

Invenția se referă la domeniile farmaceutic și cosmetic, și anume la un complex de origine entomologică în propilenglicol cu acțiune cheratolitică, la un procedeu de obținere a acestuia, la produse farmaceutice și cosmetice pe baza lui.

Procedeele de obținere a preparatelor sintetice care manifestă efect cheratolitic la nivelul pielii includ etapele de sinteză și purificare a substanțelor obținute, după care urmează fabricarea formelor farmaceutice. Tehnologiile de obținere a preparatelor naturale cu efect cheratolitic includ mai multe etape, principalele dintre ele fiind: selectarea materiei prime care corespunde scopului și destinației preparatului; colectarea sau obținerea biotehnologică a materiei prime, destinate extragerii substanțelor bioactive; extragerea principiilor de valoare terapeutică din materia primă în condiții care asigură păstrarea structurilor native și activității înalte a principiilor bioactive componente; fabricarea formelor farmaceutice corespunzătoare destinației preparatului medicamentos.

Este cunoscut procedeul de sinteză chimică a preparatului rezorcină – benzen-1,3-diol ($C_6H_4(OH)_2$), care fiind aplicat în concentrații mari (unguent cu 5...10% de rezorcină), manifestă un efect cheratolitic specific, care facilitează eliminarea stratului cornos al pielii și de cauterizare – stratul cornos este transformat în pergament, care se înlătură cu ușurință. Procedeul dat de sinteză se realizează în modul următor: 1242,54 părți benzen și 165,1 părți acid sulfuric conduc la obținerea a 2880 părți acid benzensulfonic 84,33%, care se disulfonează cu 2596 părți oleum 65%, urmată de resulfonarea a 1028 părți benzen cu sulfomasa obținută, neutralizarea amestecului de acizi cu soluție de rezorcinat care conține 1976 părți rezorcinat de sodiu, 1298 părți fenolat de sodiu, 602 părți sulfid de sodiu și 330 părți hidroxid de sodiu, extragerea cu acetat de butil a 1313 părți rezorcină și 1031 părți fenol, din care după distilare rezultă 1051 părți rezorcină și 928 părți fenol, părțile fiind exprimate în greutate [1].

Dezavantajele acestui preparat constau în faptul că proprietățile rezorcinei sunt apropiate de proprietățile fenolului, pielea absoarbe activ substanța, iar aplicarea pe suprafețe mari sau în concentrații mari poate provoca amețeli, tinitus, transpirație, dificultăți de respirație, ritm cardiac accelerat, convulsii, cianoză. La aplicarea preparatului pe părul deschis la culoare el capătă o nuanță roșietică pronunțată, iar în cazul unui nivel insuficient de purificare a rezorcinei pielea pe locul aplicării capătă o nuanță mov.

Este cunoscut și procedeul de obținere a unei compoziții pentru îngrijirea pielii, care acționează în baza a trei enzime incluse în componența preparatului. Astfel, procedeul asigură obținerea unei compoziții, ce conține o compoziție sinergică de enzime proteolitice, care asigură eliminarea celulelor moarte și renovarea epidermei fără a apela la peeling dur ori la exfoliere chimică, care deseori sunt însoțite de reacții adverse. Conform formulei, preparatul propus se obține prin combinarea a trei enzime proteolitice, dintre care cel puțin una este o tiol protează, cel puțin o serin protează primară, derivată din procesele metabolice ale *Aspergillus melleus*, și cel puțin o serin protează secundară. Afară de aceasta preparatul mai include un alfa hidroxiacid de origine vegetală, obținut prin extragere din diferite plante, precum și un antioxidant, care de asemenea poate fi de origine vegetală ori sintetică [2].

Dezavantajul acestui procedeu constă în prețul înalt al produsului finit, care este determinat de obținerea a trei tipuri de enzime proteolitice cu un grad înalt de puritate, precum și în potențialul iritativ înalt al preparatului, determinat de componența lui, în special de prezența alfa hidroxiacizilor. De asemenea, acest compus nu conține componente, care facilitează procesul de refacere a pielii pe locurile afectate de cheratoame.

În calitate de cea mai apropiată soluție servește procedeul de obținere a preparatului biologic pentru lizarea alunițelor, nevilor, polipilor, cheloizilor, carcinoamelor și a altor formațiuni cutanate. Acest preparat biologic este constituit din 51,7...52,0% proteină specifică, care conține 10% substanță biologic activă, ce are la bază aminoacizi: Gly, Asp, Ley, Pir, Fen, Liz, împreună cu 25% lanolină, 25% glicerină, 25% lapte praf, 10% extract de nucă, 0,12% nipagin, 0,08% nipasol, 4,8% apă bidistilată, procentele fiind exprimate în greutate. Procedeul de obținere a preparatului include colectarea pupelor de *Lymantria dispar* din pădurile infestate, dezinfectarea lor cu detergent, alcool și raze ultraviolete, mojararea lor până la obținerea unei mase omogene. După aceasta urmează liofilizarea masei obținute la temperatura de -130...-150°C timp de 45...48 ore sau atomizarea la temperatura de 120...130°C la intrare și 85...90°C la ieșire. Procedeul stipulează de asemenea și ordinea de adăugare a ingredientelor pentru a obține forma finală a preparatului. Astfel, ordinea de adăugare a componentelor preparatului este următoarea: glicerină, lanolină, lapte praf, extract de nucă, nipagină, nipasol, substanță biologic activă, apă bidistilată, care se amestecă cu un mixer până la obținerea unei mase omogene [3].

