



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2021 00582**

(22) Data de depozit: **27/09/2021**

(41) Data publicării cererii:
30/03/2023 BOPI nr. **3/2023**

(71) Solicitant:
• **KOSZEGHI ALEXANDRA,**
CALEA DOROBANȚILOR, 33-35-37, SC.A,
ET.2, AP.A19, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:
• **KOSZEGHI ALEXANDRA,**
CALEA DOROBANȚILOR, 33-35-37, SC.A,
ET.2, AP.A19, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) **FORMULE ACTIVE CU APLICARE TOPICĂ CU ACȚIUNE
CICATRIZANTĂ ȘI ANTIACNEICĂ UTILIZATE
PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA CALITĂȚII PIELII ÎN AFECȚIUNI
CUTANATE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică cu acțiune cicatrizantă și antiacneică utilizată prin aplicare topică în afecțiuni cutanate. Compoziția, conform invenției, este constituită din 2 g neomicină, respectiv, anestezină, 0,1 g hidrocortizon, 0,0015 g vitamina A, 0,00175 g insulină, 1 ml heparină, 0,002 g alantoină,

eventual, 2 ml acid hialuronic, respectiv, ulei de lavandă, încorporate într-o bază de unguent de vaselină și lanolină până la 50 ml.

Revendicări: 2



**FORMULE ACTIVE CU APLICARE TOPICĂ CU ACȚIUNE CICATRIZANTĂ ȘI
ANTIACNEICĂ UTILIZATE PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA CALITĂȚII PIELII
ÎN AFECȚIUNI CUTANATE**

Autor: Kőszeghi Alexandra

DESCRIEREA INVENȚIEI

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI Cerere de brevet de invenție Nr. ... a 2021 ... 582 Data depuneri ... 27-09-2021
--

Invenția se referă la două formule cu aplicare topică utilizate pentru îmbunătățirea calității pielii ce poate fi afectată de diverse afecțiuni ale organismului, factori de mediu, agenți iritanți etc. Formulele active cu aplicare topică au fost special gândite, puse în practică și recomandate pentru a veni în sprijinul celor care se confruntă cu probleme ale pielii. Aceste formule active s-au realizat prin asocierea unor ingrediente active, menite să determine efectul dorit în afecțiuni cutanate și nu numai. Obținerea formulelor a fost motivată de efectele dovedite ale ingredientelor active, efecte evidențiate prin studii care se regăsesc în literatura științifică de specialitate. Invenția constă în utilizarea în combinații armonioase și în proporții bine determinate a ingredientelor active reprezentate de **neomicină, anestezină, hidrocortizon, vitamina A, insulină, heparină, acid hialuronic, alantoină și ulei de lavandă**. Baza în care ingredientele active sunt încorporate este una formată din lanolină și vaselină.

Fiecare ingredient activ utilizat în aceste formule a fost studiat prin consultarea literaturii științifice de specialitate și s-a urmărit evidențierea principalelor efecte farmacologice asupra epidermului, precum și care sunt posibilitățile de utilizare în preparate cu aplicare topică.

Neomicina este de obicei utilizată în preparate farmaceutice de uz topic (unguente, pulberi), unde se află în combinație cu alte antibiotice, precum bacitracina (Baneocin) sau polimixina B sulfat. Este un antibacterian din clasa aminoglicozidelor de generația I cu acțiune bactericidă. Efectul bactericid se manifestă prin pătrunderea în celulele bacteriene prin difuziune și transport activ și fixarea pe subunitățile ribozomale 30S, inhibând astfel sinteza proteică bacteriană. Are absorbție orală redusă, de aceea se recomandă utilizarea ei în preparate cu administrare locală. Spectrul antimicrobian cuprinde: bacili gram negativ aerobi (*Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indol pozitiv*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*), coci gram pozitiv (stafilococi). Se administrează local pe piele sub formă de unguente, pulberi, spray-uri cu neomicină în

concentrație de 0,5 - 1% în afecțiuni ale pielii de tipul piodermite, impetigo, furuncule, eczeme infectate, arsuri și plagi infectate etc.[1, 2].

