



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2022 00617**

(22) Data de depozit: **07/10/2022**

(41) Data publicării cererii:
30/04/2024 BOPI nr. **4/2024**

(71) Solicitant:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF
BUCUREȘTI, CALEA VITAN NR.112,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **PÎRVU LUCIA CAMELIA, STR.BĂCIA
NR.11 A, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **PANTELI IRINA MINERVA, STR.SPĂȚAR
NICOLAE MILESCU 46-48, SECTOR 2,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **NIȚĂ SULTANA, STR.BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **BĂZDOACĂ CRISTINA, BD. DIMITRIE
CANTEMIR NR. 13, BL. 11, SC. A, AP. 29,
SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **RASIT IUKSEL, STR.DINICU GOLESCU
NR.37, BL.4, SC.4, AP.40, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **PRODUS TOPIC PENTRU AFECȚIUNI ALE PIELII CARE
CUMULEAZĂ UN PROCES INFLAMATOR CU UN PROCES
INFECȚIOS, PE BAZĂ DE EXTRACTE DIN PLANTE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui produs topic cu acțiune asupra afecțiunilor pielii care cumulează un proces inflamator cu un proces infecțios de tip acneea vulgară și foliculita. Procedeu, conform invenției, constă în etapele: realizarea bazei de hidrogel, prin combinare la temperatura camerei a 0,50% carbopol și 0,25...0,50% emulgator uzual, cu apă distilată, adăugarea prin picurare a unui amestec din 1,5% vitamina E, 1,00...5,50% ulei din fructe de tamanu, 0,25...0,50% agent activ de suprafață uzual și 0,5%

trietanolamină, adăugarea componentei hidrofile conștând din 5% extract activ standardizat din Flori de fân, eventual de tip Ceai Flori de fân în etanol 40%, rezultând un produs omogen, formulat ca hidrogel ușor sau cremă, care asigură un conținut de 100 mg GAE/100g hidrogel sau cremă, de culoare alb-gălbui, pH 5,3...5,5, cu miros caracteristic, de plante.

Revendicări: 3



42

DESCRIEREA INVENȚIEI

Titlu “Produs topic pentru afecțiuni ale pielii care cumulează un proces inflamator cu un proces infectios, pe baza de extracte din plante”

Autori: Pîrvu Lucia Camelia, Bâzdoacă Cristina, Rasit Iuksel

Invenția se referă la un produs topic care are la baza un extract activ insumand compusi naturali din 51 specii vegetale, cu actiune asupra afecțiunilor pielii care cumulează un proces inflamator cu un proces infectios, cum sunt de exemplu acneea vulgară și foliculita, și la procedeul de preparare al acestuia în două variante de formulare.

Asa cum se cunoaște, acneea vulgară și foliculita se aseamăna prin aceea că ambele afecțiuni se derulează cu apariția unor **pustule inflamate**, asociate sau nu cu un proces infectios, localizate la nivelul foliculului pilos în cazul foliculitei, respectiv la nivelul glandei sebacee în cazul acneei, diferența principală dintre aceste două afecțiuni dermatologice fiind mecanismul de apariție. Astfel, foliculita are frecvent drept cauză infecția cu *Staphylococcus aureus*, dar poate să apară și în afara unei infecții microbiene; acneea juvenilă are drept cauză infundarea porilor cu celulele moarte ale pielii, formarea excesivă de sebum de către glandele sebacee, urmata sau nu de infecție cu *Propionibacterium acnes*. Ambele afecțiuni se derulează cu pustule inflamate care, dacă se infectează, se pot complica prin răspandirea inflamatiei și infecției în tesuturile adânci ale epidermului. În cazul adâncirii inflamatiei și infecției, rezultă furuncule, care se vindecă mult mai greu, lasă invariabil cicatrici permanente, vizibile și inestetice, de asemenea se poate ajunge la distrugerea foliculului pilos cu pierderea parului, în cazul particular al foliculitei. În acest context comun de locație și mecanism de derulare, se impun două măsuri majore cu efect de prevenire și tratament a pustulelor inflamate: o igienă sporită din momentul apariției primelor semne de afectare dermatologică, și intervenția locală cu un produs specializat cu efect sinergic antiinflamator, calmant și antimicrobian, pentru a nu permite adâncirea și cronicizarea leziunilor acneice și de tip foliculita. Asa cum se cunoaște, vindecarea unei leziuni este un proces complex care include re-formarea straturilor tesutului pielii și controlul infecției, pentru a minimiza timpul, aspectul și cicatricile inconveniente, prin urmare se impune un produs cu efect sinergic.

În România, produsele dedicate afecțiunilor dermatologice de tip acnee sau foliculita din categoria adjuvant (produse dermatocosmetice) se găsesc în formulări de tip cremă, unguent, lotiune, hidrogel, baton, plasture, etc., și au de regulă ca ingredient activ extracte vegetale, frecvent din galbenele, patlagina, mușetel, arnica, ori diferite opoterapice în combinație cu uleiuri grase și volatile din diferite surse vegetale. Produsele specializate, din categoria medicament, predomină în formulare de tip unguent, cremă sau hidrogel, și au de regulă ca ingredient activ substanțe de sinteză, din categoria antiinflamatoare, ori antimicrobiene, mai rar combinații sinergice ale ambelor clase.

In afara de substanta activa propriu-zisa, formulele topice uzuale contin un numar variabil de excipienti meniti sa realizeze baza de produs, sa solubilizeze compusii activi in formularea propusa, sa confere emolienta, sa faciliteze absorbtia, respectiv sa ofere diferite avantaje in penetrarea transdermica si cedarea la tinta a compusilor activi.