Dezavantajul acestui procedeu constă în aceea că materialul biologic este obținut prin colectare din natură, fiind imposibil controlul asupra componenței substanței active. În afară de aceasta, colectarea materialului biologic din natură nu permite de a planifica un anumit volum de producere, acesta fiind dependent de condițiile de mediu și de fluctuațiile numerice ale speciei *Lymantria dispar*.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în asigurarea realizării succesive a tuturor etapelor tehnologice – creșterea insectelor cu utilizarea mediilor nutritive artificiale, obținerea complexului de origine entomologică prin extragere hidrică și transferarea extractului în propilenglicol, obținerea produselor farmaceutice și cosmetice pe baza lui, cu proprietăți cheratolitice performante și eficiente în tratamentul cheratozelor de diferită etiologie și în exfolierea blândă în cadrul tratamentelor cosmetice.

Problema se rezolvă prin aceea că complexul de origine entomologică în propilenglicol cu acțiune cheratolitică, obținut din insecte din ordinul Lepidoptera, familia Pyralidae, genurile *Galleria*, *Asopia* sau *Aglossa*, conține, în % mas.: subtilizină – 0,32...0,45, polizaharide de tipul chitozanului – 0,32...0,45, aminoacizi – 0,48...0,61, propilenglicol – restul, și manifestă o activitate cheratolitică de 46,5...51,0 U/ml.

Problema se mai rezolvă prin aceea că procedeul de obținere a complexului de origine entomologică în propilenglicol cu acțiune cheratolitică constă în aceea că se cresc insecte din ordinul Lepidoptera, familia Pyralidae, genurile Galleria, Asopia sau Aglossa pe medii nutritive artificiale, apoi se colectează larvele de ultima vârstă, se spală cu apă purificată în raport volumic 1:4, de 4 ori consecutiv și se dezinfectează cu raze UV, se mojarază până la obținerea unei biomase omogene, după care biomasa se liofilizează la temperatura de -130...-150°C timp de 45...48 ore, biomasa obținută se extrage cu apă bidistilată în raport masic 1:9 la pH-ul 6...7, totodată extracția se efectuează la temperatura constantă de 18...23°C și la agitare pe un agitator orbital cu viteza de 220...290 rot./min timp de 2...8 ore, extractul se separă prin decantare, se concentrează de cinci ori prin evaporare în vid la temperatura de 40°C, apoi la volumul rămas de extract se adaugă un volum dublu de propilenglicol și se evaporă apa până la eliminarea ei completă. Insectele din genul Galleria se cresc pe mediul nutritiv, care conține, g/kg:

Extract din porumb galben	174,0...206,0
Extract din porumb roșu	183,0...214,0
Glucoză	70,0...85,0
Fructoză	65,0...81,0
Sucroză	4,0...4,8
Maltoză	4,0...5,0
Cazeină	117,0...148,0
Retinol (vitamina A)	2500...3000 UI
Acetat de tocoferol (vitamina E)	40...58 UI
Acid ascorbic (vitamina C)	0,05...0,06
Riboflavină (vitamina B2)	0,0014...0,0017
Pantotenat de calciu (vitamina B5)	0,005...0,01
Tiamină (vitamina B1)	0,002...0,003
Piridoxină	0,003...0,004
Biotină	0,00002...0,00003
Niacină (vitamina B3)	0,0002...0,0003
Pinobanksin	0,015...0,020
Pinocebrin	0,010...0,015
Glicerină	120,0...139,0
NaNO ₃	0,8...1,1
KH ₂ PO ₄	1,7...2,0
NaCl	1,5...2,0
CaCl ₂	0,4...0,5
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,05...0,1
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	0,005...0,01
MnSO ₄ ·5H ₂ O	0,007...0,015
CuSO ₄ ·5H ₂ O	0,007...0,008
FeCl ₃ ·6H ₂ O	0,0100...0,0175
EDTA	0,006...0,0075
Ceară galbenă	250...350
Apă purificată	restul.
Insectele din genul Asopia se cresc pe mediul nutritiv, care conține, g/kg:	
Extract din porumb galben	340,0...380,0
Gliadină	20,0...22,0
Secalină	20,0...22,0
Orcină	20,0...22,0
Glucoză	70,0...85,0
Fructoză	65,0...81,0
Sucroză	4,0...4,8
Maltoză	4,0...5,0
Cazeină	117,0...148,0
Retinol (vitamina A)	2500...3000 UI
Acetat de tocoferol (vitamina E)	40...58 UI
Acid ascorbic (vitamina C)	0,05...0,06
Riboflavină (vitamina B2)	0,0014...0,0017
Pantotenat de calciu (vitamina B5)	0,005...0,01
Tiamină (vitamina B1)	0,002...0,003
Piridoxină	0,003...0,004
Biotină	0,00002...0,00003

Niacină (vitamina B3)	0,0002...0,0003
Glicerină	60,0...89,0
NaNO ₃	0,8...1,1
KH ₂ PO ₄	1,7...2,0
NaCl	1,5...2,0
CaCl ₂	0,4...0,5
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,05...0,1
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	0,005...0,01
MnSO ₄ ·5H ₂ O	0,007...0,015
CuSO ₄ ·5H ₂ O	0,007...0,008
FeCl ₃ ·6H ₂ O	0,0100...0,0175
EDTA	0,006...0,0075
Tărâțe de grâu	350,0...400,0
Apă purificată	restul.
Insectele din genul Aglossa se cresc pe mediul nutritiv, care conține, g/kg:	
Extract din porumb galben	340,0...380,0
Dipalmitostearină	60,0...75,0
Tristearină	60,0...75,0
Proteină de ou (praf)	130,0...148,0
Glucoză	70,0...85,0
Fructoză	65,0...81,0
Sucroză	4,0...4,8
Maltoză	4,0...5,0
Retinol (vitamina A)	2500...3000 UI
Acetat de tocoferol (vitamina E)	40...58 UI
Acid ascorbic (vitamina C)	0,05...0,06
Riboflavină (vitamina B2)	0,0014...0,0017
Pantotemat de calciu (vitamina B5)	0,005...0,01
Tiamină (vitamina B1)	0,002...0,003
Piridoxină	0,003...0,004
Biotină	0,00002...0,00003
Niacină (vitamina B3)	0,0002...0,0003
Glicerină	60,0...89,0
NaNO ₃	0,8...1,1
KH ₂ PO ₄	1,7...2,0
NaCl	1,5...2,0
CaCl ₂	0,4...0,5
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,05...0,1
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	0,005...0,01
MnSO ₄ ·5H ₂ O	0,007...0,015
CuSO ₄ ·5H ₂ O	0,007...0,008
FeCl ₃ ·6H ₂ O	0,0100...0,0175
EDTA	0,006...0,0075
Guano	100,0...105,0
Apă purificată	restul.

