



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2020 00830**

(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) **UNGUENT CICATRIZANT ȘI REGENERATOR CU ULEI
DIN FICAT DE PISICĂ DE MARE ȘI ULEI DE PRIMULA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție de unguent cicatrizant și regenerator cu extracte naturale destinat leziunilor cutanate. Compoziția, conform invenției, este constituită din asocierea dintre ceara de albine cu lanolină, unt de cacao, ulei de primula, ulei de ficat de pisică de mare, miere de mană, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de

rozmarin, soluție conservantă, într-un raport de asociere, în părți în greutate de:12...14:10...12:14...16:12:12:12:2...3:1...2:22.

Revendicări: 1
Figuri: 7



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI Cerere de brevet de invenție Nr. a 2020 00 830 Data depozit 14.12.2020.

UNGUENT CICATRIZANT ȘI REGENERATOR CU ULEI DIN FICAT DE PISICĂ DE MARE ȘI ULEI DE PRIMULA

Invenția de față se referă la un unguent cu extracte naturale (ulei de primula, ulei din ficat de pisică de mare, miere de mană, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de rozmarin) destinat tratamentului leziunilor cutanate, plăgilor, eczemelor, dermatitelor, ulcerațiilor și arsurilor termice și solare, cu acțiune antimicrobiană, antifungică, antiinflamatoare, calmantă și regenerativă.

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

Descriere: Invenția se referă la un unguent cicatrizant, epitelizant, antimicrobian, antifungic și antiinflamator destinat tratamentului leziunilor cutanate, plăgilor, eczemelor, dermatitelor, ulcerațiilor și arsurilor termice și solare, ce constă în aceea că este constituit din asocierea cerii de albine cu lanolină, unt de cacao, ulei de primula, ulei din ficat de pisică de mare, miere de mană, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de rozmarin, soluție conservantă, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 12...14 : 10...12 : 14...16 : 12 : 12 : 12 : 2...3 : 1...2 : 22.

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

- accelerarea procesului de regenerare a plăgilor și arsurilor;
- evitarea suprainfecției cu germeni patogeni;
- acțiune eficientă atât la suprafață cât și în profunzime;
- toleranță bună.
- prin asocierea principiilor naturale cu efect sinergic din extractele naturale utilizate la prepararea unguentului cicatrizant și regenerativ se obține o acțiune antimicrobiană și antifungică eficientă (miere de mană, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de rozmarin, soluție conservantă) ceea ce conferă preparatului și o stabilitate foarte bună;
- un efect antiinflamator semnificativ și rapid (ulei de primula, ulei din ficat de pisică de mare, miere de mană, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de rozmarin);
- o acțiune calmantă și emolientă (unt de cacao, ulei de primula, ulei din ficat de pisică de mare, miere de mană);

- o acțiune cicatrizantă și regeratoare eficientă determinată de principiile active din untul de cacao, uleiul de primula, uleiul din ficat de pisică de mare, mierea de mană.

Aceast unguent îmbogățește gama produselor farmaceutice cu principii active naturale utilizate în tratamentul unor multiple afecțiuni cutanate (leziuni, plăgi, arsuri, eczeme, dermatite, ulcerații, inflamații), prin aceea că se obține din asocierea unor produse naturale, fiecare cu efecte cunoscute asupra organismului uman: untul de cacao, uleiul de primula, uleiul din ficat de pisică de mare, mierea de mană, uleiul volatil de smirnă și uleiul volatil de rozmarin.

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

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

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

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

Proprietăți organoleptice: masă solidă și compactă de culoare galbenă, cu fin miros specific, se topește la cca. 35°C sau în contact cu pielea.

Compuși principali: acid stearic, acid oleic, acid palmitic, acid 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 primula este extras din semințe de luminița nopții (*Evening Primrose*) și conține un acid gras special, numit acid gamma-linolenic (AGL). Această substanță este ingredientul activ al uleiului de primula, reprezentând 10% din cantitatea totală de acizi grași. Organismul transformă AGL în prostaglandine (PGE1) și leucotriene, compuși care au acțiune antiinflamatorie. Uleiul este bogat

și în alți acizi grași esențiali (linoleic, alpha-linolenic), alături de vitamine liposolubile (în special vitamina E), ceea ce îl face foarte util în combaterea proceselor degenerative, în neutralizarea radicalilor liberi și în menținere elasticității epidermei.

