



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2020 00711**

(22) Data de depozit: **09/11/2020**

(41) Data publicării cererii:
29/04/2021 BOPI nr. **4/2021**

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

(72) Inventatori:
• MITITELU MAGDALENA,
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA,
PH, RO;

• DINU-PÎRVU CRISTINA ELENA,
STR. GHEORGHE LAZĂR NR. 10, ET. 1,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
• UDEANU DENISA IOANA,
ȘOS. COLENTINA NR. 15, BL. R25, SC. B,
AP. 77, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
• ARSENE ANDREEA LETIȚIA,
STR. ÎNVINGĂTORILOR NR. 19, ET. 1, AP. 2,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **CREMĂ ANTIREUMATICĂ CU EXTRACT LIPIDIC TOTAL
DE MIDII (MYTILUS GALLOPROVINCIALIS) ȘI TINCTURĂ
DE ARDEI IUTE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o cremă antireumatică cu extracte naturale. Crema, conform invenției, este constituită din ceară de albine, lanolină, unt de cacao, ulei de sămburi de struguri, extract lipidic total din midii, tinctură de ardei iute, ulei volatil de pin, soluție conservantă uzuală, într-un raport de asociere în părți greutate de

13...15:10...12:15...17:15:10:2...2, 5:2, 5...3:30, având un aspect omogen, culoare galben-portocaliu, miros aromat și pH 5,5...6.

Revendicări: 1



CREMĂ ANTIREUMATICĂ CU EXTRACT LIPIDIC TOTAL DE MIDII (*MYTILUS GALLOPROVINCIALIS*) ȘI TINCTURĂ DE ARDEI IUTE

Invenția de față se referă la o cremă antireumatică cu extracte naturale (unt de cacao, ulei de sămburi de struguri, extract lipidic total din midii, tinctură de ardei iute, ulei volatil de pin) destinată tratamentului afecțiunilor reumatismale și inflamatorii de altă origine, cu acțiune antiinflamatoare, imunomodulatoare, antimicrobiană, calmantă și revulsivă.

Diverse geluri cu acțiune antiinflamatoare sunt cunoscute, conținând o serie de extracte naturale precum: ulei volatil de eucalipt, extract de gheara dracului, extract de arnica. De asemenea, sunt cunoscute numeroase creme și unguente antiinflamatoare cu extracte naturale: unguentul APIREVEN cu venin de albine, camfor și nicotinat de metil, unguent cu extract de arnica, unguent cu extract de ardei iute, unguent camforat, etc.

Descriere: Invenția se referă la o cremă antireumatică cu extracte naturale destinată tratamentului afecțiunilor reumatismale și inflamatorii de altă origine, cu acțiune antiinflamatoare, imunomodulatoare, antimicrobiană, calmantă și revulsivă, ce constă în aceea că este constituită din asocierea cerii de albine cu lanolina, untul de cacao, ulei de sămburi de struguri, extract lipidic total din midii, tinctură de ardei iute, ulei volatil de pin, soluție conservantă, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 13...15 : 10...12 : 15...17 : 15 : 10 : 2...2,5 : 2,5...3 : 30.

Principalele avantaje ale cremei antireumatice, conform invenției, sunt următoarele:

- efect antiinflamator semnificativ (ulei de sămburi de struguri, extract lipidic total din midii, tinctură de ardei iute, ulei volatil de pin);
- efect imunomodulator prin mecanisme nespecifice (ulei de sămburi de struguri, extract lipidic total din midii);
- acțiune calmantă și anestezică evidentă de la prima utilizare (ulei de sămburi de struguri, extract lipidic total din midii, ulei volatil de pin) ;
- efect de îmbunătățire a circulației periferice (ulei de sămburi de struguri, tinctură de ardei iute, ulei volatil de pin);
- efect antiinflamator eficient și în profunzime generat în special de capacitatea uleiului de sămburi de struguri de a penetra prin piele, dar și de compușii activi din balsamul de copaiba și uleiul volatil de de pin;
- o acțiune nutritivă și emolientă semnificativă (unt de cacao, ulei de sămburi de struguri, extract lipidic total din midii).



