



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2023 00409**

(22) Data de depozit: **27/07/2023**

(41) Data publicării cererii:
29/11/2023 BOPI nr. **11/2023**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚELE VIETII**
"REGELE MIHAI I" DIN TIMIȘOARA (USV),
CALEA ARADULUI, NR. 119, TIMIȘOARA,
TM, RO

(72) Inventatori:
• **MEDERLE NARCISA GEANINA,**
STR.PALMIERILOR, NR.20, TIMIȘOARA,
TM, RO;
• **ALBU KAYA MĂDĂLINA GEORGIANA,**
BD.TINERETULUI, NR.21, BL.Z6, SC.1,
ET.7, AP.48, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO;
• **GHICA MIHAELA VIOLETA,**
CALEA CRÂNGAȘI NR.26-28, BL. 48-49,
SC.A, ET.2, AP.4, SECTOR 6, BUCUREȘTI,
B, RO;

• **KAYA DURMUS ALPASLAN,**
HATAY MUSTAFA KEMAL UNIVERSITY,
FACULTY OF AGRICULTURE,
DEPARTMENT OF MEDICINAL PLANTS,
HATAY, TR;
• **MEDERLE OVIDIU ALEXANDRU,**
STR. PALMIERILOR NR. 20, TIMIȘOARA,
TM, RO;
• **RADULOV ISIDORA, STR.SERENA,**
NR.47, MOȘNIȚA VECHE, TM, RO;
• **IANCU TIBERIU, STR.SIMFONIEI, NR.14,**
DUMBRĂVIȚA, TM, RO;
• **DINU-PIRVU CRISTINA ELENA,**
STR.GH.LAZĂR NR.10, ET.1, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;
• **GHILEAN BIANCA MĂDĂLINA,**
STR.PRINCIPALĂ, NR.76, SESURI,
COMUNA BUCURESCI, HD, RO

(54) **HIDROGEL ANTIPARAZITAR PE BAZĂ DE COLAGEN
ȘI PRINCIPII ACTIVE DIN PLANTE ȘI PROCEDEU
DE OBTINERE A ACESTUIA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un hidrogel pe bază de hidrolizat de collagen și principii active din plante cu proprietăți reologice adecvate, utilizat în medicina veterinară ca tratament pentru parazitoza cutanată și la un procedeu de obținere a acestuia. Hidrogelul conform invenției este constituit din următoarele componente exprimate în procente în greutate raportate la 100% hidrogel: un polimer natural, hidrolizat de collagen, obținut din derma pielii de vițel sub formă de soluție, 1...5% collagen substanță uscată peste care se adaugă 2% carboximetilceluloză sodică în apă distilată și apoi 3% extract din plante dizolvat într-o cantitate de 10...25% alcool

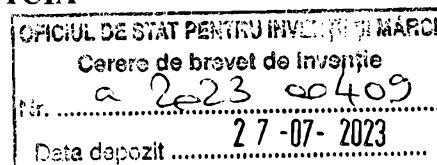
etic, care se amestecă în compoziția finală, adăugându-se până la 100% apă distilată. Procedeu conform invenției constă în amestecarea gelului de carboximetilceluloză sodică cu extractul din plante dizolvat în alcool etilic și cu hidrolizatul de collagen soluție în apă distilată, se omogenizează și se adaugă apă distilată până când compoziția finală ajunge la 100%, după care hidrogelurile obținute se caracterizează reologic și se stabilesc parametrii de curgere.

Revendicări: 2

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



**HIDROGEL ANTIPARAZITAR PE BAZĂ DE COLAGEN ȘI PRINCIPII ACTIVE
DIN PLANTE ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTUIA**

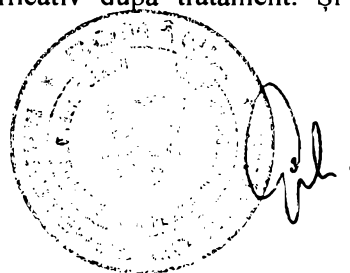


Domeniul tehnic în care poate fi folosită invenția:

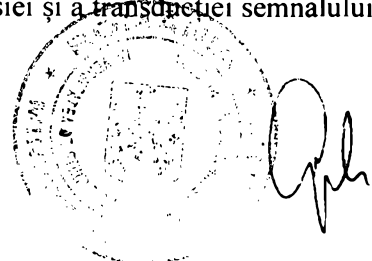
Invenția se referă la un hidrogel pe bază de hidrolizat de colagen și principii active din plante, cu proprietăți reologice adecvate, utilizat în medicina veterinară ca tratament pentru parazitoza cutanată și la un procedeu de obținere a acestuia.

