



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2023 00198

(22) Data de depozit: 24/04/2023

(41) Data publicării cererii:  
29/09/2023 BOPI nr. 9/2023

(71) Solicitant:  
• MATRAN IRINA MIHAELA, NR.188,  
SAT TOPÂRCEA, OCNA SIBIULUI, SB, RO;  
• DUMITRAȘCU DAN LUCIAN,  
STR. HOREA, NR.11, CLUJ-NAPOCA, CJ,  
RO

(72) Inventatori:  
• MATRAN IRINA MIHAELA, NR.188,  
SAT TOPÂRCEA, OCNA SIBIULUI, SB, RO;  
• DUMITRAȘCU DAN LUCIAN,  
STR. HOREA, NR.11, CLUJ-NAPOCA, CJ,  
RO

(54) CICATRIZANT NATURAL PENTRU TRATAMENTUL  
FISURILOR ANALE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un cicatrizant natural pentru tratamentul fisurilor anale, folosit în medicină și farmacie. Cicatrizantul conform invenției este un amestec din următoarele componente exprimate în procente masice: 0,1...25% ulei de *Persea Americana* presat la rece, 0,1...20% ulei de *Helianthus annuus* presat la rece, 0,1...11% ulei de *Ricinus communis*, 0,1...2% extract uleios de *Hypericum perforatum*, 0,1...5% ulei esențial de *Thymus vulgaris*, 0,1...5% ulei esențial de *Anethum*

*graveolens*, 0,1...5% ulei de *Salvia officinalis*, 0,1...3% ulei de *Mentha piperita*, 0,1...5% ulei de *Calendula officinalis*, 0,1...5% ulei de *Matricaria recutita*, 0,1...2% tinctură de *Aesculus hippocastanum*, 0,1...11% unt de cacao, 0,1...3% extras alcoolic de *Capsella bursapastoris* și 0,1...12% ceară de albine.

Revendicări: 1



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2023, 00198
24-04-2023
Data de depozit .....

27

CĂTRE OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI  
BIROUL DE EXAMINARE CERERI DE INVENȚIE

### DESCRIEREA INVENȚIEI

#### Cicatrizant natural pentru tratamentul fisurilor anale

Invenția se referă la un cicatrizant natural pentru tratamentul fisurilor anale, folosit în medicină și farmacie. Se cunosc compoziții pentru produse alternative pentru tratamentul fisurilor anale și care sunt comercializate pe piața națională/internațională. Marea majoritate a produselor recomandate pentru tratamentul fisurilor anale și care sunt comercializate pe piața națională, nu sunt brevetate și eficacitatea acestora nu a fost verificată clinic. Suplimentar formulelor brevetate, există și articole științifice.

Produsele fitoterapeutice fabricate în România, sau fabricate în alte țări și comercializate în țara noastră, sunt:

- *Unguent pentru Fisuri Anale* [1]: Compoziție cu bază cu antiinflamator și antibiotic, anestezină, vitamine (A,E), lanolină, vaselină. Mod de administrare: unguentul se aplică pe fisură de circa 3 ori pe zi, după ce ce au fost aplicate măsuri de igienă locală înainte. Este indicată îndepărtarea excesului de unguent după

Stelaru

aplicare pentru ca aceasta să acționeze exclusiv pe rană. A se aplica obligatoriu după fiecare scaun. Tratamentul poate fi asociat cu băi de șezut cu ceai de gălbenele, tătăneasă, mărul lupului. De asemenea, unguentul poate fi folosit împreună cu Supozitoarele pentru Hemoroizi (Fisuri Anale). A se păstra la loc răcoros, la temperaturi de maxim 25°C. Sarcina și alăptarea: Pentru a folosi preparatul în această perioadă, adresați-vă medicului specialist. Cum acționează: preparatul conține substanțe antiinflamatoare și anestezice fiind indicat în tratamentul fisurilor anale; elimină durerea, mâncărimea și starea de discomfort; ingredientele active au fost combinate pentru a oferi multiple beneficii, încă de la prima aplicare; combate inflamația, alină durerea, reface țesuturile și stimulează circulația locală. Nu există mențiuni referitoare la verificarea eficacității în cadrul unui studiu clinic. Nu există mențiuni privind brevetarea produsului.