Studiile clinice au arătat că afecțiunile o serie de afecțiuni cutanate, cum ar fi acneea, eczema și rozaceea, la tratamentul cu ulei de primula prezintă o îmbunătățire accentuată datorită efectelor calmante și antiinflamatorii ale uleiului de luminița nopții. Funcționează excelent pe pielea uscată, sensibilă și alergică, deoarece hidratează și calmează roșeața. De asemenea, previne îmbătrânirea prematură a tenului și ajută pielea iritată din cauza acțiunii antioxidante semnificative.

Jill Belch de la Universitatea din Glasgow a realizat un experiment pe 52 de pacienți cu artrită reumatoidă, 17 dintre ei primind ulei de primula, alți 17 au primit o combinație de ulei de primula și ulei de pește, iar ceilalți 18 un placebo (o substanță inactivă, neutră). La 83% dintre pacienții primei grupe, durerile s-au ameliorat considerabil, același rezultat fiind obținut de către 94% dintre pacienții celei de-a doua grupe, în timp ce doar 34% dintre pacienții celui de-al treilea lot au renunțat la calmante. Efectele pozitive s-au făcut prezente la 2 - 4 luni de la debutul tratamentului. Există numeroase studii clinice care evidențiază un efect sinergic antireumatic și antiinflamator, folosit cu succes în tratarea artritei reumatoide, efect obținut prin combinarea uleiului de ficat de pește și a uleiurilor bogate în acidul gamma-linolenic (uleiul de coacăze negre, uleiul de primula). Efectul antiinflamator semnificativ este datorat în special asocierii acidului docosahexaenoic (DHA) și a acidului eicosapentanoic (EPA) (acizi abundenți în uleiul de pește) cu acidul gamma-linolenic (GLA) (acid abundent în uleiul de coacăze negre sau primula). GLA este precursor al prostaglandinelor PGE1 cu efecte puternice antiinflamatoare și imunomodulatoare, iar DHA și EPA au efecte antiinflamatoare printr-o serie de mecanisme care includ reducerea nivelului de acid arahidonic cu scăderea consecutivă a producției de eicosanoide proinflamatoare, reducerea nivelului de citokine, a moleculelor de adeziune etc. Aceste efecte indică existența unor beneficii clinice semnificative în cazul administrării acestor substanțe ca adjuvanți în terapia unor boli cronice cu componentă inflamatorie pronunțată. De asemenea, asocierea celor două categorii de uleiuri (de pește și de primula de exemplu) are efecte pozitive semnificative și în unele afecțiuni dermatologice precum: psoriazis, dermatite, cuperoză.

Compușii bioactivi din uleiul de primula (acizii grași esențiali, vitamina E, fitosterolii) contribuie și la menținerea elasticității și supleții pielii dar și la reconstrucția membranei celulare, mențin în echilibru stratul hidrolipidic al pielii, favorizează regenerarea cutanată, întârzie procesul de îmbătrânire a pielii, prezintă acțiune restructurantă asupra fibrelor de collagen.

La prepararea unguentului cicatrizant s-a folosit uleiul de primula bio de la firma MAYAM, produs cosmetic natural și organic certificat de Ecocert, obținut prin presare la rece din semințele

florilor galbene de luminița serii. Un ulei foarte apreciat pentru efectul regenerativ și antirid, ameliorează semnele de îmbătrânire, îmbunătățește elasticitatea pielii. Este ideal pentru îngrijirea zonei delicate în jurul ochilor, a pielii sensibile, pentru netezirea ridurilor și în aplicații anti-aging.

Descriere: lichid uleios limpede, culoare galben-verzuie, miros fin caracteristic.

