



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2020 00828

(22) Data de depozit: 14/12/2020

(41) Data publicării cererii:
30/06/2022 BOPI nr. 6/2022

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

(72) Inventatori:
• MITITELU MAGDALENA,
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA,
PH, RO;
• LUPULIASA DUMITRU,
STR. GEN. IOAN CULCER NR. 28A,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;

• OZON EMMA ADRIANA,
STR. VISTIERILOR, NR. 20, AP. 3,
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
• DRĂGĂNESCU DOINA,
STR. ANASTASIE PANU, NR. 30, BL. A16,
SC. B, ET. 2, AP. 45, SECTOR 3, BUCUREȘTI,
B, RO;
• DUMITRESCU DENISA-ELENA,
BD. TOMIS, NR. 342, BL. C3, SC. B, ET. 2,
AP. 48, CONSTANȚA, CT, RO;
• NEACȘU SORINEL MARIUS,
STR. MUSCELULUI, NR. 84B, CÂMPINA, PH,
RO

(54) CREMĂ NUTRITIVĂ ȘI REGENERATOARE CU EXTRACT
LIPIDIC TOTAL DE RAPANA (RAPANA VENOSA) ȘI ULEI
DE CÂNEPĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție de cremă nutritivă și regeneratoare cu extracte naturale destinată tratamentului afecțiunilor cutanate provocate de diferite agresiuni externe. Compoziția, conform invenției, este constituită din asocierea dintre ceară de albine cu lanolină, unt de shea, ulei de cânepă, respectiv, borago și zmeură, extract lipidic total din rapana, ulei volatil de

scorțișoară, respectiv, dafin, soluție conservantă, într-un raport de asociere în părți în greutate de 13...15:10...12:13...15:12:8:8:8:1...2:2...3:22.

Revendicări: 1
Figuri: 4



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI BREVETE
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 222 828
Data depozit ...14-12-2020...

CREMĂ NUTRITIVĂ ȘI REGENERATOARE CU EXTRACT LIPIDIC TOTAL DE RAPANA (*RAPANA VENOSA*) ȘI ULEI DE CÂNEPĂ

Invenția de față se referă la o cremă nutritivă și regeneratoare cu extracte naturale (unt de shea, ulei de cânepă, ulei de borago, ulei de zmeură, extract lipidic total din rapana, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de dafin) destinată tratamentului afecțiunilor cutanate provocate de diferite agresiuni externe (temperaturi extreme, vânt, raze UV, poluare sau substanțe chimice din produsele de curățat, îmbătrânire prematură, etc), cu acțiune nutritivă, emolientă, protectoare, regeneratoare, calmantă și antiinflamatoare.

Sunt cunoscute diverse preparate dermatocosmetice nutritive și regeneratoare, cu rol protector și regenerativ, destinate atenuării daunelor provocate epidermei de diverși agenți distructivi, preparate care au în compoziție extracte naturale: gama de produse dermatocosmetice de la firma Vichy cu apă termală, gama de produse dermatocosmetice de la firma Farmec cu extracte naturale (ulei de argan, extract de bambus, ulei volatil de ceai verde, etc), gama de produse dermatocosmetice de la firma Ivatherm cu apă termală și extracte naturale (ulei de soia, ulei de macadamia, ulei volatil de ienupăr, s.a.), etc.

Descriere: Invenția se referă la o cremă nutritivă și regeneratoare cu extracte naturale destinată tratamentului afecțiunilor cutanate provocate de diferite agresiuni externe (temperaturi extreme, vânt, raze UV, poluare sau substanțe chimice din produsele de curățat, îmbătrânire prematură, etc), ce constă în aceea că este constituită din asocierea cerii de albine cu lanolină, unt de shea, ulei de cânepă, ulei de borago, ulei de zmeură, extract lipidic total din rapana, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de dafin, soluție conservantă, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 13...15 : 10...12 : 13...15 : 12 : 8 : 8 : 8 : 1...2 : 2...3 : 22.

Principalele avantaje ale cremei nutritive și regeneratoare, conform invenției, sunt următoarele:

- o acțiune nutritivă și emolientă semnificativă obținută prin asocierea principiilor naturale (unt de shea, ulei de cânepă, ulei de borago, ulei de zmeură, extract lipidic total din rapana, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de dafin);

- un efect protector prin hidratarea epidermei, prin acțiunea antioxidantă și antimicrobiană determinată prin asocierea ingredientelor din formulă (unt de shea, ulei de cânepă, ulei de borago, ulei de zmeură, extract lipidic total din rapana, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de dafin);

- un efect reparator și regenerativ puternic prin acțiunea antioxidantă (antioxidanții previn procesele de îmbătrânire prematură a celulelor), cicatrizantă, nutritivă și prin stimularea sintezei de

colagen și elastină, efect generat de principiile active din ingredientele folosite la preparare (unt de shea, ulei de cânepă, ulei de borago, ulei de zmeură, extract lipidic total din rapana, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de dafin);

- un efect antiinflamator și calmant bun (ulei de cânepă, ulei de borago, ulei de zmeură, extract lipidic total din rapana).