Problema se mai rezolvă prin aceea că:

- produsul farmaceutic cu acțiune cheratolitică sub formă de unguent, conține, în % mas.: complex de origine entomologică în propilenglicol – 2,0...2,2, butilhidroxianizol – 0,1, alcool cetilic – 4,0, polisorbitat 80 – 3,0, sorbat de potasiu – 0,5, glicerină – 4,0, parafină lichidă – 3,0, vaselină albă – 3,0, apă purificată – restul;
- produsul farmaceutic cu acțiune cheratolitică sub formă de gel conține, în % mas.: complex de origine entomologică în propilenglicol – 2,0...2,2, carbopol 940 – 2,0, glicerină – 6,0, soluție de hidroxid de sodiu de 15% – 1,0, propilenglicol – 6,0, p-hidroxibenzoat de metil – 0,1, p-hidroxibenzoat de propil – 0,2, apă purificată – restul;
- produsul cosmetic cu acțiune cheratolitică sub formă de cremă conține, în % mas.: complex de origine entomologică în propilenglicol – 1,0 ...1,4, poligliceril-3 metilglucoză distearat – 5,0, glicerină – 3,0, palmitat de izopropil – 2,0, ulei din semințe de struguri – 3,0, trigliceridă caprilică/caprică – 1,0, unt de shea – 2,0, ciclopentasiloxan – 0,5, polisorbitat 80 – 2,0, stearat de gliceril – 2,5, glicina proteinei din soia – 1,0, diazolidinil uree – 0,6, metilparaben – 0,3, propilparaben – 0,1, EDTA sare disodică – 0,05, parfum – 0,2, apă purificată – restul;
- produsul cosmetic cu acțiune cheratolitică sub formă de loțiune tonică și de curățare conține, în % mas.: complex de origine entomologică în propilenglicol – 1,0...1,4, glicerină – 5,0, pentilenglicol – 3,0, D-pantenol – 0,5,

alantoină – 0,1, laurilsulfat de sodiu – 0,1, diazolidinil uree – 0,4, metilparaben – 0,3, propilparaben – 0,1, apă purificată – restul;

– produsul cosmetic cu acțiune cheratolitică sub formă de gel exfoliant conține, în % mas.: complex de origine entomologică în propilenglicol – 1,5...1,9, carbomer – 0,8, trietanolamină – 0,8, hialuronat de sodiu – 0,2, bisabolol – 0,1, diazolidinil uree – 0,4, metilparaben – 0,3, propilparaben – 0,1, apă purificată – restul.

Rezultatul tehnic al invenției în comparație cu cea mai apropiată soluție constă în faptul că procedeul propus în invenție permite controlul atât al cantității, cât și al calității biomasei entomologice obținute, valorifică componența biochimică specifică a larvelor de ultima vârstă de Galleria, Asopia sau Aglossa, iar aplicarea extracției hidrice cu transferarea ulterioară a extractului în propilenglicol asigură o activitate cheratolitică sporită stabilită prin metoda spectrofotometrică de dozare a activității enzimatice specifice utilizând drept substrat cheratin azur – 3,383 U/mg substanță uscată, față de 1,989 U/mg substanță uscată în cazul celei mai apropiate soluții.

Rezultatul tehnic obținut se datorează faptului că procedeul include toate etapele tehnologice: creșterea insectelor, obținerea biomasei, complexului de origine entomologică cu acțiune cheratolitică, fabricarea produselor farmaceutice și cosmetice pe baza lui, ceea ce permite planificarea atât a cantității, cât și a calității produselor finite. Datorită creșterii insectelor în condiții controlate de crescătorie, partidele de materie primă se caracterizează prin omogenitate și activitate stabilă și reproductibilă. De asemenea, rezultatul tehnic se datorează și faptului că din biomasa entomologică se efectuează extragerea hidrică la pH-ul 6...7 timp de 6...8 ore, care asigură extragerea eficientă a subtilizinei, polizaharidelor și a aminoacizilor, după care urmează transferarea substanței active extrase în propilenglicol, ceea ce permite obținerea unei activități cheratolitice sporite și a stabilității preparatului.

Subtilizina este o serin-protează, enzimă care rupe legăturile peptidice ale proteinelor țintă și care conține la nivelul situsului catalitic activ resturi ale aminoacidului serină. Proteaza – subtilizina are un rol în scindarea moleculei proteice, cheratina, prin scindarea catalitică a celei de-a zecea legături peptidice din molecula de α -cheratină, înalt diferențiate, ce intră în componența stratului cornos. Subtilizina acționează direcționat doar la nivelul stratului corneum format în principal din celule moarte cheratinizate, spre deosebire de alte substanțe de tipul alfa-hidroxiacizilor, acidului salicilic sau palmitatului de retinol, al căror grad de penetrare nu poate fi controlat – motiv pentru care sunt clasificate ca substanțe cu potențial iritant. Prezenta subtilizinei în formula produsului îi conferă acestuia proprietăți exfoliante, de catifelare a pielii, de albire și creștere a luminozității acesteia. Promovând procesul de reînnoire a celulelor dermice, subtilizina poate fi considerată un agent anti-îmbătrânire de ultima generație care, împreună cu celelalte substanțe care constituie complexul de origine entomologică, conferă produselor calități regenerative, hidratante și de depigmentare a petelor.

