ȘOS.COLENTINA NR.15, BL.R25, SC.B,
AP.77, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **DINU-PIRVU CRISTINA ELENA,
STR.GHEORGHE LAZĂR NR.10, ET.1,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **MOROȘAN ELENA,
STR.LT.COL.CONSTANTIN MARINESCU,
NR.10, BL.A38, SC.2, AP.26, SECTOR 5,
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;**
• **IONIȚĂ ELENA IULIANA,
STR.NICOLAE FILIMON, NR.32, BL.16,
SC.1, ET.5, AP.34, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **UNGUENT CICATRIZANT ȘI REGENERATIV CU ULEI
DE FICAT DE RECHIN ȘI ULEIURI VOLATILE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un unguent cu extracte naturale cu acțiune antimicrobiană, antifungică, antiinflamatoare, calmantă și regenerativă. Unguentul, conform invenției, este constituit din ceară de albine, lanolină, unt de cacao, ulei de ficat de rechin, ulei de germeni de grâu, miere polifloră, tinctură de păstură, ulei volatil de arbore de ceai, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de busuioc,

soluție conservantă uzuală, într-un raport de asociere, în părți greutate de:13:12:10:10:10:15:2...3:2:1...1, 5:1...1, 5:1:23, având un aspect omogen, culoare brun-roșcat, miros aromatic și pH de 5, 5...6.

Revendicări: 1

Figuri: 9



66

UNGUENT CICATRIZANT ȘI REGENERATIV CU ULEI DE FICAT DE RECHIN ȘI ULEIURI VOLATILE

Invenția de față se referă la un unguent cu extracte naturale (ulei de ficat de rechin, ulei de germeni de grâu, miere polifloră, tinctură de polen, ulei volatil de ceai verde, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de busuioc) destinat tratamentului leziunilor cutanate, plăgilor, eczemelor, dermatitelor, ulcerățiilor și arsurilor termice și solare, cu acțiune antimicrobiană, antifungică, antiinflamatoare, calmantă și regenerativă.

Sunt cunoscute diverse unguente cicatrizante cu extracte naturale: unguentul CICATRIZIN produs de firma românească TIS Farmaceutic, unguent cu extracte naturale (tătăneasă, sunătoare, pătlagină, gălbenele), unguentul cicatrizant BIOTITUS DERMA care are în compoziție ceară, ulei de măsline, ulei de floarea soarelui, ulei hidrogenat de ricin, bismut subgalat, rășină și camfora. De asemenea sunt cunoscute unguentele cicatrizante JECOLAN și JECOZINC cu ulei de ficat de pește.

Descriere: Invenția se referă la un unguent cicatrizant, epitelizant, antimicrobian, antifungic și antiinflamator destinat tratamentului leziunilor cutanate, plăgilor, eczemelor, dermatitelor, ulcerățiilor și arsurilor termice și solare, ce constă în aceea că este constituit din asocierea cerii de albine cu lanolina, untul de cacao, ulei de ficat de rechin, ulei de germeni de grâu, miere polifloră, tinctură de păstură, ulei volatil de arbore de ceai, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de busuioc, soluție conservantă, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 13...15 : 10...12 : 10 : 10 : 15 : 2...3 : 2 : 1...1,5 : 1...1,5 : 23.

Principalele avantaje ale unguentului cicatrizant și regenerativ, conform invenției, sunt următoarele:

- accelerarea procesului de regenerare a plăgilor și arsurilor;
- evitarea suprainfecției cu germeni patogeni;
- acțiune eficientă atât la suprafață cât și în profunzime;
- toleranță bună;
- prin asocierea principiilor naturale cu efect sinergic din extractele naturale utilizate la prepararea unguentului cicatrizant și regenerativ se obține o acțiune



Handwritten signature.

antimicrobiană și antifungică eficientă (uleiul de ficat de rechin, mierea polifloră, tinctura de păstură, ulei volatil de arbore de ceai, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de busuioc alături de soluția conservantă) ceea ce conferă preparatului și o stabilitate foarte bună;

- un efect antiinflamator semnificativ și rapid (uleiul de ficat de rechin, uleiul de germeni de grâu, mierea polifloră, tinctura de păstură);

- o acțiune calmantă și emolientă (untul de cacao, uleiul de ficat de rechin, uleiul de germeni de grâu, mierea polifloră);

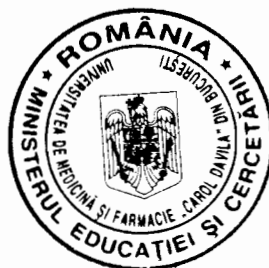
- o acțiune cicatrizantă și regerativă eficientă determinată de principiile active din untul de cacao, uleiul de ficat de rechin, uleiul de germeni de grâu, mierea polifloră.

Acest unguent îmbogățește gama produselor farmaceutice cu principii active naturale utilizate în tratamentul unor multiple afecțiuni cutanate (leziuni, plăgi, arsuri, eczeme, dermatite, ulceratii, inflamații), prin aceea că se obține prin asocierea unor produse naturale, fiecare cu efecte cunoscute asupra organismului uman: untul de cacao, uleiul de ficat de rechin, uleiul de germeni de grâu, mierea polifloră, tinctura de păstură, uleiul volatil de ceai verde, uleiul volatil de rozmarin și uleiul volatil de busuioc.

