



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2021 00499

(22) Data de depozit: 24/08/2021

(41) Data publicării cererii:
28/02/2022 BOPI nr. 2/2022

(71) Solicitant:
• AC HELCOR S.R.L., STR. VICTOR BABEȘ
NR. 50, BAIA MARE, MM, RO

(72) Inventatori:
• POP ANCA LUCIA,
STR.BANUL ANTONACHE NR.52-60, SC.C,
AP.1, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
• POP CORIOLAN, STR. TRAIAN VUIA
NR. 23, BAIA MARE, MM, RO;

• CRIȘAN SIMONA,
STR.GHEORGHE BILAȘCU, NR.24, ET.3,
AP.7, BAIA MARE, MM, RO;
• VARLAS VALENTIN, ȘOS.MIHAI BRAVU,
NR.197, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
• LĂCĂTUȘU IOANA, STR.TURNUL
CHINDIEI NR.9, SECTOR 1, BUCUREȘTI,
B, RO;
• BADEA MARIA-NICOLETA, STR.LEREȘTI
NR.3, BL.A2, SC.6, AP.88, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNEI FORME FARMACEUTICE SOLIDE CU ADMINISTRARE ORALĂ BENEFICĂ ÎN TERAPIA MENOPAUZALĂ, CE CONȚINE NANOSTRUCTURI LIPIDICE PE BAZĂ DE PRINCIPII ACTIVE VEGETALE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție de capsulă gelatinoasă tare utilizată în terapia menopauzală. Compoziția, conform invenției, este constituită în procente masice din 79,2...80% matriță lipidică nanostructurată (NLC), 19,8...20% dioxid de siliciu coloidal hidratat și 1% sterat de magneziu, în care NLC conține 3,33% extract de rădăcină de Yam Sălbatic (*Discorea villosa*)

standardizat la diosgenă, 13,33% extract de rădăcină de Lemn Dulce (*Glycyrrhiza glabra*) standardizat la acid glicirizic, 16,67% un amestec de surfactanți și 66,67% amestec lipidic.

Revendicări: 6
Figuri: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



**PROCEDEU DE OBTINERE A UNEI FORME FARMACEUTICE SOLIDE CU
ADMINISTRARE ORALĂ BENEFICĂ ÎN TERAPIA MENOPAUZALĂ, CE CONȚINE
NANOSTRUCTURI LIPIDICE PE BAZĂ DE PRINCIPII ACTIVE VEGETALE**

DESCRIERE

Scopul prezentei invenții este de a **dezvolta o formă farmaceutică solidă sub forma de capsula gelatinoasă tare sau comprimat benefic în terapia menopauzală, prin transformarea unei matriței lipidice nanostructurate cu conținut de principii vegetale active din formă de pastă uleioasă, într-o formă adecvată prelucrării tehnologice**, respectiv pulbere.

Transportorii lipidici nanostructurați (**NLC = Nanostructured Lipid Carriers**) sunt sisteme de distribuție a medicamentelor obținute prin procedeul de omogenizare la presiune înaltă a unor emulsii lipidice (formate prin emulsionarea a două faze distincte, lipidică și apoasă), urmat de un proces de liofilizare. Aceste sisteme lipidice nanostructurate înglobează extracte vegetale standardizate și se prezintă sub forma semisolidă (pasta uleioasă), greu încorporabilă într-un amestec de pulberi. Prin urmare, apare necesitatea utilizării unor excipienți moderni care, prin proprietățile lor, să absoarbă uleiul din NLC-uri și să le convertească în pulbere, asigurând astfel atribute tehnologice favorabile prelucrării acestora în forme farmaceutice solide, capsule sau comprimate.

Nanotransportorii lipidici din compoziția formei farmaceutice solide la care se referă invenția, sunt caracterizați prin faptul că încapsulează și distribuie simultan două categorii de ingrediente active de origine vegetală, și anume extractul de yam sălbatic – standardizat la diosgenină (principiu vegetal lipofil), respectiv extractul de lemn dulce standardizat la acid glicirizinic (principiu vegetal hidrofil).

Biodisponibilitatea, penetrarea, absorbția, protejarea și eliberarea ingredientelor bioactive pot fi optimizate prin încapsularea lor în NLC-uri. Scopul final este acela de a crește biodisponibilitatea extractelor din plante, prin transformarea acestora într-un produs nano, cu rol în terapia menopauzală.

Extractele vegetale din compoziția matriței lipidice nanostructurate

Yam Sălbatic (*Dioscorea villosa*) standardizat la diosgenină

Yamul sălbatic este o plantă originară din America de Nord, Mexic și Asia. Partea

utilizată din punct de vedere medical este rădăcina. Printre compușii de saponină se numără **diosgenina** care are un impact pozitiv asupra tiparelor hormonale și, în plus, determină scăderea **riscului de osteoporoză**. Diosgenina acționează ca un mimetic de estrogen datorită similarității sale structurale cu estradiolul, forma activă a estrogenului din organism.

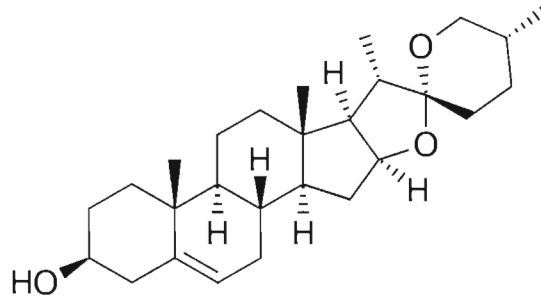


Fig. 1. Diosgenina - principiul activ extras din Yamul Salbatic (*Dioscorea villosa*)

Diosgenina are o gamă largă de activități farmacologice demonstrate de numeroase studii preclinice și clinice. Activitatea **antiinflamatoare a diosgeninei** este un efect relevant cunoscut al acestui steroid și prezintă interes pentru o varietate de patologii. În acest context, Jung et colab. a observat o reducere a producției mai multor mediatori inflamatori, inclusiv NO și interleukinele 1 și 6, în macrofagele murine care fuseseră pretratate cu diosgenină și stimulate cu lipopolizaharidă / interferon- γ . În plus, efectul inhibitor al diosgeninei asupra generării superoxidului a fost investigat la neutrofilele activate în măduva osoasă (la șoarece) și s-a demonstrat că acest steroid a inhibat puternic și dependent de concentrație generarea de anioni superacizi extracelulari și intracelulari. Mai mult, acest efect a fost asociat cu o blocadă a căilor de semnalizare cAMP, PKA, cPLA 2, PAK, Akt și MAPK.

Deoarece ateroscleroza este o boală inflamatorie cronică a cărei progresie depinde de expresia moleculelor de aderență pe celulele mușchiului neted vascular (VSMC), s-a studiat și activitatea antiinflamatoare a diosgeninei în această afecțiune. În acest studiu, s-a observat că acest steroid a redus capacitatea adezivă a celulelor VSMC și inducția mediată de TNF- α a ICAM-1 și VCAM-1 în VSMC prin inhibarea căii de semnalizare MAPK / Akt / NF- κ B și a producției ROS. Acest lucru explică capacitatea acestui compus de a suprima inflamația în cadrul leziunii aterosclerotice și de a modula răspunsul imun.

Foarte recent, s-a evidențiat faptul că diosgenina reglează expresia adipokinei în

țesutul adipos perivascular și ameliorează disfuncția endotelială prin reglarea AMPK, ceea ce poate explica și capacitatea sa de a proteja funcțiile endoteliale împotriva insultelor inflamatorii.

În plus, efectul diosgeninei asupra modulării alergiilor alimentare a fost investigat la șoarecii BALB / c și s-a evidențiat un efect supresiv asupra inflamației intestinale, inclusiv apariția diareei, infiltrarea și degranularea mastocitelor și prezența cupei conținând mucină celulele din duoden. În plus, s-a demonstrat că activitatea antialergică in vivo a diosgeninei este asociată cu suprimarea producției de IgE și infiltrarea și degranularea mastocitelor.

Un studiu recent a demonstrat că administrarea diosgeninei oferă o protecție semnificativă împotriva hipertensiunii pulmonare indusă de monocrotalină la șobolani. De fapt, tratamentul cu diosgenină a păstrat modificările hemodinamice și a atenuat stresul oxidativ, markerii inflamatori și apoptotici induși de monocrotalină. Acest efect protector ar putea fi mediat prin conservarea expresiei eNOS împreună cu inhibarea supraexprimării iNOS.

În plus, efectele supresive ale tratamentului cu diosgenină pe termen lung asupra inflamației pielii induse de anhidridă ftalică folosind șoareci transgenici IL-4 / Luc / CNS-1 cu ADNc luciferază reglementat de promotorul IL-4 uman și amplificator al IL-4 (CNS- 1) a fost, de asemenea, evaluat. Rezultatele au verificat corelația IL-4 cu suprimarea acestui steroid în inflamația pielii indusă de expunerea cutanată repetată la anhidridă ftalică.

Deoarece **osteoartrita** se caracterizează prin distrugerea progresivă a cartilajului articular și inflamația sinovială, diosgenina poate fi, de asemenea, de interes în această boală datorită proprietăților sale antiinflamatorii și imunomodulatoare. De fapt, s-a demonstrat că acest steroid inhibă expresia indusă de IL-1 β a mediatorilor inflamatori, inclusiv metaloproteinazele 3 și 13, oxidul nitric sintaz inductibil și COX-2 în condrocitele osteoartritei umane. În acest context, s-a demonstrat, de asemenea, că diosgenina a crescut expresia VEGF, angiopoietinei și receptorului endotelial al tirozin kinazei și, prin urmare, poate fi o moleculă de interes în artrita reumatoidă.

Lemn-Dulce (*Glycyrrhiza glabra*) standardizat la acid glicirizic

Lemnul-dulce este o plantă a cărei rădăcină de culoare neagră are un gust unic, aromat și dulce înțepător. Denumita științific *Glycyrrhiza glabra*, planta de lemn-dulce este originară din Europa de Sud și zona Asiei de Vest. Utilizarea medicamentoasă a

84

lemnului-dulce datează din perioada Egiptului antic, unde rădăcina era transformată într-o băutură dulce pentru faraoni.

De asemenea, a fost utilizat de mii de ani în medicamentele tradiționale chinezești sau în țări din Orientul Mijlociu și până în Grecia Antică, în afecțiuni legate de stomac sau în afecțiuni ale căilor respiratorii superioare.