Acest preparat nutritiv și regenerant îmbogățește gama produselor dermatocosmetice cu principii active naturale utilizate în tratamentul afecțiunilor cutanate provocate de diferite agresiuni externe (temperaturi extreme, vânt, raze UV, poluare sau substanțe chimice din produsele de curățat, îmbătrânire prematură, etc), prin asocierea unor extracte naturale eficiente și mai ales prin realizarea unei formule complexe care include în compoziție și extractul lipidic total din rapane de Marea Neagră (*Rapana venosa*), organisme marine abundente care intră în categoria fructelor de mare, specii marine foarte apreciate de comunitatea medicală. Beneficiul adus de lipidele marine pentru organismul uman este cunoscut și evidențiat de numeroasele studii clinice realizate la nivel mondial. Lipidele din ficatul pește sunt cele mai abundente dar prezintă dezavantajul gustului și mirosului puternic, greu de mascat în formele farmaceutice și de acceptat de consumatori. Extractul lipidic total din rapana aduce toate beneficiile nutritive și terapeutice ale lipidelor marine, cu avantajul unui miros care poate fi ușor acoperit în formulele farmaceutice de uz extern. Chiar dacă fracțiunea lipidică din carnea de rapana se regăsește într-o proporție mult mai mică decât în ficatul de pește, abundența rapanelor în mediul marin rezolvă problema materiei prime.

Untul de shea se obține din nucile arborelui arborelui Karité (*Vitellaria paradoxa*) care crește spontan în savana africană.

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

Untul de shea are în compoziție acizi grași polinesaturați, conține antioxidanți, precum flavonoide și polifenoli, care ajută la întărirea sistemului imunitar; conține acid cinamic, vitamine (A, K, E) și minerale care protejează pielea împotriva radicalilor liberi, vântului, razelor ultraviolete și au un puternic efect antiîmbătrânire și de prevenire a ridurilor.

La prepararea cremei nutritive s-a folosit untul de shea bio de la firma MAYAM, produs organic certificat de Ecocert Greenlife. Untul de shea nerafinat are culoare gălbuie și un miros specific. Produsul are următoarele proprietăți: emolient, nutritiv și reparator, antioxidant, încetinește procesul de îmbătrânire cutanată, ajută la regenerarea filmului hidrolipidic al pielii, întărește bariera

protectoare proprie pielii, prevenind deshidratarea, apariția ridurilor și a altor semne de îmbătrânire, intensifică regenerarea și întărește rezistența pielii.

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

Uleiul de cânepă se obține din semințele de cânepă (*Cannabis sativa*) prin presare la rece și este o sursă vegetală de acizi grași Omega-3 și Omega-6 într-un raport optim echilibrat (1:3), net superior uleiului de pește (1:4-5). Componentii principali din ulei sunt: acidul linoleic, acidul alfa-linolenic, acidul oleic, acidul palmitic, acidul gamma-linolenic, acidul stearic, vitamina E. Uleiul de cânepă este bogat în acid gamma-linoleic (AGL), un precursor al prostaglandinelor, motiv pentru care ameliorează procesele inflamatorii conform studiilor clinice. Datorită conținutului ridicat de antioxidanți, uleiul de cânepă poate ajuta la protejarea împotriva stresului oxidativ, afectării țesuturilor și proceselor inflamatorii. Are un efect tonic și revigorant asupra pielii, hidratând pielea, stimulând producția de colagen și elastină și accelerând regenerarea celulară. Studiile clinice au evidențiat și efecte pozitive în tratamentul dermatitelor, eczemelor și psoriazisului.

Uleiul de cânepă are o textură ușoară, pătrunde rapid în piele și nu produce iritații.

La prepararea cremei nutritive și regeneratoare s-a folosit uleiul de cânepă extravirgin de la firma MAYAM (produs cosmetic natural și organic certificat de Ecocert). Descriere: lichid uleios de culoarea galben-verzui deschis, cu miros fin, specific semințelor și gust plăcut, asemănător cu cel al nucilor.

Uleiul de borago, denumit și uleiul de limba mielului, este apreciat în cosmetică pentru capacitățile sale de regenerare cutanată. Este un ulei bogat în acizi grași polinesaturați, folosit în aplicații anti-aging pentru a îmbunătăți textura și aspectul pielii și pentru a-i spori elasticitatea și tonusul. *Borago officinalis* sau Limba mielului este o plantă ușor de recunoscut după florile ei mici stelate, de un albastru intens. Florile produc numeroase semințe din care se obține prin presare acest ulei prețios, cu o concentrație ridicată de acid gamma-linolenic (GLA) ce ajută la buna funcționare a barierei hidrolipidice a pielii.

De asemenea, studiile clinice au evidențiat faptul că uleiul de borago poate reduce inflamațiile cauzate de expunerea la soare, prevenind astfel arsurile și diminuând totodată riscul de cancer de piele. Uleiul de borago hidratează pielea, menține elasticitatea și ajută la regenerarea ei.

Este un ulei cu proprietăți excelente de regenerare celulară, cicatrizante, nutritive și antioxidante. Borago oil este utilizat cu succes ca și adjuvant în tratarea artritei reumatoide cât și a eczemelor, dermatitei seboreice sau alte afecțiuni ale pielii, de asemenea poate reduce sau preveni inflamația și uscăciunea acesteia. Constituindu-se în suportul de sinteză al prostaglandinelor întărește sistemul imunitar, protejând organismul împotriva unor afecțiuni de tip inflamator sau degenerative.