Anestezina, cunoscută și sub numele de benzocaină, este un anestezic local de suprafață, pe mucoase și tegumente lezate, care se poate administra rectal sub formă de soluții, supozitoare, în afecțiuni ano-rectale (hemoroizi) în concentrație de 1-2%, sau extern, sub formă de creme, în plăgi, arsuri, ulcere cutanate, prurit în concentrație de 5-10%. Din punct de vedere farmacocinetic și farmacodinamic are absorbție lentă, fiind o substanță insolubilă în apă, și cu efect lung. Pătrunzând în sânge este capabilă să înlăture durerea și senzația de greutate din zona afectată, având și proprietăți antiinflamatorii [1, 2].

Hidrocortizonul sau cortisolul este principalul glucocorticoid fiziologic, care se utilizează ca atare sau sub formă de esteri. Este activ la nivel local, are acțiune antiinflamatoare de referință pentru glucocorticoizi, mai intensă decât a antiinflamatoarelor nesteroidiene. Principalele caracteristici ale acțiunii antiinflamatoare a hidrocortizonului sunt: (1) intensitatea acțiunii este dependentă de doză, (2) reduce inflamația indiferent de natura agentului cauzal – fizic, chimic, biologic (infecții, reacții alergice), (3) este activ în toate fazele inflamației (exudativă, necrotică, proliferativă), (4) se acumulează în țesutul inflamator unde inhibă migrarea leucocitelor și procesul de fagocitoză, stabilizează capilarele și le împiedică permeabilizarea, diminuează formarea edemului local. Sub formă de hidrocortizon acetat este antiinflamator, antialergic și antipruriginos local, administrându-se topic sau prin injectare locală [1, 2].

Heparina este un compus macromolecular format din subunități de glucozamină și acid glucuronic care sunt esterificate cu resturi de acid sulfuric, molecula sulfată având un caracter acid pronunțat. Molecula heparinei este practic o mucopolizaharidă acidă, obținută prin extracție din plămânul sau intestinul de bovine. În organism este stocată în mastocite sub formă granulară alături de alte substanțe (histamina, ATP etc.). Din punct de vedere farmacocinetic nu se absoarbe pe cale orală, este activă numai la administrare subcutanată și intravenoasă. Din punct de vedere farmacodinamic heparina are acțiune anticoagulantă atât *in vitro*, cât și *in vivo*. Folosită în formulări cosmetice, heparina elimină semnele îmbătrânirii pielii feței, stimulează regenerarea pielii, elimină hematoamele subcutanate [1, 2].

Insulina este un hormon polipeptidic secretat de celulele beta ale insulelor pancreatice. Este formată din 51 de aminoacizi, dispuși în două lanțuri polipeptidice A și B, legate între ele prin două punți disulfidice. Insulina a fost dozată inițial biologic, o unitate fiind considerată cantitatea necesară la iepure pentru a scădea glicemia pe nemâncate la 45 mg/100ml. Pentru



preparatele purificate, moderne, unitatea se definește la greutate: 1 mg de insulină standard conține 24-28 u. Insulina este inactivată după administrare orală, în intestin, dar administrată subcutanată, trece în tesuturi. Hormonul insulenic, ca și componenta activă în formulări de uz topic, favorizează vindecarea rapidă a ranilor aparute în ulcerul varicos cronic și stimulează epitelizarea țesuturilor afectate [1, 2].

Acid hialuronic, cunoscut și sub numele de hialuronan, este un glicozaminoglican anionic, nesulfat, bine reprezentat în țesuturile conjunctive și epiteliale, fiind o componentă importantă a matricei extracelulare a pielii cu rol în metabolismul dermului, principalul rol fiind cel de a menține hidratarea pielii datorită capacității sale de a reține apa (higroscopicitate). Deși este prezent în toate țesuturile, mai mult de 50% din acidul hialuronic din organism este prezent în piele și reprezintă o piesă esențială în procesul de vindecare al plăgilor și de cicatrizare al țesuturilor datorită capacității sale de a menține un mediu umed, favorabil stimulării factorilor de creștere, constituenților celulari și migrației diferitelor celule esențiale vindecării [3].