Descrierea stadiului actual:

Demodicoza canină este o boală parazitară inflamatorie a pielii frecventă, asociată cu proliferarea acarienilor *Demodex* în foliculii de păr și glandele sebacee care duce la alopecie, eritem, descumare, căderea părului, pustule, furunculoză și infecții secundare [1,2]. Pielea poate fi locul principal de infestare sau poate exista o invazie secundară a pielii. Paraziții pot provoca răni deschise sau leziuni subcutanate [3]. Tratamentul demodicozei canine este conceput pentru a reduce inflamația și, prin urmare, orice infecții secundare ale pielii și/sau pierderea părului, și pentru a elimina acarienii de pe piele [4]. Tratamentele antiparazitare standard se concentrează în primul rând pe utilizarea unor medicamente specifice pentru a perturba funcția obișnuită a parazitului țintă. Multe tratamente demodex utilizate în mod obișnuit nu sunt înregistrate special pentru demodicoza canină (de exemplu, Ivomec, Milbemycin). Câteva dintre produsele mai noi pentru demodicoză au început să primească certificare/notificare pe piața (cel puțin în Europa) sau s-a dovedit că au un efect antiparazitar bun. În majoritatea țărilor, tratamentul demodicozei generalizate se bazează fie pe amitraz, fie pe o combinație de imidacloprid și moxidectină. Derivații de izoxazolină reprezintă o nouă clasă de ectoparaziticide puternice și includ fluralaner, afoxolaner, lotilaner și sarolaner, iar izoxazolinele au marile avantaje că se administrează ușor și sigur și pot ajunge în toate zonele corpului [2]. Brevetul RU2568869C1 descrie ca metodă de tratament al demodicozei canine administrarea subcutanată de clozantin o dată pe săptămână, timp de 8-12 săptămâni în combinație cu un imunomodulator polioxidony-vet care se administrează subcutanat de două ori pe săptămână în timpul primelor 3 săptămâni de tratament. O altă substanță activă este izoxazolina care tratează complet printr-o singură administrare efectul acarian *Demodex*, conform invenției CN106999475A. Studii clinice prezentate în brevetul CN109700805A arată că ornidazolul poate îmbunătăți semnificativ simptomele eritemului, papulelor, pustulelor și nodulilor, iar leziunile de demodicoză sunt ameliorate semnificativ după tratament. Și



doxiciclina a fost utilizată în leziunile pielii afectate de demodicoză. Conform brevetului CN111617090A tabletele dispersabile cu clorhidrat de doxiciclină au un efect curativ bun, cu o siguranță ridicată, o metodă simplă de tratament, cu o mulțime largă de aplicabilitate, mai ușor de acceptat de către pacienți și potrivite pentru popularizare. Unguentul antiparazitic „Avermectin”, conform invenției RU2124895C1 conține ivermectină sau abamectină sau aversectină sau rustomectină ca un complex de avermectină și polietilenglicol 400, polietilenglicol 1500 și glicerol ca bază de unguent și metiluracil și dimetilsulfoxid, de asemenea, luate în raportul definit de componente. Acest unguent asigură recuperarea cu 2-5 zile mai rapid în comparație cu analogii cunoscuți și poate fi utilizat pentru tratamentul bolilor parazitare cauzate de căpușe, nematode, insecte. Efecte similare au fost prezentate în brevetul RU2634265C1 în care este prezentat un agent insecticid cu o compoziție cu următoarele proporții de componente (în greutate): abamectină - 0,1%, fipronil - 0,5%, dimetilsulfoxid - 10%, etilcelosolve 30-40%, polietilenglicol 1500 - 16%, alcool izopropilic - restul până la 100. Compoziția se aplică local pe părțile afectate ale corpului animalului în doza de 0,03 ml/kg per animal. Un alt produs este prezentat în brevetul CN104398529A - agent de spălare pentru uciderea acarienilor de la suprafața corpului animalului de companie și metoda de preparare a acestora. Acest agent are următoarea compoziție în părți / greutate: 70-100 părți alcool, 0,1-5 părți phoxim, 0,5-10 părți dintr-un agent auxiliar pesticid, 0,5-5 părți timol și 1-10 părți acetat de clorhexidină. O altă compoziție de spălare, sub formă de șampon, prezentată în brevetul RO132473A0a avut următoarea compoziție: 20% bază de șampon formată din agenți tensioactivi de suprafață anionici și neionici cum ar fi lauril eter sulfat de sodiu sau amoniu, cocamid dietanolamina, cocamid propil betaina, lauroil sarcosinat de sodiu, 1...5% hidrolizat de collagen, 20% amestec de extracte hidro-glicerol-alcoolice din muguri de coacăz negru (*Ribes nigrum*), muguri de nuc (*Juglans regia*), mlădițe de cedru (*Cedrus libani*), muguri de măceș (*Rosa canina*), radicele de secară (*Secale cereale*), într-un raport de 1:5 pentru fiecare dintre cele cinci ingrediente, 1...5% NaCl și restul, apă distilată. Chiar dacă tratamentele pe bază de medicamente sunt extrem de eficiente, dezvoltarea rezistenței bacteriilor și paraziților este din ce în ce mai răspândită în zilele noastre, necesitând astfel dezvoltarea unor strategii antiparazitare și fără medicamente [5]. Brevetul KR20220040289A prezintă o compoziție care conține un extract de *Coptis chinensis* ca ingredient activ pentru prevenirea, ameliorarea și tratarea demodicozei. Compoziția are un efect de distrugere a acarianului demodex, dar este posibil să se prevină, să se amelioreze sau să se trateze simptomele induse de demodex, cum ar fi eritemul pielii și inflamația pielii, prin inhibarea expresiei unui factor inflamator prin inhibarea expresiei și a transducției semnalului