La prepararea cremei nutritive și regeneratoare s-a folosit uleiul de borago bio de la firma MAYAM (produs cosmetic natural și organic certificat de Ecocert), ulei obținut prin presare la rece din semințele plantei *Borago officinalis*. Uleiul se prezintă sub forma unui lichid clar, de culoare gălbuie, cu miros specific.

Uleiul de zmeură, bogat în antioxidanți și compuși cu rol de protecție celulară, este folosit pentru combaterea îmbătrânirii pielii și pentru protecție UV. Este cunoscut pentru proprietățile de regenerare și reparare a pielii, antioxidante, antiinflamatoare și cicatrizante. Un ulei bogat în tocoferoli, carotenoide și alte substanțe care acționează împotriva îmbătrânirii premature a pielii, protejează și fortifică bariera naturală a pielii, este un excelent agent restructurant și reparator cutanat, îmbunătățește elasticitatea și tonusul pielii și este foarte nutritiv. Datorită compoziției bogate în vitamina E celulele se regenerează rapid și rănilor se vindeca mai repede. Îmbunătățește circulația în zonele în care este aplicat, ceea ce permite pătrunderea unei cantități mai mari de nutrienți în piele.

S-a folosit la prepararea cremei nutritive uleiul de zmeură bio de la MAYAM obținut prin presare la rece din semințele fructului de zmeură (*Rubus idaeus*), produs cosmetic natural și organic certificat de Ecocert. Descriere: lichid clar de culoare gălbuie, cu vâscozitate medie și miros caracteristic.

Extractul lipidic total din rapana de Marea Neagră (*Rapana venosa*)

Rapana (*Rapana thomasi*, *Rapana pontica*, *Rapana bezoar*, *Rapana Venosa*) este un melc marin aparținând familiei *Muricidae*, clasa *Gastropoda*, încrengătura *Mollusca*. Trăiește pe substraturile nisipoase și stâncoase de la linia țărmului până la 30 metri adâncime. Rapana își are originea în Marea Japoniei, Marea Chinei și Marea Galbenă de unde a fost adus accidental pe carena navelor. Semnalată pentru prima dată în Marea Neagră în anul 1948 în zona portului Novorossiisk, Rusia, în 1963 începe să apară și în dreptul litoralului românesc.

Rapana venosa este una dintre cele mai răspândite nevertebrate din Marea Neagră, datorită faptului că se înmulțește foarte repede. *Rapana Venosa* este o specie cu fertilitate ridicată, în medie, o femelă depune 150-200 ouă/săptămână, timp de 11-15 săptămâni și are o mare capacitate de adaptare față de salinitate și o mare toleranță față de apele poluate. Este unul dintre cei mai activi prădători dintre speciile bentale pontice, se hrănește cu midii și stridii în principal, ambele specii de moluște fiind extrem de importante în filtrarea apei mării dar și cu valoare economică. Rapana a

reușit să dezvolte populații extrem de numeroase, a căror biomasă totală a atins valori de mii de tone. Cei care au început să o exploateze primii din bazinul Mării Negre au fost turcii, iar ulterior bulgarii, care au deja o experiență de peste 30 de ani în procesarea rapanei. Datorită calităților gastronomice, populația de rapana, a devenit un obiect al exploatărilor la scară industrială pentru majoritatea statelor riverane. Anii 1980 pot fi caracterizați printr-o adevărată frenezie a valorificării populației de rapană la scară industrială pe coastele Turciei și Bulgariei în scopuri alimentare și pentru fabricarea de suvenire din cochilii. Anual pe coastele turcești se colectau cca. 800 tone de rapană pentru a fi exportate în Japonia. În prezent și România exploatează această resursă biologică, din care o anumită cantitate este destinată pieței interne.

Conținutul bogat în principii active valoroase a plasat-o în centrul atenției cercetătorilor. Carnea rapanelor a dovedit o calitate nutrițională particulară prin proporțiile de componente vitale necesare organismului uman: proteine, lipide, glucide, macro și microelemente, enzime, vitamine, etc. Carnea rapanelor este recunoscută pentru valoarea alimentară conferită de calitatea deosebită a proteinelor, de prezența unor aminoacizi liberi esențiali și a vitaminelor hidro și liposolubile. Comparativ cu proteinele, conținutul în lipide din carnea rapanelor este, în general, scăzut până la 4%, dar prezintă o valoare biologică deosebită. Astfel, acizii grași polinesaturați precum acidul linolenic și acidul arahidonic reprezintă 30 - 40% din totalul acizilor grași, o proporție rar întâlnită în grăsimile de origine animală. S-a stabilit că lipidele din rapana conțin mediatori lipidici celulari din clasa prostaglandinelor (PG), precum și precursori ale acestora, cum sunt acizii grași polinesaturați (AGPN). Acești compuși sunt implicați în numeroase procese de semnalizare tisulară fiind valoroși datorită acțiunii lor imunomodulatoare, antioxidantă, antiinflamatoare și hipocolesterolemiantă. Prin analize cu cromatografie gaz-lichid și spectrometrie de masă s-a arătat că în compoziția lipidelor din rapane se găsesc 37 de tipuri de acizi grași, din care mai mult de 6% sunt nesaturați, iar totalul de acizi grași polinesaturați de tipul linoleic, linolenic, eicosatrenoic, eicosapentenoic, docosahexaenoic reprezintă în jur de 28%. A fost identificată prezența prostaglandinelor din clasele A și E în compuși cu acțiune pozitivă asupra sistemului cardiovascular.