- *HEMOTREAT H UNGUENT 25ML* [2]: Compoziție - White Petrolatum, Lanolin, Adeps suillus, Calcium Carbonate, Camphor, Eucalyptus Oil, Ethanol, Phenoxyethanol, Methylparaben, Ethylparaben, BHA (Petrolat alb, lanolină, grăsime animală, carbonat de calciu, camfor, ulei de eucalipt, etanol, fenoxietanol, metilparaben, etilparaben, BHA (hidroxitoluen butilat). Doze și mod de administrare: Aplicarea unguentului se efectuează după toaletarea prealabilă, prin spălare cu apă calduță, urmată de uscarea zonei ano-rectale, prin tamponare cu o hârtie igienică foarte fină. Unguentul se aplică în strat de aproximativ 2 mm



grosime. Hemotreat H se aplică de 2-3 ori pe zi, prin întindere pe zona afectată, de obicei pe exteriorul anusului și în interior dacă este cazul, timp de 5-7 zile. Durata utilizării depinde de evoluția simptomelor și de vechimea afecțiunii. Pentru prevenirea ulterioară, se poate aplica o dată/ de două ori pe săptămână. Studiile clinice au arătat lipsa efectelor secundare sau a efectelor adverse. Unguentul acționează pozitiv asupra țesuturilor și a vaselor sanguine. Proprietăți: Lubrifiant, ceea ce favorizează micșorarea și eliminarea hemoroizilor; Reduce durerea și inflamația locală până la dispariția totală a acestora; Ameliorează senzația de durere și mâncărime; Restabilește și menține funcția normală a mucoasei anale; Vaselina, lanolina și grăsimea animală, protejează pielea, formând o barieră la suprafața acesteia, ajutând în acest mod, la prevenirea iritațiilor locale și la împiedicarea deshidratării. De asemenea, mediul umed asigurat de cele trei ingrediente, favorizează vindecarea eventualelor fisuri anale asociate cu hemoroizii, precum și repararea țesuturilor. Indicații: Având o bună toleranță la nivelul mucoasei rectale și la nivelul pielii, produsul este indicat în îngrijirea zonei ano-rectale, în ameliorarea, tratarea și prevenția: hemoroizilor de orice tip, în orice stadiu (interni, externi, sângerânzi), sângerărilor la nivelul zonei ano-rectale, protejând mucoasa sensibilă din zonele afectate, fisurilor anale. Nu există mențiuni privind brevetarea produsului.

- *Hemosan crema, 40 g, Aliphia Exhelios* [3]: Acțiune: Hemosan cremă are acțiune antiinflamatoare, cicatrizantă, analgezică, anestezică și emolientă; combinația principiilor biologice active, combate inflamația, alină durerea, reface țesuturile și stimulează circulația locală în criza hemoroidală; castanul prin acțiunea venotonică, antiedematoasă și astringentă are un efect benefic de retracție a formațiunilor hemoroidale, efect potențat de extractul de spânz; gălbenelele și mușetelul au rol dezinfectant și de accelerare a cicatrizării, mai ales în cazul fisurilor anale; crețișoara are un efect anestezic natural care potențează acțiunea analgezică a spânzului; utilizarea zilnică restabilește și menține funcția normală a mucoasei anale. Indicații: hemoroizi, fisuri anale, reducerea și prevenirea crizei hemoroidale, proctite, eczeme, prurit anal, menținerea și restabilirea funcției normale a mucoasei anale, utilizat zilnic după igiena locală asigură sănătatea mucoasei prin combaterea inflamației, refacerea țesuturilor și stimularea circulației. Crema Hemosan se poate utiliza zilnic pentru a restabili și menține funcția normală a mucoasei anale. Administrare unguentului Hemosan: se aplică local de 2/ 3 ori pe zi (de preferință după igiena locală). Compoziție: ingrediente din extracte 100% naturale din: extract de galbenele (*Calendula officinalis*); extract de mușetel (*Matricaria chamomilla*); extract de castan (*Aesculus hippocastanum*); extract de crețișoară (*Alchemilla vulgaris*); extract de spânz (*Helleborus purpurascens*); extract de luminița noptii (*Oenothera biennis*). Mod de prezentare: Tub de 35 g în

cutie individuală, însoțit de prospect. Producător: Exhelios – Aliphia. Nu există informații referitoare la studii clinice. Nu există mențiune referitoare la brevetarea formulei.