Pe lângă alte sute de compuși vegetali (flavonoide, cumarină, alcaloizi, polizaharide, sitosteroli și aminoacizi), principalul activ al rădăcinii de lemn dulce este **glicirizina**, o saponină triterpenică – cea care dă gustul dulce al rădăcinii, dar căreia i se datorează și proprietățile antioxidante, antiinflamatoare și antimicrobiene.

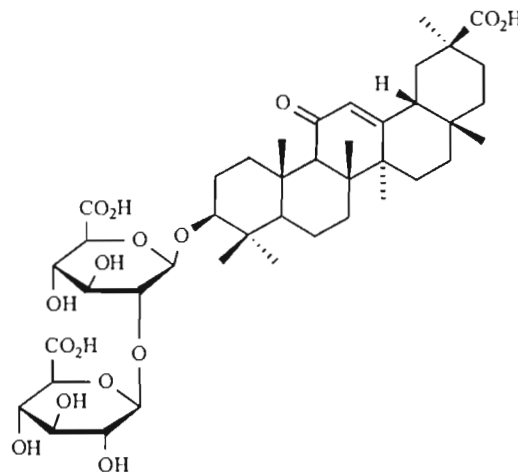


Fig. 2. Acidul glicirizic - principiul activ extras din Lemnul-dulce (*Glycyrrhiza glabra*)

Într-un studiu (Rui Yang et al., 2017) au fost examinate 93 de lucrări și căutate alte două sute nouăzeci și cinci de lucrări. Extractul de lemn dulce, 3 triterpene și 13 flavonoide prezintă proprietăți antiinflamatorii evidente, în principal prin scăderea TNF, MMP, PGE2 și a radicalilor liberi, care au explicat, de asemenea, aplicațiile sale tradiționale în stimularea funcțiilor sistemului digestiv, eliminarea flegmei, ameliorarea tusei și ameliorarea durerii în medicina tradițională chineză. Lemnul dulce și compușii săi naturali au demonstrat activități antiinflamatorii.

Alt studiu (Yu, Ji-Yeon et al., 2015) a concluzionat că compușii bioactivi ai extractului de lemn dulce au inhibat producerea de NO și citokină inflamatorie în celulele microgliene de șoarece stimulate de LPS, iar extractul de lemn dulce a arătat un efect protector în modelul șoarecilor de leziuni hepatice acute induse de t-BHP, care este parțial legat de activitatea lor antioxidantă. Potențialul protector al extractului de lemn dulce și al celor trei componente ale acestuia (GA, LQ și LG) se

corelează direct cu proprietățile sale antioxidante și antiinflamatorii, iar extractul de lemn dulce ar putea fi aplicat pentru a trata bolile legate de inflamație și leziunile oxidative ale ficatului.

Matița lipidică nanostructurată (NLC) – caracterizare

Cele două matrițe lipidice nano ce intră în compoziția produsului din prezenta invenție sunt:

- **NLC_ULN_DSG_ELD**
- **NLC_US_DSG_ELD**

unde:

US – Ulei de soia

ULN – Ulei de lumină noctivă

DSG – Extract Yam Salbatic standardizat la 95% diosgenina

ELD – Extract de Lemn Dulce standardizat la 10% acid glicirizic

Nanoparticulele sunt definite ca sisteme de particule coloidale cu dimensiuni cuprinse între **10-1000 nm**.

Pentru a demonstra că matrițele lipidice nanostructurate care vor intra în compoziția produsului inovativ care face obiectul invenției, sunt de ordin nano, s-a măsurat dimensiunea particulelor obținute, prin metoda DLS (Dynamic light scattering).

Difuzarea dinamică a luminii (DLS) este o tehnică neinvazivă, bine stabilită, pentru măsurarea dimensiunii și distribuției mărimii moleculelor și particulelor nano.

Tabel 1. Rezultate obținute în urma măsurătorilor NLC-urilor prin tehnica DLS

Dimensiuni, nm	Intensitate medie, %	Dimensiuni, nm	Intensitate medie, %	Dimensiuni, nm	Intensitate medie, %	Dimensiuni, nm	Intensitate medie, %
0.4000	0.0	5.615	0.0	78.82	0.5	1106	0.0
0.4632	0.0	6.503	0.0	91.28	2.5	1281	0.0
0.5365	0.0	7.531	0.0	105.7	6.0	1484	0.0
0.6213	0.0	8.721	0.0	122.4	9.8	1718	0.0
0.7195	0.0	10.10	0.0	141.8	12.9	1990	0.0
0.8332	0.0	11.70	0.0	164.2	14.7	2305	0.0
0.9649	0.0	13.54	0.0	190.1	14.8	2669	0.0
1.117	0.0	15.69	0.0	220.2	13.2	3091	0.0
1.294	0.0	18.17	0.0	255.0	10.5	3580	0.0

85

1.499	0.0	21.04	0.0	295.3	7.3	4145	0.0
1.736	0.0	24.36	0.0	342.0	4.3	4801	0.2
2.010	0.0	28.21	0.0	396.1	2.1	5560	0.4
2.328	0.0	32.67	0.0	458.7	0.7	6439	0.0
2.696	0.0	37.84	0.0	531.2	0.1	7456	0.0
3.122	0.0	43.82	0.0	615.1	0.0	8635	0.0
3.615	0.0	50.75	0.0	712.4	0.0	1.000e4	0.0
4.187	0.0	58.77	0.0	825.0	0.0		
4.849	0.0	68.06	0.0	955.4	0.0		

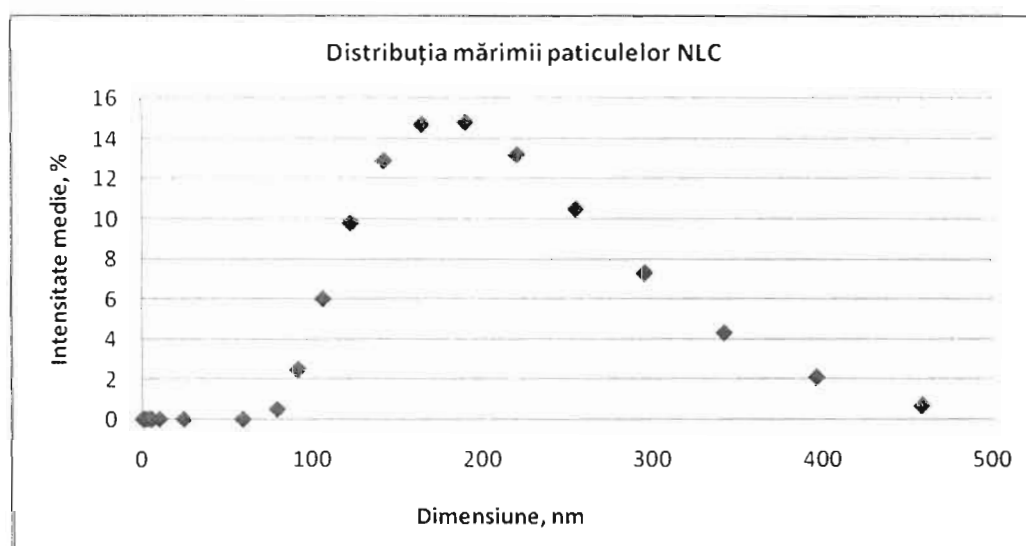


Fig. 3. Distribuția mărimii particulelor NLC

Din rezultatele sumarizate mai sus se poate observa că majoritatea particulele au dimensiunile cuprinse între **141,8 și 255,0**, de unde se poate concluziona că matricele lipidice ce înglobează principii active vegetale, și care vor fi luate în lucru ca materie primă, se încadrează în categoria de nanoparticule.

NLC-urile luate în lucru ca materii prime au următoarea compoziție:

- 3,33%** extract din rădăcină de Yam Salbatic (*Dioscorea villosa*) standardizat la 95% diosgenină, concentrația de diosgenină din NLC fiind de **3,16%**
- 13,33%** extract din rădăcină de Lemn Dulce (*Glycyrrhiza glabra*) standardizat la 10% acid glicirizinic, concentrația de acid glicirizic din NLC fiind de **1,33%**
- 16,67%** amestec surfactanți + co-surfactanți

- d) **66,67%** amestec lipidic (lipide solide – monostearat de gliceril, palmitat de cetil + uleiuri vegetale – ulei de soia/ulei de luminița nopții)

NLC-urile ca vehiculele de încapsulare pe bază de lipide, au o **textură uleioasă/lipicioasă** care implicit nu prezintă caracteristicile necesare comprimării sau încapsulării și sunt astfel greu prelucrabile în forme farmaceutice solide.

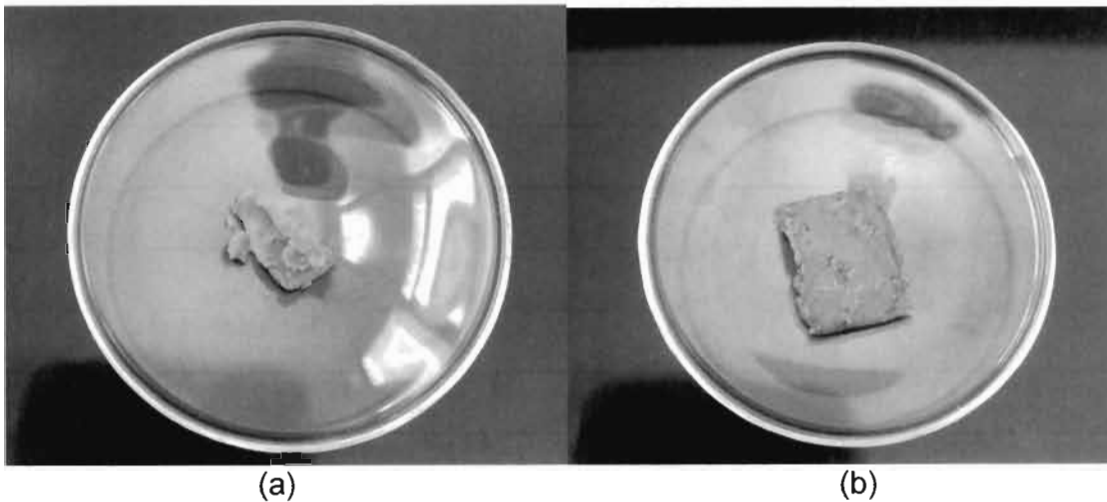


Fig. 4 (a) Matrița lipidică nanostructurată NLC_ULN_DSG_ELD (b) Matrița lipidică nanostructurată NLC_US_DSG_ELD

Alegerea excipienților și întocmirea Planului Experimental de testare

Indiferent dacă alegem comprimatele sau capsulele gelatinoase tari ca forme farmaceutice pentru produsul inovativ de tip supliment alimentar pentru terapia menopauzală, un prim pas în realizarea formulei este **obținerea unei pulbere omogene pretabilă comprimării sau încapsulării**.