Rapanele, alături de midii și stridii dețin superioritatea în mediul marin în ceea ce privește biosinteza vitaminelor hidro- și liposolubile; remarcabilă este prezența vitaminelor din grupul D care poate ajunge până la 1% din substanța uscată și vitamina B12 care ajunge la 6-9,7 μg/g substanță uscată, mult mai mult decât în carnea de porc, care conține 1,3 μg/g. Alături de acestea, analiza compoziției rapanelor indică prezența carotenoidelor într-un spectru variat: β-carotenul, 4-cetocarotina, luteina, epoxi 5,6-luteina, zeoxantina, izozeoxantina, aloxantina. Studiile clinice realizate pe extractele lipidice din rapane au evidențiat efecte antiinflamatoare și regenerante certe.

Extractul lipidic total din rapane de Marea Neagră (*Rapana venosa*) s-a obținut astfel:

- țesutul proaspăt mărunțit și omogenizat de carne de rapane (500g) a fost tratat cu 800 mL amestec cloroform-metanol (2 : 1 v/v), iar lipidele totale au fost extrase la Soxhlet ;

- după extracția fracțiunii lipidice s-a îndepărtat solventul de extracție prin concentrare la evaporatorul rotativ LABOROTA 4001;

- extractul lipidic total a fost apoi purificat prin tratare cu un amestec de cloroform: metanol: soluție KCl 0,9% (10:10:9 v/v); stratul inferior a fost reținut apoi și concentrat la evaporatorul rotativ, obținându-se astfel extractul lipidic purificat.

Fracțiunea lipidică totală izolată și purificată din carnea rapanelor a fost caracterizată prin determinarea următorilor indici: de aciditate, de esterificare, de saponificare și de iod conform F.R.X.

Fracțiunea lipidică totală se prezintă sub forma unui lichid uleios, vâscos, de culoare galben-brun, cu miros specific.

Valorile indicilor analizați pentru extractul lipidic total din *Rapana venosa*

Indice	Valoare
Indice de iod (g I ₂ /100 g acizi grași)	85.46
Indice de aciditate (mg KOH/g)	37.43
Indice de saponificare (mg KOH/g)	176.77
Indice de esterificare (mg KOH/g)	138.27

Uleiul volatil de scorțișoară ocupă un loc cu totul aparte în domeniul terapeutic, datorită intensității deosebite a efectelor sale terapeutice, dintre uleiurile volatile, cel de scorțișoară are printre cele mai puternice efecte antioxidante și antimicrobiene. Scorțișoara este o mirodenie foarte apreciată de mii de ani și a reprezentat o marfă comercială importantă în Orient. În Egipt, *Cinnamomum Zeylanicum* era utilizată în procesul de îmbălsămare. De asemenea, era adăugată în alimente pentru a le conserva. Scorțișoara a fost cel mai căutat condiment în timpul explorărilor din secolele XV-XVI. În China era utilizată în medicina tradițională. În culturi intensive există două specii: scorțișoara de Ceylon (*Cinnamomum zeylanicum*), originară din India și din insula Ceylon și extinsă în cultură în Malaezia, insulele africane Madagascar și Seychelles, și scorțișoara de China (*Cinnamomum cassia*), originară din sudul Chinei și preluată în cultură în Vietnam și India. La ora actuală este folosită preponderent în arta culinară, dar are un lung istoric și în medicina tradițională în preparate topice în produsele de masaj terapeutic, cât și în administrare sistemică ca analgezic și antimicrobian.

Rezultatele studiilor preclinice susțin faptul că uleiul și extractul de scorțișoară au proprietăți antifungice, antibacteriene și antiparazitare. O acțiune antifungică semnificativă a fost demonstrată în

potențialul de combatere al ciupercii *Candida albicans*, responsabilă pentru apariția unor infecții vaginale și bucale rezistente.

Încă din anii 1970 există studii care au demonstrat potențialul antifungic pe tulpini variate și acțiunea de conservare în urma asocierii cu diferite alimente. Mai multe produse de panificație, obținute din făină albă, făină de secară, cereale integrale sau cu scorțișoară și stafide, fabricate fără obișnuirii inhibitori de mucegai, au fost expuse la o serie de tulpini de mucegaiuri producătoare de micotoxine toxice, cunoscute pentru acțiunea cancerigenă atât la om cât și la animalele. Mucegaiurile toxice au crescut pe toate sortimentele de pâine, exceptând pâinea ce conținea scorțișoară. Astfel, un studiu a arătat că prezența a doar 20 mg de scorțișoară în produsul de panificație inhibă dezvoltarea de până la 97-99% din aceste mucegaiuri.