Datorită rolurilor pe care acidul hialuronic le îndeplinește, utilizările farmacologice sunt: antiinflamatoare [4], imunomodulatoare [5], antiproliferativă [6], antidiabetică [7], cicatrizantă [8], iar în scop cosmetic se folosește datorită efectelor regenerant, reparator tisular și de anti-îmbătrânire [9]. În scopuri cosmetice, este utilizat în sistemele de eliberare topică cu efect local la nivelul pielii, cum ar fi cremele, gelurile, serurile sau formulările transdermice care livrează compușii activi prin piele în fluxul sanguin. În formulările topice este capabil să hidrateze atât stratul cornos, cât și dermul datorită proprietății sale excepțional de puternice de absorbție a apei. S-a observat că acidul hialuronic cu greutate moleculară mică (5 kDa) a prezentat o capacitate mai mare de hidratare a stratului cornos în comparație cu cele cu greutate moleculară medie (100 kDa) și mare (1 MDa). Acest lucru se datorează faptului că acidul hialuronic cu greutate moleculară ridicată mărește viscozitatea formulărilor, asigurând o rată de difuzie mai mică a medicamentelor din formulare pe suprafața pielii, ceea ce duce în cele din urmă la întârzierea permeabilității [10].

Spre deosebire de collagen, care se găsește frecvent ca ingredient unic în produsele nutricosmetice, acidul hialuronic este des întâlnit în combinații cu alte ingrediente active, cum ar fi vitaminele, mineralele, diverși aminoacizi. Doza eficientă relativ mică face posibilă asocierea lui cu alte ingrediente, astfel fiind obținute produse cu eficiență superioară [11].

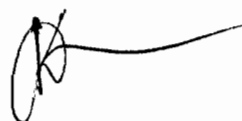
Vitaminele sunt ingrediente aproape omniprezente în formulările cosmetice, cele mai frecvente fiind vitaminele A, D, E și C. **Vitamina A** are un important rol fiziologic fiind

implicată în buna funcționare a organului cutanat. Carența de vitamina A se manifestă prin modificări tegumentare la limita cu patologicul cum ar fi hiperkeratoza. Efectele vitaminei A în organul cutanat sunt: (1) asupra keratinocitelor - limitează tendința la keratinizare excesivă, diminuând conținutul de keratine de masa mare moleculară și inducând sinteza de keratine cu masa moleculară mică, acest efect explicând acțiunea antipsoriazică, (2) asupra sebocitelor – scade rata de proliferare a acestora , precum și rata de sinteză a lipidelor de către acestea, aceasta acțiune ducând la diminuarea activității și volumului glandelor sebacee, explicând acțiunea ei antiseboreică și antiacneică, (3) asupra fibroblastelor din derm prin stimularea intensă a sintezei de colagen și de elastină, după 4-6 săptămâni de tratament, acest efect explicând utilizarea vitaminei A în prevenția îmbătrânirii fotoinduse, a îmbătrânirii cronologice și în scopul eliminării ridurilor fine [12].

Alantoina este o substanță activă folosită deopotrivă în industria farmaceutică (dermatologie) cât și în cea cosmetică. Fie că se folosește în scopuri medicale sau doar cosmetice, ceea ce o face cu totul specială este faptul că determină cicatrizarea rănilor, de la cele superficiale, la arsuri, ulcerații sau răni care se vindecă greu, fără a lăsa cicatrici inestetice (cheloide). Este inclusă în compoziții cosmetice ca factor de regenerare și reparare a pielii, contribuind la sinteza colagenului, accelerând vindecarea și protejând pielea de factorii iritanți. Alantoina se regăsește în multe preparate cosmetice destinate atât adulților cât și bebelușilor și copiilor, fiind potrivită inclusiv pentru îngrijirea pielii sensibile, delicate.