Chitozanul este o mucopolizaharidă cu proprietăți hemostatice și bactericide, se utilizează pentru stimularea vindecării rănilor și ca adjuvant în tratamentul psoriazisului. Odată aplicat pe piele, chitozanul se depolimerizează treptat și eliberează N-acetil- β -D-glucozamină, substanță care inițiază proliferarea fibroblaștilor și stimulează sinteza acidului hialuronic în piele.

Formulele specifice de aminoacizi, ce includ glicina, prolina, leucina și lizina, ca substraturi ale căilor de sinteză a colagenului au un rol pozitiv în ameliorarea semnelor de îmbătrânire cutanată. A fost stabilit că aminoacizii asigură ameliorarea neo-sintezei de colagen. De asemenea, tratamentul aminoacidic provoacă o reducere semnificativă statistic a asprimii pielii, evaluată atât clinic cât și instrumental. Diminuarea semnificativă a ridurilor sub influența tratamentului aminoacidic indică ca aceștia sunt remedii importante în prevenirea îmbătrânirii pielii, dar și a refacerii ei după înlăturarea diferitor afecțiuni.

Prepararea produselor farmaceutice pe baza complexului de origine entomologică în propilenglicol cu acțiune cheratolitică

Produsele farmaceutice pot fi fabricate sub formă de unguent, gel, ser, spray ori alte forme fizice acceptate pentru produsele farmaceutice de acest tip. Compozițiile farmaceutice pot include orice materiale active și componente adecvate, acceptate pentru asemenea formule.

Toate produsele farmaceutice revendicate vor conține complexul de origine entomologică în concentrație de 2,0...4,0% din masa totală a compoziției.

Produsele farmaceutice pe baza complexului de origine entomologică vor include solvenți, în cazul dat preferabilă este apa purificată, care în funcție de forma fizică selectată poate varia de la 3 la 87% din greutatea compoziției, sau alternativ – glicerină, alcool benzilic.

De asemenea produsele farmaceutice sub formă de spray, unguent, gel ori ser vor include unul sau mai mulți emulgatori, de exemplu alcoolii organici cu catena de 14...22 atomi de carbon (alcooli C14-22), alchil glicozide C14-20, alchilsulfat, alchilfosfat, acil izetionat, alcool cetilic, alcool stearic, stearat de gliceril și alte substanțe cu asemenea proprietăți, ori combinații ale acestor substanțe. Conținutul componentelor cu proprietăți de emulgator va fi cuprins între 1 și 12% din masa totală a compoziției.

În mod obligatoriu compozițiile farmaceutice conțin substanțe emoliente, de exemplu: una sau mai multe grăsimi ori uleiuri, hidrogenate sau nehidrogenate, esteri ai lor, parafine, vaselină ori diferite combinații ale emolienților acceptați pentru acest tip de produse. Conținutul acestui tip de componente în formulele farmaceutice va constitui de la 0,5 până la 10% din masa totală a compoziției.

Produsele farmaceutice revendicate vor conține și umectanți capabili de a reține apa în țesuturile pielii. În calitate de astfel de substanțe pot fi utilizate glicerina, ureea, acidul piroglutamic, aminoacizi ori alte substanțe cu proprietăți higroscopice, acceptate pentru asemenea tip de produse, precum și combinațiile acestor substanțe. Conținutul

substanțelor cu proprietăți higroscopice în formulele produselor farmaceutice va constitui de la 0,1 până la 10,0% din masa compoziției.

Produsele farmaceutice revendicate vor conține conservanți, de exemplu fenoxietanol, EDTA, acizi grași conjugați cu EDTA, izotiazolină, parabeni, așa ca metilparaben și propilparaben, propilenglicol, sorbați, derivați ai ureei, așa ca diazolidinil uree ori imidazolidinil uree și alte substanțe cu proprietăți de conservanți, acceptați pentru asemenea produse, ori combinații ale lor. Conținutul conservanților în componența produselor farmaceutice va constitui 0,3...2,0% din masa compoziției finale.

Produsele farmaceutice vor conține, de asemenea, substanțe antioxidante, de exemplu butilhidroxianizol, acid ascorbic, tocoferol, extracte din plante, cum ar fi extractul din semințe de moringa, din semințe de struguri sau oricare alte substanțe cu asemenea proprietăți ori combinații ale lor.

Astfel, este posibil de a selecta o mare varietate de formule, care vor asigura activitatea maximală a complexului activ, fără a modifica acțiunea lui cheratolitică.

Produsele farmaceutice pot include, de asemenea, extracte vegetale de calitate farmaceutică: de Calendula officinalis, Aloe vera, Salvia officinalis și/sau alte substanțe; alantoină, vitamina E, substanțe antibiotice, având acțiuni terapeutice complementare – antiinflamatoare, cicatrizantă, antibiotică.

Forma fizică a produsului farmaceutic nu poate fi limitată doar la amestecuri omogene, ci poate fi reprezentată și de faze separate.

Prepararea produselor cosmetice pe baza complexului de origine entomologică în propilenglicol cu acțiune cheratolitică

Produsele cosmetice pot fi fabricate sub formă de loțiune, tonic, mască, cremă, gel, ser ori alte forme fizice acceptate pentru produsele cosmetice de acest tip. Compozițiile cosmetice pot include orice materiale active și componente adecvate, acceptate pentru asemenea formule.

Toate produsele cosmetice revendicate vor conține complexul de origine entomologică în propilenglicol în concentrație de 0,3...2,0%, preferabil 1,0...1,5% din masa totală a compoziției.

De asemenea, produsele cosmetice vor include solvenți, în cazul dat preferabilă este apa purificată, care în funcție de forma fizică selectată poate varia de la 3% la 87% din masa totală a compoziției, sau alternativ - glicerină, alcool benzilic.