Prin urmare, apare necesitatea utilizării unor **excipienți** care, prin proprietățile lor, să absoarbă uleiul din NLC-uri și să le convertească în pulbere, astfel asigurând atribute tehnologice favorabile prelucrării acestora.

Excipienții farmaceutici sunt componente vitale ale formulărilor medicamentoase și sunt, în general, considerați inerți farmacologic. Aceștia sunt considerați esențiali pentru mai multe scopuri, inclusiv facilitarea producției de produse, modularea stabilității, conservarea și livrarea, precum și creșterea acceptabilității produsului.

În urma studierii datelor din literatură, s-a întocmit un **plan experimental de testare a capacității excipienților selectați de a îngloba matrița lipidică a NLC-**

urilor și de a o transforma într-un amestec pulvurent, pretabil la procesare prin umplere capsule sau comprimare.

Cei 10 excipienți selectați în urma studiilor de compatibilitate sunt prezentați în tabelul de mai jos.

Tabel 2. Plan Experimental

Nr. crt.	Denumire ingredient	Rolul ingredientului în formulare	Conținut, % recomandat	Conținut, % plan testare
1.	NLC	Biodisponibilitate marita a extractului din plante (yam salbatic/ lemn dulce) prin transformarea acestuia in produs nano	30	30
2.	Sorbitol / NEOSORB P 60W	Diluant cu bune proprietati de curgere, dezagragare, compresibilitate	Umectant: 3-15 Ag. de control al umid: 3-10 Liant si ag. de umplere: 25-90	5 / 10 / 15
3.	Dioxid de siliciu coloidal / N20-PYROGENIC SILICA	Glidant, adsorbant al uleiurilor din NLC	Glidant: 0.1-1 Ag. de ingrosare: 2-10 Stabilizator de emulsie: 1-5	0,25 / 0,5 / 1 / 5 / 10
4.	Hidroxiopropilceluloză / KLUCCEL	Liant, cu foarte bune proprietati de compactibilitate si adsorbant al uleiurilor din NLC	Liant: 2-6 Formator de matrice cu eliberare prelunigta: 15-35	1 / 2,5 / 5
5.	Manitol sort DC / PEARLITOL 160C	Diluant cu bune proprietati de curgere, dezagragare, compresibilitate	Diluant: 10-90	20 / 30 / 40
6.	Stearat de magneziu	Antiaderent de suprafata poasoanelor, matrite	Lubrifiant, antiaderent: 1	0,25 / 0,5 / 1
7.	Carbonat de Ca sort DC	Diluant cu bune proprietati de curgere, dezagragare, compresibilitate		10 / 20 / 30
8.	Fosfat de Ca anhidru / DI-CAFOS A60	Diluant cu bune proprietati de curgere, dezagragare, compresibilitate		20 / 30 / 40
9.	Celuloza microcristalina 102 / ACECEL 102	Diluant cu bune proprietati de curgere, dezagragare, compresibilitate	Diluant, adsorbant: 20-90 Antiaderent: 5-20	10 / 20 / 30 / 40
10.	Magneziu aluminometasilicat / NEUSILIN UFL2	Diluant cu bune proprietati de comprimare directa (compresibilitate si curgere)	Diluant: 30-90 Liant: 1-10	20 / 30 / 40 / 50
11.	Dioxid de siliciu coloidal hidratat / FUJISIL	Transportor si adsorbant al uleiurilor din NLC in scopul asimilarii acestora in forme farmaceutice solide	Adsorbant al uleiurilor: 1:1	15 / 30 (amestec 2:1, amestec 1:1)

Sorbitolul, manitolul, carbonatul de calciu, fosfatul de calciu anhidru, celuloza microcristalină 102 (Vivapur 102) și Neusilin UFL2 sunt diluanți cu bune proprietăți de curgere, dezagragare și compresibilitate.

Sorbitolul este folosit pentru rolul său de agent de control al umidității.

Dioxidul de siliciu coloidal (aerosil) are rol glidant și adsorbant al uleiurilor din NLC.

Klucel-ul (celuloză modificată) este un liant, cu foarte bune proprietăți de compactibilitate și adsorbant al uleiurilor din NLC.

Stearatul de magneziu este folosit pentru rolul său antiaderent de suprafața

ponsoanelor și a matrițelor.

Celuloza microcristalină 102 (Vivapur 102) este folosită pentru rolul său adsorbant, antiaderent și diluant.

Fujisil are rol de transportor și adsorbant al uleiurilor din NLC în scopul asimilării acestora în forme farmaceutice solide

Conform planului de testare menționat mai sus, s-au prelucrat probe pe fiecare NLC și excipient în parte, cu scopul de a selecta acei excipienți ce determină obținerea unor **rezultate optime** în procesul de omogenizare cu NLC-urile, în vederea obținerii unei pulberi ce poate fi prelucrată ulterior în capsule/comprimate.

Parametrul urmărit a fost aspectul, și anume, **proprietățile excipienților de a absorbi uleiul din NLC și de a forma un amestec pulverulent împreună cu NLC-ul, pretabil pentru comprimare sau încapsulare.**

Mod de lucru: Se cântărește câte un eșantion de NLC și se încorporează manual împreună cu excipientul din Planul Experimental pentru fiecare probă în parte, pornindu-se de la încorporarea cu cel mai mic procent de excipient și continuându-se până la atingerea celui mai mare procent de excipient propus pentru omogenizare. Se sitează dacă acest lucru este pretabil pentru proba respectivă (condiția este ca proba să nu fie foarte lipicioasă, pentru că aceasta va rămâne în ochiurile sitei - în acest caz nu se efectuează sitare).

Rezultate

Rezultatele omogenizărilor mostrei 1 de NLC (NLC_ULN_DSG_ELD) cu excipienții selectați conform Planului Experimental, sunt centralizate în **Tabel 3**, iar rezultatele omogenizărilor mostrei 2 de NLC (NLC_US_DSG_ELD) cu excipienții selectați conform Planului Experimental, sunt centralizate în **Tabel 4**.

Tabel 3. Rezultate omogenizare NLC_ULN_DSG_ELD cu excipienții selectați

Excipient utilizat	% excipient	Cantitate NLC cântărita, g	Cantitate excipient cântărit, g	Aspect amestec de omogenizare rezultat	Concluzie
1. Sorbitol	5%	0,120	0,02	pastă lipicioasă (Fig. 5.1)	necorespunzator
	10%		0,04	pastă lipicioasă (Fig. 5.1)	necorespunzator

81

	15%		0,06	pastă lipicioasă (Fig. 5.1)	necorespunzator
2. Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil)	0,25%	0,240	0,002	pastă lipicioasă (Fig. 5.2)	necorespunzator
	0,5%		0,004	pastă devine și mai lipicioasă (Fig. 5.2)	necorespunzator
	1%		0,008	pastă lipicioasă (Fig. 5.2)	necorespunzator
	5%		0,04	uleiul este absorbit mai bine, începe să capete aspect de pulbere cu granule lipicioase, aderente (Fig. 5.2)	necorespunzator
	10%		0,08	pulbere cu granule lipicioase, aderente (Fig. 5.2)	necorespunzator
3. Klucel	1%	0,275	0,009	pastă cu aspectul unei bile de plastilină, ușor lipicioasă (Fig. 5.3)	necorespunzator
	2,5%		0,023	pastă cu aspect de plastilină, mai puțin lipicioasă (Fig. 5.3)	necorespunzator
	5%		0,046	pastă cu aspect de plastilină, mai puțin lipicioasă (Fig. 5.3)	necorespunzator
4. Manitol	20%	0,128	0,085	pastă lipicioasă (Fig. 5.4)	necorespunzator
	30%		0,1275	pastă lipicioasă (Fig. 5.4)	necorespunzator
	40%		0,170	pastă lipicioasă (Fig. 5.4)	necorespunzator
5. Stearat de magneziu	0,25%	0,206	0,002	pastă lipicioasă (Fig. 5.5)	necorespunzator
	0,5%		0,004	pastă lipicioasă (Fig. 5.5)	necorespunzator
	1%		0,008	pastă lipicioasă (Fig. 5.5)	necorespunzator
6. Carbonat de calciu	10%	0,335	0,112	pastă lipicioasă (Fig. 5.6)	necorespunzator
	20%		0,224	pastă devine și mai lipicioasă (Fig. 5.6)	necorespunzator
	30%		0,335	pastă foarte lipicioasă (Fig. 5.6)	necorespunzator
7. Fosfat de calciu anhidru	20%	0,180	0,120	pastă lipicioasă (Fig. 5.7)	necorespunzator
	30%		0,180	pastă devine și mai lipicioasă (Fig. 5.7)	necorespunzator
	40%		0,240	pastă rămâne lipicioasă (Fig. 5.7)	necorespunzator
8. Celuloză microcristalină 102 (Vivapur 102)	10%	0,115	0,038	pastă mai puțin lipicioasă față de esanționul inițial (Fig. 5.8)	necorespunzator
	20%		0,076	pastă devine mai puțin lipicioasă și se fărâmițează (Fig. 5.8)	necorespunzator
	30%		0,115	nu s-a reușit obținerea unei pulberi, rezultatul fiind fărâmițos, format din bucăți	necorespunzator