Acțiunea unguentului cicatrizant este determinată în principal de principiile naturale care intră în compoziția sa:

Untul de cacao se regăsește în multe produse cosmetice pentru că are o mulțime de beneficii pentru piele: stimulează producția de collagen (datorită polifenolilor), fapt ce duce la estomparea ridurilor, cât și la prevenirea lor (datorită antioxidanților și vitaminei E), hidratează foarte bine pielea și îi conferă o textură catifelată, calmează iritațiile. Datorită grăsimilor nesaturate și a conținutului bogat de vitamine, untul de cacao este ideal pentru hidratarea și regenerarea pielii.

Untul de cacao este un tip de grăsime vegetală obținută din boabele arborelui de cacao (*Theobroma cacao*) și are în compoziție acizi grași polinesaturați, conține antioxidanți, precum flavonoide și polifenoli, care ajută la întărirea sistemului imunitar, protejează pielea împotriva radicalilor liberi, vântului, razelor ultraviolete și au un puternic efect antiîmbătrânire și de prevenire a ridurilor, conține vitamine (A, K, E) și minerale.



Handwritten signature

La preparare s-a folosit unt de Cacao bio, MAYAM produs cosmetic natural și organic, certificat Ecocert Greenlife în concordanță cu standardul ECOCERT disponibil la <http://cosmetics.ecocert.com>.

Proprietăți organoleptice: masă solidă și compactă de culoare galbenă cu fin miros specific, se topește la cca. 35°C sau în contact cu pielea. Compuși principali: acid stearic, oleic, palmitic, linoleic, polifenoli, teobromină, tocoferoli, tocotrineoli, squalene, fitosteroli. Produsul are următoarele proprietăți: emolient, nutritiv și reparator, antioxidant, încetinește procesul de îmbătrânire cutanată, ajută la regenerarea filmului hidrolipidic al pielii, întărește bariera protectoare proprie pielii, prevenind deshidratarea, întârzie apariția ridurilor și a altor semne de îmbătrânire, intensifică regenerarea și întărește rezistența pielii.

Uleiului din ficat de rechin i se acordă o atenție deosebită pentru beneficiile aduse sistemului imunitar, datorită, în special conținutului bogat de alcoxigliceroli. Aceștia ajută la stimularea producerii leucocitelor, cele mai importante în sistemul de autoapărare al organismului. Ingredientele principale din uleiul de ficat de rechin sunt: squalamină, alkil-gliceroli, squalen, omega-3, acizi grași liberi, vitamina A, vitamina E, vitamina D, minerale. Squalenul este necesar pentru ca rechinii de adâncime să supraviețuiască în condiții de hipoxie severă atunci când înoată la adâncimi mari. Squalamina, un alt principiu activ, a fost descoperită în 1993, și de atunci mai multe teste clinice au arătat potențialul acestei molecule în tratamentul pentru cancer și a anumitor afecțiuni oculare. În cadrul unor studii clinice s-a arătat că squalamina are proprietăți antivirale semnificative. Uleiul din ficat de rechin este promovat drept supliment alimentar pentru întărirea sistemului imunitar, tratarea infecțiilor, vindecarea rănilor și a cancerului precum și diminuarea efectelor tratamentelor convenționale pentru cancer, combaterea stresului oxidativ. Studiile clinice au evidențiat rezultate bune în utilizarea uleiului de ficat de rechin și de pește în terapia suport a dermatitei atopice și a psoriazisului. De asemenea, uleiul de ficat de rechin are și o acțiune antiinflamatoare dovedită, datorată în special acizilor grași polinesaturați precursori ai prostaglandinelor PG3 antiinflamatoare.

Tehnologia de laborator de obținere a uleiului de ficat de rechin, adaptată după cea industrială, cuprinde următoarele etape:

1. Colectarea materiei prime: ficatul se colectează prin eviscerarea exemplarelor capturate de rechin din Marea Neagră (*Squalus acanthias*), se spală cu apă și se conservă la -15 sau -20°C.



2. Mărunțirea: ficatul congelat se mărunțește cu cuțitul (în stare congelată operația este mult mai ușoară decât în stare proaspătă);
3. Extracția: uleiul se extrage prin încălzire pe baie de apă;
4. Spălarea-decantarea: uleiul se spală cu apă caldă de 2-3 ori, iar fracțiunea uleioasă se separă cu o pâlnie de separare;
5. Fraționarea: se realizează prin răcire la 2°C când fracțiunea trigliceridică sedimentează;
6. Filtrarea: partea uleioasă lichidă se separă prin filtrare de fracțiunea trigliceridică;
7. Conservarea: uleiul se conservă în sticle brune la întuneric și la temperaturi de 8-15°C.

Descriere: lichid uleios, galben deschis, cu miros caracteristic, indice de refracție 1,480, densitate 0,920 la 20°C, indice de aciditate 0,7 mg KOH/g, indice de iod 170 gI₂/100g, indice de saponificare 185 mg KOH/ 1g, indice de peroxid 2,5 mEq O₂ /kg.

Uleiul de germeni de grâu este foarte bogat în substanțe nutritive și protectoare printre care acizi grași polinesaturați și acizi grași esențiali, conține o cantitate mare de vitamina E, carotenoide, fitosteroli și polifenoli care au acțiune antioxidantă și regeneratoare puternică. Uleiul de germeni de grâu stimulează regenerarea celulară, protejează și fortifică bariera naturală a pielii, este un excelent agent restructurant și reparator cutanat, îmbunătățește elasticitatea și tonusul pielii și este foarte nutritiv.