Este un bun antiiritant, calmant, epitelizant, cicatrizant, protejează pielea sensibilă de factorii iritanți, stimulează reînnoirea celulelor pielii, keratolitic, accelerează procesul de vindecare și restaurare cutanată, accelerează regenerarea țesuturilor. Cu un puternic efect hidratant și keratolitic, acționează asupra keratinei din piele, înmuind-o, astfel regenerarea pielii se realizează mai rapid și eficient. Are rezultate extraordinare în tratarea arsurilor solare, iritațiilor, buzelor crăpate, herpesului, erupții cutanate datorită scutețelor. Alantoina își aduce aportul benefic în mai toate preparatele cosmetice (care conțin și apă) dedicate îngrijirii și igienei pielii. Modul de utilizare în cosmetică presupune utilizarea ei doar ca ingredient inclus în preparate cosmetice, într-un dozaj indicativ de 0,1 - 2% în emulsii, loțiuni, geluri, măști, deodorante, aftershave, produse de igienă [13, 14, 15, 16].

Uleiul de lavandă este un ulei esențial ce poate fi administrat prin aplicare pe piele, cu multiple beneficii pentru sănătate și frumusețe. Pe lângă aroma inconfundabilă prezentă în nenumărate produse cosmetice, lavanda își face simțită prezența în multiple moduri și ajută organismul să depășească problemele pielii și ale organismului, în general. La nivelul pielii,



ea are capacitatea de a diminua acneea, de a calma pielea iritată și de a reduce ridurile. Uleiul de lavandă are efect bactericid, astfel putând preveni și vindeca episoadele acneice. Lavanda deblochează porii și reduce inflamația atunci când e aplicată pe piele în mod corespunzător.

Deoarece lavanda are proprietăți antifungice și reduce inflamația, aceasta poate ajuta la calmarea iritațiilor. Uleiul de lavandă poate fi utilizat și pentru tratarea psoriazisului. Este bogat în antioxidanți care acționează ca un scut împotriva radicalilor liberi. [13, 17, 18].

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- Formulele active cu aplicare topică cu acțiune cicatrizantă și antiacneică utilizate pentru îmbunătățirea calității pielii în afecțiuni cutanate, conform invenției, reprezintă formule special gândite și elaborate pentru a îmbina beneficiile rezultate în urma asocierii complexe dintre un antibiotic (neomicina), un anestezic local (anestezina), un antiinflamator steroidian (hidrocortizon), un anticoagulant (heparina) și substanțe cicatrizante care grăbesc vindecarea rănilor (insulina, acid hialuronic, alantoina, ulei de lavandă), toate incorporate într-o baza de unguent liposolubilă, cu proprietăți emulsive, obținută din lanolină și vaselină.
- Formulele active cu aplicare topică cu acțiune cicatrizantă și antiacneică utilizate pentru îmbunătățirea calității pielii în afecțiuni cutanate, conform invenției, se prezintă ca forme farmaceutice semisolide de tipul unguentelor care datorită consistenței grase formează un strat protector subțire pe suprafața pielii, cedând lent substanțele active conținute și asigurând efectul farmacologic un timp mai îndelungat.
- Formulele active cu aplicare topică cu acțiune cicatrizantă și antiacneică utilizate pentru îmbunătățirea calității pielii în afecțiuni cutanate, conform invenției, prezintă stabilitate în timp ceea ce înseamnă că nu râncezesc și nu sunt sensibile față de agenții atmosferici, acest fapt datorându-se bazei de unguent hidrofobe folosite.
- Formulele active cu aplicare topică cu acțiune cicatrizantă și antiacneică utilizate pentru îmbunătățirea calității pielii în afecțiuni cutanate, conform invenției, conțin ingrediente active din punct de vedere farmacologic care sunt compatibile cu baza de unguent în care sunt încorporate.
- Formulele active cu aplicare topică cu acțiune cicatrizantă și antiacneică utilizate pentru îmbunătățirea calității pielii în afecțiuni cutanate, conform invenției, îmbunătățesc calitatea pielii, fiind ușor tolerate, permitând acțiunea substanțelor active la nivel local, cu creșterea elasticității pielii și ulterior resorbția țesutului afectat. Datorită efectului bactericid determinat de antibiotic (neomicina), cicatrizant (alantoina, insulina, acid