Uleiul din ficat de pisică de mare este deosebit de valoros datorită conținutului mare în acizi grași mononesaturați (peste 50%) și polinesaturați (peste 20%). Ingredientele principale din uleiul din ficat de pisică de mare sunt: acizii grași mononesaturați, acizii grași omega-3, conține cantități importante de acid docosahexaenoic (DHA) și acid eicosapentanoic (EPA), vitamina A, vitamina E, vitamina D, minerale. Pisica de mare (*Dasyatis pastinaca* Linnaeus, 1758) este un pește cartilagininos înrudit cu rechinul. Trăiește în regiunea țărmurilor cu apă mai caldă. Se întâlnește și în Marea Neagră, se apropie de litoral când apa ajunge la 12°C, căutându-și loc pe fundurile nisipoase și retrăgându-se către adânc când apa se răcește. Arma unei pisici de mare este reprezentată de unul sau mai multe vârfuli ascuțiți situate la capătul cozii prin care răspândește o otrăvă periculoasă odată cu înțeparea victimei. Se hrănește cu pești mici, moluște și crustacei. Carnea nu se consumă. Ficatul reprezintă la femelă 23% și la mascul 11,15% din greutatea corpului și conține grăsimi în proporție de 52 – 70%. Din el se extrage un ulei de calitate, bogat în vitamine antirahitice, utilizat și în vindecarea plăgilor externe la ochi. Pielea de pisică de mare este un trend în creștere astăzi, majoritatea marilor creatori de modă o folosesc pentru a realiza accesorii care încântă amatorii de fashion și lux din toată lumea.

Uleiul din ficat de pisică de mare este promovat drept supliment alimentar pentru întărirea sistemului imunitar, tratarea infecțiilor, vindecarea rănilor precum și pentru combaterea stresului oxidativ. Studiile clinice au evidențiat rezultate bune în utilizarea uleiului de ficat de pește în terapia suport a dermatitei atopice și a psoriazisului. De asemenea, uleiul din ficat de pește are și o acțiune antiinflamatoare dovedită, datorată în special acizilor grași polinesaturați precursori ai prostaglandinelor PG3 antiinflamatoare.

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

1. Colectarea materiei prime: ficatul se colectează prin eviscerarea exemplarelor de pisică de mare capturate din Marea Neagră (*Dasyatis pastinaca*), se spală cu apă și se conservă la -15 sau -20°C;
2. Mărunțirea: ficatul congelat se mărunțește cu cuțitul (în stare congelată operația este mult mai ușoară decât în stare proaspătă);
3. Extracția: uleiul se extrage prin încălzire pe baie de apă;

4. Spălarea-decantarea: uleiul se spală cu apă caldă de 2-3 ori, iar fracțiunea uleioasă se separă cu o pâlnie de separare;
5. Fraționarea: se realizează prin răcire la 2°C când fracțiunea trigliceridică sedimentează;
6. Filtrarea: partea uleioasă lichidă se separă prin filtrare de fracțiunea trigliceridică;
7. Conservarea: uleiul se conservă în sticle brune la întuneric și la temperaturi de 8-15°C.

Descriere: lichid uleios, galben-roșcat, cu miros caracteristic, indice de refracție 1,457, densitate la 20°C 0,920, indice de aciditate 37,93 (% acid oleic), indice de iod 111,85 gI₂/100g, indice de saponificare 179,07 mg KOH/ 1g, indice de peroxid 2,2 mEq O₂ /kg.

Mierea de mană conține un procent variabil de apă (aproximativ 17%) și substanță uscată (aproximativ 83%) din care zaharurile reprezintă 80% (zahăr invertit 67%, zaharoză 3-5%) și 20% reprezintă minerale, vitamine, enzime, aminoacizi, proteine, polifenoli și acizi. Glucidele din compoziția mierii sunt: fructoza, glucoza, galactoza, maltoza, zaharoza; vitaminele sunt: B1, B2, B3, B4, B5, B6, B12, acid folic, vitamina C, vitaminele A, D, E și urme de vitamina K, iar mineralele care se găsesc în miere sunt: calciu, cupru, fier, magneziu, mangan, fosfor, potasiu, sodiu, zinc etc. Mierea de mană (numită și miere de pădure), închisă la culoare, este singura miere non-florală, fiind obținută de albine din sucurile dulci existente pe scoarța copacilor. Spre deosebire de celelalte soiuri de miere care sunt obținute din polenul diferitelor flori, mierea de mană este obținută dintr-un amestec de două surse: vegetală (din substanța dulce și vâscoasă care este secretată în anumite perioade de frunzele și tulpinile copacilor, bogată în compuși cu acțiune regeneratoare) sau animală (din substanța dulce produsă de mici insecte care viețuiesc pe copaci). Fiind aproape lipsită de polen, comparativ cu alte sortimente de miere, mierea de mană nu produce reacții alergice puternice. Mierea de pădure are un conținut ridicat de antioxidanți și substanțe minerale, acestea având un rol esențial în creșterea imunității, are proprietăți antibacteriene, calitățile acesteia fiind deseori comparate cu cele ale mierii de manuka. Conținutul de minerale al mierii de mană este de 6 ori mai mare decât al mierii de salcâm, conține și un număr foarte mare de antioxidanți dintre care fenoli și flavonoizi, precum și o cantitate mai mare de inhibină (un compus cu activitate antimicrobiană intensă).