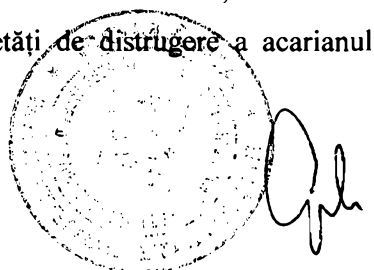
de activare a receptorului toll-like 2 derivat din chitină ca mediator inflamator al demodex. Compoziția s-a dovedit a fi neiritantă pentru piele și netoxică și este foarte stabilă în corpul uman. O alta compoziție naturală, sub formă de gel pentru tratamentul rănilor uscate în demodicoza canină, conform invenției RO131619A0, conține 25% miere, 25% propolis, 30% oțet de mere și 20% extracte hidro-glicero-alcoolice din muguri de coacăz negru (*Ribes nigrum*), muguri de nuc (*Juglans regia*), mlădițe de cedru (*Cedrus libani*), muguri de măceș (*Rosa canina*), radicele de seară (*Secale cereale*) într-un raport de 1:5 pentru fiecare dintre cele cinci ingrediente. Deși aceste amestecuri din plante au dovedit a fi eficiente împotriva acarienilor *Demodex*, acestea pot fi iritante pentru piele, cu atât mai mult cu cât aceasta este parazitată. Colagenul, proteina de bază din organism se găsește în derma pielii în proporție de 90%. Extras în diferite forme (hidrolizat, gelatină, gel) și procesat sub formă de biomateriale (hidrogeluri, membrane, matrici, pulberi, tuburi) [6] colagenul este recunoscut de organism ca și constituent propriu, nu ca material străin. De aceea, integrarea principiilor active din plante în hidrolizate colagenice (extracte proteice de origine animală), pentru obținerea unor produse veterinare va influența în mod semnificativ calitatea acestora, deoarece se vor obține numai acei constituenți eficienți din punct de vedere terapeutic și astfel vor fi evitate reacțiile adverse asupra pielii câinilor și implicit scăderea timpului de tratament.

Dintre formele farmaceutice semisolidе, în prezent se acordă un interes deosebit folosirii hidrogelurilor ca suporturi pentru preparatele destinate aplicării cutanate. Folosirea hidrogelurilor este importantă pentru aplicarea principiilor active pe membrane sau mucoase, deoarece conținutul mare în apă reduce iritabilitatea [7]; de asemenea hidrogelurile prezintă o bună complianță pentru animale, caracteristici de eliberare a principiilor active încorporate și proprietăți reologice adecvate, o toleranță cutanată crescută, compatibilitate cu majoritatea excipienților, ușurință la aplicare și respectiv îndepărtare de pe piele [7-10].