hialuronic, ulei de lavanda), calmant local (anestezina, hidrocortizon), antiinflamator local (hidrocortizon), antiacneic (vitamina A, ulei de lavanda), antiîmbătrânire (alantoina, vitamina A, anestezina) aceste formule pot fi considerate formule multi-efect care înlătură imperfecțiunile vizibile, aspectul tenului tern și neuniform, semnele de îmbătrânire sau post-acnee, rafinează porii, concomitent cu acțiunea de calmare, hrănire și reparare sau cicatrizare a pielii afectate. Formulele sunt potrivite pentru toate tipurile de ten, cu precădere pentru tenul matur, tern, obosit, ten mixt/gras cu tendință acneică.

- Formulele, conform invenției, sunt realizate din ingrediente active și auxiliare accesibile, care urmează un procedeu de obținere ușor de realizat, cu faze reduse de lucru și total nepoluant, se pot obține și pe cale industrială cu randament ridicat, administrarea este ușoară și nu necesită personal calificat.

Exemplu de realizare a invenției

Ingredientele active și cele auxiliare care au stat la baza obținerii formulelor active cu aplicare topică cu acțiune cicatrizantă și antiacneică utilizate pentru îmbunătățirea calității pielii în afecțiuni cutanate, conform invenției, au fost cântărite conform rețetelor de fabricație. Se dau în continuare exemple de realizarea invenției:

Formula activă cicatrizantă, cu aplicare topică: Pentru realizarea a 50 ml compoziție, se asociază ingredientele active și auxiliare conform tabel 1.

Tabel 1. Date de obținere a Formulei active cicatrizante, cu aplicare topică

Nr. Crt.	Ingredient activ	Compoziție /50 ml formulă g sau ml
1	Neomicină	2 g
2	Anestezină	2 g
3	Hidrocortizon	0.1 g
4	Vitamina A (5000 UI)	0.0015 g
5	Insulină (50UI)	0.00175 g
6	Heparină (5000 UI)	1 ml
7	Alantoină	0.002 g
Ingredient auxiliar		
8	Vaselină	q. s. ad. (până la) 50 ml
9	Lanolină	

Fazele de lucru pentru realizarea Formulei active cicatrizante, cu aplicare topică, conform invenției, au în vedere respectarea solubilității substanțelor active lipofile în baza de unguent utilizată precum și capacitatea de emulsionare a substanțelor active hidrofile. Ingredientele se cântăresc la balanța analitică conform rețetei de fabricație din tabelul 1. Astfel **prima fază** pentru realizarea formulei constă în pregătirea bazei de unguent. Substanțele auxiliare folosite

ca bază sunt reprezentate de vaselină și lanolină și sunt utilizate în cantități egale, fiind cântărite într-un recipient curat. Baza de unguent cântărită, fiind de consistență semisolidă, se supune fuziunii pe baia de apă aflată sub încălzire. După topirea amestecului de excipienți grași se oprește încălzirea, iar baza se filtrează pentru eliminarea eventualelor impurități, iar pentru filtrare se utilizează țesătură din bumbac. **Faza a doua** de lucru presupune încorporarea substanțelor active în baza de unguent. Pentru a fi încorporate, substanțele active hidrofile neomicina și alantoina, trebuie să se prezinte sub formă de soluție apoasă. Prepararea fazei apoase presupune dizolvarea acestora într-o cantitate suficientă de apă distilată care să asigure completa dizolvare. **Faza a treia** de lucru presupune încorporarea în amestecul de excipienți topit a celorlalte ingrediente active respectiv anestezina, hidrocortizonul, vitamina A, insulina și heparina, prin adaugare treptată, sub amestecare continuă și încălzite la 40-50°C. **Faza a patra** presupune prepararea efectivă a Formulei active cicatrizante, cu aplicare topică prin adaugarea fazei apoase rezultată în faza a doua peste amestecul de excipienți și substanțe active rezultat în faza a treia. Faza apoasă se adaugă treptat prin emulsionare până la încorporarea efectivă în amestec și până când temperatura acestuia scade sub 40°C. Amestecul rezultat se ambalează în cutii de 50 ml și se etichetează corespunzător, prin indicarea ingredientelor formulei, modul de utilizare, termenul de valabilitate.

