

PRODUSE DERMATOCOSMETICE OBTINUTE PRIN ASOCIEREA UNUI EXTRACT DIN DESEURI DE STRUGURI CU EXTRACTE DIN PLANTE, CU APLICABILITATE IN REGENERARE CUTANATA SI PROTECTIE ANTIOXIDANTA

DOMENIU TEHNIC:

Prezenta inventie se refera la combinatii de principii active vegetale din specii de *Vitis vinifera*, *Calendula officinalis* si *Aesculus hippocastanum* obtinute prin asocieri multicomponent, in proportii variabile, pentru obtinerea de preparate de uz topic utilizate in regenerare cutanata si protectie antioxidanta fata de factori poluanti externi.

STADIUL CUNOScut AL TEHNICII:

In sfera dezvoltarii spectaculoase a domeniului dermatocosmetic, un obiectiv major este realizarea unor scheme terapeutice si produse cu eficacitate complexa, bazata pe mecanisme de reglare a functionalitatii tesutului cutanat la nivel celular si molecular. Dintre solutiile cu impact pozitiv datorita raportului eficienta / reactii adverse se evidentiaza utilizarea singulara sau in asociere a principii active de tip saponine, flavone si izoflavone, antociani, acizi polifenolicarboxilici, din diferite specii de plante, cu maximizarea actiunii biologice. Datele de literatura furnizeaza informatii cu privire la aplicatii dermatocosmetice ale extractelor de struguri, galbenele sau castan, dupa cum urmeaza:

Brevetul WO 2008/014609 "Metoda de producere a pulberii concentrate de tescovina", descrie procedeul de uscare si metoda de obtinere a unei pulberi de tescovina cu umiditate de 50-80%. Avantajele unui astfel de procedeu sunt: prezervarea compusilor bioactivi care nu sunt compromisi in timpul metodei de producere a concentratului, pulberea contine un procent ridicat de fibre, fier, potasiu, calciu, acizii grasii esentiali, cum ar fi grasimile polinesaturate omega-6, (care sunt o sursa de energie, sunt sarace in grasimi saturate, nu contin colesterol, sodiu, gluten si grasimi trans). Procesul are ca rezultat o pulbere cu palatabilitate ridicata, se poate folosi o mare varietate de soiuri de struguri din care rezulta diferite arome, culori si cantitati nutritive variate. Datorita temperaturii scazute si uscarii lente, se asigura integritatea compusilor, pulberea de tescovina putand fi utilizata ca ingredient intr-o mare varietate de produse alimentare, cum ar fi produsele de panificatie, paste, produse lactate precum branza si iaurt, bauturi, ca aromatizant, in hrana animalelor si produse cosmetice.

Brevetul US 6544581 B1 „Procedeu de extractie, purificare si concentrare a compusilor polifenolici, din struguri intregi, seminte si tescovina”, descrie un procedeu nou de obtinere a unui produs polifenolic concentrat, prin maximizarea de procianidine monomerice si

oligomerice și minimizarea extracției procianidinelor polimerice. Procedul nu necesită extracție cu solvenți, filtrare prin membrană sau partitionare solvent-solvent, astfel fiind mai sigur, mai simplu și cu un randament mai mare. Produsele obținute prin procesele revendicate de Shrikhande et al., pot fi utilizate ca antioxidant în alimente, băuturi și nutraceutice, în preparate cosmetice.

Brevetul WO2005/036988 A1 “Procedeu de obținere a unui extracte seminte de struguri cu un conținut scăzut de polifenoli monomerici” descrie un proces ce constă în separarea semintelor și a coajilor, imediat după stoarcere pentru a evita/stopa procesul de fermentație în scopul obținerii unui extract concentrat în polifenoli monomerici.

Brevetul EP 0096481 A1 “Extractia și intensificarea antocianilor din tescovina de struguri și alte materiale” descrie o metodă de obținere a unui produs colorat, ce poate fi utilizat drept colorant în industria alimentară. Materialul antocianic, este extras cu dioxid de sulf și tratat enzimatic (cu pectinază pentru a liza pectina coloidală și amilază pentru a distruge materialele solice ce dau turbiditate), apoi tratat cu acetaldehida pentru intensificarea culorii.