Scorțișoara și produsele derivate au fost studiate privind efectele terapeutice la nivel sistemic. Dintre acestea, în ultimii ani au fost evidențiate efectele reglatoare asupra glicemiei cu îmbunătățirea capacității de metabolizare a glucozei și creșterea receptivității celulelor adipoase la insulină, hormonul care reglează metabolismul glucidic și care controlează nivelul glucozei în sânge. Efectele sunt puse pe seama prezenței unor principii active precum glutatationul sau a unor flavone cum sunt molecule polimerice de tipul metil-hidroxi-chalcone. Aceste principii active sunt cunoscute pentru acțiunile antioxidante semnificative dar și anticancerigene susținute de studiile *in vitro* efectuate pe diferite tipuri de celule maligne umane de la nivel cutanat.

Uleiul de scorțișoară stimulează circulația și reduce inflamațiile, ameliorând durerea și dificultățile de mișcare provocate de aceste afecțiuni.

Datorită prezenței unor principii active volatile, cum este aldehida cinamică, anumite studii susțin faptul că aroma și parfumul scorțișoarei acționează ca stimulenți cognitivi, ce ar putea îmbunătăți memoria, capacitatea vizual-motorie și memoria virtuală. Studiile preclinice efectuate asupra rozătoarelor cărora li s-a administrat aldehida cinamică au înregistrat ameliorări ale comportamentelor de tip depresiv, induse de către stres. Astfel, aldehida cinamică poate fi administrată oral în tratamentul tulburărilor comportamentale și psihice.

Uleiul esențial de scorțișoară se poate obține prin distilare cu aburi din scoarța ramurilor tinere sau din frunzele copacului de scorțișoară. Toate tipurile de ulei volatil de scorțișoară conțin ingredientul activ cinamaldehida care, conform raportărilor, reprezintă între 65 și 80% din uleiul esențial. Constituenții principali ai uleiului sunt: aldehidă cinamică (60-65%), cariofilen, cimen, eugenol, linalol, metilaminocetonă care conferă aroma caracteristică, felandren, pinen.

Uleiul volatil de scorțișoară este cunoscut pentru efectele antimicrobiene (antibacterian cu spectru larg, antiviral, antifungic, antiparazitar), dar și pentru proprietățile de stimulent digestiv și

efect carminativ. Uleiul de scorțișoară se absoarbe ușor prin pori la nivel topic, motiv pentru care este folosit pentru activarea circulației locale dar și pentru combaterea unor infecții dermatologice.

În cosmetică, uleiul de scorțișoară intră în compoziția unor ape de gură, rujuri, paste de dinți, produse de masaj, unguente și loțiuni pentru mâini și picioare, având rol de a stimula circulația sângelui și efect antiseptic contra micozelor la unghii.

La prepararea cremei nutritive s-a folosit uleiul volatil de scorțișoară de la firma MAYAM, obținut prin distilare cu aburi din frunzele copacului de scorțișoară (*Cinnamomum zeylanicum*), care se prezintă sub formă de lichid gălbui limpede, cu miros caracteristic, puternic și pregnant.

Uleiul volatil de dafin este recunoscut pentru proprietățile sale antiseptice, antiinflamatoare și analgice, fiind folosit în aplicații topice în caz de micoze și infecții cutanate, dureri reumatismale și musculare. În cosmetică este utilizat pentru îngrijirea și igiena pielii și a părului, fiind tonifiant, antioxidant și purifiant. Componentii principali din uleiul volatil sunt: monoterpene (alfa-pinen, beta-pinen, sabinen, limonen), monoterenoli (alfa-terpineol, linalol), borneol, eugenol, beta-cariofilen, chavicol.

Numeroase studii clinice au demonstrat capacitatea excelentă a uleiului volatil de dafin de a acționa ca un antiseptic, antibacterian, antiviral, antifungic, dar și ca agent antiinflamator. Terpenele din uleiul de arbore de ceai dau acestuia proprietăți antiseptice remarcabile, de unde rezultă recomandarea acestuia pentru vindecarea rănilor și lupta împotriva infecțiilor.

S-a folosit la prepararea cremei nutritive uleiul esențial de dafin bio de la firma MAYAM, produs cosmetic natural și organic certificat de Ecocert Greenlife, obținut prin distilare cu vapori de apă din frunze de dafin (*Laurus nobilis*). Descriere: lichid clar, galben pal, cu vâscozitate redusă și miros pregnant specific, erbaceu, condimentat, ușor camforos și dulceag.

Compuși principali: terpinene, terpinolene, terpineol, cineole, phelladrene, aromadendrene, viridiflorene, carophylene.

Asocierea tuturor acestor extracte naturale din formula cremei nutritive și regeneratoare duce la obținerea unui efect sinergic nutritiv, emolient, protector, regenerador, calmant, antiinflamator și antimicrobian.

Avantajul formulei de obținere a cremei nutritive și regeneratoare constă în aceea că acoperă toată gama de afecțiuni cutanate provocate de diferite agresiuni externe (temperaturi extreme, vânt, raze UV, poluare sau substanțe chimice din produsele de curățat, îmbătrânire prematură, etc): iritații, inflamații, leziuni, infecții, semne ale îmbătrânirii premature, în plus aduce în terapie un extract natural valoros, extractul lipidic total din rapana (*Rapana venosa*).