Formula activă antiacneică, cu aplicare topică: Pentru realizarea a 50 ml compoziție, se asociază ingredientele active și auxiliare conform tabel 2.

Tabel 2. Date de obținere a Formulei active antiacneice, cu aplicare topică

Nr. Crt.	Ingredient activ	Compoziție /50 ml formulă
1	Neomicina	2 g
2	Anestezina	2 g
3	Hidrocortizon	0.1 g
4	Vitamina A (5000 UI)	0.0015 g
5	Insulina (50UI)	0.00175 g
6	Heparina (5000 UI)	1 ml
7	Alantoina	0.002 g
8	Acid hialuronic (3%)	2 ml
9	Ulei de lavanda	5 picături
Ingredient auxiliar		
10	Vaselina	q. s. ad. (până la) 50 ml
11	Lanolina	

Realizarea formulei active antiacneice, cu aplicare topică presupune parcurgerea următoarelor faze de lucru. Ingredientele se cântăresc la balanța analitică conform rețetei de fabricație din

tabelul 2. Astfel **prima faza** pentru realizarea formulei constă în pregătirea bazei de unguent. Substanțele auxiliare folosite ca bază sunt reprezentate de vaselină și lanolină și sunt utilizate în cantități egale, fiind cântărite într-un recipient curat. Baza de unguent cântărită, fiind de consistență semisolidă, se supune fuziunii pe baia de apă aflată sub încălzire. După topirea amestecului de excipienți grași, se oprește încălzirea, iar baza se filtrează pentru eliminarea eventualelor impurități, iar pentru filtrare se utilizează țesătură din bumbac. **Faza a doua** de lucru presupune încorporarea substanțelor active în baza de unguent. Pentru a fi încorporate, substanțele active hidrofile neomicina și alantoina, trebuie să se prezinte sub formă de soluție apoasă. Prepararea fazei apoase presupune dizolvarea acestora într-o cantitate suficientă de apă distilată care să asigure completă dizolvare. **Faza a treia** de lucru presupune încorporarea în amestecul de excipienți topit a celorlalte ingrediente active respectiv anestezina, hidrocortizonul, vitamina A, insulina, heparina, acidul hialuronic și uleiul de lavandă prin adăugare treptată, sub amestecare continuă și încălzite la 40-50°C. **Faza a patra** presupune prepararea efectivă a Formulei active antiacneice, cu aplicare topică prin adăugarea fazei apoase rezultată în faza a doua peste amestecul de excipienți și substanțe active rezultat în faza a treia. Faza apoasă se adăugă treptat prin emulsionare până la încorporarea efectivă în amestec și până când temperatura acestuia scade sub 40°C. Amestecul rezultat se ambalează în cutii de 50 ml și se etichetează corespunzător, prin indicarea componentelor formulei, modul de utilizare, termenul de valabilitate.

Cele două formule rezultate îndeplinesc condițiile de calitate și control ale unguentelor, așa cum specifică Farmacopeea română, ed. a X-a (FR X) [19]. Formulele rezultate sunt unguente cu aspect omogen, culoare gălbuie și miros caracteristic componentelor. Omogenitatea s-a urmărit prin examinarea unui strat subțire de unguent din fiecare formulă, care întins pe o lamă de sticlă, nu a prezentat aglomerări de particule sau particule vizibile cu ajutorul unei lupe (4,5x) [20]. pH-ul unguentelor trebuie să se încadreze între limitele 4,5 – 8,5. În cazul celor două formule, determinarea pH-ului s-a efectuat potențiomtric și s-au obținut valori care s-au încadrat în limitele impuse de FR. X, respectiv 6,0 pentru Formula cicatrizantă și 5,5 pentru Formula antiacneică. Caracterile reologice conferă unguentelor capacitatea de modificare a formei sub influența acțiunilor mecanice sau termice și menținerea formei în timpul conservării. Aceste proprietăți se datorează caracterului structural al unguentelor bazat pe existența unui schelet lax solid macromolecular legat prin valente secundare labile, care dă posibilitatea de deformare sau de reținere a fazei lichide. Formulele active, descrise în invenție, au fost studiate utilizând teste reologice de rotație și



