



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 01091**

(22) Data de depozit: **31.10.2011**

(41) Data publicării cererii:
30.08.2013 BOPI nr. **8/2013**

(71) Solicitant:
• **ANDRIȚOIU CĂLIN VASILE,**
COMPLEX STUDENȚESC
TUDOR VLADIMIRESCU T22, SC. B, ET. 2,
AP. 52, IAȘI, IS, RO;
• **PRISĂCARU ANCA IRINA,**
STR. ATERIZAJ NR.1, ET. 2, AP. 9, IAȘI, IS,
RO

(72) Inventatori:
• **ANDRIȚOIU CĂLIN VASILE,**
COMPLEX STUDENȚESC TUDOR
VLADIMIRESCU T22, SC. B, ET. 2, AP. 52,
IAȘI, IS, RO;
• **PRISĂCARU ANCA IRINA,**
STR. ATERIZAJ NR.1, ET. 2, AP. 9, IAȘI, IS,
RO

(54) **UNGUENTE PE BAZĂ DE COMPUȘI APIFITOTERAPICI ȘI
POLIMERI NATURALI**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție de unguent cu efect de cicatrizare a leziunilor cutanate. Compoziția conform invenției constă din lanolină și vaselină în raport de 1:1, în care sunt înglobate miere, extract hidroalcoolic și uleios de propolis, lăptișor de matcă liofilizat, liofilizat din larve de trântor, extract hidroalcoolic și uleios de

patlagină, extracte uleioase din: cătină, ceapă, sunătoare, gălbenele, brusture și coada șoricelului, chitosan liofilizat solubilizat, albuș de ou liofilizat și solubilizat, și collagen.

Revendicări: 1



AGENCIUL DE STAT AL ROMÂNIEI
Căminul nr. 1
Nr. a 2011/01091
Data depunerii: 31.10.2011

84

UNGUENTE PE BAZA DE COMPUȘI APIFITOTERAPICI ȘI POLIMERI NATURALI

Invenția se referă la un tip de preparate cicatrizante realizate cu produse apicole și vegetale recoltate din mediu nepoluat, în combinație cu polimeri naturali.

Se știe că realizarea de produse nepoluate apiterapice, fitoterapice și polimeri naturali implică o muncă laborioasă, costisitor de realizat și cere o perioadă lungă de timp, de circa 6 luni, cât este perioada de recoltare a produselor apicole de către albine și de recoltare a plantelor medicinale.

Tehnologia de obținere a produselor apicole necesită o suprafață de teren pe care să aibă dispuși stupii și o arie ecologică cu floră spontană, nepoluată industrial; presupune recoltarea în condiții optime de igienă, depozitarea în spații special amenajate și prelucrarea acestora în condiții ce respectă regulile igienico-sanitare impuse de Inspekția Sanitar-Veterinară.

Tehnologia de obținere a produselor fitoterapice necesită o suprafață de teren ce se constituie într-o arie ecologică cu floră spontană, nepoluată industrial, apoi recoltarea în condiții optime de igienă, depozitarea în spații special amenajate și prelucrarea acestora în spații ce respectă regulile igienico-sanitare impuse de Inspekția Sanitar-Veterinară.

Tehnologia de obținere a produselor pe bază de polimeri naturali necesită aparatură de laborator specifică, precum și condiții ce respectă regulile igienico-sanitare impuse de Inspekția Sanitar-Veterinară.

Se știe faptul că pe piața dermato-cosmetică există unguente cicatrizante pe bază de produse apicole (miere, propolis, lăptișor de matcă) de cele mai multe ori singure, uneori în asociere cu extracte de plante.

Sunt cunoscute, de asemenea, pe piața dermato-cosmetică unguente cicatrizante cu extracte de plante precum pătlagină (*Plantago sp.*), sunătoare (*Hypericum perforatum*), cătină (*Hippophae rhamnoides*), brusture (*Arctium lappa*), coada șoricelului (*Achilea millefolium*) și gălbenele (*Calendula officinalis*), de cele mai multe ori singure, uneori în asociere de câte 2, cel mult 3 plante.

Se știe, de asemenea, faptul că pe piața dermato-cosmetică nu există unguente cicatrizante pe bază de polimeri naturali.

Problemele pe care le rezolvă invenția sunt:

- utilizarea unei baze de unguent speciale (având un conținut ridicat în lanolină) ce asigură ea însăși un răspuns terapeutic crescut;

Călin A. Tuduț
JPM

- obținerea unor produse exclusiv naturale, cu efect cicatrizant superior prin asigurarea unui sinergism de acțiune conferit de amestecul: 1) a șapte produse vegetale și patru produse apiterapice; 2) a șapte produse vegetale și trei polimeri naturali; 3) a patru produse apiterapice și trei polimeri naturali; 4) a șapte produse vegetale, patru produse apiterapice și trei polimeri naturali în concentrații optime, diferite de cele cunoscute până acum;
- includerea în aceste preparate cicatrizante a extractului total de ceapă (ceapa fiind utilizată doar în medicina tradițională) și demonstrarea efectelor cicatrizante superioare celorlalte plante prin determinări histopatologice și imunohistochimice pe animale de laborator;
- includerea în aceste preparate cicatrizante a apilarnilului și demonstrarea efectelor cicatrizante certe prin determinări histopatologice și imunohistochimice pe animale de laborator;
- utilizarea unei tehnologii de preparare nepoluante și care nu produce modificări privind structura fizico-chimică a principiilor active;
- ambalarea în cutii prevăzute cu peliculă de ceară, evitând astfel contactul unguentului cu materiale toxice precum folia de aluminiu.

De asemenea, produsele apicole sunt obținute în cadrul stupinei pe care firma S.C. Stupina S.R.L. o deține.

Unguentele cicatrizante propuse spre brevetare:

- au fost elaborate în cadrul laboratoarelor Universității „Gheorghe Asachi” Iași, Facultatea de Inginerie Chimică și Protecția Mediului, în cadrul unei burse postdoctorale prin proiectul PERFORM-ERA;
- au fost testate preclinic pe animale de experiență, în cadrul experimentelor fundamentale la nivel cutanat, întreprinse în Biobaza Experimentală a Universității de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași.

Pentru inducerea leziunilor cutanate la animalele de experiență s-au folosit trei modele experimentale:

- model experimental de incizie liniară, realizat cu o lamă chirurgicală sterilă, având dimensiunea de 1 cm, leziunea de incizie fiind lăsată fără fir de sutură (model experimental după Süntar et al, 2010, cu modificarea dimensiunii de la 5 cm la 1 cm);

- model experimental de excizie circulară, realizată cu un pumn de biopsie cu diametrul de 8 mm (model experimental după Süntar et al, 2010, cu modificarea diametrului exciziei de la 5 mm la 8 mm);
- model experimental de arsură termică, realizat cu un aparat de sudură cu matriță de cupru, cu dimensiunile de 9x8mm, adus la temperatura de 100°C și care a fost menținut timp de 9 secunde pe piele (model experimental după Mesquita et al, 2010, cu modificarea dimensiunii matriței de la 10x10 mm la 9x8 mm).

Fiecare tip de model animal cu leziune cutanată indusă experimental (prin incizie, excizie și arsură termică) a fost tratat timp de 21 de zile cu unguente apiterapice.

