**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 lacombinaţii de principii active vegetale din specii de *Vitis vinifera, Calendula officinalis si Aesculus hippocastanum* obţinute 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 ȋn asociere a principiilor active de tip saponine, flavone şi 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 compromiși în timpul metodei de producere a concentratului, pulberea contine un procent ridicat de fibre, fier, potasiu, calciu, acizii grași esentiali, cum ar fi grăsimile polinesaturate omega-6, (care sunt o sursă de energie, sunt sărace in grăsimi saturate, nu conțin colesterol, sodiu, gluten și grăsimi trans). Procesul are ca rezultat o pulbere cu palatabilitate ridicată, se poate folosi o mare varietate de soiuri de struguri din care rezultă diferite arome, culori și cantități nutritive variate. Datorita temperaturii scăzute și uscarii lente, se asigură integritatea compușilor, pulberea de tescovina putand fi utilizata ca ingredient într-o mare varietate de produse alimentare, cum ar fi produsele de panificație, paste, produse lactate precum brânză și iaurt, băuturi, ca aromatizant, in hrana animalelor și 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 si minimizarea extractiei procianidinelor polimerice. Procedeul nu necesita extractie cu solventi, filtrare prin membrana sau partitionare solvent-solvent, astfel fiind mai sigur, mai simplu si cu un randament mai mare. Produsele obtinute prin procesele revendicate de Shrikhande et all., pot fi utilizate ca antioxidant in alimente, bauturi si nutraceutice, in preparate cosmetice.

Brevetul WO2005/036988 A1 “Procedeu de obtinere a unui extracte seminte de struguri cu un continut scazut de polifenoli monomerici”descrie un proces ce consta in separarea semintelor si a cojilor, imediat dupa stoarcere pentru a evita/stopa procesul de fermentatie in scopul obtinerii unui extract conentrat in polifenoli monomerici.

Brevetul EP 0096481 A1 “Extractia si intensificarea antocianilor din tescovina de struguri si alte materiale” descrie o metoda de obtinere a unui produs colorat, ce poate fi utilizat drept colorant in industria alimentara. Materialul antiocianic, este extras cu dioxid de sulf si tratat enzimatic (cu pectinaza pentru a liza pectina coloidala si amilaza pentru a distruge materialele solice ce dau turbiditate), apoi tratat cu acetaldehida pentru intensificarea culorii.

Brevetul US 6,238,673 B1 „Metoda de obtinere de compozitii polifenolice cu un continut ridicat in flavone” descrie un procedeu de obtinere a unui compus polifenolic uscat care presupune separarea extractului lichid de struguri cu un mediu neoxidant care fractiuneaza componentele extractului, eluarea materialului din mediul de separare cu un eluent si recuperarea fractiei ce contine polifenoli in proportie de 25% w/w si flavone in proportie de 2% w/w din continutul de polifenoli.

Brevetul US8524293 B1 “Metoda de producere a unei compozitii asemanatoare ceaiului de struguri rosii”, descrie o metoda de obtinere a unei bauturi nutraceutice de uz uman (poate fi consumat ca un ceai), dintr-un amestec uscat de struguri rosii (coji, seminte, ciorchini) prin fermentare naturala, care in urma contactului cu apa fierbinte, avand in plus un continut de antioxidanti (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, agenti chimici sau aditivi artificiali, dar cu obtinerea unei bauturi antioxidante cu numeroase beneficii asupra organismului uman.

Brevetul EP 2875822 A1 “Extractia polifenolilor din reziduu de struguri albi”, se refera la o metoda ce presupune utilizarea unor materiale necontaminante in conditii blande, pentru obtinerea unor extracte cu proprietati antioxidante si antibacteriene din reziduuri de struguri albi, cuj aplicabilitate in industria cosmetica, farmaceutica sau alimentara.