Brevetul US 6,238,673 B1 „Metoda de obținere de compoziții polifenolice cu un conținut ridicat în flavone” descrie un procedeu de obținere a unui compus polifenolic uscat care presupune separarea extractului lichid de struguri cu un mediu neoxidant care fracționează componentele extractului, eluarea materialului din mediul de separare cu un eluent și recuperarea fracției ce conține polifenoli în proporție de 25% w/w și flavone în proporție de 2% w/w din conținutul de polifenoli.

Brevetul US8524293 B1 “Metoda de producere a unei compoziții asemănătoare ceaiului de struguri roșii”, descrie o metodă de obținere a unei băuturi nutraceutice de uz uman (poate fi consumat ca un ceai), dintr-un amestec uscat de struguri roșii (coji, seminte, ciorchini) prin fermentare naturală, care în urma contactului cu apă fierbinte, având în plus un conținut de antioxidanți (catechine, resveratrol, taninuri, quercetin). Invenția constă în urmarea metodelor naturale de prelucrare a strugurilor: zdrobire, fermentare, uscare, fierbere și aburire, excluzând complet utilizarea oricăror catalizatori, agenți chimici sau aditivi artificiali, dar cu obținerea unei băuturi antioxidante cu numeroase beneficii asupra organismului uman.

Brevetul EP 2875822 A1 “Extractia polifenolilor din reziduu de struguri albi”, se referă la o metodă ce presupune utilizarea unor materiale necontaminante în condiții blande, pentru obținerea unor extracte cu proprietăți antioxidante și antibacteriene din reziduuri de struguri albi, cu aplicabilitate în industria cosmetică, farmaceutică sau alimentară.

Brevetul FR2902334A1 “Utilizarea extractului de gălbenele pentru prepararea unei compoziții cosmetice și / sau dermatologice pentru aplicare topică, pentru a lupta împotriva

semnelor îmbătrânirii pielii”, descrie utilizarea extractului de galbenele in formulari cu aplicatii in ameliorarea efectelor fotoimbatranirii actionand ca inhibitor de metaloproteinaze.

Brevetul EP0848612B1 „Utilizarea glicozidelor din Calendula pentru tratamentul psoriazisului” se referă la compuși și extracte de plante care conțin compuși indicați ca având un efect inhibitor asupra proliferării celulare. Mai precis, invenția se referă la compuși glicozidici derivabili din speciile Calendula, glicozidele vegetale având efect citostatic asupra celulelor și la utilizarea lor ca agenti citostatici, în special în tratamentul psoriazisului.

Brevetul US5997876A “ Unguent pentru arsuri si rani” se refera la utilizarea in tratamentul ranilor si al arsurilor al unui unguent ce contine extracte de Chelidonium majus; Plantago major; Matricaria chamomilla; Achillea millefolium; Calendula officinalis; Hypericum perforatum; Eucalyptus globulus; Oleum olivarum si Cera flava.

Brevetul CN1130350A / 1995, “ Preparate dermatologice”, descrie un preparat topic extern pe baza de escinol ce contine una, doua sau mai multe dintre formulele structurale selectate si sarurile acestora.

Brevetul US 2010/0310689 A1 “ Metoda de producere a unui extract din seminte de castan” descrie o metoda de obtinere a unui extract din seminte dintr-o planta ce face parte din familia Hippocastanaceae, cum ar fi Aesculus hippocastanum sau Aesculus turbinata. Dupa cum se stie, un extract de Hippocastanaceae sau o saponina triterpenica izolata din acest extract (numită escină), prezinta efecte antiinflamatoare și astringente excelente. De exemplu, un extract din semințe de castan salbatic a fost utilizat ca medicament antiinflamator intr-o injectie orala, intramusculara sau de uz extern pentru tratamentul post-chirurgical sau tratamentul umflăturii post-traumatice. De asemenea, extractul din castan a fost utilizat ca materie primă pentru compoziții cosmetice. Studii recente au relevat faptul că un extract din castan prezintă un efect de prevenire sau ameliorare a ridurilor sau pierderea elasticitatii pielii.

Brevetul WO 2008/093958A1 „ Metoda de obtinere ai unui extract din frunze de castan salbatic” descrie procedeul de obtinere a unui extract de castan cu activitate inhibitorie asupra metaloproteinazelor matriceale (MMP) si o compozitie ce contine extractul ca ingredient activ in tratarea sau prevenirea bolilor dependentde de MMP, inclusiv boala parodontala.