S-a folosit uleiul de germeni de grâu de la MAYAM obținut din germenii bobului de grâu prin metode speciale de producție și de curățare (prelucrare la rece fără încălzire).

Proprietăți organoleptice: lichid uleios de culoare aurie, miros destul de puternic caracteristic de cereale, vâscozitate medie. Uleiul din germeni de grâu conține: grăsimi nesaturate, fibre, fitosteroli, lecitină, proteine, vitaminele A, B1, B2, B6, D, E, F, și minerale precum calciu, fier, magneziu, potasiu și zinc. Proprietăți: antioxidant, cicatrizant, emolient, hidratant, întărește sistemul imunitar, încetinește procesul de îmbătrânire celulară. Uleiul de germeni de grâu neutralizează radicalii liberi care provoacă daune asupra celulelor, colagenului și elastinei. Datorită compoziției bogate în vitamina E, celulele se regenerază rapid și rănilor se vindecă



mai repede. Îmbunătățește circulația în zonele în care este aplicat, ceea ce permite pătrunderea unei cantități mai mari de nutrienți în piele.

Mierea polifloră conține un procent variabil de apă (aproximativ 17%) și substanță uscată (aproximativ 83%) din care zaharurile reprezintă 80% (zahăr invertit 67%, zaharoză 3-5%) și 20% reprezintă minerale, vitamine, enzime, aminoacizi, proteine, polifenoli și acizi. Glucidele din compoziția mierii sunt: fructoza, glucoza, galactoză, maltoza, zaharoza; vitaminele sunt: B1, B2, B3, B4, B5, B6, B12, acid folic, vitamina C, vitaminele A, D, E și urme de vitamina K, iar mineralele care se găsesc în miere sunt: calciu, cupru, fier, magneziu, mangan, fosfor, potasiu, sodiu, zinc etc. Datorită compoziției sale complexe mierea are o serie de proprietăți benefice pentru organism: efect laxativ, remineralizant, energizant, emolient, antiinflamator, hidratant și nutritiv la aplicare pe piele, imunostimulator. Deși mierea a fost folosită în tratamentul plăgilor încă de acum 4000 de ani, proprietățile sale cicatrizante au fost privite cu scepticism de medicina modernă. În Primul Război Mondial, mierea a fost utilizată pentru profilaxia infecției rănilor și pentru accelerarea cicatrizării. Tot în acea perioadă mierea și uleiul de cod erau indicate pentru ulcerații, arsuri, fistule.

O serie de studii clinice din anii 1970 au arătat faptul că în afara proprietăților antiseptice, mierea dă rezultate rapide în tratarea rănilor, deoarece hidratează pielea și stimulează regenerarea țesuturilor. Datorită conținutului în flavonoide, mierea are și efect antiinflamator, lucru raportat mai ales de apicultori, care o folosesc pentru reducerea inflamației produse de înțepăturile de insecte.

Capacitatea antimicrobiană a mierii variază în limite largi, iar componentele care au un rol central sunt și ele diferite, în funcție de tipul de miere. Astfel, un studiu *in vitro* a comparat acțiunea antibacteriană a mierii poliflore cu cea a mierii manuka (din jelly bush), asupra speciilor de stafilococi aurii coagulazo-pozitivi din plăgile infectate. Ambele tipuri de miere au fost eficiente, dar au acționat în mod diferit: mierea polifloră, prin generarea superioară de peroxid, mierea manuka, prin activitatea antibacteriană non-peroxidică (datorată, după cum s-a dovedit în ultimii ani, unei substanțe numite metilglioxal). Într-un studiu recent efectuat în Canada, țară în care tipurile de miere sunt similare cu cele românești, s-a ajuns la concluzia că radicalii peroxizi stau la baza acțiunii antimicrobiene a mierii locale (în contrast, de exemplu, cu mierea manuka din Noua Zeelandă, unde acțiunea antimicrobiană este dată de factori non-peroxidici). Diluțiile la care tipurile de miere au avut acțiune antimicrobiană în diverse studii au fost destul de ridicate (3-4% v/v), chiar și 2-3% v/v).



Handwritten signature

Păstura sau “pâinea” albinelor este polenul depozitat în fagure și acoperit cu un strat de ceară. Păstura se obține prin fermentarea polenului în condițiile microflorei bacteriene a stupului. Polenul trece printr-o serie de transformări biochimice sub influența substanțelor adăugate de albine, a microorganismelor, a temperaturii și umidității din stup. Se pare chiar că acțiunea terapeutică a păsturii este mai rapidă și mai intensă decât acțiunea polenului. Proprietățile terapeutice ale păsturii se datorează conținutului ridicat de aminoacizi esențiali, enzime, carotenoizi, vitamina K, vitamina E, vitamina C și zaharuri simple. Datorită cantității mari de acid lactic și a proprietăților antibiotice, păstura poate fi păstrată timp îndelungat, fără a se observa modificări majore, cantitative sau calitative. Acest produs se bucură în prezent de o atenție sporită din partea cercetătorilor pentru efectele obținute prin aplicarea lui în diverse afecțiuni. La noi în țară, cercetările întreprinse de Institutul Național de Cercetare Dezvoltare pentru Apicultură din București susțin faptul că proprietățile tonifiante, imunostimulatoare și detoxifiante ale polenului sunt preluate și de păstură.