În domeniul farmaceutic, studiul comportării reologice reprezintă un mijloc de caracterizare și clasificare a formelor farmaceutice. În cazul particular al sistemelor farmaceutice semisolidе topice, cunoașterea proprietăților de curgere este de o importanță majoră, întrucât acestea pot exercita o influență determinantă la nivelul: tehnologiei de fabricație, controlului calității și stabilității în timpul conservării, modului de utilizare și activității terapeutice, respective eliberarea principiilor active din formulări semisolidе [7,11].

Studiul aprofundat al comportării lor reologice poate conduce atât la optimizarea formulării, cât și la determinarea unor parametri cu implicații tehnologice și biofarmaceutice [7,11].

Prezenta invenție are avantajul că hidrogelul pe bază de carboximetilceluloză, hidrolizat de colagen și principii active din plante va avea atât proprietăți de distrugere a acarianului



demodex datorită principiilor active și va avea și rol de protecție și regenerare a țesutului datorită collagenului. Carboximetilceluloza sodică din compoziție permite obținerea hidrogelurilor cu proprietăți adecvate de curgere.

Problema tehnică

Având în vedere incidența mare a demodicozei canine, problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unui hidrogel pe bază de carboximetilceluloză sodică, hidrolizat de collagen și principii active din plante, cu proprietăți reologice adecvate, utilizat în medicina veterinară ca tratament pentru parazitoza cutanată, care să distrugă acarienii și să protejeze sau să regenereze pielea.

Soluția tehnică

Hidrogelurile collagenice conform invenției înlătură dezavantajele menționate prin aceea că sunt constituite din următoarele componente, exprimate în procente gravimetrice raportate la 100% hidrogel (raportat la volum): a) un polimer natural, collagen fibrilar tip I, obținut din derma pielii de vițel, sub formă de hidrolizat, cu un conținut de 1...5% collagen substanță uscată, b) 2% carboximetilceluloză sodică c) 10...25% alcool etilic, 1...5% amestec parazitar obținut conform invenției RO131619A0 și restul până la 100% apă distilată, se amestecă în compoziția finală și rezultă un hidrogel.

Procedeul de obținere a hidrogelului constă în aceea că, în prealabil, carboximetilceluloza sodică se dizolvă/gonflează în apă distilată până se obține un gel, care se amestecă cu hidrolizatul de collagen dizolvat în apă distilată în prealabil. Soluția parazitară se amestecă cu alcoolul etilic și apoi se toarnă peste hidrogelul din carboximetilceluloza sodică și hidrolizat de collagen. Se adaugă apă distilată până la 100%, se omogenizează și se obține hidrogelul pentru tratamentul demodicozei canine.

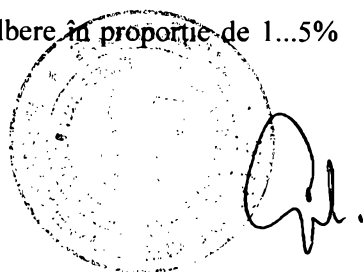
Avantajele invenției în raport cu stadiul tehnicii

Aplicarea invenției conduce la următoarele avantaje:

- realizarea unui tratament cu aplicare locală/topică pentru demodicoza canină sau alte tipuri de infecții ale pielii animalelor;
- utilizarea unui sistem sub formă de hidrogel permite întinderea cu ușurință pe toată suprafața pielii, și nu necesită tratament oral adjuvant;
- hidrogelurile care conțin și hidrolizat de collagen furnizează un mediu propice regenerării țesuturilor, sunt biocompatibile și au acțiune antiparazitară.

Descrierea detaliată a invenției:

Carboximetilceluloza sodică (CMCNa) comercială a fost utilizată în această invenție în proporție de 2% (w/v). Hidrolizatul de collagen sub formă de pulbere în proporție de 1...5%



trebuie să aibă o puritate foarte bună, astfel ca cenușa și grăsimea trebuie să fie nedetectabile la analiza calitativă și cantitativă, iar pH-ul neutru, 7,2...7,4. Alcoolul etilic trebuie să fie concentrație inițială 70% și va fi în proporție de 10...25 %. Restul până la 100% va fi apa distilată.

Invenția va fi explicată mai în detaliu prin următoarele exemple:

Exemplul 1

În această invenție a fost utilizată carboximetilceluloza sodică cu o concentrație de 2% care s-a dizolvat/gonflat în 40 ml de apă distilată. O soluție antiparazitară a fost preparată anterior prin amestecarea a 3% agent antiparazitar în 10 ml alcool etilic care s-a încorporat în gelul de carboximetilceluloza sodică, s-a completat cu apă distilată până la 100g și s-a obținut hidrogelul 1 denumit G1.