Dupa cum a fost prezentat, deseurile rezultate in procesul de vinificatie pot fi o sursa de substante bioactive convenabila din punct de vedere al raspandirii, simplitatii proceselor tehnologice de obtinere a principiilor active si valorificarii proprietatilor antioxidante si antiinflamatoare. De asemenea, extractele de galbenele (*Calendula off.*) si castan (*Aesculus hippocastanum*) prezinta potential terapeutic in afectiuni cutanate si sunt utilizate singular sau in asociere cu alte extracte de plante in dezvoltarea unor produse originale.

Prezenta inventie se refera la asocierea principiilor active din *deseu de struguri (Vitis vinifera)*- bogat in antociani, flavone si resveratrol cu cele din *Calendula officinalis si Aesculus hippocastanum*, in proportii variabile, pentru **potentarea efectului antioxidant si actiune corelativa antiinflamatoare si de regenerare cutanata**. Produsele derivate, conform inventiei sunt obtinute prin conditionarea combinațiilor de uz topic obținute prin asocieri duble sau multiple ale principiilor active mai sus mentionate sub diverse forme cosmetice semisolide: gel, unguent, creme, emulsii.

Majoritatea brevetelor de inventie referitoare la produse de ingrijire a pielii se refera la extracte totale din plante sau la asocieri terapeutice cu actiune cutanata in general, fara demonstrarea unor tinte moleculare specifice, sau cu tinte unice, fara a asigura o eficienta complexa la acest nivel. Evidentiam astfel necesitatea configurarii in abordarea up-to-date a regenerarii cutanate a unor **asocieri cu multiple tinte de actiune biologica**, bazate pe compusi cu proprietati antioxidante, antiinflamatoare, cu caracter restitativ celular, **pentru regenerare celulara si refacere structurala a proteinelor extracelulare dar si pentru reechilibrarea homeostatica a proceselor dermo-epidermice supuse unui stress pro-oxidativ**. Modularea simultana a diferitelor cai metabolice conexe creeaza un spectru de eficacitate optimizat si reducerea impactului reactiilor adverse.

Problema tehnica pe care o rezolva inventia de fata este:

- obtinerea unor **fitocompusi cu o complexitate de componente active** bine caracterizata si actiuni biologice complementare, in vederea **eficientizarii aplicatiilor in terapii antioxidante, antiinflamatoare si regeneratoare cutanate**, cu impact in protectia fata de factorii nocivi din mediu.

Procedeele de extractie urmaresc un continut bine delimitat de flavonoide si polifenoli din cele trei surse vegetale asociate (galbenele- tescovina, respectiv castan – tescovina sau galbenele- castan - tescovina), in proportii riguros determinate prin teste specifice, in vitro: profil antioxidant multiplu evidentiat pe linii standardizate de keratinocit si fibroblast si potential de regenerare dermo-epidermica prin homeostazia matricei proteice si stimularea turn-overului celular.

DESCRIEREA INVENTIEI:

Conform invenției, extractul de tescovina se obtine prin presarea strugurilor in conditii de temperatura controlata (20-25°C) si presiune constanta, macerare – fermentare cu controlul zaharurilor si a temperaturii (22-28°C) timp de 7-10 zile, presare cu ajutorul preseii

pneumatice la o presiune maxima de 1.2 bar si separare a tescovinei ca subprodus de vinificatie. Etapele ulterioare din fluxul tehnologic se refera la uscare la etuva sub vid (60°C, 100mb, aprox 10h), mojarare, solubilizare in apa la o concentratie de 100 mg/ml, sonicare (20min, 20°C, frecventa 5), centrifugare (20 minute, 20°C, 3500 rpm). Se obtine extractul din deseul de struguri (*Vitis vinifera*)- bogat in flavonoide (0.133 gr/100gr extract), polifenoli, inclusiv resveratrol (0.45 gr/100gr extract). Acesta se asociaza in scheme terapeutice pentru tesutul cutanat cu extractul de galbenele si cel de castan, cu un continut de flavonoide (0,119gr/100gr extract -galbenele; 0.235gr/100 gr extract - castan), polifenoli (0,29gr/100gr extract -galbenele; 0.53gr/100 gr extract - castan) conditionate in propilen glicol.

Produsele derivate, conform inventiei sunt obtinute prin conditionarea combinatiilor de extracte vegetale obtinute prin asocieri duble sau multiple ale principiilor active mai sus mentionate sub diverse forme de conditionare: gel, emulsie, creme, lotiuni.