Tinctura de păstură s-a obținut astfel: 30 g păstură s-au amestecat cu alcool etilic de 70° până la greutatea de 100g iar amestecul s-a lăsat la macerat la temperatura camerei și la întuneric timp de 14 zile, după care s-a filtrat.

Uleiul esențial de arbore de ceai acționează eficient împotriva infecțiilor bacteriene, virale și fungice, și este considerat a fi unul dintre cele mai neiritante uleiuri antiseptice.

Uleiul esențial de ceai verde se obține prin distilarea cu aburi a frunzelor și ramurilor tinere ale arborelui de ceai (*Melaleuca alternifolia*). Uleiul de arbore de ceai este un ulei esențial, de culoare galben pal, cu un miros proaspăt de camfor. Multiple studii au demonstrat capacitatea excelentă a uleiului de arbore de ceai de a acționa ca un antiseptic, antibacterian, antiviral, antifungic și agent antiinflamator. Terpenele din uleiul de arbore de ceai dau acestuia proprietăți antiseptice remarcabile care-l fac deosebit de puternic pentru vindecarea rănilor și lupta împotriva infecțiilor. A fost demonstrat în cercetările științifice publicate în *Journal of Investigative Dermatology* în 2006 eficacitatea uleiului de arbore de ceai în combaterea stafilococului auriu și MRSA, care este printre tulpinile bacteriene recunoscute pentru rezistența la multe antibiotice obișnuite. Din acest motiv, este adesea folosit ca un remediu natural pentru a preveni infecția în leziuni mici sau superficiale, tăieturi și arsuri. Proprietățile antiparazitare ale uleiului îl fac capabil să distrugă sau să înlăture creșterea paraziților cum ar fi purici, lipitori, păduchi și căpușe. În plus, poate fi folosit și ca repelent pentru



Handwritten signature.

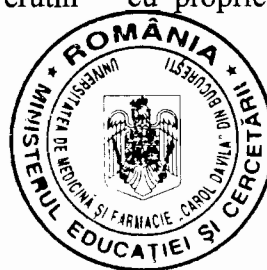
țânțari, furnici, păianjeni și multe altele. Uleiul de arbore de ceai conține 1,8-cineol și terpinen-4-ol, două principii active cunoscute pentru proprietățile lor insecticide care ajută la combaterea pediculozei. Studii publicate în reviste de specialitate cum sunt *Parasitology Research* și *BMC Dermatology*, au arătat efectele antiparazitare superioare ale formulărilor pe bază de ulei de arbore de ceai pentru combaterea infecțiilor cu *Pediculus humanus* în diferite stadii de dezvoltare comparativ cu tratamentele clasice cu șampoanele pe bază de piperonil butoxid și piretrine.

În formulare a fost folosit ulei esențial de arbore de ceai de la firma MAYAM, produs cosmetic natural și organic certificat de Ecocert Greenlife, cu un conținut de principii active după cum urmează: terpineol, cineol, cariofilene.

Uleiul esențial de rozmarin este recomandat în tratamentele de revitalizare și protecție a tuturor tipurilor de ten, în tratamente speciale pentru tenurile grase, acneice, seboreice. În aplicații externe, uleiul de rozmarin este util pentru tratarea durerilor reumatice și musculare și poate fi folosit ca un remediu general împotriva gutei și reumatismului. Uleiul esențial de rozmarin este un antiseptic, antioxidant și antimicrobian natural puternic, activează microcirculația, are efect tonic și revitalizant, reduce congestiile.

În formulare a fost folosit uleiul volatil de rozmarin produs de firma Solaris Plant. Uleiul esențial de rozmarin (*Rosmarinus officinalis*) este obținut prin antrenarea cu vapori de apă a uleiurilor eterice din ramurile cu frunze și florile proaspete ale plantei *Rosmarinus officinalis* (Fam. Lamiaceae). Componentii principali ai uleiului sunt: hidrocarburi monoterpenice, α - și β -pinen (20-30%), 1,8-cineol (15-50%), borneol (cca 10%), α - și β -terpineol, linalool, camfor (15-15%), acetat de bornil (cca 5%), acetat de linalil.

Uleiul esențial de busuioc este cunoscut pentru proprietățile antiseptice, bactericide, antiinflamatorii și cicatrizante. Acest ulei conține: acidul cafeic sau cinarina – stimulează sistemul imunitar, are acțiune anticancerigenă și antiinflamatoare, cineol – îmbunătățește circulația sanguină, reduce inflamațiile și calmează durerea, fiind un bun remediu în cazul luxațiilor, echimozelor și al întinderilor musculare, acidul cumaric – puternic antioxidant ce reduce riscul apariției cancerului de stomac, α -pinen – cu acțiune antibacteriană, quercetina – acționează ca un antioxidant și inhibă procesele inflamatorii, erutin – cu proprietăți antivirale, antimicrobiene, antiinflamatorii și antialergenice.



Pentru formulare a fost folosit uleiul volatil de busuioc produs de firma Vita Care International. Uleiul esențial de busuioc este obținut prin antrenarea cu vapori de apă a uleiurilor eterice din florile proaspete ale plantei *Occimum basilicum* (Fam. Lamiaceae).

Asocierea extractelor naturale menționate duce la obținerea unui efect sinergic antimicrobian, antiinflamator, cicatrizant și imunomodulator.