Exemplul 2

Hidrogelul pe bază de CMCNași agent antiparazitar a fost obținut prin procesul descris în Exemplul 1 exceptând concentrația de alcool etilic care a fost de 15%. Amestecarea și omogenizarea au fost similare cu cele descrise în Exemplul 1. S-a obținut hidrogelul 2 denumit G2.

Exemplul 3

Hidrogelul pe bază de CMCNa și agent antiparazitar a fost obținut prin procesul descris în Exemplul 1 exceptând concentrația de alcool etilic care a fost de 20%. Amestecarea și omogenizarea au fost similare cu cele descrise în Exemplul 1. S-a obținut hidrogelul 3 denumit G3.

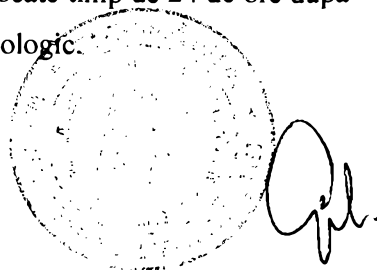
Exemplul 4

Hidrogelul pe bază de CMCNa și agent antiparazitar a fost obținut prin procesul descris în Exemplul 1 exceptând concentrația de alcool etilic care a fost de 25%. Amestecarea și omogenizarea au fost similare cu cele descrise în Exemplul 1. S-a obținut hidrogelul 4 denumit G4.

Exemplul 5

Hidrogelurile G1-H – G4-H au fost obținute prin procesele descrise în Exemplele 1-4 exceptând faptul că la fiecare hidrogel (G1-G4) s-a adăugat 3% hidrolizat de colagen dizolvat în apă distilată în prealabil. Acestea s-au amestecat, omogenizat și s-au obținut hidrogeluri ușor mai vâscoase.

Hidrogelurile conform invenției (G1-G4, G1-H–G4-H) au fost stocate timp de 24 de ore după preparare la 23°C, după care au fost testate din punct de vedere reologic.



Comportarea reologică a hidrogelurilor proiectate conform invenției a fost determinată cu ajutorul unui vâscozimetru rotațional MultiVisc-Rheometer, Fungilab, utilizând sonda standard TR 10. La sistemul de măsurare a fost atașat un ultratermostat ThermoHaake P5 pentru menținerea temperaturii constante de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ pe tot parcursul derulării experimentelor reologice. În scopul asigurării unui echilibru termic și mecanic, fiecare gel a fost lăsat în repaus în vasul termostatat în care s-au efectuat determinările reologice o perioadă de 10 minute înainte de începerea experimentului. Proprietățile de curgere ale hidrogelurilor cu diferite compoziții conform invenției au fost evaluate prin aplicarea unor viteze de rotație în intervalul 0,3-60 rotații pe minut cărora corespund viteze de forfecare pe domeniul 0,08-16,8 $1/\text{s}$. Durata fiecărei măsurători a fost de 10 secunde. Limitele pentru vitezele de rotație au fost astfel alese deoarece sunt reprezentative pentru unele operații cu implicații biofarmaceutice cum ar fi aplicarea și etalarea pe piele, respectiv cedarea principiilor active din hidrogelurile proiectate conform invenției [7,11].

Vâscozimetrul a permis pentru fiecare viteză de forfecare înregistrarea unei anumite valori a vâscozității dinamice, obținându-se astfel reogramele vitează de forfecare în funcție de vâscozitate. Influența compoziției hidrogelurilor conform invenției asupra proprietăților reologice ale acestora a fost evidențiată grafic prin reprezentarea profilelor reologice vitează de forfecare în funcție de viteza de forfecare (Figura 1 și Figura 2).