Se dau in continuare doua exemple din literatura de specialitate, formulari topice pe baza de asocieri de compusi naturali si ingrediente active vegetale cu actiune anti-inflamatoare, anti-algica si cicatrizanta. Astfel, brevetul **RO 110906 B1** descrie compozitia unui unguent cu actiune antiinflamatoare si antialgica: produsul, conform inventiei este constituit din 20...72 parti extract ulei de Flos Arnica sii Folium Betulae, 0,80...1,20 parti *Oleum Pini*, 26...50 parti baza de unguent, care este compusa din 38,50 parti ceara, 46 parti alcool cetilic, 13 parti ulei de cocos si 2,50 parti agent de emulsificare, la care se pot adauga 50 parti extract alcoolice de *Flos Arnicae* si *Folium Betulae* (rapoarte de greutate). Brevetul **RO 131198B1** descrie compozitia pentru un gel antiinflamator pe baza de chitosan si extracte de plante: produsul, conform inventiei, este constituit din 15....20% chitosan, 30...40% carbopol, 0.8% trietanolamina, 2...3% glicerina si 8,25% extracte reunite de sulfina, mesteacan, trei frati patati, roinita si cretisoare, avand un continut total de aminoacizi, exprimat in acid glutamic, de 0,5...0,07%, si de apa distilata pana la 100%.

Problema tehnica propusa spre rezolvare de catre prezenta inventie consta in obtinerea unui produs topic in doua variante de formulare, crema si hidrogel usor, cumuland compusi activi naturali din 51 specii vegetale, asadar cu multiple componente active care converg catre stoparea inflamatiei si infectiei din zonele pielii si tesuturilor subdiacente afectate de acnee si/sau foliculita, ori pentru alte afectiuni dermice care cumuleaza inflamatia cu infectia; cele doua formule pot fi avizate de catre aplicantul brevetului, fie ca produse dermatocosmetice, fie ca dispozitive medicale.

Solutia punctuala consta in asocierea componentelor active dintr-un extract standardizat obtinut din *Ceai Flori de fan cu ulei din fructe de tamanu (*Calophyllum inophyllum*), intr-o formulare de tip crema, respectiv hidrogel usor, in baza de carbopol - pemulen.

**Ceai Flori de fan* este o materie prima vegetala complexa comercializata de catre unitatile de profil din Romania, care reconstituie un produs din medicina populara, si anume ansamblul de specii vegetale care se gasesc in faneturi si pasuni. Florile de fan sunt recomandate si utilizate in medicina populara pentru multiple afectiuni care au ca numitor comun inflamatia, infectia, scaderea rezistentei si a imunitatii, totodata si pentru purificarea, intinerirea si frumusetea pielii.

Produsul comercializat **Ceai Flori de fan* (de la Hypericum Impex SRL) se prezinta ca un amestec standardizat de **51 specii vegetale**, incluzand arbori din flora spontana a Romaniei, plus o serie de plante cultivate cu valoare fitoterapeutica foarte ridicata.

Se aduc in continuare argumente stiintifice privind convergenta de efect antiinflamator - calmant - antimicrobian al ansamblului de specii vegetale care compun produsul vegetal ***Ceai flori de fan:**

- sunatoarea (*Hypericum perforatum*) a demonstrat un efect de reducere a nivelului citokinei pro-inflamatoare TNF-alpha (factorul de necroza tumoral), si un efect inhibitor asupra limfocitelor activate de la nivelul dermului (P Mansouri et al, 2017), totodata s-a dovedit cu activitate de grabire a vindecarii ranilor (Ipek Peşin Süntar et al, 2009) si efect antimicrobian cert (Zeb Saddiqe et al, 2010), ceea ce sustine utilizarea extractelor de sunatoare in formule topice in care suprimarea inflamatiei si infectiei reprezinta cei doi poli necesari vindecarii corecte si rapide a tesutului lezat;
- menta (*Mentha piperita*) a crescut expresia genei TGF-beta (un factor de crestere si transformare a tesuturilor care controleaza cresterea, proliferarea, diferentierea si apoptoza celulara), care actioneaza specific in procesul de vindecare a leziunilor, totodata s-a evidentiat cu efect antimicrobian cert (Mohammad Hosein Amirzade-Iranaq et al, 2022), asadar extractele sunt benefice in leziuni topice;
- coada soricelului (*Achillea millefolium*) a redus semnificativ expresia nitric oxid sintazei inductibile (INOS), ciclooxigenazei 2 (COX-2) si interleukinei 6 (IL-6), in studii pe celule Raw264.7 stimulate cu lipopolizaharida (LPS), fapt care indica un efect antiinflamator cert, dar si beneficiul in tratamentul dermatitei atopice si proprietati calmante asupra leziunilor dermului (David R Burk et al, 2010);
- coada calului (*Equisetum arvense*) are efect cicatrizat marcat la nivelul pielii si mucoaselor prin continutul ridicat in minerale si siliciu organic, totodata interfera cu functia celulelor imunocompetente, ceea ce confera extractelor sale un efect antiinflamator sustinut (Carsten Gründemann et al, 2014);
- paducelul (*Crataegus monogyna*) este dovedit cu activitate foto-protectoare si antiinflamatoare prin opunerea deteriorarii matricei extracelulare si a perturbarii proliferarii celulare, totodata prin marirea supravietuirii celulare, ceea ce aduce beneficii in vindecarea ranilor (Federico Martinelli et al, 2021);
- aloea (*Aloe arborescens*) si produsele derivate sunt de necontestat in ceea ce priveste efectul calmant si de grabire a vindecarii leziunilor pielii si mucoaselor, iar studiile clinice arata eficienta inclusiv in abordarea leziunilor cronice si / sau (auto)imune ale dermului (Davood Hekmatpou et al, 2021);
- frunza de alun (*Corylus avellana*) imbunatateste raspunsul bactericid al macrofagelor la om, punctual prin actiunea impotriva *Staphylococcus aureus*, prin cresterea expresiei genelor antiinflamatorii si a metabolismului fierului (Giulia Cappelli et al, 2018);
- branca ursului (*Heracleum spondylium*) s-a dovedit cu activitate antifungica si antimicrobiana punctual asupra tulpinilor de *Staphylococcus aureus* (Daniela Benedec et al, 2017);
- busuiocul de camp (*Prunella vulgaris*) este demonstrat cu efect antiinflamator si calmant, totodata cu efect anti-complement, ceea ce indica beneficii extinse in dermatita atopica si alergii cutanate,