De asemenea produsele cosmetice sub formă de loțiune, cremă, gel ori ser vor include unul sau mai mulți emulgatori, de exemplu, alcoolii organici cu catena de 14...22 atomi de carbon (alcooli C14-22), alchil glicozide C14-20, alchilsulfat, alchilfosfat, acil izetionat, alcool cetilic, alcool stearic, stearat de gliceril și alte substanțe cu asemenea proprietăți, ori combinații ale acestor substanțe. Concentrația componentelor cu proprietăți de emulgator va fi cuprinsă între 1% și 12% din masa totală a compoziției.

În calitate de stabilizatori ai emulsiilor produsele cosmetice vor conține alcoolii organici C14-22, esteri ai glicerinei (de exemplu stearat de gliceril), polimeri sintetici ori alte componente cu proprietăți de stabilizatori ai emulsiilor, inclusiv în diferite combinații.

În mod obligatoriu produsele cosmetice vor conține substanțe emoliente, de exemplu: una sau mai multe grăsimi ori uleiuri hidrogenate sau nehidrogenate, esteri ai lor ori diferite combinații ale emolienților acceptați pentru acest tip de produse. Conținutul acestui tip de componente în formulele produselor cosmetice va constitui de la 0,5 până la 10% din masa totală a compoziției.

Produsele cosmetice revendicate vor conține și umectanți capabili de a reține apa în țesuturile pielii. În calitate de astfel de substanțe pot fi utilizate ureea, acidul piroglutamic, aminoacizi ori alte substanțe cu proprietăți higroscopice, acceptate pentru asemenea tip de produse, precum și combinațiile acestor substanțe. Conținutul substanțelor cu proprietăți higroscopice în formulele produselor cosmetice conform prezentului brevet va constitui de la 0,1% până la 10,0% din masa compoziției.

Produsele cosmetice revendicate vor conține conservanți, de exemplu fenoxietanol, EDTA, acizi grași conjugați cu EDTA, izotiazolină, parabeni, așa ca metilparaben și propilparaben, propilenglicol, sorbați, derivați ai ureei, așa ca diazolidinil uree ori imidazolidinil uree și alte substanțe cu proprietăți de conservanți, acceptați pentru asemenea produse, ori combinații ale lor. Conținutul conservanților în componența produselor cosmetice va constitui 0,3...2,0% din masa compoziției finale.

În componența produselor cosmetice va fi inclus și un agent de chelatare, așa ca derivați ai EDTA ori combinațiile lor. Conținutul acestor componente în produsele cosmetice va constitui 0,01...0,20% din masa compoziției finale.

Produsele cosmetice pe baza complexului de origine entomologică vor include de asemenea și compuși tampon, care asigură menținerea pH-ului necesar. În calitate de astfel de substanțe pot fi utilizate acidul adipic, glicina, acidul citric, hidroxidul de calciu, trietanolamina ori alte substanțe cu asemenea proprietăți, acceptate pentru asemenea produse și combinațiile lor.

Produsele cosmetice vor conține de asemenea și substanțe antioxidante, de exemplu acid ascorbic, tocoferol, extracte din plante, cum ar fi extractul din semințe de moringa, din semințe de struguri sau oricare alte substanțe cu asemenea proprietăți ori combinații ale lor.

De asemenea toate produsele în baza complexului de origine entomologică pot conține substanțe odorizante, coloranți, factori de protecție contra razelor UV-A și UV-B, extracte naturale din plante ori altă materie primă organică. Astfel, este posibil de a selecta o mare varietate de formule care vor asigura activitatea maximală a extractului activ, fără a modifica acțiunea lui cheratolitică.

Compozițiile cosmetice pot include, de asemenea, extracte vegetale de calitate farmaceutică: de *Carica papaya*, *Ficus carica*, *Ananas sp.*, *Actinidia deliciosa* și/sau alte substanțe, cum ar fi enzime proteolitice purificate cu acțiuni similare și/sau complementare și care nu modifică acțiunea componentelor active ale complexului de origine entomologică.

Forma fizică a produsului cosmetic nu poate fi limitată doar la amestecuri omogene, ci poate fi reprezentată și de faze separate.

Exemple de realizare a invenției

Pentru obținerea complexului de origine entomologică cu acțiune cheratolitică, se utilizează biomasa a uneia dintre insectele din familia Pyralidae, genurile *Galleria*, *Asopia* sau *Aglossa*.

Insectele din aceste genuri se cresc cu respectarea anumitor condiții comune, precum și a unor condiții specifice.

Principalii parametri care se monitorizează în procesul de creștere a insectelor și se folosesc în calitate de factori de control sunt temperatura și umiditatea, care determină intensitatea metabolismului, durata de viață, reproducerea și numărul de generații, intensitatea alimentării, mărimea și culoarea corpului insectelor crescute.

Exemplul 1

1. Creșterea insectelor din genul *Galleria* (de exemplu *Galleria mellonella*) include următoarele etape:

1.1. Pregătirea condițiilor pentru realizarea ciclului vital în crescătorie. Crescătorie de insecte prezintă încăperi cu suprafața de 15...20 m². Pereții sunt vopsiți cu o rășină specială care oferă posibilitatea dezinfectării cu soluții dezinfectante. În încăperile, în care se efectuează incubarea ouălor, se menține temperatura de 26±2°C și umiditatea de 70%. Încăperile, în care are loc creșterea larvelor, sunt echipate cu camere obscure cu sisteme automate de menținere a temperaturii și umidității. În aceste camere se menține temperatura de 30...31°C și umiditatea de 80%.