Produsele vegetale utilizate, șapte la număr, au fost selectate în urma unui amplu studiu de literatură. Cele șapte produse vegetale utilizate pentru prepararea unguentelor cicatrizante propuse spre brevetare sunt: 1) frunze de pătlagină (*Plantaginis folium*), 2) fructe de cătină (*Hippophaë fructus*), 3) bulbi de ceapă (*Allii cepae bulbos*), 4) capitulele florale de gălbenele (*Calendulae flos*), 5) frunze de brusture (*Bardanae folium*), 6) părțile aeriene de sunătoare (*Hyperici herba*), 7) părțile aeriene de coada șoricelului (*Millefolii herba*).

Produsele apiterapice utilizate, patru la număr sunt: 1) mierea, 2) propolisul, 3) lăptișorul de matcă, 4) apilarnilul.

Produsele polimerice utilizate, trei la număr, sunt: 1) chitosanul, 2) albușul de ou liofilizat, 3) colagenul.

1. UNGUENT CICATRIZANT APIFITOTERAPIC

Mod de prezentare: cutie farmaceutică cu peliculă de ceară.

Compoziție: lanolină (*Adeps lanae anhidricus*), vaselină (*Vaselineum album*), miere, extract hidroalcoolic de propolis, extract uleios de propolis, liofilizat de lăptișor de matcă, Apilarnil, extract hidroalcoolic și extract uleios de: pătlagină (*Plantago sp.*), cătină (*Hippophaë rhamnoides*), ceapă (*Allium cepa*), gălbenele (*Calendula officinalis*), brusture (*Arctium lappa*), sunătoare (*Hypericum perforatum*), coada-șoricelului (*Achillea millefolium*).

Mod de preparare

I. În baza de unguent obținută prin amestecarea în părți egale de lanolină și vaselină farmaceutică (700 grame de amestec) pe baie de apă la temperatura de 40°C, se încorporează treptat, amestecând de fiecare dată până la omogenizare:

- 15 ml extract uleios de *Plantago sp.* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Plantago sp.*

- 15 ml extract uleios de *Hippophaë rhamnoides* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Hippophaë rhamnoides*,
- 15 ml extract uleios de *Allium cepa* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Allium cepa*,
- 15 ml extract uleios de *Callendula officinalis* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Callendula officinalis*,
- 15 ml extract uleios de *Arctium lappa* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Arctium lappa*,
- 15 ml extract uleios de *Hypericum perforatum* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Hypericum perforatum*,
- 15 ml extract uleios de *Achillea millefolium* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Achillea millefolium*.

Extractul hidroalcoolic de produse vegetale este obținut prin macerarea produsului vegetal mărunțit în alcool etilic 70% (raport produs vegetal:solvent de extracție de 1:10) timp de 2 săptămâni, la temperatura camerei, ferit de lumină și umiditate (procedură care se menține pentru toate cele șapte plante utilizate).

Extractul uleios de produse vegetale este obținut prin macerarea produsului vegetal în ulei de măsline presat la rece (produsul vegetal mărunțit se acoperă în întregime cu uleiul de măsline) timp de 2 săptămâni, la temperatura camerei, ferit de lumină și umiditate.

Extractele vegetale hidroalcoolice și uleioase sunt filtrate prin tifon steril și adăugate treptat în baza de unguent, pe baie de apă, la temperatura de 40°C.

II. În baza de unguent obținută prin amestecarea în părți egale de lanolină și vaselină farmaceutică (400 grame de amestec) pe baie de apă la temperatura de 40°C, se încorporează treptat, amestecând de fiecare dată până la omogenizare:

- 50 de grame de miere, adăugată treptat în baza de unguent,
- 15 ml extract uleios de propolis și 15 ml extract hidroalcoolic de propolis,
- 1 gram de lăptișor de matcă,
- 2 grame de apilarnil liofilizat.

Extractul hidroalcoolic de propolis este obținut prin macerarea propolisului în alcool etilic 70% (raport propolis: solvent de extracție de 1 : 10) timp de 72 de ore, la temperatura camerei, ferit de lumină și umiditate, apoi este centrifugat la 3000 rotații/minut și filtrat; până la utilizare este depozitat în sticle farmaceutice brune. Această metodă de extracție a fost selectată ca cea mai bună, lungimea de undă a extractului fiind măsurată din 8 în 8 ore de la momentul macerării. Lungimea de undă a fost măsurată cu ajutorul unui nanodrop.

Extractul uleios de propolis este obținut prin macerarea propolisului în ulei de măsline presat la rece (propolisul mărunțit în ulei de măsline și lăsat pe agitator magnetic la o temperatură de maxim 40°C, timp de 7 zile, ferit de lumină).

III. Unguentele astfel obținute la subpunctele I și II se amestecă, pe baie de apă la o temperatura de 40°C, apoi se depozitează la rece.

Principii active: rășini, ceară, uleiuri esențiale, polen, flavone și flavonone, acizi fenolici și esterii lor, polifenoli, lignani, sequiterpene, chinone, balsamuri, aminoacizi, proteine (9-12%), glucide (glucoză, fructoză, zaharoză, maltoză, dextrine), lipide, vitamine liposolubile (vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K) și hidrosolubile (vitamina C, grupul de vitamine B), minerale, enzime, hormoni (somathormoni și hormoni steroidieni), substanțe antivirale, xantofilină, colină, fracțiunea MJRP3, jelleinele, flavone (heterozide ale apigenolului, luteolului, naringenolului, quercetolului, flavone și flavonoli metoxilați la C₆, di- și tri-metilați), glicozide flavonice (izovercitrina, narcisina, neohesperozidul, rutozidul), carotenoide (α -caroten, β -caroten, criptoxantină, fizalienă, lycopină, zeaxantină), săruri minerale (potasiu, calciu, sodiu, fosfor, fier, aluminiu, crom, cobalt, cupru, mangan, molibden, nichel, zinc, sulf, iod), lipide (gliceride ale acidului palmitic, oleic, linolic, linolenic), protide, compuși sulfurați (trans-(+)-S-(1-propenil)-L-cistein sulfoxid, alkil- și alcenilcisteine), provitamine D, vitamine (A, B₁, B₂, C, E, K, PP, P - heterozide ale quercetolului, kaemferolului, izoramnetolului), acizi organici (aconitic, acetic, nicotinic, fosforic, malic, ferulic, vanilic, cumaric, clorogenic, cafeic, cinamic, salicilic), aucubină, pectine (prin hidoliză trec în acid galacturonic), oze, gumirezine, mucilagii, taninuri, saponine, urme de rășină, proantociani, triterpene (acid ursolic, oleanolic), catechol, ulei volatil, esteri colesterinolici ai aicizilor lauric, miristic, palmitic și margaric, inulină, derivați ai 5'-(1-propinil)-2,2'-bitien-5-il de tip compuși polienici și poliinici lineari (arçione, arçioli, arçinal, acid arçic) sau ciclici, rezultați din adăția arçinalului pe o lactonă guaianolidică (lapafeni), principii amare proazulenice de tip guaianolidic (achilină, achilicină, achillifolină, millefină, matricină, desacetilmatricină) și germacranic (acetilbalcanolida, dihidropartenolida), compuși azotați (colină, stachidrină, betonicină, aminoacizi, o lectină imunomodulatoare), enzime, adenosină, prostaglandine (Arimboor et al., 2008; Ardelean și Mohan, 2008; Bojor, 2009; Stănescu et al, 2002; Istudor, 1998).