Datorită compoziției sale complexe mierea are o serie de proprietăți benefice pentru organism: are efect laxativ, remineralizant, energizant, emolient, antiinflamator, hidratant și nutritiv la aplicare pe piele, imunostimulator. Deși mierea a fost folosită în tratamentul plăgilor încă de acum 4000 de ani, proprietățile sale cicatrizante au fost privite cu scepticism de medicina modernă. Soldații ruși, în Primul Război Mondial, foloseau mierea pentru profilaxia infecției rănilor și pentru accelerarea cicatrizării lor. Și germanii foloseau mierea și uleiul de cod pentru ulcerații, arsuri, fistule.

Noile cercetări au susținut acțiunea terapeutică a mierii. Începând cu 1978, profesorul francez Bernard Descottes, împreună cu echipa sa, a început o serie de experimente cu miere. Descottes a prezentat concluziile unui nou studiu, realizat pe 2500 de pacienți cu diverse tipuri de plăgi. Rata de succes a mierii în tratamentul leziunilor a fost de 95%. Rezultatele au convins medicii din Anglia, Germania, Franța, Noua Zeelandă să promoveze în spitale mierea ca tratament al leziunilor. S-a demonstrat științific că mierea sterilizează complet o rană în maxim 10 zile. În afară de faptul că este antiseptică și hidratează pielea, mierea dă rezultate rapide în tratarea rănilor, deoarece înmoaie pielea și stimulează creșterea noilor țesuturi. În unele țări din vestul Africii mierea este folosită și în prezent pentru a trata arsuri, abcese, răni purulente sau răni deschise. Mierea are un efect antiinflamator datorită flavonoidelor pe care le conține. Aplicată pe rană reduce roșeața și umflăturile. Sunt apicultori care după o zi de muncă în care au suferit multe înțepături aplică peste umflături puțină miere. Roșeața și umflăturile dispar în 24-48 de ore. Capacitatea antimicrobiană a mierii variază în limite largi și componentele care au un rol central sunt și ele diferite, în funcție de tipul de miere. Astfel, un studiu *in vitro* a comparat acțiunea antibacteriană a mierii poliflore cu cea a mierii manuka (din jelly bush), asupra speciilor de stafilococi aurii coagulazo-pozitivi din plăgile infectate. Ambele tipuri de miere au fost eficiente, dar au acționat în mod diferit: mierea polifloră, prin generarea superioară de peroxid, mierea manuka, prin activitatea antibacteriană non-peroxidică (datorată, după cum s-a dovedit în ultimii ani, unei substanțe numite metilglioxal). Într-un studiu recent efectuat în Canada, țară în care tipurile de miere sunt similare cu cele românești, s-a ajuns la concluzia că peroxidul reprezintă un biomarker al puterii antimicrobiene a mierii locale (în contrast, de exemplu, cu mierea manuka din Noua Zeelandă, unde acțiunea antimicrobiană este dată de factori non-peroxidici). Diluțiile la care tipurile de miere au avut acțiune antimicrobiană în diverse studii au fost destul de ridicate (3-4% v/v, chiar și 2-3%v/v).

La prepararea unguentului cicatrizant s-a folosit mierea de mană ecologică, Republica BIO, produs certificat ecologic de Austria Bio Garantie cu numărul de certificare RO-ECO-018. Descriere: lichid vâscos, brun – roșiatic, cu gust dulce, miros slab, caracteristic.

Uleiul volatil de smirnă se remarcă prin proprietățile cicatrizante, antiinfecțioase și antiinflamatorii asupra pielii. Din cele mai vechi timpuri rășina de smirnă a fost utilizată atât pentru aroma sa cât și pentru proprietățile remarcabile asupra corpului și spiritului. Foarte apreciată în lumea antică, folosită ca medicament de către chinezi, greci și egipteni, este menționată în Vechiul Testament (Exodul 30: 22-27) ca fiind utilizată în celebrările liturgice creștine. Smirna este un arbust nativ în Somalia și Etiopia ce crește până la 5 metri înălțime. Când scoarța este tăiată, arborele emană o rășină vâscoasă gălbuie, care odată uscată se distilează cu aburi, astfel obținându-se uleiul esențial. Compușii principali din compoziția uleiului volatil (furanoeudesma-1,3-diene, lindestrene,