Avantajul formulei de obținere a unguentului constă în aceea că acoperă toată gama de probleme legată de procesele infecțioase, inflamatorii și distructive ale pielii: efect antimicrobian, antifungic, calmant, decongestionant, analgezic, relaxant, imunomodulator, cicatrizant, restructurant. Studiile clinice au arătat o formulă eficientă cu acțiune regenerativă foarte bună și cu o evidentă acțiune antimicrobiană și antifungică, conform rezultatelor prezentate în ANEXELE I și II.

Soluția conservantă este un amestec de nipaesteri, nipagin : nipasol 3:1 și are rolul de a asigura o stabilitate îndelungată preparatului. Se prepară conform FR IX. La 1000 mL apă distilată încălzită aproape de fierbere se dizolvă 0,75 g nipagin și 0,25 g nipasol.

Mai multe exemple de realizare a invenției sunt prezentate în continuare.

Exemplul 1. Compoziția pentru 100 g unguent este următoarea:

Ceară de albine	15g
Lanolină	10g
Unt de cacao	10g
Ulei de ficat de rechin	10g
Ulei de germeni de grâu	10g
Miere polifloră	15g
Tinctură de păstură	2g
Ulei volatile de arbore de ceai	2g
Ulei volatil de rozmarin	1,5g
Ulei volatil de busuioc	1,5g
Soluție conservantă	23g

Pentru prepararea unguentului s-a folosit procedeul amestecării celor două faze (lipofilă și hidrofilă) încălzite la aceeași temperatură. Astfel, componentele lipofile se topesc pe baie de apă, adăugându-se în ordine descrescătoare a punctelor de



topire (ceara, lanolina, untul de cacao, uleiul de ficat de rechin, uleiul de germeni de grâu), iar faza hidrofilă (soluția conservantă amestecată cu mierea polifloră) se încălzește la aproximativ 55°C și se adaugă în fir subțire sub agitare continuă peste faza lipofilă. După emulsionare și răcire la aproximativ 30°C se adaugă tinctura de păstură în picătură și se continuă omogenizarea până la răcire aproape completă când se încorporează uleiurile volatile.

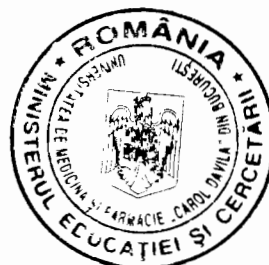
Exemplul 2. Compoziția pentru 100 g unguent este următoarea:

Ceară de albine	13g
Lanolină	12g
Unt de cacao	10g
Ulei de ficat de rechin	10g
Ulei de germeni de grâu	10g
Miere polifloră	15g
Tinctură de păstură	2g
Ulei volatile de arbore de ceai	2g
Ulei volatil de rozmarin	1,5g
Ulei volatil de busuioc	1,5g
Soluție conservantă	23g

Procedeul de obținere este cel descris la Exemplul 1.

Exemplul 3. Compoziția pentru 100 g unguent este următoarea:

Ceară de albine	13g
Lanolină	12g
Unt de cacao	10g
Ulei de ficat de rechin	10g
Ulei de germeni de grâu	10g
Miere polifloră	15g
Tinctură de păstură	3g
Ulei volatile de arbore de ceai	2g



Handwritten signature

Ulei volatil de rozmarin	1g
Ulei volatil de busuioc	1g
Soluție conservantă	23g

Procedeul de obținere este cel descris la Exemplul 1.

Caracteristicile unguentului cicatrizant preparat:

- aspect omogen;
- culoare brun-roșcat;
- miros aromat-caracteristic;
- pH 5,5-6.

Înainte de utilizarea unguentului cicatrizant, pacienții trebuie să-și facă testul de toleranță pentru a fi siguri că nu apare vreo reacție alergică. Testele întreprinse pe animale de laborator (șobolani rasa Wistar) precum și pe voluntari au evidențiat o bună toleranță cutanată, însă pentru o mai bună siguranță se recomandă testarea toleranței individuale la prima utilizare a preparatului.

În Anexa I sunt prezentate studiile clinice întreprinse pentru testarea acțiunii cicatrizante a preparatului, iar în Anexa II – testarea acțiunii antimicrobiene.



ANEXA I

**STUDIUL ACȚIUNII CICATRIZANTE A UNGUENTULUI CICATRIZANT
ȘI REGENERATIV CU ULEI DE FICAT DE RECHIN ȘI ULEIURI
VOLATILE**

Obiective:

- Determinarea acțiunii cicatrizante s-a făcut comparativ cu unguentul Cicatrizin® existent pe piață, produs de firma Tis Farmaceutic SA.
- Studiul experimental s-a efectuat pe șobolani albi aparținând liniei Wistar, în vârstă de 5-8 luni, având o masă ponderală medie de 190 ± 10 g. Animalele clinic sănătoase au fost distribuite în 3 loturi de câte 12 animale.

*Materiale și metode**Distribuția animalelor pe loturi*

Lotul 1 – lot de 6 animale netratate considerat lot martor;

Lotul 2 – lot de 6 animale tratate cu unguentul cicatrizant cu ulei de ficat de rechin și uleiuri volatile.

Lotul 3 – lot de 6 animale tratate cu unguent Cicatrizin®, produs de firma Tis Farmaceutic S.A., considerat lot de control pozitiv.