- *Unguent Hemorodalus (Tataneasa Si Galbenele) (Hemoroizi. Fisuri Anale)*  
x 50 ml [4]: Acțiuni: cicatrizant, antiinflamator, antihemoroidal. Ingrediente: tătăneasa (*Symphytum officinale*), galbenele (*Calendula officinalis*), ulei de floarea-soarelui, ceară de albine, rășină de brad, ulei esențial de lavandă, vitamina E. Utilizare: Se realizează aplicații locale de 2-3 ori pe zi, la nivelul zonelor afectate. Pentru rezultate superioare, se recomandă folosirea în asociere cu ceaiul Hemorodalus (pentru hemoroizi și fisuri anale). Prezentare: 50 ml. Precauții: Se recomandă testarea prealabilă a sensibilității pe o porțiune mică de piele. Produs 100% natural, obținut prin prelucrare manuală. Nu conține parabeni sau alte substanțe cu potențial nociv. Nu există informații referitoare la studii clinice. Nu există mențiune referitoare la brevetarea formulei.

Conform bazei de date privind proprietatea intelectuală mondială – World Intellectual Property Organization (WIPO) [5], produsele alternative pentru tratamentul fisurilor anale, brevetate sunt:

- RO133942 - SUPOZITOR CU ACȚIUNE DE VINDECARE ÎMPOTRIVA FISURILOR ANALE. Invenția se referă la un supozitor cu dimensiuni mici, având acțiune cicatrizantă, antiinflamatoare și anestezică, destinat persoanelor cu fisuri

anale. Supozitorul conform invenției este constituit din substanțe active: nitroglicerină, anestezină, balsam de Peru, ulei de ricin și extract de calendula, produsul având o culoare brun închis, miros caracteristic balsamului de Peru, și o greutate de 1 g.

- RU02225213 - SUPPOSITORY "APIPROST" ELICITING WOUND-HEALING EFFECT: invenția se referă la metoda de realizare a supozitoarelor „Aprost” recomandată pentru terapia complexă în procesele inflamatorii din rect-intestin, prostatita, hemoroizi, pentru tratamentul fisurilor anale. Supozitorul propus conține omogenat sau liofilizat, miere naturală, propolis, tinctură de gălbenele, ceară de albine, lanolină anhidră, grăsime solidă sau witepsol (esteri de glicerol ai acizilor grași saturați vegetali) sau unt de cacao. Invenția asigură eliberarea completă a substanțelor active, arată efectul curativ exprimat și riscul minim de apariție a efectelor adverse. EFECT: eficacitate sporită și proprietăți medicinale valoroase ale supozitoarelor.

- Articol științific: Rahmani N, Hhademloo M, Vosoughi K et al. Effects of Aloe vera cream on chronic anal fissure pain, wound healing and hemorrhaging upon defecation: a prospective double blind clinical trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(7):1078-1084 [6]. A fost dezvoltată și evaluată clinic dublu orb randomizată, o cremă cu conținut de pudră de *Aloe vera*, 0,5%, pentru tratamentul fisurilor anale.

Soluțiile prezentate în stadiul tehnicii prezintă următoarele dezavantaje:

- Anumite soluții conțin substanțe de sinteză (vitaminele A și E, fenoxietanol, metilparaben, etilparaben, hidroxitoluen butilat (butil hidroxianisol (BHA)/ E320 – conservant), nitroglicerină, anestezină);
- Există soluții tehnice care au ingrediente care sunt recunoscute și pentru posibilele reacții adverse dermatologice, ca de exemplu tinctura de propolis și *Aloe vera*.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în stabilirea componentelor naturale și a rapoartelor de asociere în cadrul unui cicatrizant natural cu aplicare topică, pentru tratamentul fisurilor anale.

Cicatrizantul natural pentru tratamentul fisurilor anale elimină dezavantajele menționate prin aceea că este constituit din 17% ulei de *Persea Americana* presat la rece, 18% ulei de *Helianthus annuus* presat la rece, 10% ulei de *Ricinus communis*, 2% extract uleios de *Hypericum perforatum*, 1% ulei esențial de *Thymus vulgaris*, 1% ulei esențial de *Anethum graveolens*, 3% ulei de *Salvia officinalis*, 2% ulei de *Mentha piperita*, 3% ulei de *Calendula officinalis*, 3% ulei de *Matricaria recutita*, 1% tinctură de *Aesculus hippocastanum*, 10% unt de cacao, 16% miere, 1% extras alcoolic de *Capsella bursa-pastoris*, 12% ceară de albine.

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:



- Reducerea disconfortului care apare la nivelul pielii și combaterea riscului de sângerare;

- Reducerea disconfortului care apare la nivelul venelor hemoroidale și mucoasei anale, acțiune tonifiantă a circulației venoase (venotonică) și capilaro-protectiv;

- Antiinflamator pentru intestinul gros și hemoroizi interni, astringent, antioxidant și antiedematos;

- Tratarea (cicatrizarea) rănilor, ulcerațiilor, stimularea circulației periferice, cu acțiune sedativă și de reconfortare.