curzerene) determină o acțiune antiinfecțioasă, antimicotică, antivirală, parazitoidă intensă foarte importantă pentru unguentul cicatrizant. Uleiul volatil de smirnă stimulează regenerarea pielii conform rezultatelor studiilor clinice, fiind indicat în tratarea candidozelor, infecțiilor gingivale, eczemelor, infecțiilor fungice, infecțiilor virale. Este un bun imunostimulator. În același timp, câteva studii au arătat deja că uleiul esențial de smirnă ar putea să amelioreze și unele forme ale cancerului de piele.

În prezent, smirna este utilizată în medicina tradițională Chineză, în Ayurveda, medicina Unani și medicina alopată deopotrivă.

La prepararea unguentului cicatrizant s-a folosit uleiul volatil de smirnă bio, MAYAM, obținut prin distilare cu vapori de apă din oleorășina uscată de smirnă (*Commiphora myrrha*), produs cosmetic natural și organic, certificat Ecocert Greenlife în concordanță cu standardul ECOCERT disponibil la <http://cosmetics.ecocert.com>. Descriere: lichid de vâscozitate medie, culoare galben-maroniu, miros pregnant, cald și ușor dulceag, cu note lemnoase și de rășinoase.

Uleiul esențial de rozmarin este recomandat în tratamentele de revitalizare și protecție a tuturor tipurilor de ten, în tratamente speciale pentru tenurile grase, acneice, seboreice. Proprietățile medicinale ale uleiului esențial de rozmarin, printre care cele antiinflamatorii, antibacteriene și astringente, îl fac foarte benefic pentru tratarea unor afecțiuni ale pielii, chiar cronice, cum ar fi eczemele, dermatitele sau psoriazisul. Tenul mixt, care tinde să prezinte coșuri, puncte negre sau tenul sensibil, care se irită ușor manifestă îmbunătățiri rapide după utilizarea uleiului esențial de rozmarin.

Compoziții principale ai uleiului sunt: hidrocarburi monoterpene, α – și β – pinen (20-30%), 1,8 – cineol (15-50%), borneol (cca 10%), α – și β – terpineol, linalool, camfor (15-15%), acetat de bornil (cca 5%), acetat de linalil. În aplicații externe, uleiul de rozmarin este util pentru tratarea durerilor reumatice și musculare și poate fi folosit ca un remediu general împotriva gutei și reumatismului. Uleiul esențial de rozmarin este un antiseptic, antioxidant și antimicrobian natural puternic, activează microcirculația, are efect tonic și revitalizant, reduce congestiile. Studiile clinice au evidențiat un efect antimicrobian și antifungic semnificativ.

La prepararea unguentului cicatrizant s-a folosit uleiul volatil de rozmarin bio, MAYAM, obținut prin distilare cu vapori de apă a ramurilor tinere, proaspete ale plantei *Rosmarinus officinalis*, produs cosmetic natural și organic, certificat Ecocert Greenlife în concordanță cu standardul ECOCERT disponibil la <http://cosmetics.ecocert.com>. Descriere: lichid clar de culoare gălbuie, vâscozitate redusă, miros puternic, proaspăt, aromatic și ușor camforat, cu note lemnoase.

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



Avantajul formulei de obținere a unguentului cicatrizant și regenerator constă în aceea că acoperă toată gama de probleme legată de procesele infecțioase, inflamatorii și distructive ale pielii: efect antimicrobian, antifungic, antiviral, calmant, decongestionant, analgezic, relaxant, imunomodulator, cicatrizant, restructurant. Studiile clinice au aratat o formulă eficientă cu acțiune regeneratoare foarte bună și cu o evidentă acțiune antimicrobiană și antifungică, conform rezultatelor prezentate în ANEXELE 1 și 2.

Elementul de noutate absolută este reprezentat de asocierea uleiului din ficat de pisică de mare (un ulei valoros în principii active) cu ulei de primula, miere de mană, ulei volatil de smirnă și ulei volatil de rozmarin. Produsul obținut este un preparat cu ingrediente active naturale, bine tolerat și eficient.

Soluția conservantă folosită la formulare 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. Uleiurile volatile din formulă pot asigura stabilitate preparatului, dar pentru o valabilitate de peste 6 luni se recomandă adăugarea soluției conservante.