Toate animalele au fost epilate în zona dorsală. Determinările s-au efectuat după producerea plăgilor prin arsură termică cu ajutorul unui dispozitiv metalic format dintr-un disc cu diametrul de 1 cm, care a fost încălzit în soluție de NaCl 5% la 100°C. Discul încălzit s-a aplicat pe zona dorsală epilată la animalele anesteziate cu eter etilic și s-a menținut 10 secunde pentru a induce o leziune termică de gravitate medie.

Tratamentul cu produsele de cercetat s-a făcut zilnic, dimineața și seara timp de 14 zile. Evoluția plăgilor s-a urmărit din 2 în 2 zile, prin măsurarea diametrelor medii ale leziunilor tratate cu unguentul cicatrizant și regenerativ comparativ cu lotul martor și cu lotul tratat cu unguentul Cicatrizin® luat ca produs de referință.

Pe toată perioada experimentului s-a urmărit starea clinică a animalelor. Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut prin testul t -Student.



Rezultate și discuții

Animalele au prezentat o suprafață medie a plăgii produsă prin arsură, inițial de 156 mm² pentru lotul martor și de 154 mm² pentru loturile tratate cu preparatele luate în studiu (Figura 1).

Procesul de regenerare la șobolanii martor netratați a durat 15-16 zile (față de 10-12 zile la șobolanii tratați) cu formarea unei cicatrici evidente. La locul arsurii s-a format o crustă groasă cu aspecte de inflamație locală. Ulterior, căderea crustei a relevat o plagă groasă cu aspect cornos (Figura 2).

Loturile tratate cu unguentul cicatrizant cu ulei de ficat de rechin și unguentul Cicatrizin au prezentat o crustă fină, uscată lipsită de edem și congestie marginală.

Tratamentul animalelor cu unguent cicatrizant cu ulei de ficat de rechin și uleiuri volatile (Lot 2) a scăzut suprafața plăgilor cu 87% după 10 zile și a produs vindecarea totală, la toate animalele, după 12 zile de tratament. În a 6-a zi de tratament crusta primară formată în regiunea plăgilor a început să se detașeze. După 8 zile crusta s-a detașat complet la toate animalele tratate iar plaga rămasă era acoperită cu țesut granular fin de culoare roz (Figura 3). După 10 zile, vindecarea s-a produs aproape integral și fără semne foarte vizibile (Figura 4).

Datorită compoziției chimice complexe pe care o prezintă unguentul cicatrizant cu ulei de ficat de rechin și uleiuri volatile, acesta favorizează cicatrizarea plăgilor produse la nivelul tegumentelor și reducerea inflamațiilor. Cicatrizarea și regenerarea țesuturilor lezate s-a realizat rapid și aproape complet după 10 zile fără semne evidente.

Unguentul cicatrizant cu ulei de ficat de rechin și uleiuri volatile luat în studiu a fost bine tolerat de tegument și a prezentat o acțiune cicatrizantă asupra leziunilor experimentale produse la șobolani mai eficientă decât cea a unguentului Cicatrizin® luat ca referință. Unguentul Cicatrizin® a fost ales deoarece are de asemenea o compoziție complexă și conține extracte vegetale. Unguentul Cicatrizin® conține compuși bioactivi polizaharidici care provin din asocierea a patru extracte vegetale de tătăneasă, sunătoare, mușetel și gălbenele.

La animalele tratate cu unguentul Cicatrizin® (Lot 3) s-a format o crustă fină, uscată, care s-a detașat complet după 10 zile de tratament și vindecarea s-a produs după 13-14 zile. După 12 zile de tratament suprafața plăgilor a scăzut cu 93,83% (Figura 5), iar în urma procesului de regenerare tisulară au mai rămas urme evidente.



Ilac

ANEXA II

**STUDIUL ACȚIUNII ANTIMICROBIENE A UNGUENTULUI
CICATRIZANT ȘI REGENERATIV CU ULEI DE FICAT DE RECHIN ȘI
ULEIURI VOLATILE**

Obiectiv:

Testarea acțiunii antimicrobiene și antifungice a unguentului cicatrizant și regenerativ cu ulei de ficat de rechin și uleiuri volatile prin metoda difuzimetrică.

*Materiale și metode**Medii de cultură:*

- pentru bacterii – geloza nutritivă repartizată în plăci Petri;
- pentru fungi – mediu Sabouraud solid repartizat în plăci Petri.

Inocul:

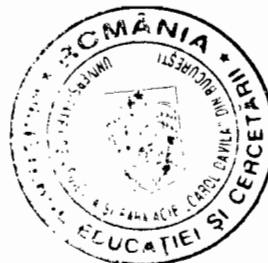
- pentru bacterii – culturi bacteriene de 24 de ore în bulion nutritiv diluate 1/100;
- pentru fungi – culturi de 24 de ore în mediu Sabouraud lichid diluate 1/100 pentru levurile din genul candida; cultură de 48 de ore în mediu Sabouraud lichid diluate 1/100 pentru *Cryptococcus neoformans*; suspensie în apă distilată de spori de *Aspergillus niger*.

Produs analizat:

- baza de unguent (fără extracte naturale);
- unguentul cu principiile active naturale.