Acțiune farmacologică: efect cicatrizant pentru leziuni de tip incizie, leziuni cu pierdere tegumentară și arsuri termice, proprietăți bactericide, antimicrobiene, antifungice,

antiinflamatoare, antioxidante (anihilarea radicalilor liberi), acțiune analgezică și sedativă, regeneratoare celulară și tisulară, reconstituent și regenerador celular, stimulent al sistemului enzimatic, efect asupra tulburărilor de coagulare, acțiune tonifiantă și biostimulatoare, asigură elasticitatea și flexibilitatea țesutului cutanat, acționează ca factor de creștere, efect dermatocosmetic.

Indicații terapeutice: leziuni cutanate, tăieturi, arsuri termice și plăgi cu pierderea soluției de continuitate, leziuni sângerânde sau purulente greu vindecabile, ulcerații atone cutanate greu vindecabile, eczeme, dermatoze, dermatite, tonificarea țesutului cutanat și menținerea elasticității și flexibilității acestuia.

Mod de administrare: se dezinfectează plaga, apoi se aplică un strat uniform de unguent; se lasă nepansat dacă există posibilitatea de a menține leziunea ferită de contact.

Păstrare: la rece (0-4°C), ferit de umiditate și diferențe de temperatură, recipient închis după folosire.

Garanție: 12 luni de la data fabricației (în condițiile păstrării adecvate).

Contraindicații: persoanele alergice la baza de unguent sau principiile active din produsele apicole utilizate.

Avertisment: a nu se lăsa la îndemâna copiilor.

2. UNGUENT CICATRIZANT PE BAZĂ DE APITERAPICE ȘI POLIMERI NATURALI

Mod de prezentare: cutie farmaceutică cu peliculă de ceară.

Compoziție: lanolină (*Adeps lanae anhidricus*), vaselină (*Vaselinum album*), miere, extract hidroalcoolic de propolis, extract uleios de propolis, liofilizat de lăptișor de matcă, Apilarnil, chitosan, albuș de ou liofilizat, collagen.

Mod de preparare

I. În baza de unguent obținută prin amestecarea în părți egale de lanolină și vaselină farmaceutică (400 grame de amestec) pe baie de apă la temperatura de 40°C, se încorporează treptat, amestecând de fiecare dată până la omogenizare:

- 50 de grame de miere, adăugată treptat în baza de unguent,
- 15 ml extract uleios de propolis și 15 ml extract hidroalcoolic de propolis,
- 1 gram de lăptișor de matcă,
- 2 grame de apilarnil liofilizat.

Extractul hidroalcoolic de propolis este obținut prin macerarea propolisului în alcool etilic 70% (raport propolis: solvent de extracție de 1 : 10) timp de 72 de ore, la temperatura

camerei, ferit de lumină și umiditate, apoi este centrifugat la 3000 rotații/minut și filtrat; până la utilizare este depozitat în sticle farmaceutice brune. Această metodă de extracție a fost selectată ca cea mai bună, lungimea de undă a extractului fiind măsurată din 8 în 8 ore de la momentul macerării. Lungimea de undă a fost măsurată cu ajutorul unui nanodrop.

Extractul uleios de propolis este obținut prin macerarea propolisului în ulei de măsline presat la rece (propolisul mărunțit în ulei de măsline și lăsat pe agitator magnetic la o temperatură de maxim 40°C, timp de 7 zile, ferit de lumină).

II. În baza de unguent obținută prin amestecarea în părți egale de lanolină și vaselină farmaceutică (400 grame de amestec) pe baie de apă la temperatura de 40°C, se încorporează treptat, amestecând de fiecare dată până la omogenizare:

- mojaratul liofilizat corespunzător a 0,24 grame de chitosan, solubilizat în prealabil în 30 ml „oțet de mere și miere”,
- 3 grame de albuș de ou liofilizat și mojarat și solubilizat într-un ml de ser fiziologic
- 2 grame de collagen.

III. Cele două preparate obținute în prima și a doua etapă (subpunctele I și II) se amestecă pe baie de apă, la o temperatură de 40°C, apoi se depozitează la rece.

Principii active: rășini, ceară, uleiuri esențiale, flavone și flavonone, acizi fenolici și esterii lor, polifenoli, lignani, sequiterpene, chinone, balsamuri, aminoacizi, proteine (9-12%), glucide (glucoză, fructoză, zaharoză, maltoză, dextrine), lipide, vitamine liposolubile (vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K) și hidrosolubile (vitamina C, grupul de vitamine B), minerale, enzime, hormoni (somathormoni și hormoni steroidieni), substanțe antivirale, xantofilină, colină, fracțiunea MJRP3, jelleinele, grupări aminice, aminozaharuri (chitosan); zeaxantină, luteină, riboflavină, seleniu, colină, proteine (aminoacizi esențiali, aminoacizi neesențiali (albuș de ou); prolina, hidroxiprolina (10-15% din masa acizilor aminați) și hidroxilizina (colagen).

Acțiune farmacologică: efect cicatrizant pentru leziuni de tip incizie, leziuni cu pierdere tegumentară și arsuri termice, proprietăți bactericide, antimicrobiene, antifungice, antiinflamatoare, antioxidante (anihilarea radicalilor liberi), acțiune analgezică și sedativă, regeneratoare celulară și tisulară, reconstituent și regenerador celular, stimulent al sistemului enzimatic, efect asupra tulburărilor de coagulare, acțiune tonifiantă și biostimulatoare, asigură

elasticitatea și flexibilitatea țesutului cutanat, acționează ca factor de creștere, efect hemostatic asupra țesuturilor vii (răni, plăgi sau diverse stadii de intervenții chirurgicale pe diverse țesuturi și organe), efect de inducere a proliferării celulare (proprietatea de a genera un țesut nou).

Indicații terapeutice: leziuni cutanate, tăieturi, arsuri termice și plăgi cu pierderea soluției de continuitate, tonificarea țesutului cutanat și menținerea elasticității și flexibilității acestuia.

Mod de administrare: se dezinfectează plaga, apoi se aplică un strat uniform de unguent; se lasă nepansat dacă există posibilitatea de a menține leziunea ferită de contact.

Păstrare: la rece (0-4°C), ferit de umiditate și diferențe de temperatură, recipient închis după folosire.

Garanție: 12 luni de la data fabricației (în condițiile păstrării adecvate).

Contraindicații: persoanele alergice la baza de unguent sau principiile active din produsele apicole utilizate.

Avertisment: a nu se lăsa la îndemâna copiilor.

3. UNGUENT CICATRIZANT PE BAZĂ DE COMPUȘI VEGETALI ȘI POLIMERI NATURALI

Mod de prezentare: cutie farmaceutică cu peliculă de ceară.

Compoziție: lanolină (*Adeps lanae anhidricus*), vaselină (*Vaselinum album*), extract hidroalcoolic și extract uleios de pătlagină (*Plantago sp.*), cătină (*Hippophaë rhamnoides*), ceapă (*Allium cepa*), gălbenele (*Calendula officinalis*), brusture (*Arctium lappa*), sunătoare (*Hypericum perforatum*), coada-șoricelului (*Achillea millefolium*), chitosan, albuș de ou liofilizat, collagen.

Mod de preparare

I. În baza de unguent obținută prin amestecarea în părți egale de lanolină și vaselină farmaceutică (700 grame de amestec) pe baie de apă la temperatura de 40°C, se încorporează treptat, amestecând de fiecare dată până la omogenizare:

- 15 ml extract uleios de *Plantago sp.* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Plantago sp.*
- 15 ml extract uleios de *Hippophaë rhamnoides* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Hippophaë rhamnoides*,
- 15 ml extract uleios de *Allium cepa* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Allium cepa*,
- 15 ml extract uleios de *Callendula officinalis* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Callendula officinalis*,

- 15 ml extract uleios de *Arctium lappa* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Arctium lappa*,
- 15 ml extract uleios de *Hypericum perforatum* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Hypericum perforatum*,
- 15 ml extract uleios de *Achillea millefolium* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Achillea millefolium*.