totodata s-a evidentiat activ pe tulpini implicate in infectii dermice, cum sunt *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* si *Propionibacterium acnes* (Junying Pan et al, 2022);

- frunza de castan (*Castanea sativa*) a blocat patogenicitatea si virulenta tulpinilor de *Staphylococcus aureus*, fara a permite instalarea rezistentei microbiene (Cassandra L. Quave et al, 2015);

- cicoarea (*Cichorium intybus*) este cunoscuta pentru efectele benefice asupra aparatului digestiv, dar are si un efect antioxidant, antiinflamator si antimicrobial marcat (Katarzyna Janda et al, 2021);

- cimbrisorul de camp (*Thymus serpyllum*) este un antimicrobial redutabil, activ pe tulpini de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella typhirium*, *Salmonella enteriditis*, *Actinobacillu spleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Actinobacillus suis*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida* si *Bordetella bronchiseptica* (Shashank M. Patil et al, 2021);

- craitele (*Tagetes patula*) au indicat activitate marcata pe multiple tulpini de bacterii, fungi, drojdii, virusuri, si chiar paraziti, fiind utilizate frecvent in produse specializate (Muhammad Riaz et al, 2021);

- cretisoara (*Alchemilla vulgaris*) este foarte activa in tratamentul ranilor prin proprietatile astringente marcate, dovedite in special in formulare de tip hidrogel, ceea ce subliniaza necesitatea unui vehicul adecvat pentru incorporarea extractelor din plante in utilizare topica (Marija Tasić-Kostov et al, 2019);

- cretusca (*Filipendula ulmaria*) prin extractie in etanol concentrat a indicat o activitate antioxidanta marcata prin suprimarea speciilor reactive de oxigen intracelular si superoxid mitocondrial, generate in culturi de celule HaCaT expuse la citokine proinflamatoare (TNF- α si interferon- γ), totodata s-a dovedit activa in reducerea sintezei unor citokine proinflamatoare foarte puternice, cum sunt protein kinaza activata de mitogeni (MAPK) si factorul nuclear kappa-amplificator (NF- κ B), prin flavonoidele active (+)-catechina, miquelianina, scutelarina si quercitrina (Xiao-JieMi et al, 2022);

- fasolea negra si tecile de fasole (*Phaseolus vulgaris*) au indicat un efect antioxidant marcat care le recomanda punctual in aplicatii cosmetice (David Fonseca-Hernández et al, 2021);

- frunza de frasin (*Fraxinus excelsior*) a prezentat efecte sinergice de tip antiinflamator, antioxidant, calmant si antimicrobial, asadar este potrivita in formule adresate afectiunilor inflamatorii ale dermului, prin compusii activi specifici esculetin, esculin, fraxin si fraxetin (Iqra Sarfraz et al, 2017);

- galbenelele (*Calendula officinalis*), in extracte/formule polare si nepolare, sunt, cel mai probabil, cu cea mai mare intrebuintare in tratamentul afectiunilor dermului, efectul cicatrizant marcat fiind cel mai important atribut al produselor derivate rezultate; efectul se realizeaza prin cumulul de efecte antiinflamatorii si antibacteriene, la care se aduga efecte angiogenice si fibroplastice, care actioneaza sinergic in fazele de vindecare ale ranilor de diferite etiologii (Leila Maria Leal Parente et al, 2012);