TESTE RELEVANTE PENTRU ACTIVITATEA BIOLOGICA SPECIFICA SI DIRECTIONAREA APLICABILITATII DERMATO-COSMETICE

Extractul de tescovina (prescurtat TES) este asociat cu extract de *Calendula officinalis* (galbenele – prescurtat Gb) si *Aesculus hippocastanum* (castan – prescurtat Cs). Combinatiile celor trei extracte vegetale testate s-au realizat astfel:

	A1	B1	C1	A2	B2	C2
TES	1	1	9	1	1	9
Gb	9	1	1			
Cs				9	1	1

A. PROFIL ANTIOXIDANT MULTIPLU EVIDENTIIAT PE LINII STANDARDIZATE DE KERATINOCIT SI FIBROBLAST

A.1. Actiunea antioxidanta/ antiradicalica in sistem acelular, s-a determinat printr-o metoda spectrofotometrica ce monitorizeaza reducerea radicalului DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl). Abilitatea compusilor de a capta radicalul DPPH* este determinata de proprietatea lor de a ceda electroni sau hidrogen, exprimand potentialul de oxido-reducere al antioxidantilor studiatii. Activitatea antiradicalica (AAR) a fost definita ca fiind cantitatea de antioxidant necesara pentru scaderea concentratiei initiale de DPPH* cu 50% si reprezinta concentratia eficienta, EC₅₀.

Evaluarea efectului antiradicalic al principiilor active testate

Proba	TES	Gb	Cs	A1_TES:Gb (1:9)	B1_TES:Gb (1:1)	C1_TES:Gb (9:1)	A2_TES:Cs (1:9)	B2_TES:Cs (1:1)	C2_TES:Cs (9:1)
EC ₅₀ (μ l)	6.98	1.67	3.24	1.57	2.34	3.87	3.29	4.08	5.03

Efectul antiradicalic cel mai pronunat se remarcă pentru combinațiile **A1_TES:Gb (1:9)** și **B1_TES:Gb (1:1)**, demonstrând un potențial oxido-reducător semnificativ.

A.2. Evaluarea activității antioxidante în sistem dermo-epidermic

Stimularea sistemului antioxidant în vederea inducerii protecției celulare la agresiunea pro-oxidantă s-a studiat pe ambele tipuri de celule dermo-epidermice, în condiții de stimulare pro-inflamatorie asociate invaziei bacteriene (LPS) și stimulare oxidativă asociată inflamației (PMA).

Evaluarea stresului oxidativ intracelular s-a realizat prin metode de analiză de citometrie în flux având drept scop monitorizarea speciilor reactive de oxigen (peroxid de hidrogen și anion superoxid – marcarea cu DCFH-DA, respectiv HE) și determinarea glutatationului intracelular.

Determinarea impactului antioxidant al extractelor s-a realizat și prin determinarea activității enzimice a două enzime oxidative de fază I, implicate în transformarea H₂O₂, respectiv catalaza (reacție de descompunere a apei oxigenate în apă și O₂) și superoxid dismutază (monitorizarea inhibiției procesului de reducere a citocromului c de către radicalul superoxid).

Principiile active studiate individual sau în combinații intervin asupra activității enzimelor oxidative prin menținerea echilibrului redox celular, astfel contracarând atacul radicalilor liberi, atât prin eliminarea anionilor superoxid sub acțiunea SOD cât și a apei oxigenate catalizate de CAT. Un efect activator asupra SOD, îl au combinațiile de extracte B1 (↗248%), C1(↗55%), B2(↗57%) și C2(↗209%). Amestecurile A1(↗101%), B1(↗206%), A2(↗30%) și B2(↗214%) catalizează descompunerea H₂O₂ (prin activarea CAT), având rol oxido-reducător multiplu la nivel enzimatic.

Extractele vegetale studiate individual, respectiv TES, Gb și Cs, reduc peroxidul de hidrogen generat intracelular (↓21%, ↓14%, ↓35%) la nivelul keratinocitelor în prezența stimulilor LPS și PMA. Amestecurile B1, C1, A2 și B2 au efect reducător asupra apei oxigenate cu acumulare de anion superoxid.