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 turbinate. 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 pentrucompoziții 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 combinaţiilor de uz topic obţinute prin asocieri duble sau multiple ale principiilor active mai sus mentionate sub diverse forme cosmeceutice 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. Evidentiem 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 restitutiv 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 activ**e 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 cellular.

**DESCRIEREA INVENTIEI:**

Conform invenţiei, extractul de tescovina se obtine prin presarea strugurilor in conditii de temperatura controlata (20-25oC) si presiune constanta, macerare – fermentare cu controlul zaharurilor si a temperaturii (22-28oC) timp de 7-10 zile, presare cu ajutorul presei 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 (60oC, 100mb, aprox 10h), mojarare, solubilizare in apa la o concentratie de 100 mg/ml, sonicare (20min, 20oC, frecventa 5), centrifugare (20 minute, 20oC, 3500 rpm). Se obtine extractul din deseu 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 combinaţiilor de extracte vegetale obţinute 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 |

1. PROFIL ANTIOXIDANT MULTIPLU EVIDENTIAT PE LINII STANDARDIZATE DE KERATINOCIT SI FIBROBLAST

**A.1.** Acțiunea antioxidanta/ antiradicalica in sistem acelular, s-a determinat printr-o metoda spectrofotometrica ce monitorizează reducerea radicalului DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl). Abilitatea compușilor de a capta radicalul DPPH\* este determinata de proprietatea lor de a ceda electroni sau hidrogen, exprimand potențialul de oxido-reducere al antioxidanților studiați. Activitatea antiradicalica (AAR) a fost definita ca fiind cantitatea de antioxidant necesara pentru scăderea concentrației inițiale de DPPH\* cu 50% si reprezintă concentrația 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)** |
| **EC50 (μl)** | 6.98 | 1.67 | 3.24 | 1.57 | 2.34 | 3.87 | 3.29 | 4.08 | 5.03 |

Efectul antiradicalic cel mai pronuntat se remarca pentru combinatiile **A1\_TES:Gb (1:9)** si **B1\_TES:Gb (1:1)**, demonstrand un potential oxido-reducator semnificativ.

**A.2. Evaluarea activitatii antioxidante in sistem dermo-epidermic**

Stimularea sistemului antioxidant in vederea inducerii protectiei celulare la agresiunea pro-oxidanta s-a studiat pe ambele tipuri de celule dermo-epidermice, in conditii de stimulare pro-inflamatorie asociate invaziei bacteriene (LPS) si stimulare oxidativa asociata inflamatiei (PMA).

Evaluarea stresului oxidativ intracelular s-a realizat prin metode de analiza de citometrie in flux avand drept scop monitorizarea speciilor reactive de oxigen (peroxid de hidrogen și anion superoxid– marcare cu DCFH-DA, respectiv HE) și determinarea glutationului intracelular.

Determinarea impactului antioxidant al extractelor s-a realizat si prin determinarea activității enzimatice a doua enzime oxidative de faza I, implicate i transformarea `1, respectiv catalaza (reacție de descompunere a apei oxigenate în apă și O2) și superoxid dismutaza (monitorizarea inhibiției procesului de reducere a citocromului c de către radicalul superoxid).

Principiile active studiate individual sau in combinatii intervin asupra activității enzimelor oxidative prin mentinerea 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, il au combinatiile de extracte B1 (↗248%), C1(↗55%), B2(↗57%) si C2(↗209%). Amestecurile A1(↗101%), B1(↗206%), A2(↗30%) si B2(↗214%) catalizeaza descompunerea H2O2 (prin activarea CAT), avand rol oxido-reducator multiplu la nivel enzimatic.

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

Compusii antioxidanti din cele trei extracte vegetale studiate intervin in mecanismele de reglare redox intracelulare la nivel dermic (fibroblast uman normal stimulat pro-oxidativ si pro-inflamator cu polizaharid bacterian) dupa cum urmeaza: extractul de castan, galbenele si cel de deseuri de struguri reduc in special apa oxigenata, fara impact major la nivel de anion superoxid; combinatiile A2, mai mult decat A1 si B2 mai mult decat B1 au efect concertat atat asupra apei oxigenate, cat si a anionului superoxid intracelular, in timp ce combinatia C2 actioneaza preponderent asupra peroxidului de hidrogen.