- ghimpele (*Xanthium spinosum*), in extracte polare si nepolare, a indicat efect inhibitor cert asupra tulpinilor de *Staphylococcus aureus* sensibile si rezistente la metilina (Javad Sharifi Rad, et al, 2013);
- hameiul (*Humulus lupulus*) sub forma de extract 1% a demonstrat un efect antiinflamator similar cu al hidrocortizonului 1%, in mod punctual in formulare de tip oil-in-water, O/W (Zita Hurth et al., 2022), ceea ce argumenteaza necesitatea unui produs topic in 2 formulari, una hidrofila si cealalta lipofila, si aplicarea lor alternativa, pentru obtinerea maximului de eficienta a componentelor active;
- iedera (*Hedera helix*) este un antiinflamator remarcabil, comparabil cu diclofenacul; datele arata ca extractele alcoolice administrate intraperitoneal inhiba 88,89% din inflamatia de ureche, in model de edem la soarece indus cu formol in vivo, fata de medicamentul de referinta, diclofenac, care inhiba echivalentul a 94,44% din inflamatie (Anuradha Rai, 2013);
- ienuparul (*Juniperus comunis*) in extractie hidro-alcoolica este dovedit cu efecte genoprotectoare, antioxidante, antifungice si antiinflamatoare (Irina Fierascu et al, 2018);
- busuiocul cerbilor (*Mentha pulegium*), prin luteolin si apigenin, a indicat activitate antiradicala si antibacteriana puternica, punctual asupra *Staphylococcus aureus* sensibil si rezistent la metilina, fiind astfel recomandat in terapia combinata impotriva bacteriilor patogene (Aires Alfredo et al, 2016);
- lichenul de piatra (*Cetraria islandica*) in extractie alcoolica a prezentat activitate antioxidanta, antimicrobiana, remarcabile, mai ales asupra *Bacillus cereus* (Darko Grujičić et al, 2014);
- fructul de maces (*Rosa canina*) si produsele derivate sunt foarte bogate in vitamine (in special Vitamina C) si polifenoli ceea ce asigura un efect antioxidant extins, atat in mediu polar, cat si nepolar, fiind de interes crescut in primul rand pentru reducerea stresului oxidativ (Inés Mármol et al, 2017);
- frunza de mesteacan (*Betula verrucosa*), in extracte brute, fractii selective, ori compusi activi izolati s-au dovedit cu un spectru foarte larg de activitati farmacologice, incluzand efecte imunomodulatoare, antiinflamatoare, antimicrobiene, antivirale si antioxidante, ceea ce le recomanda in produse care se adreseaza afectiunilor pielii si domeniul dermatologiei (Subha Rastogi et al, 2014);
- musetelul (*Matricaria chamomilla*) este o specie cu intrebuintare foarte intensa in industria dermatocosmeticeilor; extractele derivate sunt incluse cu predilectie in produse care se adreseaza bebelusilor si copiilor mici, efectul calmant de electie al musetelului fiind rezultatul sinergiei efectelor antioxidant, antialergic, antiinflamator si antimicrobian (Janmejai K Srivastava et al, 2010);
- napraznicul (*Geranium robertianum*) a indicat un efect antiinflamator puternic si un mecanism de actiune care sugereaza o activitate antiinflamatoare prin efectul scavenger asupra radicalul NO' (Marcelo D Catarino et al, 2017);
- orzul (*Hordeum vulgare*) a indicat activitate impotriva tuturor agonistilor plachetari la om, cu exceptia adenindifosfatului, totodata a inhibat principalele caile inflamatorii la om (calea

ciclooxigenazei/ COX si calea lipooxigenazei/ LOX), in plus a dovedit o activitate stimuloare asupra activitatii superoxid dismutazei (SOD) si glutation peroxidazei (GPx); punctual, fractia apoasa a fost cea mai eficienta in stimularea activitatii SOD, fractia cloroform a indicat cea mai mare eficienta in inhibitia caili proinflamatoare COX, fractia hexan a excelat in inhibita caili proinflamatoare LOX, in acelasi timp a sporit activitatea GPx (Saima Gul et al, 2014);

- papadia (*Taraxacum officinale*) este intens utilizata in cosmetica pentru proprietatile antiinflamatoare prin reducerea nivelului citokinelor NO, PGE2 si prin reducerea expresiei iNOS si COX-2, respectiv inactivarea caili de semnalizare a MAP Kinazei (Yoon-Jeoung Koh et al, 2010), totodata a indicat efect antibacterian si antifungic; datele indica si un efect antipigmentar si de refacere a elasticitati pielii, in mod particular ca urmare a continutului proportionat de Vitamina A, C si E;

- patlagina (*Plantago major*) este o alta specie foarte utilizata in tratamentul afectiunilor pielii si mucoaselor in special ca urmare a efectului calmant, vindecator si cicatrizant, realizat prin sinergismul mucilagiilor, alantoiniei, mineralelor si polifenolilor activi care permit un cumul de efect antiinflamator, antioxidant, anticomplementar, antialergic si antimicrobian (Anne Berit Samuelsen, 2000);

- pedicuta (*Lycopodium clavatum*) este demonstrata cu efect antiinflamator in extractie si formulare grasa, nepolară, cel mai probabil indus de alcaloidul lycopodin (Ilkay Orhan et al, 2007);

- conurile de pin negru (*Pinus nigra*) in extract nepolar au indicat proprietati remarcabile in grabirea vindecarii ranilor (Ipek Süntar et al, 2012);

- priboiul (*Geranium macrorrhizum*) este activ mai ales in formulare grasa, iar nanoemulsiile au dovedit o eficienta mare in tratamentul leziunilor aferente arsurilor severe; punctual, datele au indicat scaderea diametrului unor plagi arse de 4 ori fata de martorul netratat, de asemenea scaderea de 3,81 ori nivelul seric de interleukina-6 (IL-6), si de 4 ori a zonei de inhibitie impotriva *Staphylococcus aureus*, comparativ cu martorul netratat (Waleed Y. Rizg et al, 2022);

- pufulita cu flori mici (*Epilobium parviflorum*) este recunoscuta pentru proprietatile antimicrobiene si antiinflamatoare marcate, care sunt rezultatul continutului ridicat in derivati glicozilati de miricetin si miricetin-galoil, de asemenea a dovedit preferinta pentru formulare corespunzatoare tenului gras, ceea ce recomanda in mod particular extractele alcoolice din pufulita pentru tratamentul pustulelor acneice, prezente in cazul persoanelor cu ten gras (Lucia Pirvu et al, 2015, 2019);

- rostopasca (*Chelidonium majus*) in combinatie cu celuloza microbiana in studiu *in vitro* a dovedit ca reduce nivelul secretiei citokinelor pro-inflamatoare IL-1 β , IL-8 si TNF- α , totodata a indicat si un efect antiinflamator marcat, pe deasupra activitate antimicrobiana si antibiofilm asupra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* si *Candida albicans*, ceea ce justifica utilizarea in tratamentul leziunilor inflamate si infectate, si ca pansament ocluziv de suprafata (Sylwia Zielińska et al, 2022);