oscilație. S-au determinat parametrii reologici care controlează procesarea, stabilitatea depozitării și aplicarea acestor produse. S-a găsit o bună corelație între parametrii reologici și percepția senzorială conferită formulelor cosmetice. Astfel, s-a constatat că proprietățile reologice, strâns corelate cu percepția senzorială și calitatea produsului final, depind în principal de calitatea și compoziția produsului cosmetic. S-a efectuat studiul de stabilitate pentru cele două formule prin determinarea caracteristicilor organoleptice și fizico-chimice la 3 luni, 6 luni, 9 luni și 12 luni, și s-a constatat că cele două formule se prezintă în perfectă stare, nu s-au separat, au aspect omogen, pH-ul se încadrează în intervalul de referință, fapt pentru care perioada de valabilitate a celor două formule este de 12 luni.

Formula activă cicatrizantă, cu aplicare topică se aplică local, în strat subțire, de 2-3 ori pe zi. Durata tratamentului este de 10 zile. Este indicată pentru cicatrizarea oricarui tip de rană, cu precadere în tratamentul hemoroizilor și ulcerelor varicoase.

Formula activa antiacneică, cu aplicare topică se aplică local, o dată sau de două ori pe zi (dimineața și seara) și este indicată protecția solară pe parcursul utilizării acesteia. Formula este potrivită pentru toate tipurile de ten, cu precadere pentru tenul matur, tern, obosit, ten mixt/gras cu tendință acneică. A nu se aplica pe pleoape. În caz de piele sensibilă, aplicarea se face treptat în rutina de îngrijire. Durata tratamentului este de 10 zile.

Aceste formule sunt unice din punct de vedere farmacologic datorită combinației de ingrediente active care garantează efectul urmărit.

BIBLIOGRAFIE

1. Cristea Aurelia - Farmacologie generală, Editura Didactica si Pedagogica, Bucuresti, 2004.
2. Cristea Aurelia – Tratat de farmacologie, pag. 226, 741, 599, 1013, Editura Medicala, Bucuresti, , 2005
3. Garantziotis S, Savani RC. Hyaluronan biology: A complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biology*. 2019.
4. Chen LH, Xue JF, Zheng ZY, Shuhaidi M, Thu HE, Hussain Z. Hyaluronic acid, an efficient biomacromolecule for treatment of inflammatory skin and joint diseases: A review of recent developments and critical appraisal of preclinical and clinical investigations. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018.
5. Shin WJ, Noh HJ, Noh YW, Kim S, Um SH, Lim YT. Hyaluronic acid-supported combination of water insoluble immunostimulatory compounds for anti-cancer immunotherapy. *Carbohydr Polym*. 2017;
6. Dosio F, Arpicco S, Stella B, Fattal E. Hyaluronic acid for anticancer drug and nucleic acid delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016.
7. Luo Y, Cheng YW, Yu CY, Liu RM, Zhao YJ, Chen DX, et al. Effects of hyaluronic acid on differentiation of human amniotic epithelial cells and cell-replacement therapy in type 1 diabetic mice. *Exp Cell Res*. 2019;
8. Zhao W, Li Y, Zhang X, Zhang R, Hu Y, Boyer C, et al. Photo-responsive supramolecular hyaluronic acid hydrogels for accelerated wound healing. *J Control Release*. 2020;
9. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018.
10. Zhu J, Tang X, Jia Y, Ho CT, Huang Q. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery – A review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020.
11. Gallo N, Nasser H, Salvatore L, Natali ML, Campa L, Mahmoud M, et al. Hyaluronic acid for advanced therapies: Promises and challenges. *European Polymer Journal*. 2019.
12. Anca Dragomirescu, Dermatocosmetologie cu profil farmaceutic, Editura BrumaR, Timisoara, 2020
13. PDR for Herbal Medicines; Medical Economics Co., Montvale, NJ. p. 212, 2000
14. Selamoglu, Z., Duguna, C., Akgulb, H. & Gulhanc, M. F. In-vitro antioxidant activities of the ethanolic extracts of some containedallantoin plants. *Iran J. Pharm. Res*. 16, 92–98 , 2017.