Tehnica de lucru:

Microorganismele test au fost însămânțate prin microîncorporare în mediul respectiv fluidificat și răcit la 56-60°C. S-a procedat astfel: într-o placă Petri sterilă s-a repartizat aseptice 1 ml inocul peste care s-au turnat 15 ml mediu fluidificat și răcit la 56-60°C. S-a omogenizat inoculul prin mișcări circulare și perpendiculare ale plăcii în plan orizontal. S-a așteptat solidificarea mediului astfel însămânțat, apoi cu un tub de sticlă steril având diametrul de 8 mm s-au decupat în stratul de mediu godeuri. Cu o spatula sterilă s-au introdus în godeuri probele de analizat. Plăcile au fost incubate la 37°C pentru bacterii și levuri timp de 48 ore și la 28°C timp de 5 zile pentru fungul filamentos *Aspergillus niger*.

Interpretarea rezultatelor:

S-a măsurat diametrul (mm) zonelor de inhibiție a creșterii microbiene din jurul rondelor impregnate cu produsele testate. Cu cât valoare diametrului este mai mare, cu atât acțiunea substanței antibacteriene este mai intensă.

Rezultate și discuții

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul și figurile de mai jos.

Diametrul zonelor de inhibiție a creșterii microorganismelor test (mm) – media determinărilor

Microorganism	Unguentul cicatrizant cu ulei de ficat de rechin și uleiuri volatile formula completă
<i>Staphylococcus aureus</i>	32
<i>Streptococcus pyogenes</i>	30
<i>Bacillus cereus</i>	34
<i>Staphylococcus aureus</i>	32
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	26
<i>Candida albicans</i>	28
<i>Candida tropicalis</i>	24
<i>Escherichia coli</i>	25
<i>Cryptococcus neoformans</i>	34
<i>Aspergillus niger</i>	32

În urma rezultatelor obținute și prezentate în tabelul anterior se remarcă în cazul tuturor tulpinilor microbiene testate, că și unguentul cicatrizant și regenerativ cu ulei de ficat de rechin și uleiuri volatile are o acțiune antimicrobiană și antifungică puternică cu spectru larg de activitate datorită asocierii principiilor active din formulă.

În figurile de mai jos sunt prezentate rezultatele testărilor pe mediile de cultură (cele 3 formule prezentate la exemplele de preparare și codate: U1, U2, U3)

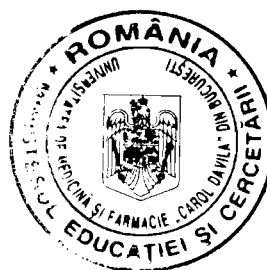


Ala

UNGUENT CICATRIZANT ȘI REGENERATIV CU ULEI DE FICAT DE RECHIN ȘI ULEIURI VOLATILE

Revendicare

Unguent cicatrizant și regenerativ cu ulei de ficat de rechin și uleiuri volatile destinat tratamentului leziunilor cutanate, plăgilor, eczemelor, dermatitelor, ulcerațiilor și arsurilor termice și solare, caracterizat prin aceea că este constituit din asocierea cerii de albine cu lanolina, untul de cacao, ulei de ficat de rechin, ulei de germeni de grâu, miere polifloră, tinctură de păstură, ulei volatil de arbore de ceai, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de busuioc, soluție conservantă, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 13...15 : 10...12 : 10 : 10 : 15 : 2...3 : 2 : 1...1,5 : 1...1,5 : 23.



FIGURI ANEXA I

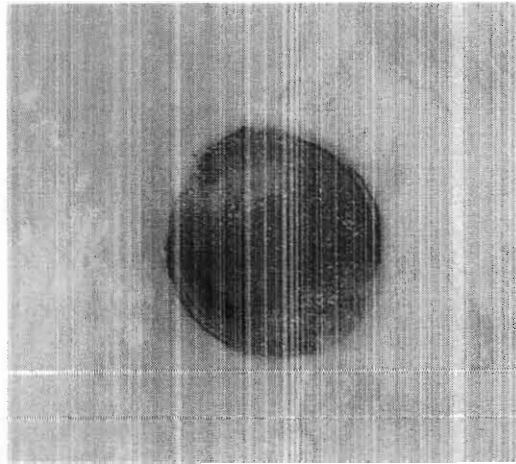


Figura 1. Plaga inițială

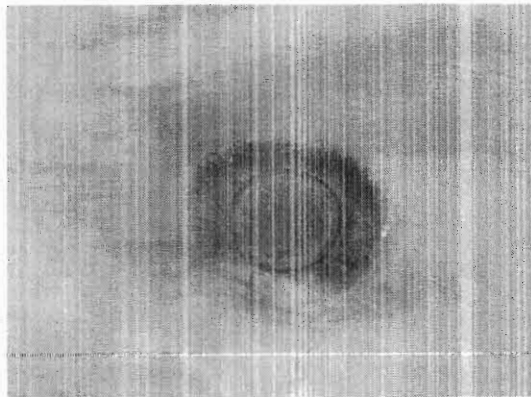


Figura 2. Plaga la martori după 3 zile

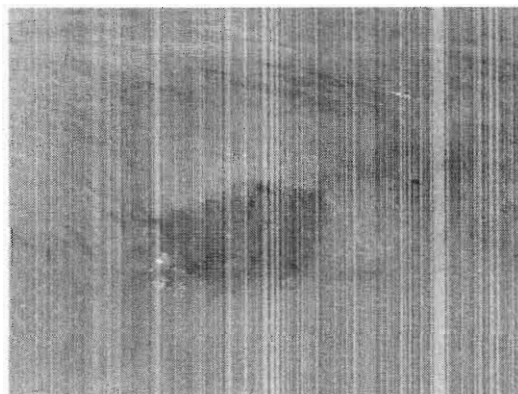


Figura 3. Plagă acoperită cu țesut granular fin la lotul tratat cu unguent cicatrizant
cu ulei de ficat de rechin și uleiuri volatile după 8 zile



A handwritten signature in black ink, appearing to read "L. Șan".