Compușii antioxidanți din cele trei extracte vegetale studiate intervin în mecanismele de reglare redox intracelulare la nivel dermic (fibroblast uman normal stimulat pro-oxidativ și pro-inflamator cu polizaharid bacterian) după cum urmează: extractul de castan, galbenele și

cel de deseuri de struguri reduc în special apa oxigenată, fără impact major la nivel de anion superoxid; combinațiile A2, mai mult decât A1 și B2 mai mult decât B1 au efect concertat atât asupra apei oxigenate, cât și a anionului superoxid intracelular, în timp ce combinația C2 acționează preponderent asupra peroxidului de hidrogen.

Se observă o stimulare a glutatationului intracelular la nivelul keratinocitelor tratate cu extractele TES și Gb. Dintre amestecurile de principii active studiate, un efect semnificativ în sensul stimulării glutatationului intracelular în keratinocitele stimulate, se remarcă A1(↗32%), B1(↗25%), A2(↗80%), B2(↗73%) și C2(↗17%), fiind eficiente în combaterea stresului oxidativ intrinsec produs de inflamația asociată infecțiilor bacteriene. Se remarcă un efect potentator al glutatationului intracelular în cazul fibroblastilor stimulați și tratați cu extract de castan (↗67%), extract TES (↗46%), A2 (↗38%), B2 (↗55%) și C1(↗58%), manifestând astfel un efect puternic antioxidant intrinsec.

B. POTENTIAL DE REGENERARE DERMO-EPIDERMICA PRIN HOMEOSTAZIA MATRICEI PROTEICE ȘI STIMULAREA TURN-OVERULUI CELLULAR.

B.1. Evaluarea activității MMP 2 și 9 secretate de keratinocite în mediul de cultura extracelular:

Evaluarea activității metaloproteinazelor s-a realizat din mediu de creștere colectat în urma tratării keratinocitelor umane normale și fibroblastilor umani normali, cultivate astfel: aderare 24h, tratare 48h în condiții normale de dezvoltare în prezență și absență a compusilor investigați, cât și în cadrul unui model de inflamație nespecifică indusă de tratarea cu LPS și PMA.

Metoda de estimare a concentrației de gelatinaze (MMP2 și MMP9) din mediul condiționat ce se bazează pe capacitatea acestor enzime de a se renatura după migrarea electroforetică în geluri de poli-acrilamida-SDS copolimerizate cu gelatina și îndepărtarea SDS-ului prin spălări repetate cu Triton X-100, enzimele exercitându-și astfel activitatea proteolitică asupra substratului copolimerizat pe parcursul a 18 h de incubare la 37°C într-un tampon de dezvoltare.

Ca și în cazul celulelor epidermice tratate cu extractele bioactive singulare, activitatea enzimatică a MMP 9 și MMP 2 este inhibată în cazul keratinocitelor tratate cu amestecul de TES și Gb în raport de 1:1 - (B1) și 9:1 - (C1), în toate cele trei condiții de stimulare. De asemenea, același efect inhibitor se remarcă și în cazul keratinocitelor stimulate proinflamator și bacterian și tratate cu amestecul TES:Cs în raport 1:9 (C2). Rezultatele obținute confirmă rolul protector al principiilor active testate singular sau asociate, împotriva degradării

proteinelor matricei extracelulare, contribuind la mentinerea integritatii tesutului cutanat, in conditiile unui raspuns inflamator asociat atacului bacterian.

În urma evaluării activității enzimaticice a metaloproteinazelor matriceale secretate în mediul de cultură extracelular de către fibroblaștii dermici în prezența extractelor bioactive, se remarcă extractele **TES si Cs** care reduc activitatea MMP9, iar asocierea lor in raport 1:1 (B2), induce efect inhibitor pronuntat asupra celor doua enzime matriceale implicate in degradarea componentelor structurale din derm. Asocierea principiilor active din extractele **TES si Gb in raport 1:9 (A1)** generează la nivelul fibroblastilor stimulasi proinflamator si bacterian o scădere a activității enzimaticice a metaloproteinazelor matriceale.

Din analiza datelor experimentale se observa modificari semnificative ale biosintezei de colagen dupa 48h de tratament, iar dintre compusii studiatii se remarca **extractele TES si Gb, care genereaza o crestere cu 30%, respectiv 28% a cantitatii de colagen intracelular in fibroblastii stimulasi cu LPS si PMA**. In cazul fibroblastilor tratati cu amestecul dintre cele doua extracte, **TES si Gb in raport 1:9 – A1**, se observa o crestere a cantitatii de colagen de pana la 50%. La nivelul fibroblastilor tratati cu extractele **TES si Cs asociate in raport 1:9 – A2, respectiv 1:1, se remarca o crestere considerabila a colagenului intracelular (105% - A2 si 57% - B2)**, demonstrand astfel rolul lor in mentinerea homeostaziei tesutului cutanat si in prevenirea proceselor degenerative.