Acest preparat antireumatic îmbogățește gama produselor cu acțiune antiinflamatoare cu principii active naturale utilizate în tratamentul afecțiunilor reumatismale și inflamatorii de altă origine, prin asocierea unor extracte naturale eficiente și mai ales prin realizarea unei formule complexe care include în compoziție și extractul lipidic total din midii de Marea Neagră (*Mytilus galloprovincialis*), organisme marine abundente care intră în categoria fructelor de mare, specii marine foarte apreciate de nutriționiști. Beneficiul adus de lipidele marine pentru organismul uman este cunoscut și evidențiat de numeroasele studii clinice realizate la nivel mondial. Lipidele din ficatul pește sunt cele mai abundente, dar prezintă dezavantajul gustului și mirosului puternic, greu de mascat în formele farmaceutice și de acceptat de către consumatori. Extractul lipidic total din midii aduce toate beneficiile nutritive și terapeutice ale lipidelor marine, cu avantajul unui miros care poate fi ușor acoperit în formulele farmaceutice de uz extern. Chiar dacă fracțiunea lipidică din carnea de midii se regăsește într-o proporție mult mai mică decât în ficatul de pește, abundența midiilor în mediul marin și posibilitatea obținerii de exemplare în crescătorii (midiile de cultură) rezolvă problema materiei prime.

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

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

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

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



Handwritten signature or initials.

bariera protectoare proprie pielii, prevenind deshidratarea, întârzie apariția ridurilor și a altor semne de îmbătrânire, intensifică regenerarea și întărește rezistența pielii. 43

Uleiul de sâmburi de struguri a început să devină popular încă de la sfârșitul secolului al XX-lea, datorită beneficiilor sale asupra organismului. Semințele de struguri sunt bogate în antioxidanți, incluzând acizii fenolici, antocianinele, flavonoidele și proantocianinele. Datorită conținutului ridicat de antioxidanți, uleiul din sâmburi de struguri poate ajuta la protejarea împotriva stresului oxidativ, a afectării țesuturilor și a proceselor inflamatorii. Are un efect tonic și revigorant asupra pielii, hidratând pielea, stimulând producția de collagen și elastină și accelerând regenerarea celulară. Protejează pielea de efectul nociv al radiațiilor UV, reglează secreția de sebum, iar studiile clinice au evidențiat și un efect antitumoral. Ingredientele care fac din uleiul de semințe de struguri un remediu complex pentru o varietate largă de afecțiuni sunt procianidina (antioxidantul cu rezultatele cele mai bune împotriva pielii îmbătrânite), acid linoleic, acid linolenic, vitamina E și polifenolii. Uleiul din semințe de struguri are o textură ușoară, pătrunde rapid în piele și nu produce iritații.

La prepararea cremei nutritive și regenerante s-a folosit uleiul din sâmburi de struguri extravirgin de la firma CARDINAL, lichid uleios de culoarea galben-verzui deschis, cu miros fin, specific semințelor și gust ușor dulce-aromat.

Uleiul din sâmburi de struguri extravirgin, se obține prin presarea la rece a semințelor de *Vitis vinifera*. Conține acizi grași saturați aprox. 11%, acizi grași mononesaturați 16-20% și polinesaturați 68-75%. Uleiul presat la rece din sâmburi de struguri conține: acid oleic, acid linoleic, acid linolenic, vitamina E, F, resveratrol, cupru, seleniu, zinc etc. și are următoarele proprietăți: ntioxidant, antialergic, antibacterian, astringent, antiinflamator, cicatrizant, emolient, higratant, regenerant.

Extractul lipidic total din midiile de Marea Neagră (*Mytilus galloprovincialis*) s-a obținut astfel:

- țesutul proaspăt mărunțit și omogenizat de carne de midii (500g) a fost tratat cu 800mL amestec cloroform-metanol (2 : 1 v/v), iar lipidele totale au fost extrase la Soxhlet ;
- după extracția fracțiunii lipidice s-a îndepărtat solventul de extracție prin concentrare la rotoevaporator LABOROTA 4001;
- extractul lipidic total a fost apoi purificat prin tratare cu un amestec de cloroform: metanol: soluție KCl 0,9% (10:10:9 v/v); stratul inferior a fost reținut apoi și concentrat la rotavapor obținându-se astfel extractul lipidic purificat.