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

Exemplul 1. Compoziția pentru 100 g unguent este următoarea:

Ceară de albine	14g
Lanolina	10g
Unt de cacao	14g
Ulei de primula	12g
Ulei de ficat de pisică de mare	12g
Miere de mană	12g
Ulei volatil de smirnă	2g
Ulei volatil de rozmarin	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 cacao, uleiul de primula, uleiul din ficat de pisică de mare) iar faza hidrofilă (soluția conservantă amestecată cu mierea de mană) se încălzește la aproximativ 60°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 smirnă și uleiul volatil de rozmarin).

Exemplul 2. Compoziția pentru 100 g unguent este următoarea:

Ceară de albine	12g
Lanolina	10g
Unt de cacao	16g
Ulei de primula	12g
Ulei de ficat de pisică de mare	12g
Miere de mană	12g
Ulei volatil de smirnă	2g
Ulei volatil de rozmarin	2g
Soluție conservantă	22g

Procedeul de obținere este cel descris la exemplul 1.

Exemplul 3. Compoziția pentru 100 g unguent este următoarea:

Ceară de albine	12g
Lanolina	12g
Unt de cacao	14g
Ulei de primula	12g
Ulei de ficat de pisică de mare	12g
Miere de mană	12g
Ulei volatil de smirnă	3g
Ulei volatil de rozmarin	1g
Soluție conservantă	22g

Procedeul de obținere este cel descris la exemplul 1.

Caracteristicile unguentului antireumatic preparat:

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

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

În Anexa 1 sunt prezentate studiile clinice întreprinse pentru testarea acțiunii cicatrizante a preparatului, iar în anexa 2 testarea acțiunii antimicrobiene.

ANEXA 1

**STUDIUL ACȚIUNII CICATRIZANTE UNGUENTULUI CICATRIZANT ȘI
REGENERATOR CU ULEI DIN FICAT DE PISICĂ DE MARE ȘI ULEI DE PRIMULA**

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

Primul lot animale a constituit lotul de referință (lotul martor);

Al 2-lea lot a fost tratat cu unguentul cicatrizant cu ulei din ficat de pisică de mare și ulei de primula.

Al 3-lea lot a fost tratat cu unguent Cicatrizin®, produs de firma Tis Farmaceutic S.A.

Toate animalele au fost epilate în zona dorsală.

Determinările s-au efectuat după producerea plăgilor prin arsură termică cu ajutorul unui dispozitiv metalic format dintr-un disc cu diametrul de 1 cm, care a fost încălzit în soluție de NaCl 5% la 105°C. Discul încălzit s-a aplicat pe zona dorsală epilată la animalele anesteziate cu eter etilic și s-a menținut 10 secunde.

Tratamentul cu produsele de cercetat s-a făcut zilnic, dimineața și seara timp de 14 zile. Evoluția plăgilor s-a urmărit din 2 în 2 zile, prin măsurarea în mm² a suprafețelor tratate comparativ cu martorii netratați și cu lotul tratat cu unguentul Cicatrizin® luat ca produs de referință.

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

REZULTATE ȘI DISCUȚII:

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

Procesul de regenerare la șobolanii martor netratați a durat 15-16 zile (față de 10-12 zile la șobolanii tratați) cu formarea unei 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 cărnoși (Figura 2).

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

Tratamentul animalelor cu unguent cicatrizant cu ulei din ficat de pisică de mare și ulei de primula (Lot 2) a scăzut suprafața plăgilor cu 88% după 10 zile și a produs vindecarea totală, la toate animalele, după 12 zile de tratament. În a 6-a zi de tratament crusta primară formată în regiunea plăgilor a început să se detașeze. După 8 zile crusta s-a detașat complet la toate animalele tratate iar plaga rămasă era acoperită cu țesut granular fin de culoare roz. După 10 zile vindecarea s-a produs aproape complet și fără semne foarte vizibile (Figura 3).

Prin compoziția chimică complexă pe care o prezintă unguentul cicatrizant cu ulei din ficat de pisică de mare și ulei de primula 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 evidente.

Unguentul cicatrizant cu ulei din ficat de pisică de mare și ulei de primula luat în studiu a fost bine tolerat de tegument și a prezentat o acțiune cicatrizantă asupra leziunilor experimentale produse la șobolani mai eficientă decât cea a unguentului Cicatrizin® luat ca referință. 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 (tataneasă, sunătoare, mușețel și gălbenele).