- Emolient și relaxant muscular;

- Revitalizarea pielii, stimulator al creșterii permeabilității membranelor (datorită sterolilor);

- Carminativ, antispastic, astringent, antiseptic, antibacterian, fungistatic, antipruginos, antioxidant și regenerativ (regenerează epiteliiile, endoteliile și țesutul conjunctiv);

- Poate fi condiționat atât în ambalaje din sticlă, floacoane din plastic avizate sanitar, sau ca supozitoare;

- Este natural 100% și nu conține nicio substanță de sinteză.

- Cicatrizantul natural pentru tratamentul fisurilor anale este un unguent hidrofob. Calea de administrare este extern, pe cale transmucozală – rectală.

Se dă în continuare descrierea detaliată cu exemplu de realizare a cicatrizantului natural pentru tratamentul fisurilor anale:

Înainte de aprovizionarea materiilor prime, producătorii și/ sau distribuitorii acestora au fost evaluați, criteriile de evaluare fiind următoarele:

1. Certificare SR EN ISO 9001:2008 și/ sau sistem integrat: calitate – mediu – siguranță alimentară;
2. Produsele să fie notificate la IBA (Institutul de Bioresurse Alimentare și/ sau Ministerul sănătății);
3. Calitatea fizico - chimică a materiilor prime;
4. Raportul ambalare/ preț.

Ulterior proceselor de evaluare a furnizorilor și aprovizionarea cu materiile prime, acestea au fost verificate calitativ, având ca referințe, următoarele surse bibliografice:

- Farmacopeea Română, Ediția a VII-a, Editura Medicală, București, 1956;
- Farmacopeea Română, Ediția a X-a, Editura Medicală, București, 2005;
- Specificațiile tehnice/ de produs de la producători/ distribuitori.

Astfel, au fost determinate pH-ul, brix – ul și indicele de refracție.

Determinarea indicelui de refracție s-a realizat cu scopul de a determina viteza cu care lumina se propagă în materiile prime, știind că aceasta are influență asupra calității acestora și implicit asupra produsului finit.

Analiza calitativă a materiilor prime care intră în compoziția noului cicatrizant pentru fisuri anale, s-a realizat cu următoarele echipamente de măsurare și monitorizare (EMM - uri):

a) Determinarea Brix – ului: Refractometru digital;

b) Determinarea pH-ului: pH-metru Adwa.

Ambele EMM – uri prezintă funcția de compensare automată a temperaturii, ceea ce conduce la realizarea analizelor la temperatura de referință, 20°.

Valorile indicelui de refracție au fost obținute din tabelul de echivalență "Concentrația soluțiilor de zahăr în funcție de densitatea relativă și de indicele de refracție la 20°C, prezentat în "Farmacopeea Română", Ediția a X-a.

Depozitarea materiilor prime și ambalajelor, s-a realizat spații diferite, în condiții corespunzătoare de depozitare – spații curate, igienizate și dezinfectate, ferite de acțiunea directă a razelor soarelui și de surse de îngheț, temperatura cuprinsă între 15 și 25°C și umiditatea maximă a aerului 75%.

Pregătirea și dozarea materiilor prime s-a realizat conform Rețetei, cu respectarea condițiilor de securitate – igiena spațiilor, echipamentelor, personalului.

Rețeta/ formula noului cicatrizant pentru tratamentul fisurilor anale este următoarea: 17% ulei de *Persea Americana* presat la rece, 18% ulei de *Helianthus annuus* presat la rece, 10% ulei de *Ricinus communis*, 2% extract uleios de *Hypericum perforatum*, 1% ulei esențial de *Thymus vulgaris*, 1% ulei esențial de

*Anethum graveolens*, 3% ulei de *Salvia officinalis*, 2% ulei de *Mentha piperita*, 3% ulei de *Calendula officinalis*, 3% ulei de *Matricaria recutita*, 1% tinctură de *Aesculus hippocastanum*, 10% unt de cacao, 16% miere, 1% extras alcoolic de *Capsella bursa-pastoris*, 12% ceară de albine.