Studiile preclinice și clinice au arătat o formulă eficientă cu acțiune antiinflamatoare foarte bună conform rezultatelor prezentate în ANEXA 1, precum și o acțiune cicatrizantă remarcabilă, conform rezultatelor prezentate în ANEXA 2.

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

Se prezintă în continuare mai multe exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1. Compoziția pentru 100 g cremă este următoarea:

Ceară de albine	15g
Lanolină	10g
Unt de shea	15g
Ulei de cânepă	12g
Ulei de borago	8g
Ulei de zmeură	8g
Extract lipidic total din rapana	8g
Ulei volatil de scorțișoară	2g
Ulei volatil de dafin	2g
Soluție conservantă	22g

Pentru prepararea unguentului s-a folosit procedeul amestecării celor două faze (lipofilă și hidrofilă) încălzite la aceeași temperatură. Astfel, componentele lipofile se topesc pe baie de apă, adăugându-se în ordinea descrescătoare a punctelor de topire (ceara, lanolina, untul de shea, uleiul de cânepă, uleiul de borago, uleiul de zmeură, extractul lipidic total din rapana), iar faza hidrofilă (soluția conservantă) se încălzește la aproximativ 60 - 70°C și se adaugă în fir subțire, sub agitare continuă, peste faza lipofilă. După emulsionare și răcire aproape completă se încorporează ingredientele volatile (uleiul volatil de scorțișoară, uleiul volatil de dafin), omogenizând bine.

Exemplul 2. Compoziția pentru 100 g cremă este următoarea:

Ceară de albine	13g
Lanolina	12g
Unt de shea	15g

Ulei de cânepă	12g
Ulei de borago	8g
Ulei de zmeură	8g
Extract lipidic total din rapana	8g
Ulei volatil de scorțișoară	1g
Ulei volatil de dafin	3g
Soluție conservantă	22g

Procedeu de obținere este cel descris la exemplul 1.

Exemplul 3. Compoziția pentru 100 g cremă este următoarea:

Ceară de albine	15g
Lanolina	12g
Unt de shea	13g
Ulei de cânepă	12g
Ulei de borago	8g
Ulei de zmeură	8g
Extract lipidic total din rapana	8g
Ulei volatil de scorțișoară	2g
Ulei volatil de dafin	2g
Soluție conservantă	22g

Procedeu de obținere este cel descris la exemplul 1.

Caracteristicile cremei nutritive regenerante:

- aspect omogen;
- culoare galben-portocaliu;
- miros aromat-caracteristic;
- pH 5.5 – 6.

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



ANEXA 1

STUDIUL ACȚIUNII ANTIINFLAMATOARE

A CREMEI NUTRITIVE ȘI REGENERATOARE CU EXTRACT LIPIDIC TOTAL DE RAPANA (*RAPANA VENOSA*) ȘI ULEI DE CÂNEPĂ

Acțiunea antiinflamatoare a cremei nutritive cu extract lipidic total de rapana de Marea Neagră (*Rapana venosa*) și ulei de cânepă a fost investigată prin două metode experimentale care au vizat modul în care acestea influențează exsudatul inflamator din modelul experimental al edemului indus în laba de șobolan cu diferite substanțe edemogene, cu posibilitatea orientării asupra mecanismului de acțiune a acestora [28,29].

Material și metode

Testările au fost efectuate prin două metode experimentale de inflamație acută: edemul indus în laba de șobolan cu suspensie de caolin 10% și cu soluție de dextran 6% .

Prin injectarea de caolin în laba de șobolan este stimulată formarea de prostaglandine, cu provocarea inflamației și edemului local. Edemul indus de dextran se datorează în principal eliberării de histamină și serotonină și poartă denumirea de edem anafilactoid.

Edemul a fost indus prin injectarea intraplantară a 0,1 mL suspensie de caolin 10% și 0,2 mL soluție de dextran.

S-a utilizat pentru fiecare agent edemogen câte trei loturi de 10 șobolani masculi, rasa Wistar, în greutate de 170 ± 15 g. Un lot a constituit lotul martor, un lot a fost tratat cu crema nutritivă și un lot a fost tratat cu Diclofenac cremă 10mg/g produsă de firma Fiterman.

Animalele aduse din crescătorie, au fost ținute în condițiile laboratorului timp de 2 zile, pentru a se obișnui cu noul habitat și cu regimul de hrană.

La toate animalele a fost administrat agentul edemogen. Pe laba în care a fost indus edemul a fost aplicat preparatul de testat (aplicare uniformă, în strat subțire ~ 0,25g cremă).

Evaluarea efectului antiinflamator al cremei luate în studiu s-a făcut față de preparatul cu diclofenac existent pe piața farmaceutică românească (Diclofenac cremă 10mg/g produsă de firma Fiterman), aplicat pe laba cu edem, în aceleași condiții expuse anterior.

Determinările s-au făcut față de loturi martor (indivizi netratați).

Volumul labei de șobolan s-a măsurat pletismometric, după injectarea intraplantară a agentului edemogen, fiind efectuate în continuare măsurări pletismometrice, la intervale: 2 ore, 4 ore, 6 ore, 24 ore (pentru agentul edemogen suspensie de caolin 10%) și la intervale: 30 minute, 60

minute, 90 minute, 120 minute de la inducerea edemului (pentru agentul edemogen soluție de dextran 6%).