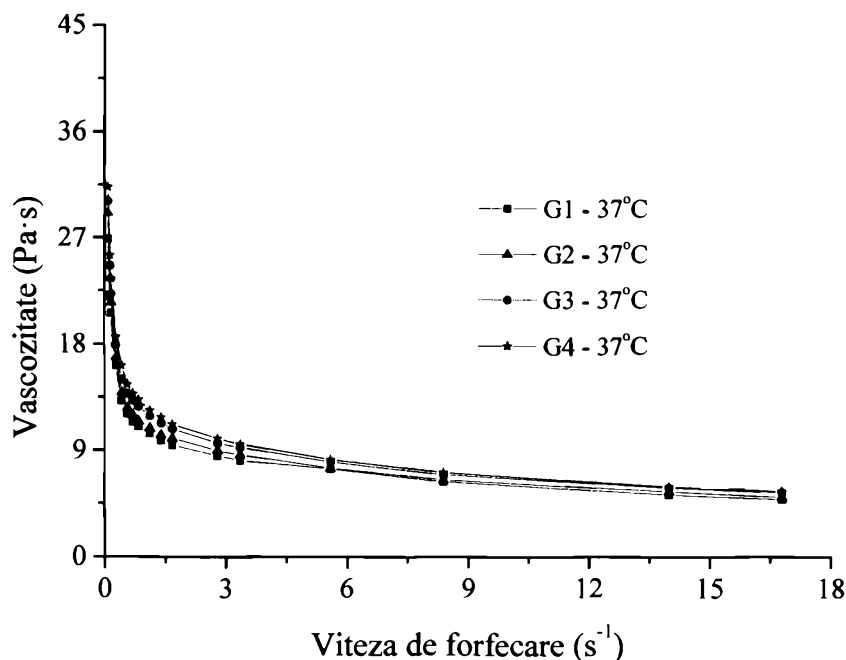
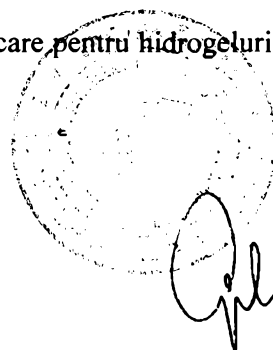


Figura 1. Profilele reologice vâscozitate în funcție de viteza de forfecare pentru hidrogelurile conform invenției G1-G4 analizate la 37°C



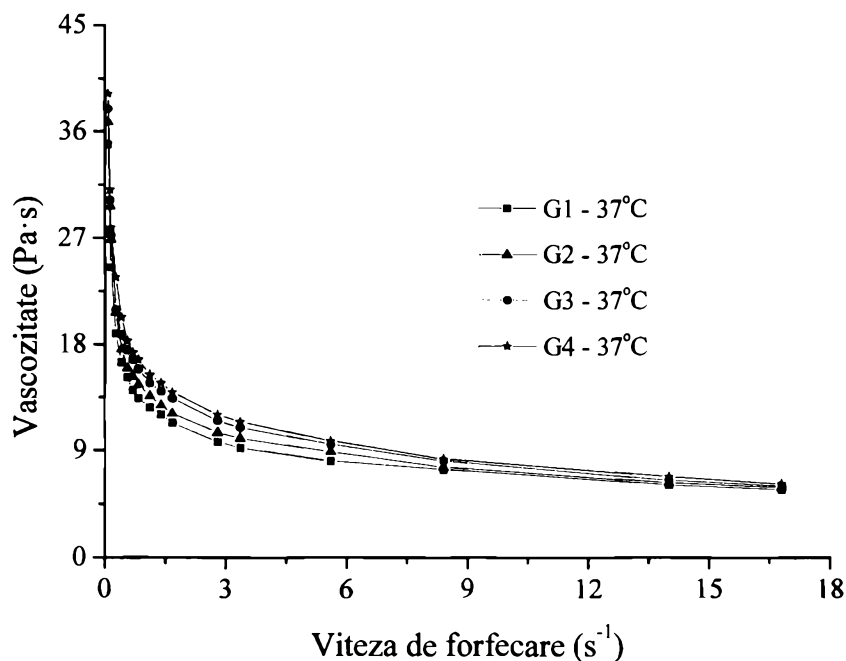


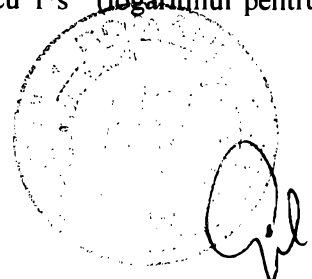
Figura 2. Profilele reologice vâscozitate în funcție de viteza de forfecare pentru hidrogelurile conform invenției G1-H-G4-H analizate la 37°C

Din examinarea reogramelor prezentate în Figurile 1 și 2 se remarcă similaritatea profilelor de curgere înregistrate pentru hidrogelurile conform invenției, vâscozitatea scăzând cu creșterea vitezei de forfecare. Astfel se evidențiază o comportare nenenewtoniană pseudoplastică și de subțiere prin forfecare pentru hidrogelurile conform invenției. Proprietățile pseudoplastice reprezintă o cerință dorită pentru sistemele topice atât sub aspectul condiționării, cât și sub cel al etalării pe piele și al formării unui film continuu la locul de aplicare. Astfel, la viteze mari de forfecare, cum este cea la expulzarea din recipientul de condiționare, materialul va curge repede facilitând manipularea adecvată și consecutiv administrarea clinică a acestuia, în timp ce la viteze mici de forfecare, cum este cazul gelului etalat pe piele, materialul va adopta o consistență mare recuperând proprietățile reologice originale pe care le poseda înainte de administrare [7, 11,12].