1.2. Creșterea insectelor. Imediat după ecloziunea larvelor din ou, acestea se transferă din încăperile de incubare în cele destinate creșterii. Larvele se introduc în camerele obscure în care se mențin condițiile necesare, iar insectelor li se asigură hrana necesară. În funcție de produsul, care urmează a fi obținut, componența mediului nutritiv introdus diferă esențial. Insectele din genul *Galleria* se cresc pe mediul nutritiv, care conține, g/kg:

Extract din porumb galben	174,0
Extract din porumb roșu	183,0
Glucoză	70,0
Fructoză	65,0
Sucroză	4,0
Maltoză	4,0
Cazeină	117,0
Retinol (vitamina A)	2500 UI
Acetat de tocoferol (vitamina E)	40 UI
Acid ascorbic (vitamina C)	0,05
Riboflavină (vitamina B2)	0,0014
Pantotenat de calciu (vitamina B5)	0,005
Tiamină (vitamina B1)	0,002
Piridoxină	0,003...0,004
Biotină	0,00002
Niacină (vitamina B3)	0,0002
Pinobanksin	0,015
Pinocembrin	0,010
Glicerină	120,0
NaNO ₃	0,8
KH ₂ PO ₄	1,7
NaCl	1,5
CaCl ₂	0,4
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,05
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	0,005
MnSO ₄ ·5H ₂ O	0,007
CuSO ₄ ·5H ₂ O	0,007
FeCl ₃ ·6H ₂ O	0,0100
EDTA	0,006
Ceară galbenă	250
Apă purificată	restul.

Larvele se separă în funcție de necesitate, la o anumită etapă de dezvoltare de mediul în care se află și se tratează în modul stabilit pentru o utilizare concretă. În cazul preparatului destinat tratamentului cheratozelor creșterea larvelor este întreruptă la intrarea lor în cea de-a VII-ea vârstă, imediat după năpârlire.

2. Obținerea complexului de origine entomologică în propilenglicol cu acțiune cheratolitică din biomasa de larve de *Galleria*. Biomasa colectată de larve de ultima vârstă (1000 g) se spală cu 4000 ml apă purificată, de 4 ori consecutiv, după care se dezinfectează cu raze UV. În continuare biomasa se mojarază până la obținerea unei biomase omogene. Biomasa obținută se liofilizează la temperatura de -140°C timp de 48 ore. La biomasa (400 g) se adaugă 3600 ml apă bidistilată, la pH=7. Extracția se efectuează la temperatura de 22°C și la agitare pe un agitator orbital cu

viteza de 290 rot./min timp de 8 ore, apoi extractul se separă prin decantare. Complexul activ se află în faza superioară. Se verifică cantitatea de materie extrasă. Cantitatea componentelor extrase constituie 52,4% (sau 209,6 g) din biomasa liofilizată. În continuare extractul se concentrează de cinci ori prin evaporare în vid la 40°C. La volumul rămas de extract de 700 ml se adaugă un volum dublu de propilenglicol – 1400 ml și se evaporă apa până la eliminarea ei completă. Extractul propilenglicolic este supus testelor în vederea stabilirii componenței și activității lui cheratolitice. Astfel, extractul propilenglicolic conține 0,42% (sau 4,2 mg/ml) subtilizină, 0,44% (sau 4,4 mg/ml) polizaharide de tipul chitozanului și 0,51% (sau 5,1 mg/ml) aminoacizi și propilenglicol până la 100%.

Activitatea cheratolitică stabilită prin aplicarea testului spectrofotometric utilizând drept substrat cheratin azure constituie 3,40 U/mg substanță uscată sau 51,0 U/ml extract propilenglicolic.

Complexul activ se ambalează ermetic în condiții aseptice și se păstrează la temperatura camerei și în întuneric până la procesarea ulterioară.

Exemplul 2

1. Creșterea insectelor din genul *Asopia* (de exemplu *Asopia farinalis*) include următoarele etape:

1.1. Pregătirea condițiilor pentru realizarea ciclului vital în crescătorie. Crescătorie de insecte prezintă încăperi cu suprafața de 15...20 m². Pereții vopsiți cu o rășină specială oferă posibilitatea dezinfectării cu soluții dezinfectante.

În încăperile, în care se efectuează incubarea ouălor, se menține temperatura de 26±2°C și umiditatea de 70%.

Încăperile, în care are loc creșterea larvelor, sunt echipate cu camere obscure cu sisteme automate de menținere a temperaturii și umidității. În aceste camere se menține temperatura de 28...29°C și umiditatea de 80%.

1.2. Creșterea insectelor. Imediat după ecloziunea larvelor din ou, acestea se transferă din încăperile de incubare în cele destinate creșterii. Larvele se introduc în camerele obscure în care se mențin condițiile necesare, iar insectelor li se asigură hrana necesară. În funcție de produsul, care urmează a fi obținut, componența mediului nutritiv introdus diferă esențial. Insectele din genul *Asopia* se cresc pe mediul nutritiv, care conține, g/kg:

Extract din porumb galben	340,0
Gliadină	20,0
Secalină	20,0
Orcină	20,0
Glucoză	70,0
Fructoză	65,0
Sucroză	4,0
Maltoză	4,0
Cazeină	117,0
Retinol (vitamina A)	2500 UI
Acetat de tocoferol (vitamina E)	40 UI
Acid ascorbic (vitamina C)	0,05
Riboflavină (vitamina B2)	0,0014
Pantotenat de calciu (vitamina B5)	0,005
Tiamină (vitamina B1)	0,002
Piridoxină	0,003
Biotină	0,00002
Niacină (vitamina B3)	0,0002
Glicerină	60,0
NaNO ₃	0,8
KH ₂ PO ₄	1,7
NaCl	1,5
CaCl ₂	0,4
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,05
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	0,005
MnSO ₄ ·5H ₂ O	0,007
CuSO ₄ ·5H ₂ O	0,007
FeCl ₃ ·6H ₂ O	0,0100
EDTA	0,006
Tărâțe de grâu	350,0
Apă purificată	restul.

Larvele se separă în funcție de necesitate, la o anumită etapă de dezvoltare de mediul în care se află și se tratează în modul stabilit pentru o utilizare concretă. În cazul preparatului destinat tratamentului cheratozelor creșterea larvelor este întreruptă la intrarea lor în cea de-a VII-ea vârstă, imediat după năpârlire.