Fla

Fracțiunea lipidică totală izolată și purificată din carnea midiilor a fost caracterizată prin determinarea următorilor indici: de aciditate, de esterificare, de saponificare și de iod conform F.R.X. 62

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

Valorile indicilor analizați pentru extractul lipidic total din
Mytilus galloprovincialis

Indice	Valoare
Indice de iod (g I ₂ /100 g acizi grași)	82.34
Indice de aciditate (mg KOH/g)	38.11
Indice de saponificare (mg KOH/g)	180.95
Indice de esterificare (mg KOH/g)	147.17

Mytilus galloprovincialis este una dintre cele mai răspândite nevertebrate din Marea Neagră. Conținutul bogat în principii nutritive valoroase a plasat-o în centrul atenției cercetătorilor. Carnea midiilor a dovedit o calitate dietetică particulară prin proporțiile de componente vitale necesare alimentației omului: proteine, lipide, glucide, macro și microelemente, enzime, vitamine etc. Carnea midiilor este recunoscută pentru valoarea alimentară conferită de calitatea deosebită a proteinelor, de prezența unor aminoacizi liberi esențiali și a vitaminelor hidro- și liposolubile. Conținutul total al aminoacizilor liberi atinge în medie 0,7% în carnea proaspătă, iar din aceștia 40% este reprezentată de fracțiunea aminoacizilor esențiali. Față de proteine, conținutul în lipide din carnea midiilor este în general scăzut până la 4%, dar prezintă o valoare biologică deosebită. Astfel, acizii grași polinesaturați precum linolenic și arahidonic reprezintă 30-40% din totalul acizilor grași; o astfel de cantitate se întâlnește rar în grăsimile de origine animală. Printre clasele de lipide din midii au fost identificate anumite prostaglandine (PG) și precursori ale acestora, acizi grași polinesaturați (AGPN). Acești compuși sunt valoroși datorită acțiunii lor imunomodulatoare, antioxidantă, hipocolesterolemiantă și antiinflamatoare. Prin analize cu cromatografie gaz-lichid și spectrometrie de masă s-a arătat că în compoziția lipidelor din midii se găsesc 37 de tipuri de acizi grași din care mai mult de 6% sunt nesaturați, iar totalul de acizi grași polinesaturați de tipul linoleic, linolenic, eicosatetrenoic, eicosapentenoic, docosahexaenoic reprezintă 28,3%. Prostaglandinele din clasa PG-A și PG-E identificate în



[Handwritten signature]

fracțiunile lipidice sunt mediatori chimici cu acțiune pozitivă asupra sistemului cardiovascular. Observații comparative asupra acțiunii lipidelor din midii și a linetolului în hiperlipidemii au arătat că lipidele din midii au o acțiune de 1,8-2 ori mai intensă. 41

Midiile sunt organisme marine cu o biosinteza crescută a vitaminelor hidro- și liposolubile. Astfel, vitaminele din grupul D pot atinge până la 1% din substanța uscată, iar vitamina B12 poate ajunge la 6-9,7 $\mu\text{g/g}$ substanță uscată, mult mai mult decât în carnea de porc care conține 1,3 $\mu\text{g/g}$. Alături de acestea analiza compoziției midiilor indică prezența carotenoidelor într-un spectru variat: β -carotenul, 4-cetocarotina, luteina, epoxi 5,6-luteina, zeoxantina, izozeoxantina, aloxantina. Mulți cercetători au subliniat legătura dintre rezistența crescută a moluștelor la poluare și conținutul acestora în carotenoide.

Studiile clinice realizate pe extractele lipidice din diferite specii de midii au evidențiat efecte antiinflamatoare și regenerante.

Tinctura de ardei iute este o soluție hidroalcoolică obținută prin preparare la rece din fructele plantei *Capsicum annuum*, aceasta fiind utilizată în medicina tradițională pentru combaterea durerilor reumatice (în uz extern) și stimularea digestiei (în uz intern).

Ardeiul iute conține compuși bioactivi (capsaicinoide și carotenoide), vitamine și minerale ca promotori de sănătate. Consumul de ardei iute are potențial în combaterea cancerului, stimulează pancreasul, reduce intensitatea durerilor asociate unor afecțiuni precum psoriazis sau neuropatia diabetică și ajută la scăderea în greutate. Ardeiul iute în alimentație crește termogeneza, procesul de generare a căldurii în organism cu favorizarea arderii de calorii. Gustul iute este determinată de o concentrație ridicată de capsaicină, studiată pentru utilizările ei pe scară largă, precum reducerea efectelor nociceptive, o serie de beneficii la nivelul aparatului cardiovascular sau drenarea pasajelor nazale congestionate. Mult timp s-a crezut că alimentele iuți cauzează ulcer gastric. În mai multe studii s-a confirmat faptul că ardeiul iute nu cauzează ulcer, ci ar avea un rol de prevenție prin distrugerea unor bacterii patogene și stimulează secreția de mucus cu rol protector.