Se observa o stimulare a glutationului intracelular la nivelul keratinocitelor tratate cu extractele TES si Gb. Dintre amestecurile de principii active studiate, un efect semnificativ in sensul stimularii glutationului intracelular in keratinocitele stimulate, se remarca A1(↗32%), B1(↗25%), A2(↗80%), B2(↗73%) si C2(↗17%), fiind eficace in combaterea stressului oxidativ intrinsec produs de inflamatia asociata infectiilor bacteriene. Se remarca un efect potentator al glutationului intracelular in cazul fibroblastilor stimulati si tratati cu extract de castan (↗67%), extract TES (↗46%), A2 (↗38%), B2 (↗55%) si C1(↗58%), manifestand astfel un efect puternic antioxidant intrinsec.

1. POTENTIAL DE REGENERARE DERMO-EPIDERMICA PRIN HOMEOSTAZIA MATRICEI PROTEICE SI STIMULAREA TURN-OVERULUI CELLULAR.

**B.1. Evaluarea activitatii MMP 2 si 9 secretate de keratinocite in mediul de cultura extracelular:**

Evaluarea activitatii metaloproteinazelor s-a realizat din mediu de crestere colectat in urma tratarii keratinocitelor umane normale si fibroblastilor umani normali, cultivate astfel: aderare 24h, tratare 48h in conditii normale de dezvoltare in prezenta si absenta compusilor investigati, cat si in cadrul unui model de inflamatie nespecifica indusa de tratarea cu LPS si PMA.

Metoda de estimare a concentratiei de gelatinaze (MMP2 si MMP9) din mediul conditionat ce se bazeaza pe capacitatea acestor enzime de a se renatura dupa migrarea electroforetica in geluri de poliacrilamida-SDS copolimerizate cu gelatina si indepartarea SDS-ului prin spalari repetate cu Triton X-100, enzimele exercitandu-si astfel activitatea proteolitica asupra substratului copolimerizat pe parcursul a 18 h de incubare la 37°C intr-un tampon de developare.

Ca si in cazul celulelor epidermice tratate cu extractele bioactive singulare, activitatea enzimatica a MMP 9 si MMP 2 este inhibata in cazul keratinocitelor tratate cu amestecul de TES si Gb in raport de 1:1 - (B1) si 9:1 - (C1), in toate cele trei conditii de stimulare. De asemenea, acelasi efect inhibitor se remarca si in cazul keratinocitelor stimulate proinflamator si bacterian si tratate ce amestecul TES:Cs in raport 1:9 (C2). Rezultatele obtinute, confirma rolul protector al principiilor active testate singular sau asociate, impotriva degradarii proteinelor matricei extracelulare, contribuind la mentinerea integritatii tesutului cutanat, in conditiile unui raspuns inflamator asociat atacului bacterian.

În urma evaluării activității enzimatice 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 stimulati proinflamator si bacterian o scădere a activității enzimatice a metaloproteinazelor matriceale.

Din analiza datelor experimentale se observa modificari semnificative ale biosintezei de colagen dupa 48h de tratament, iar dintre compusii studiati se remarca **extractele TES si Gb, care genereaza o crestere cu 30%, respectiv 28% a cantitatii de colagen intracelular in fibroblastii stimulati 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-restitutiv

**Avantajele invenţiei** 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 invenţiei 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**, conţinand ca substanţe biologic active **extractul de tescovina** **1.00÷8.00%** si extractul de galbenele **0.10÷4.00%**, condiţionat 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**, conţinand ca substanţe biologic 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%** condiţionat 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** pentrustimularea protectiei antioxidante intrinseci si extrinseci prin activarea glutationului 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 glutationul 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 biologic 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 biologic 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.