Toate uleiurile (*Persea Americana*, *Helianthus annuus*, *Ricinus communis*, *Hypericum perforatum*, *Thymus vulgaris*, *Anethum graveolens*, *Salvia officinalis*, *Mentha piperita*, *Calendula officinalis*, *Matricaria recutita*) se dozează conform rețetei într-un recipient, după care acestea se omogenizează și se acoperă recipientul. În alt recipient, se dozează tincura de *Aesculus hippocastanum* și extractul alcoolic de *Capsella bursa-pastoris*, după care recipientul se acoperă. În alt recipient, se dozează tincura de *Aesculus hippocastanum* și extractul alcoolic de *Capsella bursa-pastoris*, după care acestesă se omogenizează și recipientul de acoperă.

Untul de cacao se topește la maxim temperatura de maxim 38°C. Peste untul topit se adaugă ceara de albine topită și se omogenizează continuu, până la formarea unui amestec omogen. Peste acest amestec se adaugă amestecul de uleiuri prezentant anterior, și se omogenizează complet. După omogenizarea completă se adaugă amestecul alcoolic (tincura de *Aesculus hippocastanum* și extractul alcoolic de *Capsella bursa-pastoris*), după care se continuă omogenizarea până la formarea unui amestec omogen. Amestecul final se toarnă (dozează) în ambalaje curate,

avizate sanitar. Trebuie evitată solidificarea untului de cacao și a cerei de albine pe pereții recipientului/ cuvei utilajului de omogenizare. Această condiție poate fi realizată prin folosirea unui recipient cu manta (pereți dubli) și braț de omogenizare. Ambalajele cu produs se depozitează la refrigerare, până când întreaga cantitate de cicatrizant este solidificată. Răcirea ambalajelor cu produs trebuie realizată rapid. Ambalajele cu cicatrizantul natural pentru tratamentul fisurilor anale se păstrează în spații curate și dezinfectate, la temperatură de maxim 25°C și ferite de acțiunea directă a razelor soarelui, sau de alte surse de căldură.

Principala operație tehnologică a procesului de obținere a noului cicatrizant este reprezentată de omogenizare, care prezintă ca particularitate (PCC –punct critic de control) temperatura de omogenizare, având în vedere atât temperaturile diferite de topire a untului de cacao, cât și caracteristicile untului de cacao:

- Schimbările polimorfe la încălzire și topire peste 40°C, ceea ce conduce la scăderea punctului de topire la 12°C și ca urmare la o solidificare lentă, formele polimorfe fiind  $\gamma$  la 18°C,  $\alpha$  la 22°C,  $\beta'$  la 28°C și  $\beta$  la 34,5°C;

- Revenirea la forma stabilă,  $\beta$ , se face în decurs de cca. 4 zile.

Determinarea punctelor critice de control (PCC) s-a realizat aplicând Arborele decizional pentru identificarea acestora.

Controlul tehnic de calitate înainte de ambalare a fost realizat pentru verificarea conformității omogenizării materiilor prime.

Ambalarea produsului finit prezintă de asemenea importanță deosebită, fiind necesară menținerea produsului sub temperatură controlată și omogenizare continuă. De asemenea, prezintă două particularități și anume:

- Igienizarea și uscarea corespunzătoare a ambalajelor și capacelor;
- Managementul sticlei, pentru prevenirea contaminării produsului finit ambalat cu cioburi de sticlă.

Produsul finit, noul cicatrizant pentru fisurile anale, a fost ambalat în ambalaje de sticlă, cu volumul de 47 ml și modul de închidere, capace cu filet Twist Off de 43 mm.

Închiderea ambalajelor cu noul cicatrizant pentru fisuri anale a fost realizată corespunzător, fiind verificată prezența/ absența apei în filet, sau pe suprafața interioară a capacului. Acest aspect este foarte important, în prevenirea oxidării produsului finit.

Etichetele ambalajelor cu noul cicatrizant conțin elemente prevăzute de legislația aplicabilă.

În ceea ce privește analiza produsului finit, au fost realizate următoarele analize:

- > Senzoriale: aspect, culoare, miros;
- > Tipul de emulsie;
- > Capacitatea de întindere;

- > pH-ul;
- > Indicele de refracție;
- > Tixotropia – în vederea verificării calităților de aderare, respectiv activitatea terapeutică;
- > Punctul de curgere – pentru obținerea indicațiilor privind capacitatea de ungere;
- > Determinarea stabilității.

Caracteristici organoleptice:

- Aspect: Omogen și aderă pe piele și mucoasă;
- Culoare: Gălbui, specifică componentelor;
- Miros: Plăcut, specific componentelor.