- salcamul (*Robinia pseudacacia*) a indicat un efect de activare a SOD (cu 76,41%), totodata si de inhibitie asupra tulpinii de *Staphylococcus aureus*, formularea in lipozomi aducand o eficacitate sporita in experiment punctual de permeabilitate dermica (Soo Hyeon Heo et al, 2022);
- coaja de salcie (*Salix alba*) si salicina sunt cele mai utilizate ingrediente active din industria cosmetica pentru formule care se adreseaza problematicii acneei; fata de ingredientul activ separat, salicina, extractul total din coaja de salcie, bogat in polifenoli, flavonoide si taninuri, acizi fenolici, salicina, vitamine si minerale benefice a avut avantajul unei compozitii sinergice (Adolf Nahrstedt et al, 2017), respectiv a indicat efect antiinflamator cert (Mohd Shara et al, 2015), pe deasupra efect decapant asupra straturilor suprapuse si ingrosate de celule specifice pustulei acneice;
- salvia (*Salvia pratense*) este o specie vegetale cu un continut ridicat de acizi fenolici si flavonoide cu activitate antioxidanta puternica, fapt care rezida intr-un efect antiinflamator si calmant intens in special asupra tesuturilor afectate de stresul oxidativ, cum este pielea fetei (Umut Kerem Kolac et al, 2017); salvia a indicat si efecte antimicrobiene certe pe *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* si *S. typhimurium* (Nikola Srećković et al, 2020);
- sanziana galbena (*Galium verum*) are efecte antibacteriene si antifungice pe tulpini patogene si oportuniste (ex., *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum* si *Cryptococcus neoformans*), de asemenea are activitate antiinflamatoare certa prin inhibitia activarii macrofagelor (Paulina Bolivar et al, 2011);
- sclipetele (*Potentilla erecta*), bogat in agrimoniin, a dovedit efect de inhibitie doza-dependent fata de inflamatiile induse de UVB in vivo, de asemenea a redus semnificativ productia de PGE₂ indusa de UVB, respectiv a demonstrat proprietati antiinflamatorii in vitro si in vivo in model de inflamatie indusa cu UVB, ceea ce este inalt concludent pentru leziunile pielii (Julia Hoffmann et al, 2016);
- silurul (*Euphrasia rosakoviana*) a protejat impotriva foto-imbatrânirii induse de UVB, in model de fibroblaste umane normale, dovedind astfel beneficiul in formule dermice (Ying Liu et al, 2018);
- florile de soc (*Sambucus nigra*) au efect antiinflamator prin modularea functiilor macrofagelor si neutrofilelor, prin efectul asupra migrarii celulelor si promovarea fagocitozei, in acelasi timp au indicat efect relaxant la nivelul tesutului muscular neted, vascular si nevascular, fiind astfel un instrument important pentru gestionarea inflamatiei acute la om (José Roberto Santin et al, 2022);
- sulfina (*Melilotus officinalis*), punctual extractele in apa, acetona, dietil eter si etanol au indicat efecte antioxidante crescute, iar screening-ul de activitate antimicrobiana pe 25 de microorganisme a indicat un efect mai mare asupra bacteriilor Gram-pozitiv decat asupra bacteriilor Gram-negativ, extractul in acetona fiind cel mai competent in inhibitia microbiana (Katarina G. Mladenović et al, 2016);

- talpa gastei (*Leonurus cardiaca*), prin fenolii cu structura de tip 3,4-dihidroxifenil a demonstrat capacitatea de a restabili productia de hipotiocianit (-OSCN) de catre lactoperoxidaza, o enzima esentiala pentru raspunsul imun umoral impotriva agentilor patogeni (Jörg Flemmig et al, 2015);
- florile de tei (*Tilia cordata*) exceleaza la capitolul efect emolient, calmant si antiinflamator, fiind un remediu eficient in formule adresate leziunilor pielii si mucoaselor (Aleksandra Kruk et al, 2022);
- traista ciobanului (*Capsella bursa-pastoris*), prin continutul in izotiocianat si sulforafan, are proprietati antiinflamatoare si antibacteriene marcate, punctual s-a demonstrat ca scade nivelul de oxid nitric (NO), nivelul citokinelor pro-inflamatoare (IL-1 β , IL-6 si IL-10) si prostaglandinei E2 (PGE2), de asemenea a indus scaderea nivelului nitric oxid sintazei inductibile (iNOS) si ciclooxigenazei 2 (COX-2), ceea ce rezulta intr-o activitate antiinflamatoare puternica; la acestea, se adauga activitatea demonstrata asupra enterococilor rezistenti la vancomicina (VRE) si *Bacillus anthracis*, prin urmare are o plaja de utilizare extinsa in chimia farmaceutica (Woo Jin Choi et al, 2014);
- trei frati patati (*Viola tricolor*), tinctura, a redus semnificativ procentele de leucocite si monocite polimorfonucleare, de asemenea a indus activarea fagocitelor circulante, ceea ce rezida intr-un efect antiinflamator in locuri greu accesibile, precum tesurile grase din maduva osoasa (Anca Toiu, 2007);
- troscotul (*Polygonum aviculare*), in extract alcoolic bogat in derivati de luteolin, a dovedit efecte antiinflamatoare si analgezice semnificative, prin reducerea eliberarii PGE2 si suprimarea expresiei genelor mediate de factorul nuclear NF- κ B, totodata si inhibitia COX-2 (Bing-BingShen et al, 2018);
- urzica (*Urtica dioica*), sub forma de ceai, infuzat, decoct ori extract alcoolic, este intens utilizata in tratamentul eritemului pielii si scalpului, mai ales in contextul asocierii cu infectii fungice, prin urmare este evident beneficiul in afectiuni dermice de tip foliculita (Yasaman Taheri et al, 2022);
- zmeurul (*Rubus idaeus*) este cunoscut pentru efectul antiseptic si utilitatea in tratamentul diferitor boli ale pielii; punctual, s-a demonstrat ca preparatele in etanol au activitate bactericida si fungicida certa pe suprafata pielii, totodata si faptul ca preparatele foarte hidrofile (logP < 0) sunt mai eficiente prin dispunere in straturile duble lipidice din miezul apos al lipozomilor, si nu in invelisul lipidic (Łukasz Kucharsk et al, 2022), ceea ce indica inca o data importanta formularii duble hidrofile si hidrofofe a extractelor active vegetale, precum si necesitatea alternanatei unor astfel de preparate complexe care insumeaza compusi cu polaritati foarte diferite, in tratamentul leziunilor tesuturilor in care coexista un proces inflamator si un proces infectios.