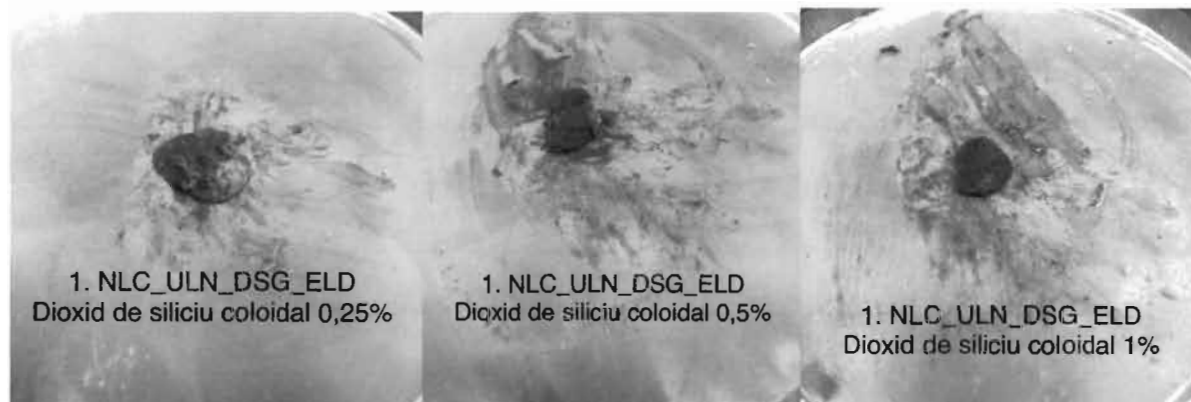
80

				mari (Fig. 5.8)	
	40%		0,153	aspect de pulbere neomogenă (Fig. 5.8)	necorespunzator
9. Neusilin UFL2	20%	0,150	0,100	Neusilin-ul absoarbe uleiul și încorporează bine NLC-ul, însă rămân niște granulații - aspect de aluat umed, de argilă (Fig. 5.9)	necorespunzator
	30%		0,150	se formează o pulbere cu granulații mari, fără aspect uleios (Fig. 5.9)	corespunzator
	40%		0,200	pulbere cu aspect granulat (Fig. 5.9)	corespunzator
	50%		0,250	pulbere cu mici granulații ușor vizibile (Fig. 5.9)	corespunzator
10. Fujisil	15% (amestec 2:1)	0,175	0,088	pulbere cu granulații maronii (Fig. 5.10)	corespunzator
	30% (amestec 1:1)		0,175	pulbere granulată omogenă (Fig. 5.10)	corespunzator

Figurile 5.1-5.10 de mai jos ilustrează amestecurile **mostrei 1 de NLC cu cei 10 excipienți** selectați conform Planului Experimental, necesare în evaluarea capabilității acestora de a fi prelucrate în forme farmaceutice capsule /comprimate, respectiv de a se prezenta sub formă de pulbere.



Fig. 5.1. Amestecuri de omogenizare mostră 1NLC și sorbitol în diverse procente



79

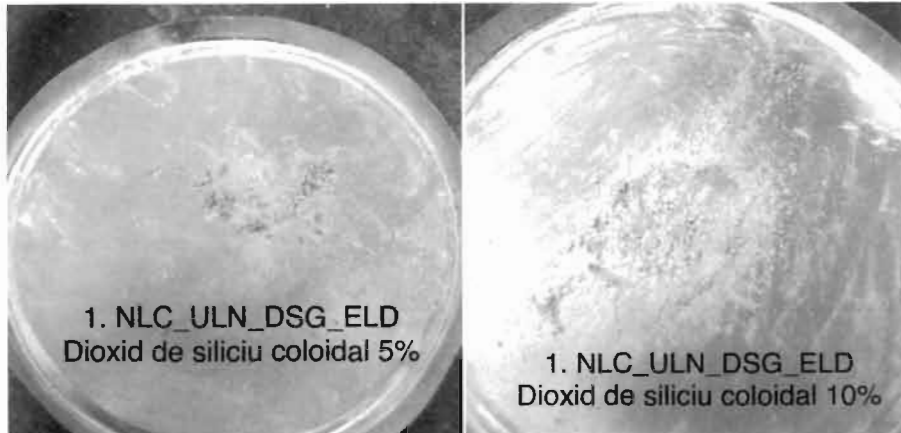


Fig. 5.2. Amestecuri de omogenizare mostra 1NLC și dioxid de siliciu coloidal în diverse procente



Fig.5.3. Amestecuri de omogenizare mostra 1NLC și Klucel în diverse procente



Fig. 5.4. Amestecuri de omogenizare mostra 1NLC și Manitol în diverse procente



Fig. 5.5. Amestecuri de omogenizare mostra 1NLC și Stearat de magneziu în diverse procente

78



Fig. 5.6. Amestecuri de omogenizare moștra 1NLC și Carbonat de calciu în diverse procente

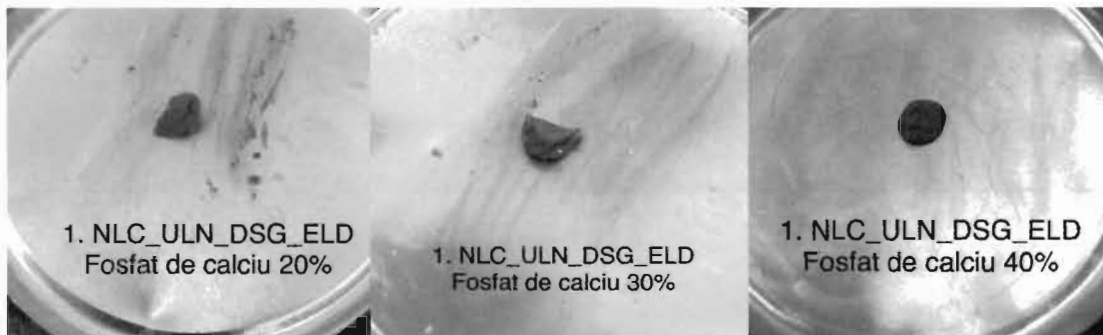


Fig. 5.7. Amestecuri de omogenizare moștra 1NLC și Fosfat de calciu în diverse procente

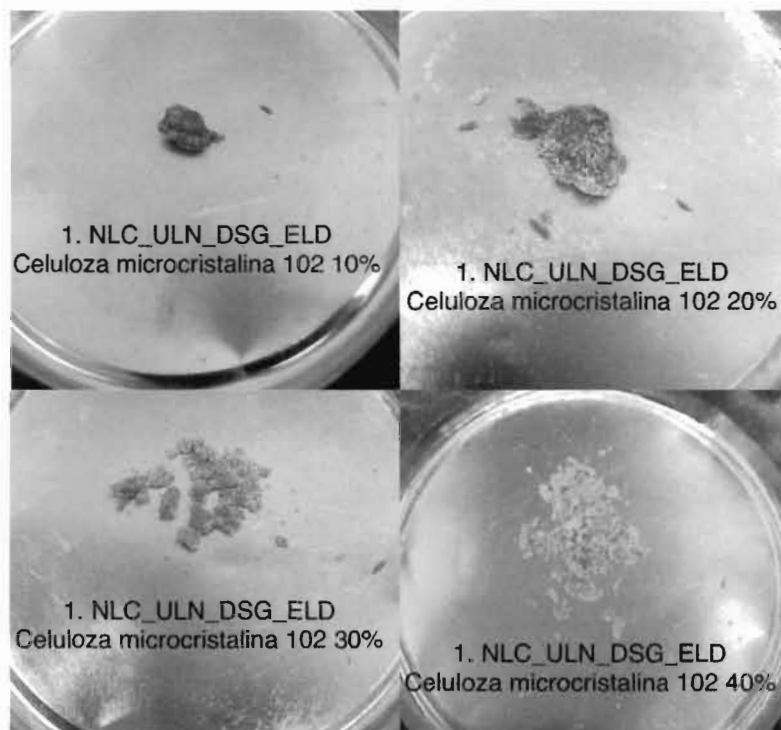


Fig. 5.8. Amestecuri de omogenizare moștra 1NLC și Celuloză microcristalină în diverse procente

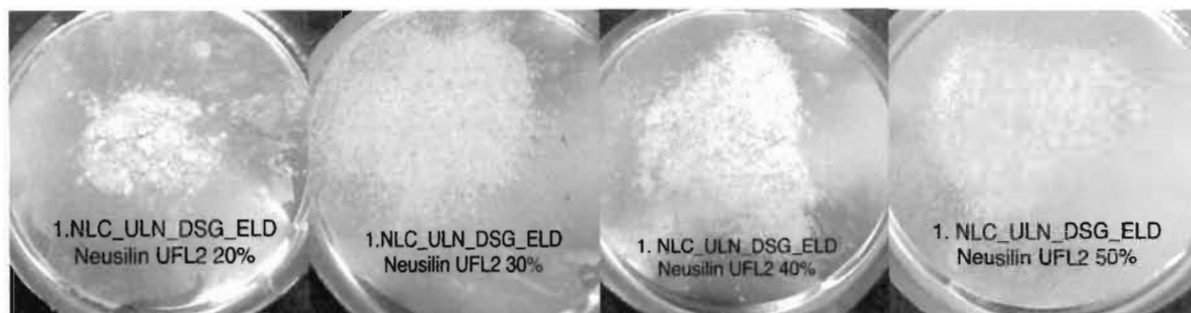


Fig.5.9. Amestecuri de omogenizare mostra 1NLC și NeusilinUFL2 în diverse procente