Extracția compușilor fitochimici din ardei iute prezintă interes în utilizarea de compuși bioactivi și ingrediente naturale în industria agroalimentară, cosmetică și farmaceutică, ca înlocuitori ai compușilor sintetici. În afara rolului de condiment caracterizat prin gustul iute, culoare și aromă, noile ingrediente derivate din ardei iute pot fi utilizate pentru conservarea produselor alimentare industriale și ca aditivi sau ingrediente tehnologice cu activități antioxidante și antimicrobiene. Mai mult decât atât, aplicarea noilor produse în formule farmaceutice pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii și dureroase este o posibilitate, deoarece ardeii iuți conțin capsaicinoide, carotenoide, compuși fenolici, vitamina



C și A și minerale, cum sunt fier și calciu, compuși benefici pentru organism. Studiile suplimentare privind protocoalele de extracție adecvate, stabilitatea, siguranța și bioactivitatea sunt necesare pentru a furniza ingrediente din ardeiul iute noi și promițătoare pentru aplicațiile alimentare, cosmetice și farmaceutice. Extracția cu CO₂ supercritic este metoda cea mai utilă pentru a îmbogăți fracțiile de extract din *Capsicum*. 40

Pentru formularea cremei antireumatice s-a folosit tinctura de ardei iute produsă de Dacia Plant, ca extract 1:10 în soluție hidroalcoolică (alcool etilic/apa - 52/48 în raport de masă) din fructe de ardei-iute (*Capsicum annuum*) cu o compoziție chimică bogată în alcaloizi (capsaicină), carotenoizi, flavonozide, ulei volatil, vitamine (A, B, C, PP), macro- și microelemente (K, S, P, Mg, Na, Fe, Mn, Cu, Co). Prin acțiunea ușor revulsivă, de activare a microcirculației datorate capsicinei și componentelor din uleiurile esențiale, se absorb prin piele componentele vasculoprotectoare (flavonozide, proantocianidine), antioxidante (carotenoide, tocoferoli, fitoestrogeni) ca și componentele hormono-mimetice (acid clorogenic etc.). Totodată produsul are acțiune relaxantă, decongestivă și tonic musculară.

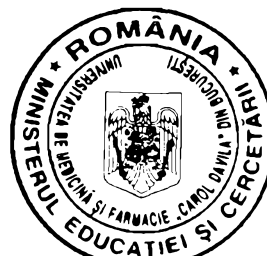
Uleiul volatil de pin este un ulei esențial cu rol tonifiant și de activare a circulației sanguine, utilizat preponderent în uleiurile și cremele pentru masaj, dar și în unguentele pentru ameliorarea durerilor reumatismale. Prin compoziția chimică complexă (pinen, limonene, silvestren, borneol și terpinolen) activează circulația sangvină în zona unde e aplicat, fiind util în dureri osteoarticulare și musculare, în boli reumatismale, artrite, periartrite, gută, scleroză în plăci, circulație periferică deficitară (mâini și picioare reci), entorse și întinderi de ligamente și în alergii. De asemenea, poate fi folosit în hiperhidroza plantară (transpirația excesivă a picioarelor) având rol antiseptic, balsamic și antifungic.

La prepararea cremei antireumatice s-a folosit uleiul volatil de pin produs de firma Hofigal. Uleiul esențial de pin (*Pini aetheroleum*) este obținut prin antrenarea cu vapori de apă a frunzelor de pin (*Pinus silvestris*, Fam. *Pinaceae*).

Asocierea extractelor naturale în formula cremei antireumatice duce la obținerea unui efect sinergic antiinflamator, analgezic, relaxant, revulsiv și antimicrobian.

Avantajul formulei de obținere a cremei antireumatice constă în aceea că acoperă toată gama de probleme legată de procesele inflamatorii: efect calmant, analgezic, relaxant, revulsiv, imunomodulator, în plus aduce în terapie un extract natural valoros, extractul lipidic total din midii (*Mytilus galloprovincialis*).

Studiile preclinice și clinice au arătat o formulă eficientă cu acțiune antiinflamatoare foarte bună conform rezultatelor prezentate în ANEXA I.