Uleiul din seminte de tamanu (*Calophyllum inophyllum*) este folosit in mod traditional in Indonezia pentru a trata o gama larga de leziuni ale pielii, de la arsuri, cicatrici si rani infectate, pana la boli de piele precum dermatoză, urticaria si eczema. Testele pe celule de keratinocite au dovedit, pe de o parte, siguranta in utilizare si, pe de alta parte, efectul de grabire al vindecarii ranilor de pana la 2,1 ori mai mare fata de martorul de keratinocite netratate. In plus, s-a dovedit ca uleiul de tamanu are

efect impotriva bacteriilor Gram-pozitiv prin inhibarea directa a cresterii mitotice, si impotriva bacteriilor Gram-negativ prin eliberarea crescuta de β -defensina 2 de catre macrofagele activate, iar concentratiile pentru inhibitia cresterii bacteriilor si pentru promovarea vindecarea ranilor s-au dovedit a fi mai mici decat cele care induc efecte citotoxice. In plus, uleiul de tamanu s-a dovedit activ pe tulpini de *Staphylococcus aureus*, componentele responsabile de inhibarea cresterii bacteriene dovedindu-se a fi in fractia mai polara a uleiului, ceea ce indica o solubilizare buna in formule de tip crema grasa (O/W) (Mathieu Cassien et al, 2021; Ravi Raj Pal et al, 2019; Win Min Oo, 2018).

In acest context compozitional foarte complex, produsul topic, in cele doua variante de formulare, crema si hidrogel usor, subiect al inventiei, poate fi utilizat ca adjuvant, ori ca tratament al afectiunilor pielii care se deruleaza cu inflamatie si infectie asociata; conform inventiei, acesta este constituit din 0,50% carbopol, 0,25...0,50% pemulen, 0,25...0,50% plurol, 0,5% trietanolamina, 1,5% vitamina E, 1,00...5,50% ulei din fructe de tamanu si **5,00% extract standardizat din *Flori de fan***, ceea ce confera un continut standardizat de polifenoli totali exprimati in acid galic de 100 mg GAE/100g produs activ, si apa distilata pana la 100% (procente de masa).

Procedeeul de obtinere a produsului topic, conform inventiei, consta in realizarea bazei de hidrogel, respectiv crema, prin combinarea la temperatura camerei (18 - 20°C) cu agitare continua (300 - 500 r.p.m.) a componentelor carbopol si pemulen cu apa distilata, urmat de incorporarea in baza de hidrogel, respectiv crema, mai intai a amestecului de uleiuri in combinatie cu plurol, dupa care a extractului activ standardizat din *Flori de fan* astfel incat sa rezulte o concentratie standardizata de 100 mg GAE / 100g produs activ, urmat de ajustarea pH-ului compozitiei la 5,3 - 5,5.

Produsul topic, in variantele de formulare hidrogel usor si crema, prezinta urmatoarele avantaje:

- prin numarul foarte ridicat de compusi activi furnizati de extractul din *Flori de fan* produsul topic cumuleaza proprietati antiinflamatoare extinse, pentru o plaja mare de citokine proinflamatoare, in acelasi timp are efecte calmante, de grabire a vindecarii tesutului, si potential antimicrobian fara sa permite instalarea rezistentei la antibiotice, germenii infectiosi neputand contracara o informatie antimicrobiana atat de diversa cum este aceea adusa de 51 de specii vegetale;
- extractul din *Flori de fan* in combinatie cu ulei de tamanu si Vitamina E, in varianta hidrogel usor si crema, confera contextul de compozitie chimica necesar pentru o actiune sinergica antiinflamatoare, calmanta si antimicrobiana, necesara vindecarii leziunilor de tip acnee si foliculita;
- prin polaritatea diferita a formulelor, se creaza conditiile manifestarii activitatii biologice atat a componentelor active polare, cat si a celor nepolare, dar impune alternarea aplicarii acestora ;
- prin formularea propusa, produsul topic este omogen, stabil si intra rapid in piele.
- prin formularea propusa, produsul topic nu contine parfum si conservanti chimici;

- prin formularea propusa, produsul are un miros placut de plante si efect de autoconservare;
- prin extractul activ standardizat din materia prima *Flori de fan*, produsul topic valorifica la un nivel superior cunostinte din medicina populara, validate de sute de ani de utilizare.

Se dau in continuare **doua exemple de realizare a inventiei**, aferente celor **doua variante de formulare**, si a extractului activ standardizat din *Flori de fan*, care asigura proprietatile terapeutice ale produsului topic, in legatura cu tabelele si figurile care prezinta caracteristicile compositionale fizico-chimice, calitative si cantitative ale acestora.