Extractul hidroalcoolic de produse vegetale este obținut prin macerarea produsului vegetal mărunțit în alcool etilic 70% (raport produs vegetal:solvent de extracție de 1:10) timp de 2 săptămâni, la temperatura camerei, ferit de lumină și umiditate (procedură care se menține pentru toate cele șapte plante utilizate).

Extractul uleios de produse vegetale este obținut prin macerarea produsului vegetal în ulei de măsline presat la rece (produsul vegetal mărunțit se acoperă în întregime cu uleiul de măsline) timp de 2 săptămâni, la temperatura camerei, ferit de lumină și umiditate.

Extractele vegetale hidroalcoolice și uleioase sunt filtrate prin tifon steril și adăugate treptat în baza de unguent, pe baie de apă, la temperatura de 40°C.

II. În baza de unguent obținută prin amestecarea în părți egale de lanolină și vaselină farmaceutică (400 grame de amestec) pe baie de apă la temperatura de 40°C, se încorporează treptat, amestecând de fiecare dată până la omogenizare:

- mojaratul liofilizat corespunzător a 0,24 grame de chitosan, solubilizat în prealabil în 30 ml „oțet de mere și miere”,
- 3 grame de albuș de ou liofilizat, mojarat și solubilizat în 1 ml de ser fiziologic
- 2 grame de collagen.

III. Cele două preparate obținute în prima și a doua etapă (subpunctele I și II) se amestecă pe baie de apă, la o temperatura de 40°C, apoi se depozitează la rece.

Principii active: flavone (heterozide ale apigenolului, luteolului, naringenolului, quercetolului, flavone și flavonoli metoxilați la C₆, di- și tri-metilați), glicozide flavonice (izovercitrina, narcisina, neohesperozidul, rutozidul), carotenoide (α-caroten, β-caroten, criptoxantină, fizalienă, licopină, zeaxantină), săruri minerale (potasiu, calciu, sodiu, fosfor, fier, aluminiu, crom, cobalt, cupru, mangan, molibden, nichel, zinc, sulf, iod), lipide (gliceride ale acidului palmitic, oleic, linolic, linolenic), protide, compuși sulfurați (trans-(+)-S-(1-propenil)-L-cistein sulfoxid, alkil- și alcenilcisteine), provitamine D, vitamine (A, B₁, B₂, C, E, K, PP, P - heterozide ale quercetolului, kaemferolului, izoramnetolului), acizi organici (aconitic, acetic, nicotinic, fosforic, malic, ferulic, vanilic, cumaric, clorogenic,

JK

cafeic, cinamic, salicilic), aucubină, pectine (prin hidoliză trec în acid galacturonic), oze, gumirezine, mucilagii, taninuri, saponine, urme de rășină, proantociani, triterpene (acid ursolic, oleanolic), catechol, ulei volatil, esteri colestero-nolici ai acizilor lauric, miristic, palmitic și margarinic, inulină, derivați ai 5'-(1-propinil)-2,2'-bitien-5-il de tip compuși polienici și poliinici lineari (arctione, arctioli, arctinal, acid arctic) sau ciclici, rezultați din adățiia arctinalului pe o lactonă guaianolidică (lapafeni), principii amare proazulenice de tip guaianolidic (achilină, achilicină, achillifolină, millefină, matricină, desacetilmatricină) și germacranic (acetilbalcanolida, dihidropartenolida), compuși azotați (colină, stachidrină, betonicină, aminoacizi, o lectină imunomodulatoare), enzime, adenosină, prostaglandine, grupări aminice, aminozaharuri (chitosan); zeaxantină, luteină, riboflavină, seleniu, colină, proteine (aminoacizi esențiali, aminoacizi neesențiali (albuș de ou); prolina, hidroxiprolina (10-15% din masa acizilor aminați) și hidroxilizina (colagen) (Ardelean și Mohan, 2008; Bojor, 2009; Stănescu et al, 2002; Istudor, 1998).

Acțiune farmacologică: efect emolient, cicatrizant și antiseptic pentru leziuni de tip incizie, leziune cu pierdere tegumentară și arsuri termice, cu formarea unui film protector, acțiune trofică, regeneratoare tisulară, calmantă, efect hemostatic asupra țesuturilor vii (răni, plăgi sau diverse stadii de intervenții chirurgicale pe diverse țesuturi și organe), efect de inducere a proliferării celulare (proprietatea de a genera un țesut nou) și efect dermatocosmetic.

Indicații terapeutice: leziuni cutanate, tăieturi, arsuri termice și plăgi cu pierderea soluției de continuitate, leziuni sângerânde sau purulente greu vindecabile, ulceratii atone cutanate greu vindecabile, eczeme, dermatoze, dermatite.

Mod de administrare: se dezinfectează plaga, apoi se aplică un strat uniform de unguent; se lasă nepansat dacă există posibilitatea de a menține leziunea ferită de contact.

Păstrare: la rece (0-4°C), ferit de umiditate și diferențe de temperatură, recipient închis după folosire.

Garanție: 12 luni de la data fabricației (în condițiile păstrării adecvate).

Contraindicații: persoanele alergice la baza de unguent sau principiile active vegetale.

Avertisment: a nu se lăsa la îndemâna copiilor.

4. UNGUENT CICATRIZANT PE BAZĂ DE COMPUȘI APIFITOTERAPI ȘI POLIMERI NATURALI

Mod de prezentare: cutie farmaceutică cu peliculă de ceară.

Calu Aditiu
Jpm

Compoziție: lanolină (*Adeps lanae anhidricus*), vaselină (*Vaselinum album*), miere, extract hidroalcoolic de propolis, extract uleios de propolis, liofilizat de lăptișor de matcă, Apilarnil, extract hidroalcoolic și extract uleios de: pătlagină (*Plantago sp.*), cătină (*Hippophaë rhamnoides*), ceapă (*Allium cepa*), gălbenele (*Calendula officinalis*), brusture (*Arctium lappa*), sunătoare (*Hypericum perforatum*), coada-șoricelului (*Achillea millefolium*), chitosan, albuș de ou liofilizat, colagen.

Mod de preparare

I. În baza de unguent obținută prin amestecarea în părți egale de lanolină și vaselină farmaceutică (700 grame de amestec) pe baie de apă la temperatura de 40°C, se încorporează treptat, amestecând de fiecare dată până la omogenizare:

- 15 ml extract uleios de *Plantago sp.* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Plantago sp.*
- 15 ml extract uleios de *Hippophaë rhamnoides* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Hippophaë rhamnoides*,
- 15 ml extract uleios de *Allium cepa* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Allium cepa*,
- 15 ml extract uleios de *Callendula officinalis* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Callendula officinalis*,
- 15 ml extract uleios de *Arctium lappa* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Arctium lappa*,
- 15 ml extract uleios de *Hypericum perforatum* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Hypericum perforatum*,
- 15 ml extract uleios de *Achillea millefolium* și 15 ml extract hidroalcoolic de *Achillea millefolium*.

Extractul hidroalcoolic de produse vegetale, este obținut prin macerarea produsului vegetal mărunțit în alcool etilic 70% (raport produs vegetal:solvent de extracție de 1:10) timp de 2 săptămâni, la temperatura camerei, ferit de lumină și umiditate (procedură care se menține pentru toate cele șapte plante utilizate).