Aspectul a fost analizat atât în ambalaj, cât și pe lama de microscop și a constat în întinderea în strat subținare a cicatrizantului, pe lamă de microscop și examinarea acestuia cu lupa (4,5x). Rezultatul analizei este reprezentat de conformitatea aspectului, acesta este omogen și nu prezintă picături sau aglomerări de particule.

Analiza culorii noului cicatrizantului dezvoltat s-a realizat prin etalarea în strat subținare circa 3 g de probă pe o sticlă de ceas și s-a determinat culoarea privind un fond alb. Rezultatul este culoarea galben deschis, opalescent și este omogenă.

Mirosul produsului finit, s-a analizat prin întinderea în strat subțire 0,5 – 2,0 gr probă pe o sticlă de ceas, iar de la distanța de 4 – 6 cm s-a analizat mirosul probei, în mai puțin de 15 min. Rezultatul acestei analize este reprezentant de faptul că mirosul noului cicatrizant este echilibrat și specific materiilor prime constituente.

Pentru determinarea tipului de emulsie, a fost utilizată metoda colorării folosind soluția albastru de metilen 0,04%, rezultatul fiind că noul cicatrizant pentru fisuri anale este hidrofob, apa menținându-se sub formă de picături sferice pe suprafața unguentului, iar soluția de albastru de metilen nu traversează hârtia de filtru unsă.

Capacitatea de întindere a fost determinată prin metoda Ojeda - Arbassa. Rezultatul este o curbă crescătoare, specifică topicelor conforme.

pH - ul noului cicatrizant determinat, este 5,06.

Tixotropia este dată de păstrarea consistenței și omogenității noului cicatrizant în timpul depozitării.

Punctul de curgere al cicatrizantului dezvoltat este 37°C.

În condiții de depozitare corespunzătoare - spații igienizate, ferite de acțiunea directă a razelor solare și de surse de îngheț, cu temperatura cuprinsă între 15 -25°C și umiditatea relativă a aerului maxim 75%, noul cicatrizant pentru fisuri anale își păstrează consistența și omogenitatea.



Verificarea eficacității noului cicatrizant natural pentru fisuri anale a fost realizată cu ajutorul studiului clinic dublu orb randomizat prospectiv versus placebo. Acesta s-a desfășurat, în baza Avizului favorabil al Comisiei de Etică. Condițiile privind includerea pacienților în studiul clinic au fost următoarele: pacienții au vârsta mai mare de 18 ani, indiferent de sex, religie și stare socială și au fost diagnosticați cu fisuri anale. Pentru eliminarea subiecților care ar putea compromite calitatea datelor sau interpretarea rezultatelor, au fost incluse următorul criteriu de excludere: sunt susceptibili să, sau declară că vor pleca în altă regiune, sau țară. Înainte de includerea în studiu, pacienții incluși în studiu, au semnat Fișa de informare și Formularul de consimțământ. Noul cicatrizant pentru fisuri anale trebuie folosit numai după efectuarea atentă a toaletei locale, de preferință după defecație. Se recomandă aplicarea de 2 – 3 ori pe zi, timp de 3 săptămâni. Calea de administrare este ungerea zonei afectată de fisurile anale.

#### Analiza statistică

Datele de tip calitativ au fost descrise prin frecvențe și procente. Datele de tip cantitativ au fost prezentate prin medii și deviații standard, sau prin mediane și percentilele 25 și 75. Comparațiile între cele două grupuri de intervenție privind date de tip calitativ s-au făcut cu testul  $\chi^2$ . Comparațiile între cele două grupuri de intervenție privind date de tip cantitativ normal distribuite s-au realizat prin testul t pentru eșantioane independente. Comparațiile în cadrul fiecărui grup privind date

de tip cantitativ normal distribuite, s-au realizat prin testul t pentru eșantioane dependente. S-a realizat o analiză de covarianță utilizând ca variabilă dependentă valoarea finală (pentru constipație, durere, rectoragie), variabilă de grupare, intervenția, și covariata, valoarea inițială, a variabilelor de interes. Pentru analiza de covarianță s-au verificat prezumpțiile de homogenitate a varianțelor folosind testul Levene, prezumpțiile de homogenitate a pantelor dreptelor de regresie și prezumpția de linearitate, utilizând diagrame nor de puncte cu afișarea dreptelor de regresie, respectiv a liniilor cu netezire ponderată local. Prezumpțiile au fost îndeplinite cu excepția prezumpției omogenității pantelor dreptelor de regresie în cazul scorului de rectoragie. Pentru toate testele s-a folosit ca nivel de semnificație 0,05, și s-au folosit valorile bilaterale pentru valoarea lui p. Toate analizele s-au realizat în mediul de statistică și grafică R versiunea 4.1.2.