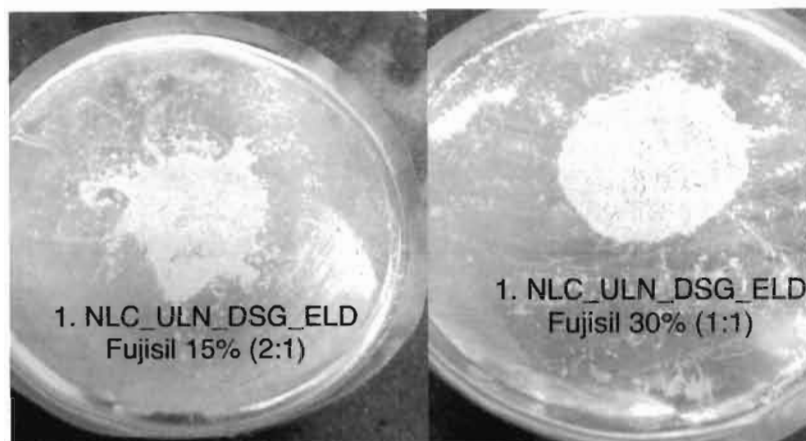


Fig. 5.10. Amestecuri de omogenizare mostra 1NLC și Fujisil în diverse procente

Tabel 4. Rezultate omogenizare NLC_US_DSG_ELD cu excipienții selectați

Excipient utilizat	% excipient	Cantitate NLC cântărita, g	Cantitate excipient cântărit, g	Aspect amestec de omogenizare rezultat	Concluzie
1. Sorbitol	5%	0,300	0,05	pastă extrem de lipicioasă (Fig. 6.1)	necorespunzator
	10%		0,10	pastă lipicioasă (Fig. 6.1)	necorespunzator
	15%		0,15	pastă lipicioasă (Fig. 6.1)	necorespunzator
2. Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil)	0,25%	0,255	0,0021	pastă lipicioasă ((Fig. 6.2)	necorespunzator
	0,5%		0,0042	pasta devine și mai lipicioasă ((Fig. 6.2)	necorespunzator
	1%		0,0085	pastă lipicioasă (Fig. 6.2)	necorespunzator
	5%		0,0425	uleiul este absorbit mai bine, începe să capete aspect de pulbere cu granule lipicioase, aderente ((Fig. 6.2)	necorespunzator
	10%		0,0850	pulbere cu granule vizibile, lipicioase, aderente ((Fig. 6.2)	necorespunzator
3. Klucel	1%	0,328	0,011	pastă cu aspect de plastilină, mai puțin lipicioasă față de momentul inițial ((Fig. 6.3)	necorespunzator
	2,5%		0,027	pastă cu aspect de plastilină, puțin lipicioasă (Fig. 6.3)	necorespunzator

	5%		0,054	pastă cu aspect de plastilină, puțin lipicioasă (Fig. 6.3)	necorespunzator
4. Manitol	20%	0,350	0,233	pasta formată este lipicioasă, nu se încorporează bine manitolul și NLC-ul (Fig. 6.4)	necorespunzator
	30%		0,350	pastă lipicioasă (Fig. 6.4)	necorespunzator
	40%		0,466	pastă lipicioasă (Fig. 6.4)	necorespunzator
	0,25%		0,260	0,002	pastă foarte lipicioasă (mai lipicioasă decât esantionul inițial) (Fig. 6.5)
0,5%	0,004	pasta devine chiar mai lipicioasă decât la proba anterioară (Fig. 6.5)		necorespunzator	
1%	0,008	pastă foarte lipicioasă cu aspectul unei bile (Fig. 6.5)		necorespunzator	
6. Carbonat de calciu	10%	0,450	0,15	pastă moale ușor lipicioasă (Fig. 6.6)	necorespunzator
	20%		0,30	pasta prezintă aspectul unor fulgi lipicioși cu pete închise la culoare (Fig. 6.6)	necorespunzator
	30%		0,45	pastă lipicioasă cu pete închise la culoare (Fig. 6.6)	necorespunzator
7. Fosfat de calciu anhidru	20%	0,228	0,152	pastă lipicioasă (Fig. 6.7)	necorespunzator
	30%		0,228	pastă lipicioasă (Fig. 6.7)	necorespunzator
	40%		0,304	pastă lipicioasă (Fig. 6.7)	necorespunzator
8. Celuloză microcristalină 102 (Vivapur 102)	10%	0,386	0,128	pastă mai puțin lipicioasă față de momentul inițial (Fig. 6.8)	necorespunzator
	20%		0,256	pasta devine mai puțin lipicioasă și se fărâmițează, formându-se astfel niște fulgi ("flakes") (Fig. 6.8)	necorespunzator
	30%		0,384	amestec fărâmițos, format din bucăți mari cu aspect de fulgi ("flakes") (Fig. 6.8)	necorespunzator
	40%		0,512	aspect de pulbere neomogenă (Fig. 6.8)	necorespunzator
9. Neusilin UFL2	20%	0,332	0,221	Neusilin-ul absoarbe uleiul și încorporează bine NLC-ul, însă rămân granulații (Fig. 6.9)	necorespunzator
	30%		0,332	se formează o pulbere cu granulații încă vizibile, fără aspect uleios (Fig. 6.9)	corespunzator
	40%		0,443	pulbere cu aspect granulat (Fig. 6.9)	corespunzator
	50%		0,554	pulbere cu mici granulații ușor vizibile (Fig. 6.9)	corespunzator
10. Fujisil	15% (amestec 2:1)	0,302	0,151	pulbere cu mici granulații maronii (Fig. 6.10)	corespunzator
	30% (amestec 1:1)		0,302	pulbere granulată omogenă (Fig. 6.10)	corespunzator

75

Figurile 6.1-6.10 de mai jos ilustrează amestecurile **mostrei 2 de NLC cu cei 10 excipienți** selectați conform Planului Experimental, necesare în evaluarea capabilității acestora de a fi prelucrate în forme farmaceutice capsule /comprimate, respectiv de a se prezenta sub formă de pulbere.

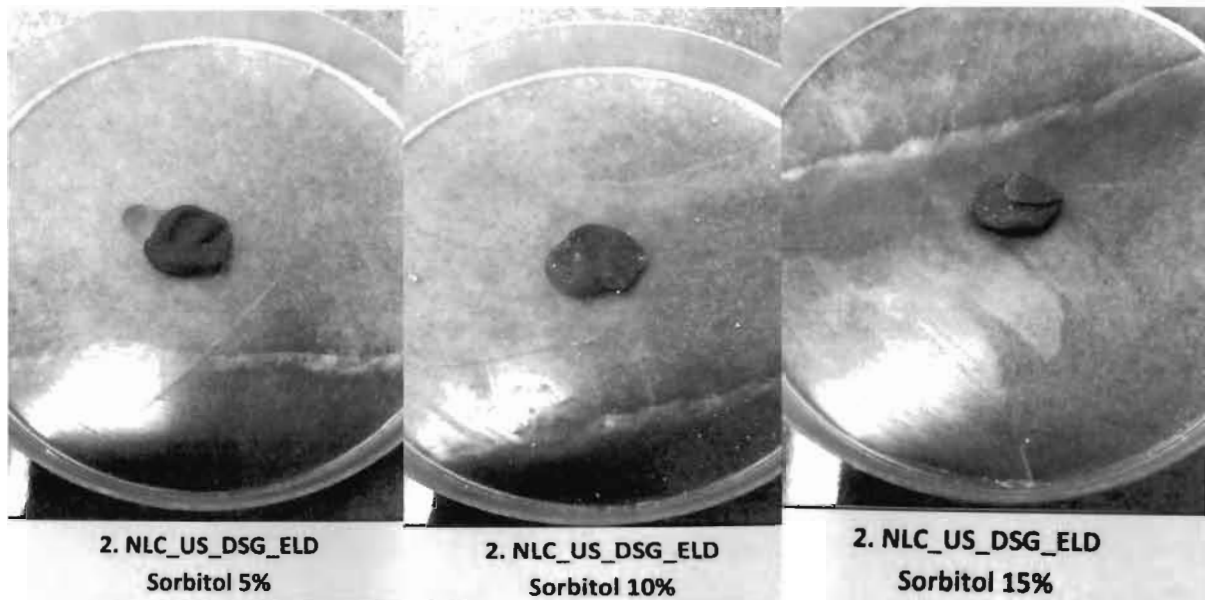


Fig. 6.1. Amestecuri de omogenizare mostra 2NLC și Sorbitol în diverse procente

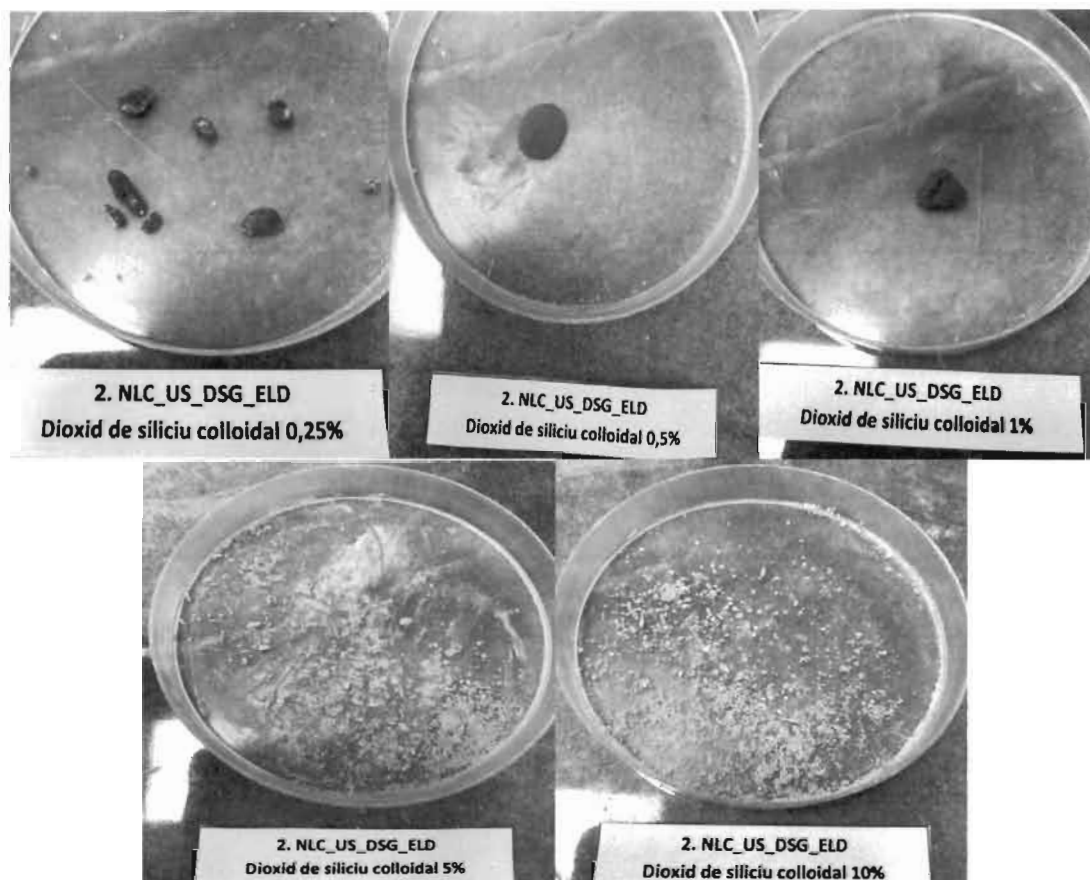


Fig. 6.2. Amestecuri de omogenizare mostra 2NLC și Dioxid de siliciu în diverse procente