Pentru cuantificarea comportării pseudoplastice a hidrogelurilor conform invenției a fost aplicat modelul legii puterii (ec. 1):

$$\eta = m \cdot \dot{\gamma}^{-n} \quad (1)$$

unde, m și n sunt parametrii de curgere corelați cu compoziția hidrogelurilor proiectate conform invenției și sunt determinați prin liniarizarea ec. (1) prin logaritmare. Parametrul „ m ” este asociat cu vâscozitatea obținută la viteză de forfecare egală cu $1 \cdot s^{-1}$ (logaritmul pentru viteza de forfecare egală cu unitatea este zero) [11,12].



Valorile parametrilor m și n , precum și coeficientul de corelație R , caracteristici modelului legii puterii sunt prezentați în Tabelul 1.

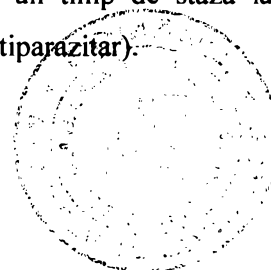
Tabelul 1. Parametri specifici modelului legii puterii pentru hidrogelurile conform invenției

Hidrogel	m	n	R
G1	11,012	0,337	0,9901
G2	11,538	0,346	0,9885
G3	12,439	0,330	0,9914
G4	12,986	0,331	0,9938
G1-H	13,167	0,362	0,9903
G2-H	14,163	0,360	0,9922
G3-H	15,160	0,339	0,9917
G4-H	15,938	0,336	0,9951

Din Tabelul 1 se constată că valorile înregistrate pentru coeficientul de corelație R sunt cuprinse în intervalul 0,9885 și 0,9951, indicând faptul că datele experimentale respectă acest model reologic.

Valorile parametrului „ m ” sunt influențate atât de concentrația în alcool etilic cât și de adaosul hidrolizatului de collagen în compoziția hidrogelurilor conform invenției. Astfel, se remarcă faptul că adaosul în formulare a unor cantități diferite de alcool etilic determină modificări ale parametrului „ m ”, atât pentru hidrogelurile conform invenției fără hidrolizat de collagen (G1–G4), cât și pentru hidrogelurile conform invenției cu hidrolizat de collagen (G1-H–G4-H), înregistrându-se creșteri ale acestui parametru de aproximativ 18-20% cu creșterea concentrației de alcool etilic. De asemenea, pentru hidrogelurile conform invenției formulate cu aceeași cantitate de alcool etilic, prezența hidrolizatului de collagen determină o creștere a parametrului „ m ” de aproximativ 1,20-1,22 ori.

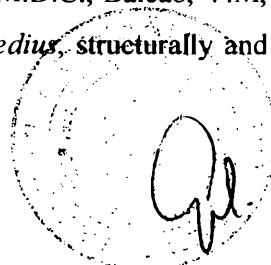
Caracterizarea reologică a unor forme farmaceutice semisolidе cu aplicare topică reprezintă un aspect important în proiectarea și evaluarea fizico-chimică a acestora, furnizând informații utile din punct de vedere tehnologic (condiționare și manipulare) și biofarmaceutic (administrare, etalare și retenție la nivel cutanat). Astfel, prin modularea compoziției hidrogelurilor se pot obține formulări cu o consistență și un timp de stază la locul de administrare adecvate indicației terapeutice urmărite (efect antiparazitar).



8.