Exemplu 1. Produs topic sub forma de hidrogel usor utilizabil ca adjuvant sau tratament in afectiuni dermatologice care asociaza un proces inflamator cu un proces infectios, si care, conform inventiei este constituit din urmatoarele componente: carbopol, pemulen, plurol, Vitamina E, trietanolamina, ulei din fructe de tamanu (*Calophyllum inophyllum*), extract standardizat de Flori de fan (cu un continut de 51 specii vegetale). Procedeu de obtinere: Se cantaresc 0,5 g carbopol, 0,25 g pemulen, 0,25 g plurol, 1,5 g Vitamina E, 1 g ulei din fructe de tamanu (*Calophyllum inophyllum*), 0,5 g trietanolamina si 5 g extract standardizat din *Flori de fan* si 91 g apa distilata. Ingredientele carbopol si pemulen se amesteca cu apa distilata si se prepara baza de hidrogel. Peste baza de hidrogel se adauga, prin picurare, la temperatura camerei, amestecul de Vitamina E, ulei din fructe de tamanu si plurol. In continuare, se aduga extractul standardizat din *Flori de fan* si trietanolamina. Rezulta 100 g compozitie sub forma de hidrogel usor, stabil, de culoare alb-galbui, cu miros placut de plante.

Exemplu 2. Produs topic sub forma de crema utilizabil ca adjuvant sau tratament in afectiuni dermatologice care asociaza un proces inflamator cu un proces infectios, si care, conform inventiei este constituit din urmatoarele componente: carbopol, pemulen, plurol, Vitamina E, trietanolamina, ulei din fructe de tamanu (*Calophyllum inophyllum*), extract standardizat de Flori de fan (cu un continut de 51 specii vegetale). Procedeu de obtinere: Se cantaresc 0,5 g carbopol, 0,5 g pemulen, 0,5 g plurol, 1,5 g Vitamina E, 5,5 g ulei din fructe de tamanu (*Calophyllum inophyllum*), 0,5 g trietanolamina si 5 g extract standardizat din *Flori de fan* si 86 g apa distilata. Ingredientele carbopol si pemulen se amesteca cu apa distilata si se prepara baza de hidrogel. Peste baza de hidrogel se adauga, prin picurare, la temperatura camerei, amestecul de Vitamina E, ulei din fructe de tamanu si plurol. In continuare, se aduga extractul standardizat din *Flori de fan* si trietanolamina. Rezulta 100 g compozitie sub forma de crema, stabila, de culoare alb-galbui, cu miros placut de plante.

Extractul standardizat din Flori de fan, se obtine din amestecul de plante uscate si macinate cunoscute sub denumirea **Ceai Flori de fan*, produse si comercializate de unitatile de profil (ex., Hypericum Impex SRL). Punctual, peste planta uscata si macinata se adauga etanol 70% (v/v), 1:10 g/v, si se lasa la macerat timp de 10-12 zile, la intuneric, cu agitare ocazionala. Extractul hidroalcoolic

rezultat se analizeaza dpdv a continutului in polifenoli, prin metode calitative (ex., cromatografie in strat subtire, HPTLC) si cantitative adecvate (cf. *Farmacopeea* in vigoare), se concentreaza la reziduu, iar reziduuul se reia in etanol 40% (v/v) astfel incat sa rezulte un continut standardizat in polifenoli totali (ex., 2% GAE, g/g). Extractul standardizat se utilizeaza ca atare in prepararea produsului topic.

Nota: Variabilitatea inerenta a extractelor vegetale si a metabelitilor secundari prezenti in acestea, in functie de conditiile anuale de crestere, este compensata cantitativ prin utilizarea unui extract standardizat, iar din punct de vedere calitativ este un avantaj deoarece evita instalarea rezistentei.

Metodele de testare analitica si farmacologica utilizate

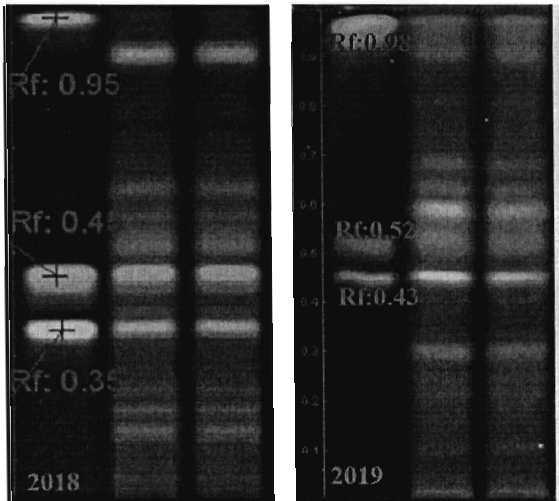
Testele analitice asupra produsului topic, in cele doua variante de formulare, si asupra extractului activ standardizat din *Flori de fan* au fost efectuate in conformitate cu prevederile *Farmacopeei Romane*, Editia a X-a, FRX, cap.2.

Pentru testarea farmacologica s-a utilizat un model *in vivo*, punctual modelul de edem al labei de sobolan indus cu un agent flogistic (carrageenan), si s-a realizat in contextul utilizarii brevetului pentru realizarea unui produs finit de tip dispozitiv medical. Modelul de edem al labei de sobolan indus cu un agent flogistic este un model uzual, unanim acceptat pentru demonstrarea efectului antiinflamator a unui produs medicamentos la om, marimea edemului/inflamatiei fiind evaluata prin metoda pletismometriei computerizate. Mentionam faptul ca testele farmacologice s-au realizat in acord cu prevederile si reglementarile FELASA (Federation of European Laboratory Animal Science Associations), preluate de ARSAL (Asociatia Romană pentru Stiinta Animalelor de Laborator), aflate in vigoare. Pentru limitarea numarului de animale testate, testele s-au realizat doar asupra formulei topice de tip hidrogel.