74

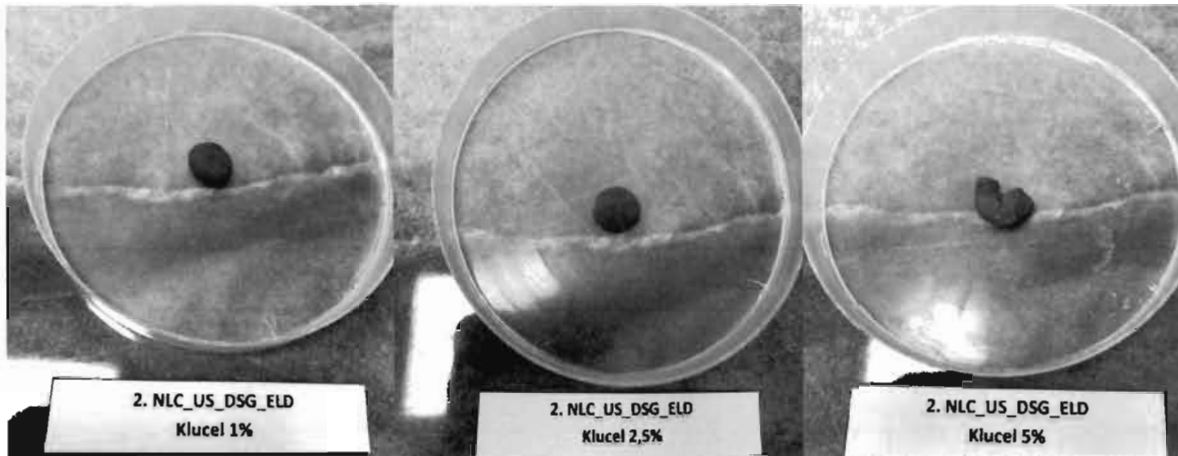


Fig. 6.3. Amestecuri de omogenizare mostra 2NLC și Klucel în diverse procente

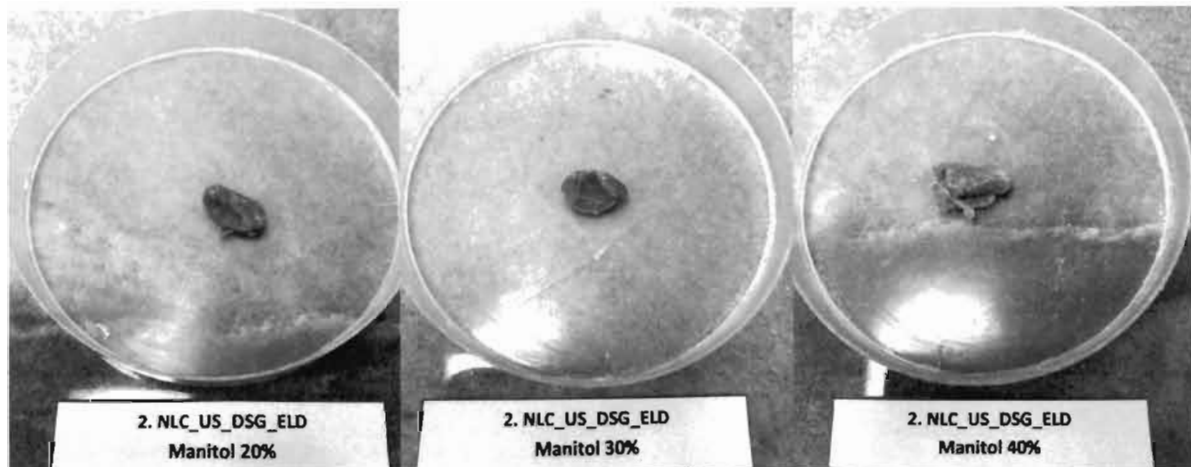


Fig. 6.4. Amestecuri de omogenizare mostra 2NLC și Manitol în diverse procente

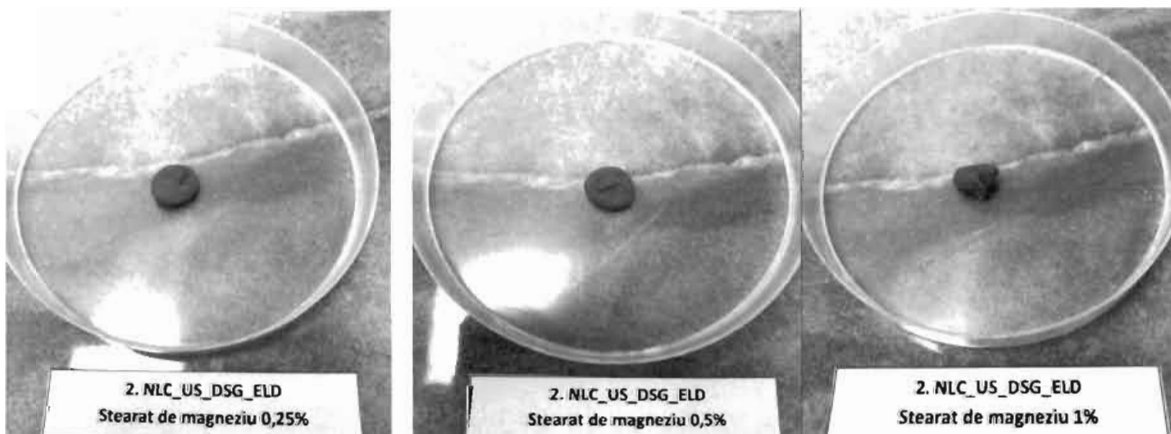


Fig.6.5. Amestecuri de omogenizare mostra 2NLC și Stearat de magneziu în diverse procente

73

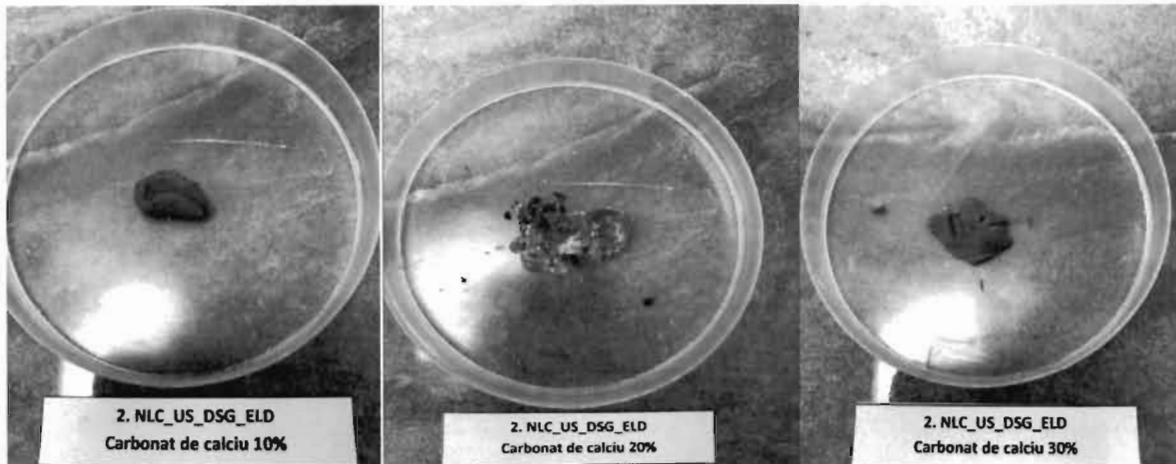


Fig. 6.6. Amestecuri de omogenizare moștra 2NLC și Carbonat de calciu în diverse procente

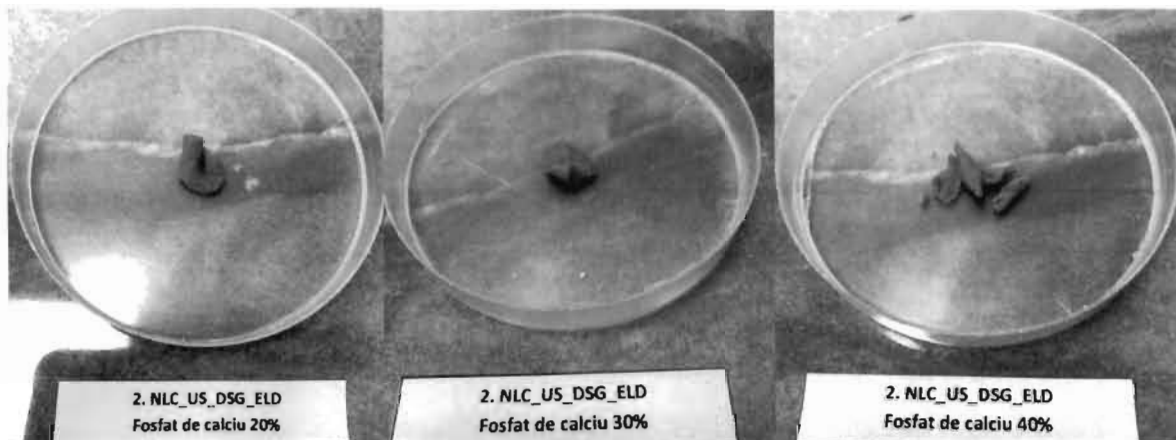


Fig. 6.7. Amestecuri de omogenizare moștra 2NLC și Fosfat de calciu în diverse procente



Fig. 6.8. Amestecuri de omogenizare moștra 2NLC și Celuloză microcristalină în diverse procente