## **Rezultate**

Grupurile comparate au fost similare în ce privește aspectele demografice precum vârsta, distribuția pe sexe (Tabelul 1).

În ce privește aspectele de interes la momentul inițial : scala de constipație, de durere și de rectoragie, diferențele nu au fost statistic semnificative. Totuși, cea mai mare diferență s-a observată legat de rectoragie, valorile fiind mai mari în medie cu 0,4 în grupul care a primit substanță activă față de grupul care a primit

placebo, respectiv legat de constipație scoruri mai mici cu 0,34 în grupul care a primit substanță activă față de grupul care a primit placebo (Tabelul 1).

S-au observat scăderi statistic semnificative pentru toate aspectele de interes, constipație, durere, rectoragii, atât în grupul care a primit substanța activă cât și în grupul care a primit placebo. De menționat că cele mai mari scăderi s-au observat în grupul care a primit substanța activă.

Comparând scăderile medii între cele două grupuri, toate au fost semnificativ statistic mai mari în grupul care a primit substanța activă. Cele mai importante diferențe fiind în ce privește criteriile principale de interes : durerea care a scăzut în medie cu 1.77 (95% ÎÎ 1.35 - 2.2) mai mult în grupul care a primit substanță activă față de grupul care a primit placebo, respectiv rectoragiile care au scăzut în medie cu 1.77 (95% ÎÎ 1.28 - 2.12) ; constipația scăzând în medie cu 0.76 (95% ÎÎ 0.36 - 1.15). Diferențele dintre cele 2 grupuri sunt confirmate și de analiza de covarianță realizată pentru durere și constipație (Tabelul 2), pentru rectoragie nu s-a putut verifica, întrucât condițiile de aplicare nu erau satisfăcute.

Evaluând criteriile secundare de interes, s-a observat că scorul de satisfacție apreciat atât de pacient cât și de medic a fost semnificativ statistic mai mare la grupul care a primit substanța activă, față de grupul care a primit placebo, cu valori medii mai mari de 1.71, respectiv 1.97.



Tabel nr. 1 Comparație între brațul activ și placebo privind caracteristicile subiecților precum și a simptomatologiei înainte și după administrarea intervenției

Grup:	Activ (n=37)	Placebo (n=26)	Diferența (95% ÎÎ)	P- value
Varsta (ani), median (IQR)	54 (45 - 60)	54 (45.25 - 61.75)		0.785 <sup>#</sup>
Femei, nr (%)	20 (54.05)	17 (65.38)		0.368
Constipație - scala Bristol, initial, mean (DS)	3.16 (0.99)	3.5 (0.95)	0.34 (-0.16 - 0.83)	0.179
Constipație - scala Bristol, final, mean (DS)	2.14 (1.03)	3.23 (0.71)	1.1 (0.63 - 1.56)	< 0.001
Constipație, diferență medie initial-final (95% ÎÎ), valoare p	1.03 (0.75 - 1.3), < 0.001 *	0.27 (0 - 0.54), 0.05 *	0.76 (0.36 - 1.15)	< 0.001
Durere, initial, mean (DS)	3.59 (1.01)	3.65 (0.63)	0.06 (-0.39 - 0.51)	0.792
Durere, final, mean (DS)	1.24 (0.8)	3.08 (0.8)	1.83 (1.43 - 2.24)	< 0.001
Durere, diferență medie initial-final (95% ÎÎ), p	2.35 (2.07 - 2.64), < 0.001 *	0.58 (0.25 - 0.9), < 0.001 *	1.77 (1.35 - 2.2)	< 0.001
Rectoragie, initial, mean (DS)	2.35 (1.06)	1.96 (0.66)	0.39 (-0.04 - 0.82)	0.078
Rectoragie, final, mean (DS)	0.27 (0.51)	1.58 (0.81)	1.31 (0.94 - 1.67)	< 0.001
Rectoragie, diferență medie initial-final (95% ÎÎ), p	2.08 (1.77 - 2.39), < 0.001 *	0.38 (0.13 - 0.64), < 0.001 *	1.7 (1.28 - 2.12)	< 0.001
Apreciere medic, mean (DS)	3.7 (0.57)	1.73 (0.53)	1.97 (1.69 - 2.26)	< 0.001
Apreciere pacient, mean (DS)	3.78 (0.67)	2.08 (0.84)	1.71 (1.32 - 2.09)	< 0.001

IQR, interval intercuartilic ; DS, deviația standard ; ÎÎ, interval de încredere; \* - teste t pereche, comparând valorile inițiale cu cele finale ; <sup>#</sup> - teste Wilcoxon sumă de ranguri ; toate celelalte valori p aparțin unor teste t pentru eșantioane independente.