Avand in vedere rezultatele prezentate, precum si potentarea eficacitatii principiilor active complementare din cele trei extracte in regenerarea cutanata, s-au selectat urmatoarele variante de combinatii de principii active:

- **C1_TES:Gb (9:1)** – stimuleaza protectia antioxidanta intrinseca si extrinseca prin activarea glutationului intracelular si reducerea radicalilor liberi oxigenati; inhiba procese degradative epidermale
- **B2_TES:Cs (1:1)** – activeaza intracelular enzimele de aparare antioxidanta, catalaza si superoxid-dismutaza, cu reducerea radicalilor liberi oxigenati.
- **Amestecul TES: Gb : Cs (9:1:9)** – antioxidant si dermo-restitativ

Avantajele invenției în raport cu stadiul tehnicii sunt urmatoarele:

- procedee de extractie a componentelor/extractelor active simple, cu randamente tehnologice superioare, in conditii blande, dar strict controlate, cu solventi din categoria „chimiei verzi”;
- asocieri inovative cu efect potentator pentru eficacitate terapeutica maximizata in regenerarea cutanata prin actiune multicomponent in mecanisme complementare antioxidante, antiinflamatoare si de refacere celulara.

Produsele obtinute conform invenției constau in asocierea extractului de tescovina obtinut **conform tehnologiei descrise** cu alte tipuri de preparate din galbenele si castan avand o compozitie similara cu cea descrisa anterior, pentru un efect biologic superior, cumulativ, sinergic al principiilor active existente.

Exemplul de realizare nr. 1 : **Produs dermatocosmetic**, conținand ca substanțe biologice active **extractul de tescovina 1.00÷8.00%** si extractul de galbenele **0.10÷4.00%**, condiționat sub formă de crema, gel / hidrogel, lotiune, inclusiv in varianta ce contine ingrediente naturale / organice, utilizabil **in protectia antioxidanta fata de factorii de agresiune cutanata din mediu – produs antipoluare.**

Exemplul de realizare nr. 2 : **Produs dermatocosmetic**, conținand ca substanțe biologice active **extractul de tescovina 1.00÷8.00%**, asociat cu extractul de galbenele **0.10÷4.00%** si cu extractul de castan **0.3÷5.00%** condiționat sub formă de crema, gel / hidrogel, lotiune, inclusiv in varianta ce contine ingrediente naturale / organice, utilizabil **in refacerea cutanata in urma agresiunii chimice (detergenti, etc) si a deshidratarii, etc.**

REVENDICARI

1. Asocierea dintre extractul de **tescovina si extractul de galbenele**, in proportii de **1:9, respectiv 1:1** pentru inducerea unui efect antiradicalic si potential de oxidoreducere semnificativ, respectiv **9:1** pentru stimularea protectiei antioxidante intrinseci si extrinseci prin activarea glutathionului intracelular si reducerea radicalilor liberi oxigenati.

2. Asocierea dintre extractul de **tescovina si extractul de castan** care in proportii de **1:9, respectiv 1:1** stimuleaza sistemul antioxidant intrinsec prin glutathionul intracelular, in special in conditiile unui atac bacterian si a inflamatiei „in situ” asociate, precum si enzimele de aparare antioxidanta, catalaza si superoxid-dismutaza, si ca o consecinta, reduc ambele tipuri de radicali liberi oxigenati.

3. **Produse dermatocosmetice** destinate tuturor tipurilor de ten, conditionate sub forma de crema, gel sau lotiuni, ce au in componenta ca substante biologice active **extractele de tescovina si galbenele in proportie 9:1**, fiind aplicabile in **protectia antioxidanta**, ca preventie a agresiunii factorilor de mediu nocivi: fluctuatii de temperatura, radiatii UV, etc.

4. **Produse dermatocosmetice** destinate regenerarii pielii, conditionate sub forma de crema, gel sau lotiuni, ce au in componenta ca substante biologice active **extractele de tescovina, galbenele si castan, in proportie 9:1:9**, fiind aplicabile in refacerea cutanata in urma agresiunii chimice (detergenti, etc) si a deshidratarii, etc.