15. Fedosov, P. A. et al. Preclinical study of the efficacy and safety of wound healing gel containing chitosan, taurine and allantoin. *Res. Result Pharmacol. Clin. Pharmacol.* 3(2), 14–28, 2017.
16. Manca, M.L.; Matricardi, P.; Cencetti, C.; Peris, J.E.; Melis, V.; Carbone, C.; Escribano, E.; Zaru, M.; Fadda, A.M.; Manconi, M. Combination of argan oil and phospholipids for the development of an effective liposome-like formulation able to improve skin hydration and allantoin dermal delivery. *Int. J. Pharm.*, 505, 204–211, 2016.
17. S. Varona, S. Rodríguez Rojo, A. Martín et al., “Antimicrobial activity of lavender essential oil formulations against three pathogenic food-borne bacteria,” *Industrial Crops and Products*, vol. 42, no. 1, pp. 243–250, 2013.
18. M. Zuzarte, L. Vale-Silva, M. J. Gonçalves et al., “Antifungal activity of phenolic-rich *Lavandula multifida* L. Essential oil,” *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol. 31, no. 7, pp. 1359–1366, 2012.
19. *** Farmacopeea romana editia a X-a, Unguenta, Editura Medicala, Bucuresti, 2000
20. Adriana Popovici, IoanBan – Tehnologie farmaceutica, Editura, Tipomur, Targu-Mures, pag, 242-282, 2004

REVENDICĂRI

1. Invenția se referă la două formule active cu aplicare topică obținute din combinația armonioasă și în proporții bine definite dintre ingrediente active din punct de vedere farmacologic care determină îmbunătățirea calității pielii ce poate fi afectată de diverse afecțiuni, factori de mediu, agenți iritanți etc.. **Formula activă cicatrizantă, cu aplicare topică**, conform invenției, se prezintă sub formă farmaceutică de unguent și este constituită din 2 g neomicină, 2 g anestezină, 0,1 g hidrocortizon, 0,0015 g vitamina A (5000 UI), 0,00175 g insulină, 1 ml heparină (5000 UI), 0,002g alantoină încorporate într-o bază de unguent de vaselină și lanolină până la 50 ml.

Formula activă antiacneică, cu aplicare topică, conform invenției, se prezintă sub formă farmaceutică de unguent și este constituită din 2 g neomicină, 2 g anestezină, 0,1 g hidrocortizon, 0,0015 g vitamina A (5000 UI), 0,00175 g insulină, 1 ml heparină (5000 UI), 0,002g alantoină, 2 ml acid hialuronic și 5 picături ulei de lavandă încorporate într-o bază de unguent de vaselină și lanolină până la 50 ml.

2. Formulele active cu aplicare topică, conform invenției, îmbunătățesc calitatea pielii, fiind ușor tolerate, permițând acțiunea substanțelor active la nivel local, cu creșterea elasticității pielii și ulterior resorbția țesutului afectat. Datorită efectului bactericid determinat de antibiotic (neomicina), cicatrizant (alantoina, acid hialuronic, insulina), calmant local (anestezina, hidrocortizon), antiinflamator local (hidrocortizon), antiacneic (vitamina A, ulei de lavanda), antiîmbătrânire (alantoina, anestezina, vitamina A, ulei de lavandă) aceste formule pot fi considerate formule multi-efect care înlătură imperfecțiunile vizibile, aspectul tenului tern și neuniform, semnele de îmbătrânire sau post-acnee, rafinează porii, concomitent cu acțiunea de calmare, hrănire și reparare sau cicatrizare a pielii afectate. Formulele sunt potrivite pentru toate tipurile de ten, cu precadere pentru tenul matur, tern, obosit, ten mixt/gras cu tendință acneică.