42

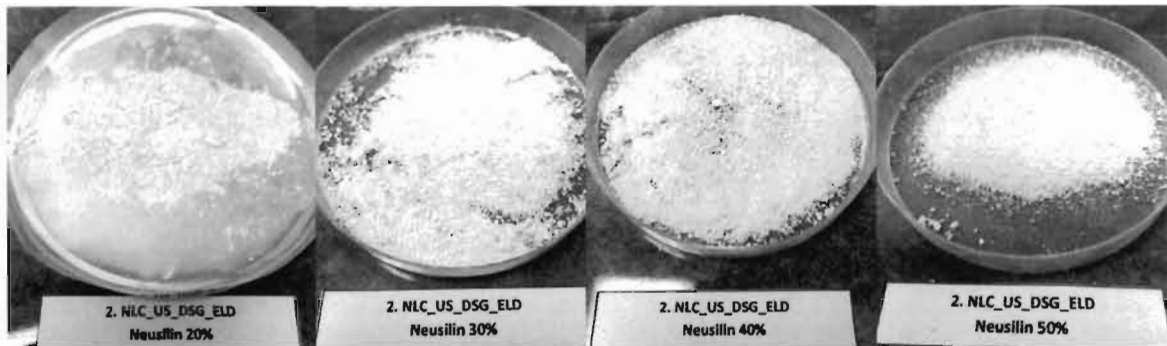


Fig. 6.9. Amestecuri de omogenizare mostra 2NLC și Neusilin în diverse procente

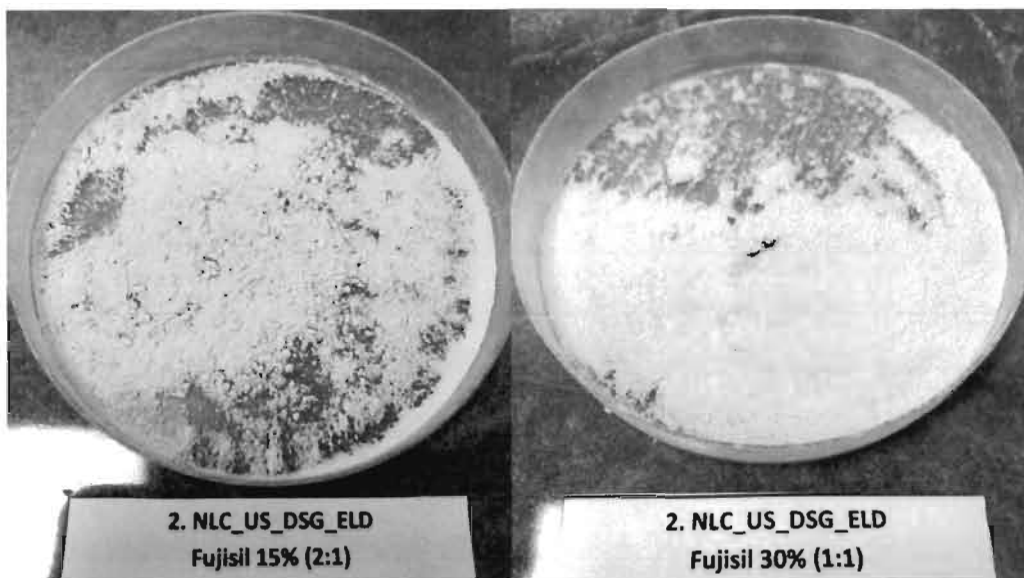


Fig. 6.10. Amestecuri de omogenizare mostra 2NLC și Fujisil în diverse procente

Concluzii - alegerea excipientului adecvat transformării matriței lipidice nanostructurate în pulbere

În urma probelor efectuate cu matrița lipidică nano cu ulei de lănuță noaptea+extract de Yam Sălbatic+extract de Lemn-dulce (**NLC_ULN_DSG_ELD**), respectiv cu matrița lipidică nano cu ulei de soia+extract de Yam Sălbatic+extract de Lemn-dulce (**NLC_US_DSG_ELD**), rezultate corespunzătoare au fost obținute cu ajutorul excipienților **Fujisil** (dioxid de siliciu coloidal hidratat) și **Neusilin UFL2** (magneziu aluminometasilicat), aceștia fiind selectați ca excipienți principali în producerea unei forme farmaceutice solide (capsulă/comprimat).

Nu s-a constatat comportament diferit al celor 2 mostre la omogenizarea cu același tip de excipient, în aceeași cantitate, ca atare se poate concluziona că **uleiul de extractie**, soia sau lănuța noaptea, **nu influențează** procesul de obținere a pulberii, prin omogenizarea NLC-ului cu excipienții selectați.

71

Procesului tehnologic de obținere a unei forme farmaceutice solide ce conține o matriță lipidică nanostructurată pe bază de principii active vegetale

Se prezintă în continuare două exemple de realizare a suplimentului alimentar:

Exemplul 1. Într-un mojar se aduc 174,24 mg NLC_ULC/US_DSG_ELD (matriță lipidică ce conține extract de Yam Sălbatic și extract de Lemn-dulce), 43,56 mg dioxid de siliciu coloidal hidratat (Fujisil) și 2,20 mg stearat de magneziu. Amestecul se omogenizează perfect până tot uleiul din NLC este absorbit de către Fujisil și se introduce în capsule gelatinoase tari.

Exemplul 2. Într-un mojar se aduc 108 mg NLC_ULC/US_DSG_ELD (matriță lipidică ce conține extract de Yam Sălbatic și extract de Lemn-dulce) și 27 mg dioxid de siliciu coloidal hidratat (Fujisil). Amestecul se omogenizează perfect până tot uleiul din NLC este absorbit de către Fujisil și se comprimă.

Etapile procesului tehnologic de obținere a comprimatelor/capsulelor gelatinoase tari pe bază de matriță lipidică nanostructurată, sunt următoarele:

Etapa 1 Materiile prime se recepționează conform prevederilor *Specificațiilor tehnice* ale producătorului, ale Farmacopeii Europene ediția curentă și ale Farmacopeii Române ed. a X-a. Ambalajele se recepționează calitativ și cantitativ, conform documentației însoțitoare de la producător.

Etapa 2 Cântărirea primară și secundară (de control a cântării primare) pentru o serie de produs se realizează pe balanțe electronice, în încăperi cu climatizare controlată (temperatură și umiditate constante: 21 ± 2 °C, respectiv 50% UR ± 10 %).

Etapa 3 Omogenizarea materiilor prime se realizează în tobița de omogenizare, timp de 10 minute, sau până când uleiul din NLC este absorbit în totalitate de către dioxidul de siliciu coloidal hidratat.

Se determină randamentul practic al etapei de omogenizare, care trebuie să fie de minim 98%. Amestecul omogen, ca produs intermediar, se descarcă în container din oțel inoxidabil, etichetat corespunzător și este analizat de către Laboratorul de control al calității, și numai după obținerea buletinului de analiză, care atestă conformitatea, se poate trece la etapa următoare, de comprimare/ încapsulare.



(a)

(b)

Fig. 7 (a) Amestec omogen sub formă de pulbere ce conține matrița lipidică nanostructurată NLC_ULN_DSG_ELD și Fujisil (b) Amestec omogen sub formă de pulbere ce conține noasă tare ce matrița lipidică nanostructurată NLC_US_DSG_ELD și Fujisil

Etapa 4 Încapsularea amestecului se realizează cu un dispozitiv de umplere capsule (gelulier). Comprimarea amestecului se realizează cu mașina de comprimat cu excentric tip AU.

Randamentul etapei de comprimare/încapsulare este de minimum 97%. Comprimatele/Capsulele (pe bază de matriță lipidică nanostructurată) ca produs intermediar vrac se descarcă în containere de oțel inoxidabil etichetate corespunzător și sunt analizate de către Laboratorul de control al calității.

După eliberarea buletinului de analiză care atestă conformitatea produsului, se poate trece la etapa următoare, de ambalare.

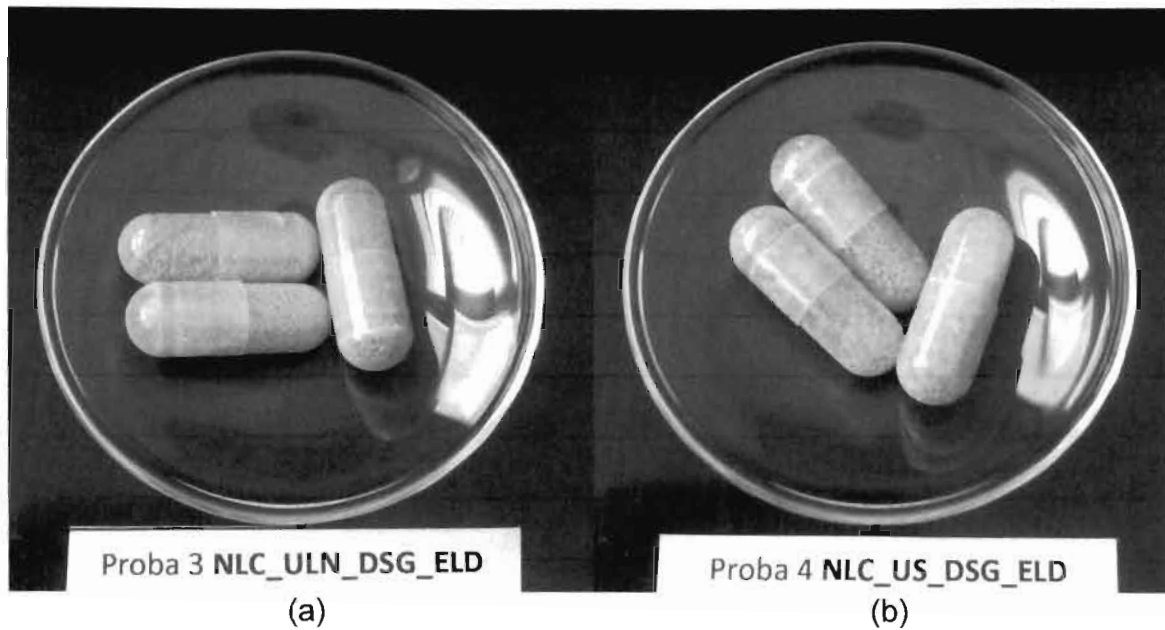


Fig. 8 (a) Capsulă gelatinoasă tare ce conține matrița lipidică nanostructurată NLC_ULN_DSG_ELD, Serie: S060521 (b) Capsulă gelatinoasă tare ce conține matrița lipidică nanostructurată NLC_US_DSG_ELD, Serie: S050521

Procedul de obținere a formulei conform invenției, constă în aceea că se introduc într-o tobiță de omogenizare matrița lipidică nanostructurată (NLC) ce conține diosgenină și acid glicirizic, dioxidul de siliciu coloidal hidratat (Fujisil), stearatul de magneziu (excipient opțional în cazul încapsulării), se amestecă și se omogenizează până când **Fujisilul absoarbe tot uleiul din compoziția NLC-ului.**

Se obține o **pulbere cu structură omogenă, bune proprietăți reologice, adecvată comprimării** sau încapsulării. Prin conținutul de pincipii active vegetale, produsul realizat conform invenției are rol benefic în tulburările menopauzale.