La animalele tratate cu unguentul Cicatrizin® (Lot 3) s-a format o crustă fină, uscată, care s-a detașat complet după 10 zile de tratament și vindecarea s-a produs după 13-14 zile. După 12 zile de tratament suprafața plăgilor a scăzut cu 92 % (Figura 4). În urma procesului de regenerare au mai rămas urme evidente.

ANEXA 2

STUDIUL ACȚIUNII ANTIMICROBIENE A UNGUENTULUI CICATRIZANT ȘI REGENERATOR CU ULEI DIN FICAT DE PISICĂ DE MARE ȘI ULEI DE PRIMULA

Testarea acțiunii antimicrobiene și antifungice s-a făcut prin metoda difuzimetrică:

Ca medii de cultură s-au utilizat:

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

Inocul:

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

Prods analizat:

- baza de gel (gelul de carbopol 1% fără extracte naturale);
- gelul antiacneic cu principiile active naturale.

Tehnica de lucru:

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

Interpretarea rezultatelor:

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

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

Microorganism	Unguentul cicatrizant cu ulei din ficat de pisică de mare și ulei de primula formula completă
<i>Staphylococcus aureus</i>	34
<i>Streptococcus pyogenes</i>	30
<i>Bacillus cereus</i>	32
<i>Staphylococcus aureus</i>	32
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	26
<i>Candida albicans</i>	32
<i>Candida tropicalis</i>	30
<i>Escherichia coli</i>	30
<i>Cryptococcus neoformans</i>	26
<i>Aspergillus niger</i>	30

Se remarcă o acțiune antimicrobiană și antifungică puternică pentru unguentul cicatrizant, cu spectru larg de activitate, datorată asocierii principiilor active din formulă.

În figurile de mai jos (figura 5-7) sunt prezentate rezultatele testărilor pe mediile de cultură (cele 3 formule prezentate la exemplele de preparare: U1, U2, U3).

**UNGUENT CICATRIZANT ȘI REGENERATOR CU ULEI DIN FICAT DE PISICĂ DE
MARE ȘI ULEI DE PRIMULA**

Revendicare

Unguent cicatrizant și regenerator destinat tratamentului leziunilor cutanate, plăgilor, eczemelor, dermatitelor, ulcerațiilor și arsurilor termice și solare, caracterizat prin aceea că este constituit din asocierea cerii de albine cu lanolină, unt de cacao, ulei de primula, ulei din ficat de pisică de mare, miere de mană, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de rozmarin, soluție conservantă, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 12...14 : 10...12 : 14...16 : 12 : 12 : 12 : 2...3 : 1...2 : 22.



Figura 1. Plaga inițială



a) Plagă martori la 8 zile

b) Plagă martori la 16 zile

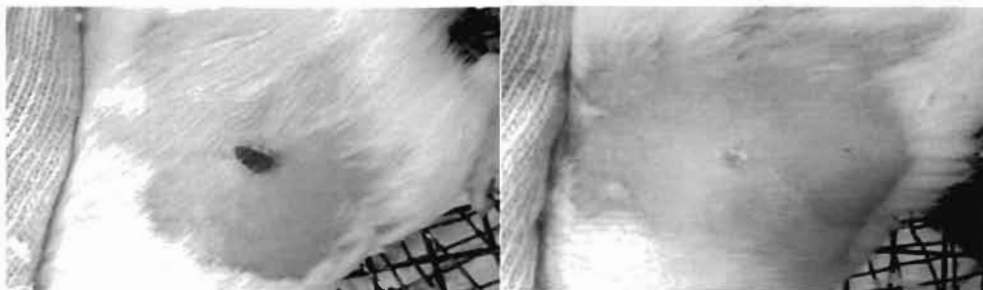
Figura 2. Evoluția plăgilor la lotul martor netratat



a) Plagă Lot 2 la 8 zile

b) Plagă Lot 2 la 12 zile

Figura 3. Evoluția plăgilor la Lotul 2 tratat cu ulei din ficat de pisică de mare și ulei de primula



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



Figura 5. Placă Petri inoculată cu *Staphylococcus aureus*



Figura 6. Placă Petri inoculată cu *Staphylococcus epidermidis*



Figura 7. Placă Petri inoculată cu *Escherichia coli*