Astfel, conform testelor analitice calitative si cantitative realizate, cele doua formule active prezinta urmatoarele caracteristici fizico-chimice si organoleptice:

Nr. crt.	Caracteristici	Rezultate si observatii <i>per</i> varianta de formulare	
		Formulare Hidrogel usor	Formulare Crema
1.	Aspect	Produs omogen fara faze separate	Produs omogen fara faze separate
2.	Culoare	Alb - galbuie	Alb - galbuie
3.	Miros	Caracteristic plante, plăcut	Caracteristic plante, plăcut
4.	pH compozitie (la 25°C)	5,3-5,5	5,3-5,5
5.	Stabilitatea produsului testata la 35°C, minim 8h	Stabil	Stabil

Extractul activ standardizat din *Flori de fan* in etanol 40% (v/v) prezinta urmatoarele caracteristici compositionale fizico-chimice, cantitative si calitative:

Nr. crt.	Caracteristici fizico-chimice Cantitative	Extract din <i>Flori de fan</i> in etanol 40% (v/v)	
		Conditii de admisibilitate	Rezultate
1.	Densitate, d_{20}^{20} :	$0,970 \pm 10\%$ (0,873 - 1,067)	0,98
2.	Dozare total polifenoli, exprimati in acid galic, GAE (g / 100 mL):	$2,0 \pm 7,5\%$ (1,85 - 2,15)	2,05
	Caracteristici fizico-chimice calitative	Se realizeaza cromatografie in strat subtire (HPTLC) pentru fiecare sarja de produs topic, necesare pentru a evalua si compara variabilitatea compositionala anuala	
1.	Se analizeaza: - Aspectul benzilor caracteristice in sistem de migrare si dezvoltare pentru polifenoli vegetali, - R_f -ul benzilor in comparatie cu substantele de referinta > Rutin ($R_f \approx 0,35 - 0,44$) > Acid clorogenic ($R_f \approx 0,45 - 0,52$) > Acid cafeic ($R_f \approx 0,95 - 0,98$)	Se dau mai jos 2 exemplu de cromatograme pentru materii prime, Ceai <i>Flori de fan</i> , achizitionat in doi ani consecutivi (anul 2018 si anul 2019)	
			

Produsul topic pe baza de extract din *Flori de fan*, hidrogel usor, a prezentat urmatoarele rezultate la testarea *in vivo* a efectului antiinflamator in model de edem de laba de sobolan indus cu carrageenan, in comparatie cu un produs topic de referinta pe baza de diclofenac gel:

Loturi test	Indici de inflamatie (%) la		Variatia volumului edemului/inflamatiei (%) la finalul experimentului
	3 ore	5 ore	
Lot martor iritat netratat	29,26	18,56	37% - scadere de volum
Lot test iritat tratat cu un produs topic pe baza de diclofenac gel (substanta de referinta)	17,33	27,23	57% - crestere de volum
Lot test iritat tratat cu baza de hidrogel - subiect al inventiei	46,62	51,52	11% - crestere de volum
Lot test iritat tratat cu produsul topic pe baza de extract din <i>Flori de fan</i> in formulare de tip hidrogel - subiect al inventiei	58,77	44,85	24% - scadere volum

CONCLUZIE - Din analiza variatiei de volum (%) a edemului/inflamatiei loturilor test in comparatie cu lotul martor iritat netratat se constata superioritatea neta a produsului topic pe baza de extract din *Flori de fan*, ceea ce sustine efectul antiinflamator sinergic, extins al produsului topic care face subiectul inventiei.

REVENDICARI

1. Compozitie pentru un produs topic, formulat ca hidrogel usor sau crema, care poate fi utilizat ca adjuvant, ori ca tratament al afectiunilor pielii care cumuleaza un proces inflamator cu un proces infectios, cum este cazul foliculitei si acneei, **caracterizat prin aceea ca este constituit din** 0,50% carbopol, 0,25...0,50% pemulen, 0,25...0,50% plurol, 0,5% trietanolamina, 1,5% vitamina E, 1,00...5,50% ulei din fructe de tamanu si 5,00% extract standardizat din *Ceai Flori de fan*, si apa distilata pana la 100% (procente de masa).
2. Procedeu de obtinere a unui **produs topic sub forma de hidrogel usor** care poate fi utilizat ca adjuvant ori tratament al afectiunilor pielii care se deruleaza cu inflamatie si infectie **caracterizat prin aceea ca se realizeaza o baza de hidrogel** din 0,5 g carbopol, 0,25 g pemulen si 91 g apa distilata in care se adauga, mai intai componenta uleioasa constand in amestecul de 1,5 g Vitamina E, 1 g ulei din fructe de tamanu (*Calophyllum inophyllum*) si 0,25 g plurol, urmat de componenta hidrofila constand in 5 g extract activ standardizat in etanol 40% din Flori de fan care asigura un continut de 100 mg GAE / 100 g hidrogel, si se ajusteaza pH-ul cu trietanolamina. Rezulta 100 g compozitie sub forma de hidrogel usor, stabil, de culoare alb-galbui, cu miros placut de plante.
3. Procedeu de obtinere a unui **produs topic sub forma de crema** care poate fi utilizat ca adjuvant ori tratament al afectiunilor pielii care se deruleaza cu inflamatie si infectie **caracterizat prin aceea ca se realizeaza o baza de crema** din 0,5 g carbopol, 0,5 g pemulen si 86 g apa distilata in care se adauga, mai intai componenta uleioasa constand in amestecul de 1,5 g Vitamina E, 5,5 g ulei din fructe de tamanu (*Calophyllum inophyllum*) si 0,50 g plurol, urmat de componenta hidrofila constand in 5 g extract activ standardizat in etanol 40% din Flori de fan care asigura un continut de 100 mg GAE / 100 g crema, si in final se ajusteaza pH-ul cu trietanolamina. Rezulta 100 g compozitie sub forma de crema, stabila, de culoare alb-galbui, cu miros placut de plante.