Testarea produsului conform invenției:

Produsele obținute conform invenției au fost testate fizico-chimic și microbiologic pe un număr de 2 probe, având următoarele serii:

1. Capsulă gelatinoasă tare ce conține NLC_ULN_DSG_ELD, **Seria: S060521**
2. Capsulă gelatinoasă tare ce conține NLC_US_DSG_ELD, **Seria: S050521**

Tabel 5. Specificația de calitate a produsului

Parametrii	Prevederi	Metoda
Aspect	Capsule gelatinoase tari mărime "0", cilindrice, cu capete emisferice, uniforme la suprafață, transparente.	Vizual
Aspectul conținutului capsulei	Pulbere de culoare maro pigmentat	Vizual
Miros	Caracteristic	Organoleptic
Gust	Caracteristic	Organoleptic
Masa medie a conținutului capsulei, mg	220,00 mg ± 10% (198,00 – 242,00)	USP Dietary Supplements Compendium
Uniformitatea masei	Min. 18 capsule din 20 capsule = Masa medie ± 10% Max. 2 capsule din 20 capsule pot varia > 10%, dar nici o capsula >25 %	USP Dietary Supplements Compendium
Conținut în diosgenină, mg/cps	5,0 – 6,0	HPLC, In-house
Dizolvare diosgenină, % după 30 minute	Min 70	HPLC, In-house
Calitate microbiologică Nr. total microorganisme aerobe/g Nr. total de drojdii și mucegaiuri/g <i>Escherichia coli</i> g	Max. 10 ⁴ UFC Max. 10 ² UFC Absent	Farmacopeea Europeană

Dozarea și dizolvarea, sunt considerați **parametrii critici** în testarea produselor care sunt subiectul invenției.

Din cele 2 probe s-au făcut determinări de **dozare** a principiului activ diosgenină, rezultatele fiind prezentate în tabelul de mai jos:

67

Tabel 6. Rezultate dozare capsula gelatinoasă tare ce conține NLC_ULN_DSG_ELD

Nr determinări	DOZARE DIOSGENINĂ
	Prevederi: 5,0 - 6,0 mg/capsulă NLC_ULN_DSG_ELD, Seria: S060521
1	5,511
2	5,504
3	5,498
4	5,552
5	5,570
6	5,519
MEDIA	5,526

Tabel 7. Rezultate dozare capsula gelatinoasă tare ce conține NLC_US_DSG_ELD

Nr determinări	DOZARE DIOSGENINĂ
	Prevederi: 5,0 - 6,0 mg/capsulă NLC_US_DSG_ELD, Seria: S050521
1	5,597
2	5,471
3	5,598
4	5,505
5	5,554
6	5,613
MEDIA	5,556

Concluzii: Cantitatea de diosgenină regăsită în produsele finite ce conțin matrițe lipidice nanostructurate care înglobează respectivul principiu activ, se încadrează în limitele prevederilor specificației de calitate.

Deoarece dizolvarea este cel mai important test *in vitro* pentru evaluarea performanței unui produs farmaceutic, **testul de dizolvare** a fost ales ca metodă de testare fizico-chimică, fiind un instrument definitoriu în caracterizarea unei probe.

Pentru această determinare, s-au ales anumite medii de dizolvare speciale care urmăresc mai îndeaproape compoziția fluidelor din stomac și tractul intestinal și sunt concepute pentru a reprezenta starea de post și de după hrănire din stomac și intestinul subțire. Acestea pot fi foarte utile în modelarea comportamentului de dizolvare *in vivo* a formelor de dozare cu eliberare imediată.

Cele trei medii speciale folosite au fost:

1. **Fasted State Simulated Intestinal Fluid/ FaSSIF** - Fluid intestinal simulat în stare de post
2. **Fed State Simulated Intestinal Fluid/ FeSSIF** - Fluid intestinal simulat după hrănire
3. **Fed Gastric Media x pH 6 /FEDGAS** – Fluid gastric după hrănire

Proba pe care s-au făcut testele de dizolvare a fost Capsula gelatinoasă tare ce conține matrița lipidică NLC_ULN_DSG_ELD, Seria S060521

Tabel 8. Rezultate dizolvare capsula gelatinoasă tare ce conține NLC_ULN_DSG_ELD

Proba	DIZOLVARE		
	Capsula gelatinoasă tare ce conține NLC_ULN_DSG_ELD Seria: S060521		
Prevederi	Min 70% diosgenină dizolvată		
Mediu de dizolvare	FaSSIF	FeSSIF	FEDGAS, pH 6
1	71,8	84,8	82,6
2	72,8	85,6	77,4
3	73,9	87,7	75,1
4	72,1	74,9	71,6
5	71,6	85,1	75,3
6	71,0	86,5	80,8
MEDIA	72,20	84,10	77,13

Concluzii: Cantitatea de diosgenină dizolvată din produsul finit ce conține matriță lipidică nanostructurată care înglobează respectivul principiu activ, se încadrează în limitele prevederilor specificației de calitate.

Tabel 9. Rezultatele analizelor fizico-chimice pentru capsula gelatinoasa tare ce conține matrița lipidică nano NLC_ULN_DSG_ELD (S060521)

Parametrii	Prevederi	Rezultate
Aspect	Capsule gelatinoase tari mărime "0", cilindrice, cu capete emisferice, uniforme la suprafață, transparente.	Conform
Aspectul conținutului capsulei	Pulbere de culoare maro pigmentat	Pulbere de culoare maro pigmentat
Miros	Caracteristic	Conform
Gust	Caracteristic	Conform
Masa medie a conținutului capsulei, mg	220,00 mg \pm 10% (198,00 – 242,00)	220,8
Uniformitatea masei	Min. 18 capsule din 20 capsule = Masa medie \pm 10% Max. 2 capsule din 20 capsule pot varia >10%, dar nicio capsula >25%	Conform -1,83 +2,14
Conținut în diosgenină, mg/cps	5,0 – 6,0	5,511
Dizolvare diosgenină, % după 30 minute	Min 70	82,9
Calitate microbiologică Nr. total microorganisme aerobe/g	Max. 10 ⁴ UFC	0
Nr. total de drojdii și mucegaiuri/g	Max. 10 ² UFC	0
<i>Escherichia colii</i> g	Absent	Absent

Tabel 10. Rezultatele analizelor fizico-chimice pentru capsula gelatinoasa tare ce conține matrița lipidică nano NLC_US_DSG_ELD (S050521)

Parametrii	Prevederi	Rezultate
Aspect	Capsule gelatinoase tari mărime "0", cilindrice, cu capete emisferice, uniforme la suprafață, transparente.	Conform
Aspectul conținutului capsulei	Pulbere de culoare maro pigmentat	Pulbere de culoare maro pigmentat
Miros	Caracteristic	Conform
Gust	Caracteristic	Conform
Masa medie a conținutului capsulei, mg	220,00 mg \pm 10% (198,00 – 242,00)	221,01
Uniformitatea masei	Min. 18 capsule din 20 capsule = Masa medie \pm 10%	Conform -2,30

64

	Max. 2 capsule din 20 capsule pot varia >10%, dar nicio capsula >25%	+3,15
Conținut în diosgenină, mg/cps	5,0 – 6,0	5,583
Dizolvare diosgenină, % după 30 minute	Min 70	84,0
Calitate microbiologică Nr. total microorganisme aerobe/g	Max. 10 ⁴ UFC	0
Nr. total de drojdii și mucegaiuri/g	Max. 10 ² UFC	0
<i>Escherichia coli</i> /g	Absent	Absent

În urma probelor testate, se constată că **produsul finit conform invenției este corespunzător**, toate rezultatele fiind în limitele impuse, iar conținutul de principiu activ din matrița lipidică nanostructurată din formula produsului, se regăsește în cantitatea teoretică prevăzută, în produsul finit.

REVEDICĂRI

1. Produs inovativ caracterizat prin aceea că are în compoziție o matrită lipidică nanostructurată ce conține următoarele principii active vegetale aduse la dimensiuni nano:

- a) extract din rădăcină de Yam Salbatic (*Dioscorea villosa*) standardizat la diosgenină
- b) extract din rădăcină de Lemn Dulce (*Glycyrrhiza glabra*) standardizat la acid glicirizic.

și care are următoarea compoziție/capsulă gelatinoasă tare: 79,2% matrită lipidică nanostructurată (NLC), 19,8% dioxid de siliciu coloidal hidratat, 1% stearat de magneziu, procentele fiind exprimate în greutate.

2. Produs inovativ caracterizat prin aceea că are în compoziție o matrită lipidică nanostructurată ce conține următoarele principii active vegetale aduse la dimensiuni nano:

- a) extract din rădăcină de Yam Salbatic (*Dioscorea villosa*) standardizat la diosgenină
- b) extract din rădăcină de Lemn Dulce (*Glycyrrhiza glabra*) standardizat la acid glicirizic.

și care are următoarea compoziție/comprimat: 80% matrită lipidică nanostructurată (NLC), 20% dioxid de siliciu coloidal hidratat, procentele fiind exprimate în greutate.

3. Produs inovativ conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că se prezintă sub formă de capsule gelatinoase tari.

4. Produs inovativ conform revendicării 2, caracterizat prin aceea că se prezintă sub formă de comprimate.

5. Produs inovativ conform revendicărilor 1 și 2, caracterizat prin aceea că NLC-ul din compoziție conține:

- e) 3,33% extract din rădăcină de Yam Salbatic (*Dioscorea villosa*) standardizat la 95% diosgenină, concentrația de diosgenină din NLC fiind de 3,16%
- f) 13,33% extract din rădăcină de Lemn Dulce (*Glycyrrhiza glabra*) standardizat la 10% acid glicirizinic, concentrația de acid glicirizic din NLC fiind de 1,33%
- g) 16,67% amestec surfactanți + co-surfactanți
- h) 66,67% amestec lipidic (lipide solide – monostearat de gliceril, palmitat de cetil + uleiuri vegetale – ulei de soia/ulei de luminița nopții)

6. Utilizarea produsului inovativ menționat, conform cu revendicările 1, 2, 3, 4 și 5, pentru îmbunătățirea stării de sănătate a femeii aflate la menopauză (benefic în tulburările menopauzale).

DESENE EXPLICATIVE

Fig. 9. SCHEMA FLUXULUI TEHNOLOGIC