Alu

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

39

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

Exemplul 1. Compoziția pentru 100 g cremă este următoarea:

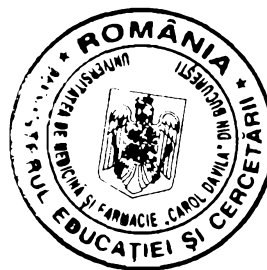
Ceară de albine	15g
Lanolina	10g
Unt de cacao	15g
Ulei de sămburi de struguri	15g
Extract lipidic total din midii	10g
Tinctură de ardei iute	2,5g
Ulei volatil de pin	2,5g
Soluție conservantă	30g

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

Exemplul 2. Compoziția pentru 100 g cremă este următoarea:

Ceară de albine	13g
Lanolina	12g
Unt de cacao	15g
Ulei de sămburi de struguri	15g
Extract lipidic total din midii	10g
Tinctură de ardei iute	2g
Ulei volatil de pin	3g
Soluție conservantă	30g

Procedeul de obținere este cel descris la Exemplul 1.



[Handwritten signature]

28

Exemplul 3. Compoziția pentru 100 g cremă este următoarea:

Ceară de albine	13g
Lanolina	10g
Unt de cacao	17g
Ulei de sâmburi de struguri	15g
Extract lipidic total din midii	10g
Tinctură de ardei iute	2g
Ulei volatil de pin	3g
Soluție conservantă	30g

Procedeul de obținere este cel descris la Exemplul 1.

Caracteristicile cremei antireumatice:

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

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



Liciu

34

ANEXA I

**STUDIUL ACȚIUNII ANTIINFLAMATOARE A CREMEI ANTIREUMATICE CU
EXTRACT LIPIDIC TOTAL DE MIDII (*MYTILUS GALLOPROVINCIALIS*) ȘI
TINCTURĂ DE ARDEI IUTE**

Acțiunea antiinflamatoare a cremei antireumatice cu extract lipidic total de midii de Marea Neagră (*Mytilus galloprovincialis*) și tinctură de ardei iute a fost studiată prin două metode experimentale care au vizat modul în care acestea influențează exsudatul inflamator din modelul experimental al edemului indus în laba de șobolan cu diferite substanțe edemogene, cu posibilitatea orientării asupra mecanismului de acțiune a acestora.

Material și metode

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

Edemul a fost indus prin injectarea intraplantară a 0,1 mL suspensie de caolin 10% și 0,2 mL soluție de dextran. Prin injectarea de caolin în laba de șobolan este stimulată formarea de prostaglandine, cu provocarea inflamației și edemului local. Edemul indus de dextran se datorează în principal eliberării de histamină și serotonină și poartă denumirea de edem anafilactoid.

Pentru fiecare agent edemogen au fost utilizate câte trei loturi de 10 șobolani masculi, rasa Wistar, în greutate de 170 ± 15 g.

Lotul 1 - lotul martor cu animale netratate;

Lotul 2 – lot tratat cu crema antireumatică;

Lotul 3 - lot tratat cu cu Diclofenac cremă 10mg/g produsă de firma Fiterman.

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

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

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

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



[Handwritten signature]

Volumul labei de șobolan s-a măsurat pletismometric, după injectarea intraplantară a agentului edemogen, fiind efectuate determinări la intervale de: 2 ore, 4 ore, 6 ore, 24 ore (pentru agentul edemogen suspensie de caolin 10%) și la intervale de: 30 minute, 60 minute, 90 minute, 120 minute de la inducerea edemului (pentru agentul edemogen soluție de dextran 6%).

Valoarea medie a edemului antiinflamator (exprimat în mL) a stat la baza calculului pentru procentul de inhibare a edemului din fiecare lot, conform formulei:

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

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

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

Analiza statistică a rezultatelor s-a făcut prin testul *t*-student raportat la lotul de control netratat.

Rezultate și discuții

Crema antireumatică a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 4 ore de la inducerea edemului, inflamația produsă cu suspensie de caolin 10% fiind scăzută cu **67,02%**.