S-a calculat valoarea medie a edemului antiinflamator (exprimat în mL), eroarea standard și procentul de inhibare a edemului pentru fiecare lot, conform formulei:

$$\text{Inhibare edem, \%} = (1 - X \text{ substanță} / X \text{ martor}) \times 100 \text{ unde,}$$

X substanță reprezintă valoarea medie a edemului produs de substanță testată;

X martor reprezintă valoarea medie a edemului produs la martor în același interval de timp de la administrarea agentului edemogen.

Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut prin testul t (Student).

Rezultate și discuții

Crema nutritivă a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 6 ore de la inducerea edemului, inflamația produsă cu suspensie de caolin 10% fiind scăzută cu **62,68%**.

Crema cu diclofenac a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 4 ore de la inducerea edemului, inflamația produsă cu suspensie de caolin 10% fiind scăzută cu **74,82%** (tabelul nr. 1).

Tabelul 1. Efectul antiinflamator al cremei nutritive preparate asupra edemului inflamator produs cu suspensie de caolin 10%

Produs testat	Edem 2 h (mL) ($\bar{x} \pm SD.$)	Edem 4 h (mL) ($\bar{x} \pm SD.$)	Edem 6 h (mL) ($\bar{x} \pm SD.$)	Edem 24 h (mL) ($\bar{x} \pm SD.$)
Martori	0,258 ± 0,01	0,282 ± 0,03	0,335 ± 0,02	0,297 ± 0,01
Crema nutritivă	0,115 ± 0,02**	0,109 ± 0,02**	0,125 ± 0,04**	0,119 ± 0,02**
Efect %	-55,42	-61,34	-62,68	-59,93
Crema cu diclofenac	0,084 ± 0,014**	0,071 ± 0,03**	0,095 ± 0,02**	0,091 ± 0,04**
Efect %	-67,44	-74,82	-71,64	-69,36

$\bar{x} \pm SD$ = media ± deviație standard; **p<0,05.

În modelul experimental al edemului produs cu soluție de dextran 6%, crema nutritivă a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 90 min de la inducerea edemului (62,58%).

Crema cu diclofenac a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 60 min de la inducerea edemului, inflamația produsă cu soluție de dextran 6% fiind scăzută cu 73,25% (tabelul nr. 2).

Tabelul 2. Efectul antiinflamator al cremei nutritive preparate asupra edemului inflamator produs cu soluție de dextran 6%

Produs testat	Edem 30 min(mL) ($\bar{x} \pm SD$.)	Edem 60 min(mL) ($\bar{x} \pm SD$.)	Edem 90 min(mL) ($\bar{x} \pm SD$.)	Edem 120 min(mL) ($\bar{x} \pm SD$.)
Martori	0,224 ± 0,02	0,243 ± 0.02	0,278 ± 0,03	0,295 ± 0.04
Crema nutritivă	0,104 ± 0,03**	0,094 ± 0,04**	0,104 ± 0,01**	0,116 ± 0,01**
Efect %	- 53,57	-61,31	-62,58	- 60.67
Crema cu diclofenac	0,076±0,02**	0,065 ± 0,01**	0,076±0,02**	0,079 ± 0,02**
Efect %/inițial	- 66,07	-73,25	-72.66	-73,22

$\bar{x} \pm SD$ = media ± deviație standard; **p<0,05

Prin testarea acțiunii antiinflamatoare a cremei nutritive și regeneratoare preparate s-a constatat că aceasta prezintă acțiune antiinflamatoare semnificativă atât asupra edemului produs de suspensie de caolin 10% precum și asupra edemului produs de soluția de dextran 6%. Aceasta se datorează compoziției complexe a cremei. În ambele modele experimentale, inflamațiile induse au fost reduse în jur de 62%, activitate semnificativă dacă o comparăm cu cea a cremei cu diclofenac (în jur de 74%).

ANEXA 2

STUDIUL ACȚIUNII CICATRIZANTE A CREMEI NUTRITIVE ȘI REGENERATOARE CU EXTRACT LIPIDIC TOTAL DE RAPANA (*RAPANA VENOSA*) ȘI ULEI DE CÂNEPĂ

Studiul a avut ca obiectiv determinarea acțiunii cicatrizante a cremei nutritive și regeneratoare comparativ cu unguentul Cicatrizin® existent pe piață, produs de firma Tis Farmaceutic SA.

Material și metodă

Studiul experimental s-a efectuat pe șobolani albi aparținând liniei Wistar, în vârstă de 5-8 luni, având o masă ponderală medie de 190 ± 10 g. Animalele clinic sănătoase au fost distribuite în 3 loturi de câte 12 animale.

Lotul 1 – lot martor ce cuprinde animale netratate ;

Lotul 2 - animale tratate cu crema nutritivă și regeneratoare cu extract lipidic total de rapana de Marea Neagră (*Rapana venosa*) și ulei de cânepă;

Lotul 3 – lot martor tratat cu unguent Cicatrizin®, produs de firma Tis Farmaceutic S.A.