2. Obținerea complexului de origine entomologică în propilenglicol cu acțiune cheratolitică din biomasa de larve de *Asopia*. Biomasa de larve de ultima vârstă colectată (1000 g) se spală cu 4000 ml apă purificată, de 4 ori consecutiv, după care se dezinfectează cu raze UV. În continuare biomasa se mojarază până la obținerea unei biomase omogene. Biomasa obținută se liofilizează la temperatura de -130°C timp de 47 ore. La biomasă (430 g) se adaugă 3879 ml apă bidistilată, la pH=7. Extracția se efectuează la temperatura de 21°C și la agitare pe un agitator orbital cu viteza de 260 rot./min timp de 8 ore, apoi extractul se separă prin decantare. Complexul activ se află în faza superioară. Se verifică cantitatea de materie extrasă. Cantitatea componentelor extrase constituie 54,6% (sau 234,8

g) din biomasa liofilizată. În continuare extractul se concentrează de cinci ori prin evaporare în vid la 40°C. La volumul rămas de extract de 770 ml se adaugă un volum dublu de propilenglicol – 1540 ml și se evaporă apa până la eliminarea ei completă. Extractul propilenglicolic este supus testelor în vederea stabilirii componenței și activității lui cheratolitice. Astfel, extractul propilenglicolic conține 0,41% (sau 4,1 mg/ml) subtilizină, 0,43 (sau 4,3 mg/ml) polizaharide de tipul chitozanului și 0,60% (sau 6,0 mg/ml) aminoacizi și propilenglicol până la 100%.

Activitatea cheratolitică stabilită prin aplicarea testului spectrofotometric utilizând drept substrat cheratin azure constituie 3,350 U/mg substanță uscată sau 50,25 U/ml extract propilenglicolic.

Complexul activ se ambalează ermetic în condiții aseptice și se păstrează la temperatura camerei și în condiții de întuneric până la procesarea ulterioară.

Exemplul 3

1. Creșterea insectelor din genul *Aglossa* (de exemplu *Aglossa pinguinalis*) include următoarele etape:

1.1. Pregătirea condițiilor pentru realizarea ciclului vital în crescătorie. Crescătorie de insecte prezintă încăperi cu suprafața de 15...20 m². Pereții sunt vopsiți cu o rășină specială care oferă posibilitatea dezinfectării cu soluții dezinfectante. În încăperile, în care se efectuează incubarea ouălor, se menține temperatura de 26±2°C și umiditatea de 70%. Încăperile, în care are loc creșterea larvelor, sunt echipate cu camere obscure cu sisteme automate de menținere a temperaturii și umidității. În aceste camere se menține temperatura de 31...32°C și umiditatea de 80%.

1.2. Creșterea insectelor. Imediat după ecloziunea larvelor din ou, acestea se transferă din încăperile de incubare în cele destinate creșterii. Larvele se introduc în camerele obscure, în care se mențin condițiile necesare, iar insectelor li se asigură hrana necesară. În funcție de produsul, care urmează a fi obținut, componența mediului nutritiv introdus diferă esențial. Insectele din genul *Aglossa* se cresc pe mediul nutritiv, care conține, g/kg:

Extract din porumb galben	340,0
Dipalmitostearină	60,0
Tristearină	60,0
Proteină de ou (praf)	130,0
Glucoză	70,0
Fructoză	65,0
Sucroză	4,0
Maltoză	4,0
Retinol (vitamina A)	2500 UI
Acetat de tocoferol (vitamina E)	40 UI
Acid ascorbic (vitamina C)	0,05
Riboflavină (vitamina B2)	0,0014
Pantotemat de calciu (vitamina B5)	0,005
Tiamină (vitamina B1)	0,002
Piridoxină	0,003
Biotină	0,00002
Niacină (vitamina B3)	0,0002
Glicerină	60,0
NaNO ₃	0,8
KH ₂ PO ₄	1,7
NaCl	1,5
CaCl ₂	0,4
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,05
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	0,005
MnSO ₄ ·5H ₂ O	0,007
CuSO ₄ ·5H ₂ O	0,007
FeCl ₃ ·6H ₂ O	0,0100
EDTA	0,006
Guano	100,0
Apă purificată	restul.

Larvele se separă în funcție de necesitate, la o anumită etapă de dezvoltare de mediul în care se află și se tratează în modul stabilit pentru o utilizare concretă. În cazul preparatului destinat tratamentului cheratozelor creșterea larvelor este întreruptă la intrarea lor în cea de-a VII-ea vârstă, imediat după năpârlire.

2. Obținerea complexului de origine entomologică în propilenglicol cu acțiune cheratolitică din biomasa de larve de *Aglossa*. Biomasa de larve de ultima vârstă colectată (1000 g) se spală cu 4000 ml apă purificată, de 4 ori consecutiv, după care se dezinfectează cu raze UV. În continuare biomasa se mojarază până la obținerea unei biomase omogene. Biomasa obținută se liofilizează la temperatura de -150°C timp de 45 ore. La biomasă (380 g) se adaugă 3420 ml apă bidistilată, la pH=6,5. Extracția se efectuează la temperatura de 23°C și la agitare pe un agitator orbital cu viteza de 290 rot./min timp de 8 ore, apoi extractul se separă prin decantare. Complexul activ se află în faza superioară. Se verifică cantitatea de materie extrasă. Cantitatea componentelor extrase constituie 53,8% (sau 204,4 g) din biomasa liofilizată. În continuare extractul se concentrează de cinci ori prin evaporare în vid la 40°C. La volumul rămas de extract de 680 ml se adaugă un volum dublu de propilenglicol – 1360 ml și se evaporă apa până la eliminarea ei completă. Extractul propilenglicolic este supus testelor în vederea stabilirii componenței și

activității lui cheratolitice. Astfel, extractul propilenglicolic conține 0,45% (sau 4,5 mg/ml) subtilizină, 0,40 (sau 4,0 mg/ml) polizaharide de tipul chitozanului și 0,56% (sau 5,6 mg/ml) aminoacizi și propilenglicol până la 100%.