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

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

Produs testat	Edem 2 h (mL) ($\bar{x} \pm \text{SD.}$)	Edem 4 h (mL) ($\bar{x} \pm \text{SD.}$)	Edem 6 h (mL) ($\bar{x} \pm \text{SD.}$)	Edem 24 h (mL) ($\bar{x} \pm \text{SD.}$)
Martori	0,258 ± 0,01	0,282 ± 0,03	0,335 ± 0,02	0,297 ± 0,01
Crema antireumatică	0,108 ± 0,03	0,093 ± 0,02*	0,112 ± 0,04*	0,114 ± 0,02*
Efect %	-58,13	-67,02	-66,56	-61,61
Crema cu diclofenac	0,084 ± 0,04*	0,071 ± 0,03*	0,095 ± 0,02*	0,091 ± 0,04*
Efect %	-67,44	-74,82	-71,64	-69,36

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



În modelul experimental al edemului produs cu soluție de dextran 6%, crema antireumatică a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 90 min de la inducerea edemului (**66,90%**). 35

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

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

Produs testat	Edem 30 min(mL) ($\bar{x} \pm SD.$)	Edem 60 min(mL) ($\bar{x} \pm SD.$)	Edem 90 min(mL) ($\bar{x} \pm SD.$)	Edem 120 min(mL) ($\bar{x} \pm SD.$)
Martori	0,224 $\pm$ 0,02	0,243 $\pm$ 0,02	0,278 $\pm$ 0,03	0,295 $\pm$ 0,04
Crema antireumatică	0,096 $\pm$ 0,03*	0,081 $\pm$ 0,04*	0,092 $\pm$ 0,01*	0,101 $\pm$ 0,01
Efect %	- 57,14	-66,66	-66,90	- 65,76
Crema cu diclofenac	0,076 $\pm$ 0,02*	0,065 $\pm$ 0,01*	0,076 $\pm$ 0,02*	0,079 $\pm$ 0,02*
Efect %/inițial	- 66,07	-73,25	-72,66	-73,22

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

Prin testarea acțiunii antiinflamatoare a cremei antireumatice preparate s-a constatat că aceasta prezintă acțiune antiinflamatoare semnificativă atât asupra edemului produs de suspensie de caolin 10%, precum și asupra edemului produs de soluția de dextran 6%. Aceasta se datorează compoziției complexe a cremei. În ambele modele experimentale, inflamațiile induse au fost reduse în jur de 67%, activitate semnificativă dacă o comparăm cu cea a cremei cu diclofenac (~74%).

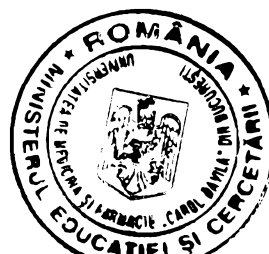


Handwritten signature

Bibliografie

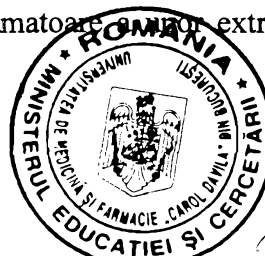
34

1. Matthäus B. Virgin grape seed oil: Is it really a nutritional highlight? *Eur J Lipid Sci. Technol.* 2008;110:645–650.
2. Cádiz-Gurrea M, Borrás-Linares I, Lozano-Sánchez J, Joven J, Fernández-Arroyo S, Segura-Carretero A. Cocoa and grape seed byproducts as a source of antioxidant and anti-inflammatory proanthocyanidins. *Int J Mol Sci.* 2017;18:376.
3. Maier T, Schieber A, Kammerer DR, Carle R. Residues of grape (*Vitis vinifera* L.) seed oil production as a valuable source of phenolic antioxidants. *Food Chem.* 2009;112:551–559.
4. Ghouila Z, Laurent S, Boutry S, Vander Elst L, Nateche F, Muller R, Baaliouamer A. Antioxidant, antibacterial and cell toxicity effects of polyphenols from Ahmeur Bouamer grape seed extracts. *J Fund Appl Sci.* 2017;9:392–410.
5. Guo L, Wang LH, Sun B, Yang JY, Zhao YQ, Dong YX, Spranger MI, Wu CF. Direct *in vivo* evidence of protective effects of grape seed procyanidin fractions and other antioxidants against ethanol-induced oxidative DNA damage in mouse brain cells. *J Agric Food Chem.* 2007;55:5881–5891.
6. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr.* 2000;343S–348S.
7. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2003;63:845–853.
8. Skoldstam L, Borjesson O, Kjallman A, Seiving B, Akesson B. Effect of six months of fish oil supplementation in stable rheumatoid arthritis. A double blind, controlled study. *Scand J Rheumatol.* 1992;21:178–185.
9. Li GP, Fu YQ, Zheng JS, Li D. Anti-inflammatory activity and mechanism of a lipid extract from hard-shelled mussel (*Mytilus coruscus*) on chronic arthritis in rats. *Mar Drugs.* 2014;12:568–588.
10. Li GP, Li J, Li D. Seasonal variation in nutrient composition of *Mytilus coruscus* from china. *J Agric.Food Chem.* 2010;58:7831–7837.
11. Gibson RG, Gibson SLM. Green-lipped mussel extract in arthritis. *Lancet.* 1981;1:439.
12. Whitehouse MW, Macrides TA, Kalafatis N, Betts WH. Anti-inflammatory activity of a lipid fraction (lyprinol) from the NZ green-lipped mussel. *Inflammopharmacology.* 1997;5:237–246.