Extractul uleios de produse vegetale, este obținut prin macerarea produsului vegetal în ulei de măsline presat la rece (produsul vegetal mărunțit se acoperă în întregime cu uleiul de măsline) timp de 2 săptămâni, la temperatura camerei, ferit de lumină și umiditate.

Extractele vegetale hidroalcoolice și uleioase sunt filtrate prin tifon steril și adăugate treptat în baza de unguent, pe baie de apă, la temperatura de 40°C.

II. În baza de unguent obținută prin amestecarea în părți egale de lanolină și vaselină farmaceutică (400 grame de amestec) pe baie de apă la temperatura de 40°C, se încorporează treptat, amestecând de fiecare dată până la omogenizare:

- 50 de grame de miere, adăugată treptat în baza de unguent,

- 15 ml extract uleios de propolis și 15 ml extract hidroalcoolic de propolis,
- 1 gram de lăptișor de matcă,
- 2 grame de apilarnil liofilizat.

III. În baza de unguent obținută prin amestecarea în părți egale de lanolină și vaselină farmaceutică (400 grame de amestec) pe baie de apă la temperatura de 40°C, se încorporează treptat, amestecând de fiecare dată până la omogenizare:

- mojaratul liofilizat corespunzător a 0,24 grame de chitosan, solubilizat în prealabil în 30 ml „oțet de mere și miere”,
- 3 grame de albuș de ou liofilizat, mojarat și solubilizat în 1 ml de ser fiziologic,
- 2 grame de colagen.

IV. Cele trei preparate obținute (subpunctele I, II și III) se amestecă pe baie de apă, la o temperatura de 40°C, apoi se depozitează la rece.

Principii active: rășini, ceară, uleiuri esențiale, polen, flavone și flavonone, acizi fenolici și esterii lor, polifenoli, lignani, sequiterpene, chinone, balsamuri, aminoacizi, proteine (9-12%), glucide (glucoză, fructoză, zaharoză, maltoză, dextrine), lipide, vitamine liposolubile (vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K) și hidrosolubile (vitamina C, grupul de vitamine B), minerale, enzime, hormoni (somathormoni și hormoni steroidieni), substanțe antivirale, xantofilină, colină, fracțiunea MJRP3, jelleinele, flavone (heterozide ale apigenolului, luteolului, naringenolului, quercetolului, flavone și flavonoli metoxilați la C₆, di- și tri-metilați), glicozide flavonice (izovercitrina, narcisina, neohesperozidul, rutozidul), carotenoide (α -caroten, β -caroten, criptoxantină, fizalienă, licopină, zeaxantină), săruri minerale (potasiu, calciu, sodiu, fosfor, fier, aluminiu, crom, cobalt, cupru, mangan, molibden, nichel, zinc, sulf, iod), lipide (gliceride ale acidului palmitic, oleic, linoleic, linolenic), protide, compuși sulfurați (trans-(+)-S-(1-propenil)-L-cistein sulfoxid, alkil- și alcenilcisteine), provitamine D, vitamine (A, B₁, B₂, C, E, K, PP, P - heterozide ale quercetolului, kaemferolului, izoramnetolului), acizi organici (aconitic, acetic, nicotinic, fosforic, malic, ferulic, vanilic, cumaric, clorogenic, cafeic, cinamic, salicilic), aucubină, pectine (prin hidoliză trec în acid galacturonic), oze, gumirezine, mucilagii, taninuri, saponine, urme de rășină, proantociani, triterpene (acid ursolic, oleanolic), catechol, ulei volatil, esterii colessterinolici ai acizilor lauric, miristic, palmitic și margaric, inulină, derivați ai 5'-(1-propenil)-2,2'-bitien-5-il de tip compuși polienici și poliinici lineari (arctione, arctioli, arctinal, acid arctic) sau ciclici, rezultați din adiția arctinalului pe o lactonă guaianolidică (lapafeni), principii amare proazulenice de tip guaianolidic (achilină, achilicină,

achillifolină, millefină, matricină, desacetilmatricină) și germacranic (acetilbalcanolida, dihidro partenolida), compuși azotați (colină, stachidrină, betonicină, aminoacizi, o lectină imunomodulatoare), enzime, adenosină, prostaglandine, grupări aminice, aminozaharuri (chitosan); zeaxantină, luteină, riboflavină, seleniu, colină, proteine (aminoacizi esențiali, aminoacizi neesențiali (albuș de ou); prolina, hidroxiprolina (10-15% din masa acizilor aminați) și hidroxilizina (colagen) (Ardelean și Mohan, 2008; Bojor, 2009; Stănescu et al, 2002; Istudor, 1998).

Acțiune farmacologică: efect emolient, cicatrizant și antiseptic pentru leziuni de tip incizie, leziune cu pierdere tegumentară și arsuri termice, cu formarea unui film protector, acțiune trofică, calmantă, proprietăți bactericide, antimicrobiene, antifungice, antiinflamatoare, antioxidante (anihilarea radicalilor liberi), acțiune analgezică și sedativă, regeneratoare celulară și tisulară, reconstituent și regenerador celular, stimulent al sistemului enzimatic, efect asupra tulburărilor de coagulare, acțiune tonifiantă și biostimulatoare, asigură elasticitatea și flexibilitatea țesutului cutanat, acționează ca factor de creștere, efect hemostatic asupra țesuturilor vii (răni, plăgi sau diverse stadii de intervenții chirurgicale pe diverse țesuturi și organe), efect dermatocosmetic.

Indicații terapeutice: leziuni cutanate, tăieturi, arsuri termice și plăgi cu pierderea soluției de continuitate, leziuni sângerânde sau purulente greu vindecabile, ulcerații atone cutanate greu vindecabile, eczeme, dermatoze, dermatite, tonificarea țesutului cutanat și menținerea elasticității și flexibilității acestuia.

Mod de administrare: se dezinfectează plaga, apoi se aplică un strat uniform de unguent; se lasă nepansat dacă există posibilitatea de a menține leziunea ferită de contact.

Păstrare: la rece (0-4°C), ferit de umiditate și diferențe de temperatură, recipient închis după folosire.

Garanție: 12 luni de la data fabricației (în condițiile păstrării adecvate).

Contraindicații: persoanele alergice la baza de unguent sau principiile active vegetale.

Avertisment: a nu se lăsa la îndemâna copiilor.

Avantajele folosirii unguentelor cicatrizante propuse spre brevetare în tratarea leziunilor cutanate sunt următoarele:

- conțin compuși biocompatibili cu organismul uman, reprezentați de principii active vegetale, principii apiterapice și polimeri naturali, fără a avea efecte secundare precum compușii chimici de sinteză;

- conțin principii active cu efect emolient, cicatrizant și antiseptic pentru leziuni de tip incizie, leziune cu pierdere tegumentară și arsuri termice;
- conțin substanțe cu activitate hemostatică (Wang et al, 2006);
- conțin principii active cu proprietăți bactericide, antimicrobiene, antifungice, antiinflamatoare;
- conțin principii active cu acțiune trofică și regeneratoare tisulară;
- conțin principii active cu acțiune calmantă și efect dermatocosmetic;
- conțin principii active cu acțiune antioxidantă;
- efectul terapeutic este superior, iar timpul de vindecare este mai scurt decât al altor preparate dermice prezentate în literatura de specialitate (Mesquita et al, 2010; Aoyagi et al, 2007; Upadhyay et al, 2009; Hafezi, et al, 2010; Csupor et al, 2010; Akkol et al, 2011), acțiunea cicatrizantă și reepitelizantă fiind vizibilă chiar după câteva zile;
- plantele selecționate în prepararea acestor unguente sunt plante uzuale, a căror cultivare nu necesită condiții speciale și care asigură obținerea unor cantități crescute de material vegetal, putând astfel fi ușor adaptate producției la nivel industrial;
- tehnologia de preparare se realizează în condiții ce asigură protejarea principiilor active labile termic, evitând degradarea enzimatică.