Toate animalele au fost epilate în zona dorsală și au fost anesteziate. Determinarea acțiunii terapeutice s-a efectuat după producerea plăgilor prin arsură termică cu ajutorul unui dispozitiv metalic format dintr-un disc cu diametrul de 1 cm, care a fost încălzit în soluție de NaCl 5% la 105°C și menținut pe zona epilată timp de câteva secunde. Animalele au fost tratate zilnic cu produsele de cercetat, dimineața și seara timp de 14 zile. Evoluția plăgilor s-a urmărit din 2 în 2 zile, prin măsurarea în mm^2 a suprafețelor tratate comparativ cu lotul de control și cu lotul tratat cu unguentul Cicatrizin® luat ca produs de referință.

Pe toată perioada experimentului s-a urmărit starea clinică a animalelor. Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut prin testul t (Student), ANOVA și teste de comparație multiplă de tip Bonfferoni.

REZULTATE ȘI DISCUȚII:

Animalele au prezentat o suprafață medie a plăgii produsă prin arsură, inițial de 154 mm^2 (figura1).

Procesul de regenerare la șobolanii martor a durat 15-16 zile (față de 10-12 zile la șobolanii tratați) cu formarea unei cicatrice evidente. La locul arsurii s-a format o crustă groasă sub care țesuturile s-au menținut mult timp inflamate. Eliminarea crustei a relevat o plagă groasă, cu numeroși muguri cărnosi (figura.2).

Loturile tratate cu crema nutritivă și regeneratoare cu extract lipidic total de rapana și unguentul Cicatrizin au prezentat o crustă fină, uscată lipsită de edem de congestie marginală.

Tratamentul animalelor cu crema nutritivă și regeneratoare cu extract lipidic total de rapana (Lot 2) a scăzut suprafața plăgilor cu 66 % după 6 zile (88 % după 8 zile) și a produs vindecarea totală, la toate animalele, după 10 zile de tratament. În a 6-a zi de tratament crusta primară formată în regiunea plăgilor a început să se detașeze. După 8 zile crusta s-a detașat complet la toate animalele tratate iar plaga rămasă era acoperită cu țesut granular fin de culoare roz. După 10 zile vindecarea s-a produs aproape complet și fără semne vizibile asociat cu refacerea completă a blăunii (Figura. 3).

Tratamentul animalelor cu unguentul Cicatrizin (Lotul 3) a scăzut suprafața leziunilor cu 73 % după 8 zile și a produs vindecarea totală, la toate animalele, după 12 zile de tratament, dar țesutul epitelial nu s-a refăcut în mod echilibrat, rămânând urme vizibile cicatriceale (Figura 4).

Prin compoziția chimică complexă pe care o prezintă crema nutritivă și regeneratoare cu extract lipidic total de rapana de Marea Neagră (*Rapana venosa*) și ulei de cânepă favorizează cicatrizarea plăgilor produse la nivelul tegumentelor și reducerea inflamațiilor. Cicatrizarea și regenerarea țesuturilor lezate s-a realizat rapid și aproape complet după numai 10 zile fără semne cicatriceale evidente.

Crema nutritivă și regeneratoare cu extract lipidic total de rapana de Marea Neagră (*Rapana venosa*) și ulei de cânepă luată în studiu a fost bine tolerată de tegument și a prezentat o acțiune cicatrizantă asupra leziunilor experimentale produse la șobolani mai eficientă decât cea a unguentului Cicatrizin® luat ca referință. S-a ales unguentul Cicatrizin® deoarece are o compoziție complexă și conține extracte vegetale. Unguentul Cicatrizin® conține compuși bioactivi polizaharidici care provin din asocierea celor patru extracte vegetale pe care le conține (tătăneasă, sunătoare, mușetel și gălbenele).

**CREMĂ NUTRITIVĂ ȘI REGENERATOARE CU EXTRACT LIPIDIC TOTAL DE
RAPANA (*RAPANA VENOSA*) ȘI ULEI DE CÂNEPĂ**

Revendicare

Cremă nutritivă și regeneratoare cu extracte naturale destinată tratamentului afecțiunilor cutanate provocate de diferite agresiuni externe (temperaturi extreme, vânt, raze UV, poluare sau substanțe chimice din produsele de curățat, îmbătrânire prematură, etc), caracterizată prin aceea că este constituită din asocierea cerii de albine cu lanolină, unt de shea, ulei de cânepă, ulei de borago, ulei de zmeură, extract lipidic total din rapana, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de dafin, soluție conservantă, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 13...15 : 10...12 : 13...15 : 12 : 8 : 8 : 8 : 1...2 : 2...3 : 22.



Figura 1. Plaga inițială



a) Plagă martori la 8 zile



b) Plagă martori la 16 zile

Figura 2. Evoluția plăgilor la lotul martor netratat



a) Plagă Lot 2 la 8 zile



b) Plagă Lot 2 la 12 zile

Figura 3. Evoluția plăgilor la Lotul 2 tratat cu crema nutritivă și regeneratoare



a) Plagă Lot 3 la 8 zile



b) Plagă Lot 3 la 12 zile

Figura 4. Evoluția plăgilor la Lotul 3 tratat cu unguentul Cicatrizin