[Handwritten signature]

13. Sinclair AJ, Murphy KJ, Li D. Marine lipids: Overview "news insights and lipid composition of Lyprinol" Allerg Immunol. 2000;32:261–271.
14. Mititelu M, Stanciu G, Mihele D. Investigatin of some microelements from edible mushrooms using atomic absorption spectroscopy, Ovidius University Annals of Chemistry, Constanta, 2006;17:143–146.
15. Mititelu M, Crasmaru M, Mihele D, Dan S, Hirjau V, Hincu L. Analiza compozitiei biochimice a molustei *Mytilus galloprovincialis* din Marea Neagră. Farmacia. 2001;5:70–79.
16. Djilani A, Dicko A. The therapeutic benefits of essential oils. In Nutrition, Well-Being and Health, Bouayed J and Bohn T. IntechOpen. 2012;Chapter 7:155–179.
17. Baenas N, Belović M, Ilic N, Moreno DA, García-Viguera C. Industrial use of pepper (*Capsicum annum* L.) derived products: Technological benefits and biological advantages. Food Chem. 2019;274:872–885.
18. Miguel MG. Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review. Molecules. 2010;15:9252–9287.
19. Kim DS, Lee HJ, Jeon YD, Han YH, Kee JY, Kim HJ, Shin HJ, Kang J, Lee BS, Kim SH, Kim SJ, Park SH, Choi BM, Park SJ, Um JY, Hong SH. Alpha-pinene exhibits anti-inflammatory activity through the suppression of MAPKs and the NF- κ B pathway in mouse peritoneal macrophages. Am J Chin Med. 2015;43:731–742.
20. Kurti, F., Giorgi, A., Beretta, G., Mustafa, B., Gelmini, F., Testa, C., ... & Hajdari, A. (2019). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of essential oils of different Pinus species from Kosovo. Journal of Essential Oil Research, 31(4), 263–275.
21. Karonen M, Hämäläinen M, Nieminen R, Klika KD, Lojonen J, Ovcharenko VV, Moilanen E, Pihlaja K. Phenolic extractives from the bark of *Pinus sylvestris* L. and their effects on inflammatory mediators nitric oxide and prostaglandin E2. J Agric Food Chem. 2004;52:7532–7540.
22. Laavola M, Nieminen R, Leppänen T, Eckerman C, Holmbom B, Moilanen E. Pinosylvins and monomethylpinosylvins, constituents of an extract from the knot of *Pinus sylvestris*, reduce inflammatory gene expression and inflammatory responses *in vivo*. J Agric Food Chem. 2015;63:3445–3453.
23. Cristea E, Mihele D, Siboiu D. Determinare acțiunii antiinflamatoare a unor preparate cu extracte vegetale. Farmacia. 2002;L:26–37.
24. Mihele D, Cristea E, Mititelu M. Studiul acțiunii antiinflamatoare a unor extracte din midii. Farmacia. 2003;LI:94–101.



Handwritten signature

32

**CREMĂ ANTIREUMATICĂ CU EXTRACT LIPIDIC TOTAL DE
MIDII (*MYTILUS GALLOPROVINCIALIS*) ȘI TINCTURĂ DE ARDEI IUTE**

Revendicare

Cremă antireumatică cu extracte naturale destinată tratamentului afecțiunilor reumatismale și inflamatorii de altă origine, caracterizată prin aceea că este constituită din asocierea cerii de albine cu lanolina, untul de cacao, ulei de sămburi de struguri, extract lipidic total din midii, tinctură de ardei iute, ulei volatil de pin, soluție conservantă, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 13...15 : 10...12 : 15...17 : 15 : 10 : 2...2,5 : 2,5...3 : 30.



[Handwritten signature]