Mierea

Mierea este un produs zaharos, vâscos, semilichid, obținut de albine din nectar și mană cu ajutorul invertazei (Andrițoiu, 2006). Mierea este un produs perfect steril, datorită conținutului în acid gluconic și acid formic cu un important rol conservant și bactericid (White, 1906). Deasemenea, are efect antibiotic datorat eliberării în miere a peroxidului de hidrogen, precum și activitate antibacteriană, antibiotică prin conținutul de inhibină (Mladenov, 1989). Cu cât producția de peroxid este mai mare, cu atât valoarea inhibinei este mai ridicată (Gonnet, 1989). Mierea are acțiuni regeneratoare celulară și tisulară, antiseptică, antiinflamatoare, analgezică și sedativă (atenuează durerea în regiunea afectată). Mierea conține substanțe glucidice: glucoza (cea mai importantă dintre hexoze pentru fiziologia animală și vegetală) (Păunescu et al, 1988), fructoză (Mărghitaș, 2005), zaharoză (sucroză), maltoză (Păunescu et al, 1988), dextrine (izomaltoza, maltuloza, nigeroză, kojibioza, leucroză, melezitoza, erloza, kestoza, rafinoza și dextrantrioza (Mărghitaș, 2005)). În plus, mierea conține aminoacizi (Bianchi, 1989) ca spre exemplu lizina, histidina, treonina, arginina, serina, metionina, acid glutamic, izoleucina, prolina, glicina, alanina, cistina (Andrițoiu, 2006). Alți compuși deosebit de importanți pentru fiziologia animală și vegetală sunt: mineralele

(Andrițoiu, 2006; Mateescu, 2005), vitaminele din grupul B, vitamina C, vitamine liposolubile (vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K) (Andrițoiu, 2006; Mateescu, 2005). Prezența vitaminei B₁ în anumite sortimente de miere nu este întâmplătoare, deoarece de prezența acesteia depinde utilizarea glucozei de către celulele organismului (Mateescu, 2005). În miere se găsesc și biostimulatori ai creșterii celulare (Mărghitaș, 2005).

Propolisul

Propolisul ca produs apicol este cunoscut încă din lumea antică (termenul provenind de la grecescu *pro* – pentru și *polis* – cetate). Propolisul este o substanță rășinoasă colectată de albine de la diverse plante, muguri și exudate. Propolisul a fost folosit ca medicament în medicina populară peste tot în lume. Acesta conține: 45-55% rășini, 25-35% ceară, 10% uleiuri esențiale și 5% polen (Ghisalberti, 1979). Studiile au demonstrat că, în zonele temperate, principala sursă de propolis este reprezentată de speciile de *Populus* (în special *P. nigra*) și hibridii lor. Constatarea este valabilă pentru Europa (Bankova *et al.*, 1989; Greenway *et al.*, 1987; Nagy *et al.*, 1986; Tamaș *et al.*, 1987). Acest tip de propolis conține fenoli: flavonoid agliconic (flavone și flavonone), acizi fenolici și esterii lor (Bankova *et al.*, 2002). Are peste 200 de compuși activi în alcătuire: polifenoli, lignani, sequiterpene, chinone, steroidi, aminoacizi, rășini, balsamuri (Park *et al.*, 2002; Velikova *et al.*, 2000), substanțe minerale, azotoase, glucidice, vitaminice, enzime etc. Are proprietăți antimicrobiene (Aga *et al.*, 1994), antiinflamatoare (Burdock, 1998), de anihilare a radicalilor liberi (Ahn *et al.*, 2004), fiind un amestec natural de antioxidanți ce acționează sinergic (Andrițoiu, 2005). De asemenea, propolisul are proprietăți analgezice, bactericide, regeneratoare (Mărghitaș, 2005). Se presupune că esterii aromatici constituie o fracțiune a suportului responsabil de acțiunea antimicrobiană a propolisului (Mărghitaș, 2005). Cercetarea esterilor aromatici din propolis și chiar mai complicați ca structură (prin identificarea unor acizi polifenolici esterificați) a condus la descoperirea valoroaselor proprietăți antimicrobiene ale propolisului (Metzner *et al.*, 1975, 1977, 1979).

Lăptișorul de matcă

Biochimia, farmacologia și medicina nu cunosc un produs mai valoros decât lăptișorul de matcă (Andrițoiu, 2005). În compoziția sa intră aminoacizi, glucide, acizi, vitamine, minerale, hormoni, lipide și alți compuși. Are efecte regeneratoare, efect asupra tulburărilor de coagulare, bactericide. Prin fracțiunea MJRP3 prezintă efect antiinflamator *in vivo* și *in vitro* (Ning *et al.*, 2008). Proteinele minore din lăptișorul de matcă au proprietăți antimicrobiene și antifungice (Fujiwara *et al.*, 1990; Biliková *et al.*, 2002), iar jelleinele, o categorie de peptide, au proprietăți antimicrobiene și bactericide, acționând pe bacterii Gram-

pozitive și Gram-negative (Ning Qu *et al.*, 2008). Royalisinul, component al acestui produs apicol, are activitate antibacteriană (Fujiwara, 1990). Proprietățile farmacodinamice ale lăptișorului de matcă sunt: reconstituent și regenerador celular, stimulent al sistemului enzimatic (Andrițoiu, 2005), acțiune antibiotică, acțiune tonifiantă și biostimulatoare (Boselli *et al.*, 2003), oferind totodată pielii tratate elasticitate, tonus și flexibilitate.

Apilarnilul

Apilarnilul este un triturat din larvele de trântor, incluzând și conținutul de hrană specifică aflată în celulele cu puieț de trântor. Apilarnilul este un produs furnizat de albine, foarte apropiat de lăptișorul de matcă și de celelalte produse apicole, care reprezintă un concentrat de substanțe vitalizante, regeneratoare și terapeutice deosebit de utile și necesare în nutriție și practica medicală. Este vorba despre un triturat de larve de trântor recoltate în condiții speciale, prin procedee specifice, în ziua a 10-a de la depunerea ouălor de către matcă, adică în a 7-a zi de stadiu larvar (Andrițoiu, 2006, Ciplea *et al.*, 1991), după o tehnologie de producție intensivă, elaborată anume pentru valorificarea larvelor în stare naturală (Ilieșiu, 1991). Valoarea nutrițională și apiterapeutică a acestui produs apicol este dată de hrana primită și existentă în celule: miere, păstură, secreții glandulare ale albinelor doici. Larvele de trântor conțin „sânge apicol”, numit hemolimfă, care este mult mai bogat în substanțe nutritive decât sângele uman (Andrițoiu, 2006). S-a demonstrat efectul bioactivator al preparatului apilarnil, cu pronunțată acțiune energostimulentă, accelerând și modelând procesele biologice de reechilibrare și reparare (studii realizate de dr. Gh. Panaitescu și echipa). Celula ou sau celulele care compun embrionul și larva reprezintă un complex dinamic supus celor trei coordonate majore care guvernează materia vie: structură, energie și informație (Ilieșiu, 1991).