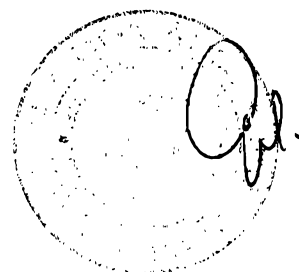
Bibliografie

1. Koch, S., Updates on the management of canine demodicosis, *Today's Veterinary Practice*, 2017, 1, 77-85.
2. Djuric, M., Matic M.N., Davitkov, D., Glavinic, U., Davitkov, D., Vejnovic, B., Stanimirovic, Z., Efficacy of oral fluralaner for the treatment of canine generalized demodicosis: a molecular-level confirmation, *Parasites Vectors*, 2019, 12, 270. doi.org/10.1186/s13071-019-3521-9
3. Oranges, T., Veraldi, S., Granieri, G., Fidanzi, C., Janowska, A., Dini, V., Romanelli, M., Parasites causing cutaneous wounds: Theory and practice from a dermatological point of view, *ActaTropica*, 2022, 228, 106332. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106332>
4. Muller, R., Bensignor, E., Ferrer, L., Holm, B., Lemarie, S., Paradis, M., Shipstone, M., Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice Guidelines, *Veterinary Dermatology*, 2012, 23(2), 86-96. Doi: 10.1111/j.1365-3164.2011.01026.x.
5. Man, E., Price, H.P. & Hoskins, C., Current and future strategies against cutaneous parasites, *Pharmaceutical Research*, 2022, 39, 631-651. doi.org/10.1007/s11095-022-03232-y
6. Albu, M.G., Titorencu, I., Ghica, M.V., Collagen-based drug delivery systems for tissue engineering, 2011, p. 333-358, DOI: 10.5772/22981, In: Biomaterials applications for nanomedicine, ed. Rosario Pignatello, *InTech Open Acces Publisher, Rijeka, Croatia*, DOI: 10.5772/1957.
7. Ghica, M.V., Hîrjău, M., Lupuleasa, D., Dinu-Pîrvu, C.E., Flow and thixotropic parameters for rheological characterization of hydrogels, *Molecules*, 2016, 21(6), E 786. <https://doi.org/10.3390/molecules21060786>
8. Türkmen, E., Parmaksız, S., Nigiz, Ş., Sağıroğlu, M., Şenel, S., A safe bioadhesive system for topical delivery of combined antimicrobials in treatment of skin infections in veterinary medicine, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2023, 80, 104116. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.104116>
9. Cobb, M.A., Edwards, H.J., Jagger, T.D., Marshall, J., Bowker, K.E., Topical fusidic acid/betamethasone-containing gel compared to systemic therapy in the treatment of canine acute moist dermatitis, *The Veterinary Journal*, 2005, 169(2), 276-280. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.01.017>
10. Silva, E.C., Oliveira, T.J., Moreli, F.C., Harada, L.K., Vila, M.M.D.C., Balcão, V.M., Newly isolated lytic bacteriophages for *Staphylococcus intermedius*, structurally and



functionally stabilized in a hydroxyethylcellulose gel containing choline geranate: Potential for transdermal permeation in veterinary phage therapy, *Res Vet Sci*, 2021, 135, 42-58. Doi: 10.1016/j.rvsc.2020.12.013.

11. Ghica, M.V., Albu, M.G., Dinu-Pîrvu, C., Moisesescu, Șt., *In vitro* kinetic release and flow behaviour of some collagen-minocycline topical hydrogels, *Revista de Chimie*, 2012, 63(9), 929-935.
12. Ghica, M.V., Albu, M.G., Coară, Gh., Dinu-Pîrvu, C., The influence of crosslinking agent on kinetic release and rheological behaviour of some collagen-niflumic acid hydrogels, *Proceedings of the 4th International Conference on Advanced Materials and Systems (ICAMS)*, Bucharest, Romania, September 27-29, 2012, 267-272.



REVENDICARI

1. Hidrogelul pe bază de hidrolizat de colagen și principii active din plante pentru tratamentul demodicozei canine **caracterizat prin aceea că** este constituit din următoarele componente, exprimate în procente gravimetrice raportate la 100% hidrogel: a) un polimer natural, hidrolizat de colagen, obținut din derma pielii de vițel, sub formă de soluție, 1% ... 5% colagen substanță uscată peste care se adăugă componentul, b) 2% carboximetilceluloza sodică în apă distilată, apoi c) 3% extract din plante dizolvat în d) 10% ... 25% alcool etilic, care se amestecă în compoziția finală adăugându-se până la 100% apă distilată.

2. Procedeul de obținere a hidrogelului pentru demodicoza canină, definite în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că**, în prealabil, gelul de carboximetilceluloză sodică, împreună cu extractul din plante dizolvat în alcool etilic și hidrolizatul de colagen soluție în apă distilată se amestecă, se omogenizează, și se adaugă apă distilată până ce compoziția finală ajunge la 100%. Hidrogelurile obținute se caracterizează reologic și se stabilesc parametri de curgere.