Activitatea cheratolitică stabilită prin aplicarea testului spectrofotometric utilizând drept substrat cheratin azure constituie 3,30 U/mg substanță uscată sau 49,5 U/ml extract propilenglicolic.

Complexul activ se ambalează ermetic în condiții aseptice și se păstrează la temperatura camerei și în condiții de întuneric până la procesarea ulterioară.

Prepararea produsului farmaceutic cu acțiune cheratolitică sub formă de unguent pe baza complexului de origine entomologică în propilenglicol

Se cântăresc materiile prime necesare fabricării unei șarje de producție, care poate fi de maximum 100 kg.

Materiile prime utilizate se structurează pe faze. Faza grasă este constituită din butilhidroxianizol, alcool cetilic, glicerină, parafină lichidă, vaselină albă. Faza apoasă este constituită din polisorbit 80, sorbat de potasiu. Faza ingredientelor termolabile este constituită dintr-un complex de origine entomologică în propilenglicol. Faza ingredientelor apoase și faza ingredientelor grase se încălzesc separat la temperatura de 70...75°C. Se toarnă în fir subțire faza ingredientelor apoase peste faza ingredientelor grase, cu agitare energică timp de 5 min. Se continuă agitarea lentă până se racește produsul la temperatura de 40°C, apoi se adaugă faza ingredientelor termolabile până la omogenizarea totală a acestora. Produsul obținut se răcește la temperatura de 25°C.

Prepararea produsului cosmetic cu acțiune cheratolitică sub formă de cremă pe baza complexului de origine entomologică în propilenglicol

Se cântăresc materiile prime necesare fabricării unei șarje de producție, care poate fi de maximum 100 kg.

Materiile prime utilizate se structurează pe faze. Faza grasă este constituită din poligliceril-3 metilglucoză distearat, palmitat de izopropil, trigliceridă caprilică, unt de shea, stearat de gliceril. Faza apoasă este constituită din polisorbit 80, EDTA sare disodică. Faza ingredientelor termolabile este constituită dintr-un complex de origine entomologică în propilenglicol, ulei din semințe de struguri, ciclopentasiloxan, parfum, diazolidinil uree, metilparaben și propilparaben.

Materiile prime care constituie faza grasă se topesc la 70...72°C și separat materiile prime care constituie faza apoasă se încălzesc la aceeași temperatură, cu mențiunea că glicerina se emulsionează în restul de apă de 90%. Când ambele faze au ajuns la temperatura de 70...72°C se realizează procesul de emulsionare prin adăugarea fazei apoase la faza grasă în fir subțire și cu agitare puternică. Se continuă agitarea până la 35...45°C, când se adaugă faza ingredientelor termolabile. Se continuă agitarea lentă până la temperatura de 20...25°C.

Acțiunea in vivo asupra pielii a produsului farmaceutic sub formă de unguent

Pacienta V.A., 38 ani, cu acuze de piele uscată cu regiuni puternic cheratinizate. Unguentul a fost aplicat pe un termen de 28 zile. Efectul unguentului a fost apreciat în baza măsurărilor instrumentale la Visioscan a parametrilor SELS (Surface Evaluation of Living Skin, Evaluarea Suprafeței Pielii): descumarea, rugozitatea, netezimea, ridurile, hidratarea. Măsurările au fost efectuate înainte de începutul tratamentului și la cea de-a 28-a zi. Valorile indicilor sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Parametri	Până la tratament	Peste 28 zile de tratament
SER (rugozitate)	0,180	0,09
SEsc (descumare)	34,5	66,5
ESsm (netezime)	372,6	284,4
ESw (riduri)	32,4	28,4
Hidratarea, %	41	47

Același tip de investigație a fost realizat pe două grupuri (experimental și martor) a câte 15 voluntari sănătoși, în zone puternic cheratinizate, prin aplicarea unguentului cu complex de origine entomologică timp de 28 zile (grupul experimental), comparativ cu un produs ce conține 5% de acid lactic (grupul martor).

Testele efectuate au evidențiat siguranța produsului la administrare sub control dermatologic, precum și următoarele efecte privind eficacitatea:

Produsul are efecte superioare agentului cheratolitic martor, inducând o mai bună descumare (creșterea nivelului de descumare de 2,3 ori față de creșterea de 1,9 ori în cazul martorului);

Produsul asigură scăderea rugozității (de 1,84 ori față de 1,46 ori în cazul martorului);

Produsul asigură îmbunătățirea netezimii pielii (de 2,4 ori față de efectul de 1,4 ori obținut în cazul martorului);

Produsul asigură sporirea esențială a nivelului de hidratare a țesutului tratat (de 1,8 ori față de 1,5 ori în cazul martorului);

Aplicarea produsului asigură scăderea evaporării transepidermice de apă (de 2,0 ori față de 1,8 ori în cazul martorului), ceea ce vorbește despre un strat corneum al pielii cu o structură reechilibrată, regenerată.

Acțiunea in vivo asupra pielii a produsului cosmetic sub formă de gel

Pacienta T.P., 52 ani, cu acuze de o regiune puternic cheratinizată pe partea interioară a antebrațului. Gelul a fost aplicat pe un termen de 28 zile. Efectul gelului a fost apreciat în baza măsurărilor instrumentale la Visioscan a parametrilor SELS (Surface Evaluation of Living Skin, Evaluarea Suprafeței Pielii): descumarea, rugozitatea,

netezimea, ridurile, hidratarea. Măsurările au fost efectuate înainte de începutul tratamentului și la cea de-a 28-a zi. Valorile indicilor sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Parametri	Până la tratament	Peste 28 zile de tratament
SEr (rugozitate)	0,23	0,11
SEsc (descuamare)	25,8	72,5
ESsm (netezime)	386,6	262,0
ESw (riduri)	36,2	24,8
Hidratarea, %	24	42