Plantago sp.

Pătlagina prezintă acțiune calmantă și emolientă datorată mucilagiilor și glicozidelor iridoidice (aucubina și catalpolul). Frunzele de *Plantago sp.* au efect hemostatic, cicatrizant și antiinfecțios (Bojor, 2003; Samuelsen *et al.*, 1998; Velasco-Lezama, 2006). În literatura de specialitate se descriu efecte ale *Plantago sp.* asupra leziunilor de tip arsură (Duță, 2007), asupra leziunilor sângerânde, leziunilor greu vindecabile, tăieturilor (Duță, 2007), asupra ulcerățiilor cutanate și ulcerățiilor care se vindecă greu (Duță, 2007). De asemenea, este citat efectul cicatrizant (Bojor, 2003).

Hippophaë rhamnoides

Cătina are acțiune favorabilă asupra arsurilor termice și chimice, prezintă acțiune cicatrizantă și epitelizantă, fiind indicată în leziuni și plăgi greu vindecabile (Bojor, 2003),

leziuni cutanate de tip plăgi tăiate și eczeme (Duță, 2007). Literatura de specialitate (Bojor, 2003; Chauhan et al, 2007; Guliyev et al, 2004) citează și efect benefic în iradieri asupra țesutului cutanat.

Allium cepa

Ceapa prezintă efect benefic asupra țesutului cutanat în leziuni de tip arsură și leziuni sângerânde (Duță, 2007). De asemenea, în cercetările noastre (în curs de publicare), am obținut un efect benefic al extractului uleios de ceapă asupra leziunilor chimice extinse efectuate pe animalele de laborator și, de asemenea, asupra leziunilor de tip incizie (intraoperator și postoperator), suturate cu un fir de sutură.

Calendula officinalis

Gălbenelele sunt recomandate în inflamații dermice și ale mucoaselor, furunculoze, echimoze, contuzii, arsuri, plăgi, traumatisme prin temperaturi scăzute (Bojor, 2003). Efectul benefic asupra leziunilor termice (temperaturi crescute) este citat de mai mulți autori (Bojor, 2003; Bojor, 2006, Duță, 2007). Efectul asupra leziunilor prin tăieturi, răni și plăgi este deasemenea citat în literatură (Vodă, 2006; Bojor, 2003; Duță, 2007). Gălbenelele au efect cicatrizant (Duță, 2007), efect asupra ulcerățiilor atone și asupra ulcerățiilor atone greu vindecabile (Bojor, 2009), efect asupra inflamațiilor țesutului cutanat (Bojor, 2009), efect asupra eczemelor cutanate (Duță, 2007), fiind citat și efectul favorabil în psoriazis (Ardelean și Mohan, 2008). De asemenea, gălbenelele sunt utilizate gălbenelelor în dermatocosmetică (Istudor, 1998).

Arctium lappa

Acizii cafeilchinici din *Arctium lappa* protejează colagenul cutanat de efectele radiațiilor luminoase și inhibă hialuronidaza, enzimă răspunzătoare de deteriorarea țesuturilor cutanate și subcutanate (Bojor, 2003). Este recomandat în arsuri (Bojor, 2003; Duță, 2007), ca regenerator tisular (Bojor, 2003), în leziuni care se vindecă greu, dermatoze, dermatite și eczeme (Duță, 2007).

Hypericum perforatum

Sunătoarea deține acțiune antibacteriană (Saddiqe et al, 2010), antiinflamatoare, cicatrizantă și, folosită extern, cu rezultate bune în plăgi infectate și arsuri de gradul I și II (Bojor, 2003). De asemenea, este citat efectul trofic și calmant asupra leziunilor de tip arsură (Vodă, 2006; Bojor, 2003; Bojor, 2009), efectul asupra leziunilor de tip plagă, tăietură și diverse răni cu efect cicatrizant și antiseptic, inclusiv asupra rănilor purulente (Bojor, 2003; Duță, 2007).

Achillea millefolium

Călin Audușor

Jpm

Acest produs vegetal are acțiune antipiretică, antiinflamatoare, hemostatică, antimicrobiană, antiseptică și epitelizantă (Bojor, 2003; Istudor, 1998). Sunt citate efectele benefice asupra leziunilor de tip arsură (Vodă, 2006; Bojor, 2009), cu acțiune trofică și calmantă (Vodă, 2006) și, de asemenea, cu efecte benefice asupra leziunilor care se vindecă greu (Duță, 2007), ulcerațiilor atone (Bojor, 2009). Literatura de specialitate citează efectul protector al plantei asupra țesutului dermic în iradieri (Bojor, 2003).

Chitosan

Chitosanul face parte din clasa celor mai răspândiți polimeri naturali pe bază de monomeri glucozaminici cunoscuți pentru activitatea antimicrobiană. Aceștia sunt utilizați ca aditivi în cosmetică, iar în medicină pentru prepararea de microcapsule implantabile și membrane pentru eliberare controlată de medicamente. Este obținut prin deacetilarea chitinei în prezență de 40-50% soluție de NaOH, la 120-150°C. Acesta este hidrofil, biocompatibil și biodegradabil (Zikakis, 1989). Are un rol important în regenerarea țesutului afectat (Abarrategi et al, 2010), deținând activitate hemostatică (Wang et al, 2006), bactericidă, antimicrobiană (Pasquantonio et al, 2008). Totodată, este folosit ca suport pentru eliberarea controlată a principiului activ (Kumar et al., 2004). În organismul uman, chitosanul este degradat de o enzimă numită lizozima, conducând la produși de degradare care sunt capabili să stimuleze macrofagele, să influențeze pozitiv sedimentarea colagenului și, în consecință, să accelereze procesul de tratarea a rănilor (Thierry et al., 2005; Ratajska and Boryniec, 1998; Zang și Neau, 2001).

Albuș de ou liofilizat

Face parte, alături de colagen și gelatină, din grupul de polimeri proteici utilizați în domeniul biomedical.

Oul conține numeroase substanțe biologice active: zeaxantină, luteină, riboflavină, seleniu, colină, proteine, etc. Albușul de ou conține 4701 mg de aminoacizi esențiali (valină – 735 mg, izoleucină – 628 mg, leucină – 917 mg, lizină – 683 mg, metionină – 413 mg, treonină – 483 mg, triptofan – 169 mg, fenilalanină – 673 mg) și 6302 mg aminoacizi neesențiali (alanină – 694 mg, arginină – 621 mg, acid asparagic – 1008 mg, histidină – 250 mg, glicină – 385 mg, acid glutamic – 1510 mg, prolină – 400 mg, serină – 760 mg, tirozină – 397 mg, cisteină – 277 mg) (Banu et al., 2011).

Se știe că albușul de ou administrat pe leziuni cutanate formează un film protector, contribuind la procesul de vindecare al țesutului afectat.

Colagen

Materialele colagenice sunt biomateriale care, datorită biocompatibilității, au multiple aplicații în ingineria tisulară. Colagenul este unul din materialele arhitecturale de bază ale materiei vii. Prezintă randament crescut de obținere, având ca sursă țesuturile animale (piele, tendon, os) (Fleischmayer et al., 1990).

Fibra de colagen reprezintă o entitate materială de tip fibros, cu o configurație tridimensională specifică (structură cuaternară) și care suferă procese de umflare în apă sau soluții apoase fără a se dizolva în acestea (Colt & Bucevschi, 1999).