Tabel 2 Analiza decovarianță, având ca variabilă dependentă valoarea finală a scorului de constipație sau de durere, ca variabilă de grupare, intervenția terapeutică și covariata fiind valoarea inițială

Variabilă	Suma pătratelor	Grade de libertate	Statistica F	P-value	P-value interacțiune *
Constipație					0.4
Intercept	0.1	1	0.2	0.637	
Grup	11.6	1	24.6	< 0.001	
Durere inițial	22.8	1	148.5	< 0.001	
Reziduri	28.2	60			
Durere					0.925
Intercept	0.5	1	1.1	0.305	
Grup	49.8	1	103.3	< 0.001	
Durere inițial	9.7	1	20.2	< 0.001	
Reziduri	28.9	60			
Rectoragii					0.004

\*, test de interacțiune între variabila de grupare și valoarea inițială (covariata)

## Discuții

Studiul de față confirmă scăderea statistic semnificativă și clinic importantă a nivelului durerii și a rectoragiilor ca criterii primare de interes, în grupul care a primit substanța activă, față de grupul care a primit placebo. În plus, în ce privește criteriile secundare de interes, s-a observat că nivelul de satisfacție raportat de

medic, cât și de pacient au fost statistic și clinic semnificativ mai mari în grupul care a primit substanța activă.

Deși au fost mici diferențe clinice între valorile nivelurilor rectoragiilor și constipației la momentul inițial, acestea nu au fost statistic semnificative. Mai mult, folosind comparația diferențelor între valorile inițiale și finale, respectiv a analizei covarianței, ajustând pentru valorile inițiale, aceste diferențe inițiale au fost controlate prin tehnici statistice adecvate.

#### Concluzie

Produsul evaluat determină o scădere statistic și clinic semnificativă a rectoragiilor și a nivelului durerii, precum și creșterea gradului de satisfacție al pacientului dar și al medicului comparativ cu placebo. Noul cicatrizant natural pentru tratamentul fisurilor anale nu a avut reacții adverse.

## REFERINȚE

## CICATRIZANT NATURAL PENTRU TRATAMENTUL FISURILOR ANALE

## REFERINȚE ELECTRONICE:

[1] <https://xmed.ro/preparate-%C3%AEn-farmacie/unguent-pentru-fisuri-anale>;

[2] <https://www.helpnet.ro/hemotreat-h-unguent-25ml#popis>;


[3] <https://samdistribution.ro/hemoroizi-fisuri-anale/819-hemosan-crema-40-g-aliphia-exhelios.html>

[4] <https://www.universs.ro/produs/unguent-hemorodalus-tataneasa-si-galbenele-hemoroizi-fisuri-anale-x-50-ml/>

[5] <https://www.wipo.int/patentscope/en/>

## REFERINȚE BIBLIOGRAFICE:

[6] Rahmani N, Hhademloo M, Vosoughi K et al. Effects of Aloe vera cream on chronic anal fissure pain, wound healing and hemorrhaging upon defecation: a prospective double blind clinical trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(7):1078-1084.



REVENDICĂRI AFERENTE CERERII DE BREVET DE INVENȚIE  
"CICATRIZANT NATURAL PENTRU TRATAMENTUL FISURILOR  
ANALE"

Cicatrizantul natural pentru tratamentul fisurilor anale este caracterizat prin aceea că este constituit dintr-un amestec de 0,1... 25% ulei de *Persea Americana* presat la rece, 0,1...20% ulei de *Helianthus annuus* presat la rece, 0,1...11% ulei de *Ricinus communis*, 0,1 - 2% extract uleios de *Hypericum perforatum*, 0,1...5% ulei esențial de *Thymus vulgaris*, 0,1...5% ulei esențial de *Anethum graveolens*, 0,1...5% ulei de *Salvia officinalis*, 0,1...3% ulei de *Mentha piperita*, 0,1...5% ulei de *Calendula officinalis*, 0,1...5% ulei de *Matricaria recutita*, 0,1...2% tinctură de *Aesculus hippocastanum*, 0,1...11% unt de cacao, 0,1...18 % miere, 0,1...3% extras alcoolic de *Capsella bursa-pastoris*, 0,1...12% ceară de albine.