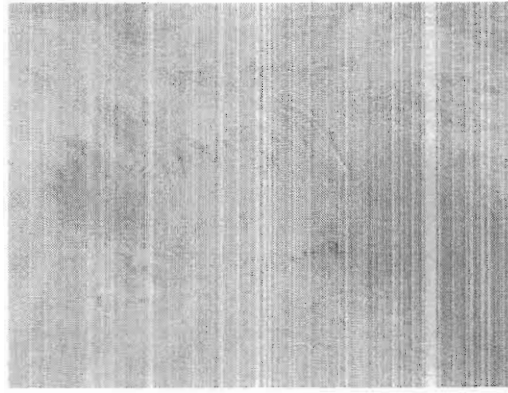


Figura 4. Plagă vindecată aproape complet la lotul tratat cu unguent cicatrizant cu ulei de ficat de rechin și uleiuri volatile după 10 zile

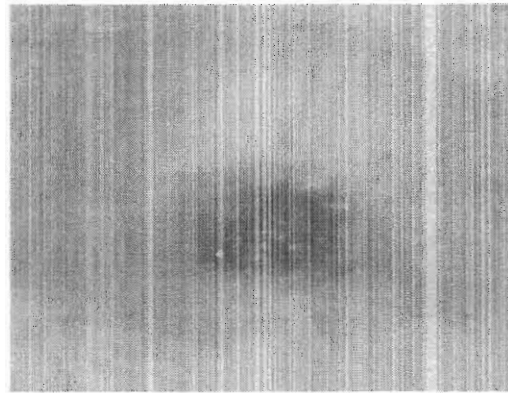
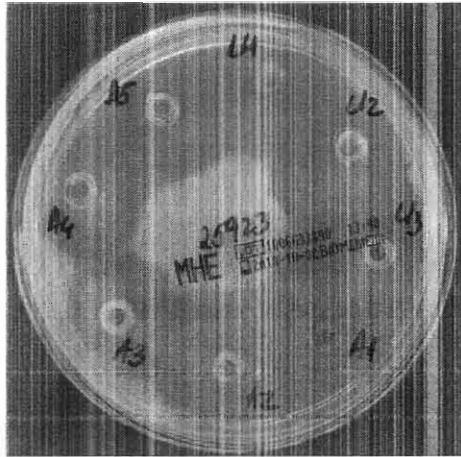
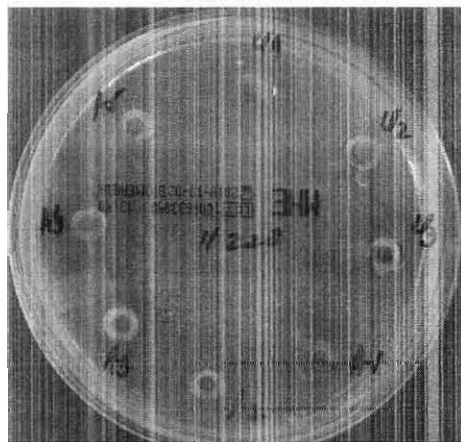
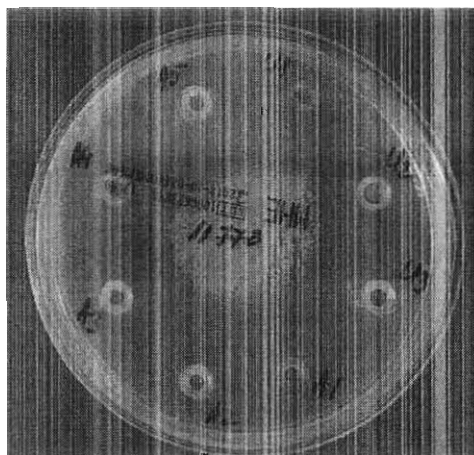


Figura 5. Plagă după 8 zile la lotul tratat cu Cicatrizin®



Alai

FIGURI ANEXA II

Figura 1. Placă Petri inoculată cu *Staphylococcus aureus*Figura 2. Placă Petri inoculată cu *Staphylococcus epidermidis*Figura 3. Placă Petri inoculată cu *Bacillus cereus*

Stan

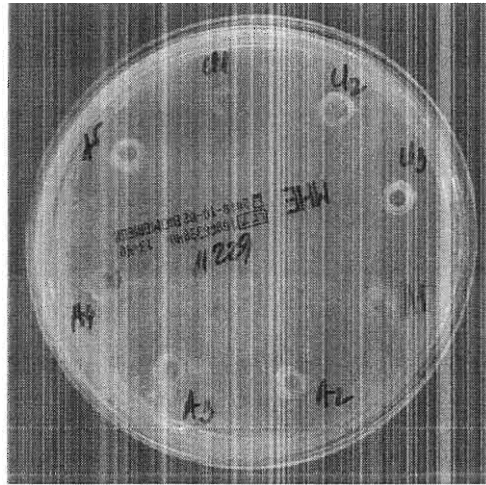


Figura 4. Placă Petri inoculată cu *Escherichia coli*



Ala