Răspunsul mediilor biologice (respectiv țesuturilor vii: răni, plăgi, sau diverse stadii de intervenții chirurgicale pe diverse țesuturi și organe) la contactul acestora cu materialele colagenice se concretizează prin diverse fenomene specifice, reprezentate de hemostază, răspuns imunologic și proliferare celulară (Colt & Bucevschi, 1999). Proprietatea hemostatică, una din cele mai importante proprietăți biologice ale materialelor colagenice, determină coagularea sângelui în contact cu acesta (plachetele aderă în primă fază la suprafața gelului colagenic, apoi acestea se desorb și se implică într-un proces de agregare pentru ca în a treia fază să se activeze reacția trombinei asupra fibrinogenului, care se finalizează cu apariția trombusului plachetar) (Antiszko et al., 1995). De asemenea, materialele colagenice au proprietatea de a genera un țesut nou (Ochi et al., 2002).

Colagenul este degradat în mod natural de metaloproteinaze, în mod specific de colagenaze și serin-proteaze, permițând ca degradarea lui să fie sub controlul local al celulelor din țesutul cultivat (Rothamel et al., 2005). Reticulările suplimentare ale colagenului prin tratamente fizice (uscarea prin înghețare, încălzire) sau prin amestecare cu alți polimeri (chitosan, spre exemplu) (Park et al., 2004), determină creșterea rezistenței mecanice și a rezistenței la acțiunea enzimelor, având ca rezultate creșterea timpului de biodegradare, limitarea caracteristicilor de umflare și scăderea solubilității (Taguchi & Tanaka, 2002).

Matricile de colagen stimulează producerea de colagen de neoformație de către celule (în cadrul testelor pe culturi de celule), proprietate neîntâlnită la biomaterialele sintetice. Acest fapt se datorează domeniilor sale de legare a integrinelor, care favorizează atașarea celulelor din cultură, fenomen necesar pentru creșterea, diferențierea și activitatea metabolică a celulelor (Jarman-Smith et al., 2004).

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- unguentele cicatrizante la care se referă invenția se obțin din produse naturale (plante, produse apicole, polimeri naturali), nepoluante, ce conțin compuși biocompatibili cu organismul uman și care nu prezintă efecte secundare precum compușii de sinteză;

- tehnologia de preparare se realizează în condiții ce asigură protejarea principiilor active labile termic (temperatura de preparare este de maxim 40°C), evitând degradarea enzimatică;
- tehnologia de preparare este nepoluantă, în urma ei nerezultând reziduuri toxice;
- tehnologia de preparare este relativ simplă și ușor de adaptat condițiilor de producție industrială;
- nu conține parabeni sau alți conservanți de sinteză;
- unguentele sunt ambalate în cutii prevăzute cu peliculă de ceară, evitând astfel contactul unguentului cu materiale toxice precum folia de aluminiu;
- asigură prezența sinergică a principiilor apiterapice, fitoterapice și polimerice cu efect cicatrizant și regenerador tisular;
- în compoziția lor intră compuși din patru produse apicole, șapte produse vegetale și trei polimeri naturali diferiți;
- conțin principii active cu proprietăți bactericide, antimicrobiene, antifungice, antiinflamatoare;
- conțin principii active cu efect antioxidant;
- conțin compuși cu efect de regenerare celulară și tisulară, cu acțiune tonifiantă, biostimulatoare și care asigură elasticitatea și flexibilitatea țesutului cutanat;
- conțin compuși cu efect de stimulare al sistemului enzimatic, acționând totodată ca factor de creștere;
- este la îndemâna oricui să facă tratamentul în ambulatoriu după ce a înțeles exact care este modalitatea de aplicare;
- produsele inovative cicatrizante prezintă o conjunctură favorabilă datorită inexistenței pe piață a producătorilor de preparate pe bază de compuși apifitoterapici și pe bază de polimeri naturali cu efect cicatrizant care să utilizeze principii active din patru produse apicole, șapte produse vegetale și trei polimeri naturali, înglobate în medii ecologice.

Se dau în continuare trei exemple de utilizare a acestor unguente cicatrizante în urma studiilor fundamentate întreprinse:

1. efect cicatrizant și reepitelizant asupra leziunilor cu pierderea soluției de continuitate (model experimental de tip incizie),
2. efect cicatrizant și reepitelizant asupra leziunilor cutanate cu pierdere de substanță (modelului experimental de tip excizie cutanată),

3. efect cicatrizant și reepitelizant asupra leziunilor termice de tip arsură (model experimental de tip arsură).

Pentru demonstrarea efectelor cicatrizante și reepitelizante ale unguentelor cicatrizante enumerate mai sus am folosit trei modele experimentale recunoscute în literatura internațională de specialitate:

1. model experimental de tip incizie liniară, realizat cu o lamă chirurgicală sterilă, incizia având lungimea de 1 cm, realizată sub anestezie și lăsată nesuturată;
2. model experimental de tip excizie circulară, realizat cu un pumn de biopsie standard de 8 mm;
3. model experimental de arsură termică.

Au fost urmărite macroscopic cele trei tipuri de leziuni imediat după realizarea modelului experimental, la 24 de ore, 48 de ore, 72 de ore și, de asemenea, în zilele 6, 9, 12 și 21, în scopul descrierii evenimentelor clinice și evaluării contracției răni pe parcursul experimentului.

De asemenea, s-au prelevat probe de țesut cutanat pentru efectuarea examenului anatomo-patologic la timpii menționați. Timpul de vindecare ulterior aplicării unguentelor cicatrizante propuse spre brevetare este mai scurt decât studiile prezentate în literatura de specialitate (Mesquita et al, 2010; Aoyagi et al, 2007; Upadhyay et al, 2009; Hafezi, et al, 2010; Csupor et al, 2010; Akkol et al, 2011), cu rezultate favorabile în ceea ce privește cicatrizarea.

REVENDICĂRI

Unguentele cicatrizante, în număr de 4 (*Unguent cicatrizant apifitoterapic, Unguent cicatrizant pe bază de compuși apiterapici și polimeri naturali, Unguent cicatrizant pe bază de compuși vegetali și polimeri naturali, Unguent cicatrizant pe bază de compuși apifitoterapici și polimeri naturali*), caracterizate prin aceea că au în structura lor:

- produse de origine apicolă recoltate din zonă ecologică, reprezentate de miere, propolis, lăptișor de matcă, apilarnil;
- produse de origine vegetală recoltate din zonă ecologică, reprezentate de *Plantago sp., Hippophae rhamnoides, Allium cepa, Calendula officinalis, Arctium lappa, Hypericum perforatum, Achillea millefolium*;
- extractele totale din aceste plante (atât hidroalcoolic cât și uleios);
- polimeri naturali, reprezentați de chitosan, albuș de ou liofilizat, colagen;
- prin procesarea tehnologică se păstrează toate caracteristicile biologice ale principiilor apiterapice, fitoterapice și polimerice utilizate;
- în urma tehnologiei de preparare nu rămân reziduuri toxice;
- baza de înglobare a principiilor vegetale are 50% lanolină (produs de origine naturală) și vaselină farmaceutică 50%, fiind preferată bazei simple (10% lanolină și 90% vaselină farmaceutică), deoarece asigură ea însăși un răspuns terapeutic crescut;
- nu sunt folosiți parabeni pentru conservare sau alți compuși de sinteză;
- sunt încorporate substanțe din produse naturale cu certe proprietăți cicatrizante, biocompatibile cu organismul uman și care nu prezintă efecte secundare precum compușii de sinteză.