

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" - BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
FACULTATEA DE FARMACIE**

***DEZVOLTAREA ȘI CARACTERIZAREA UNOR
PREPARATE TOPICE CE CONȚIN PRODUSE
EXTRACTIVE DIN LEVISTICUM OFFICINALE L.
ȘI ROSMARINUS OFFICINALIS L.***

REZUMAT

**Coordonator de doctorat:
PROF. UNIV. DR. LUPULIASA DUMITRU**

**Student-doctorand:
SAHLABGI ALAA**

2025

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

LISTA ABREVIERILOR UTILIZATE

CUPRINS

INTRODUCERE.....	9
I. PARTEA GENERALĂ.....	15
1. Sisteme farmaceutice topice – formulare și caracteristici.....	15
1.1. Formularea produselor terapeutice topice.....	15
1.2. Obținerea produselor semisolide.....	20
1.3. Evaluarea produselor semisolide topice.....	21
1.3.1. Testarea calității.....	22
1.3.2. Studii <i>in vitro</i> privind cedarea ingredientului activ.....	26
1.3.3. Studii <i>in vivo</i> pentru evaluarea performanței produsului.....	28
2. Utilizarea extractelor din plante în produsele topice	29
2.1. Caracteristicile pielii.....	29
2.2. Beneficiile ingredientelor vegetale în dermatologie.....	30
2.2.1. Acțiunea antioxidantă.....	31
2.2.2. Agenți fotoprotectori.....	32
2.2.3. Acțiunea anti-tirozinazică.....	34
2.2.4. Acțiunea antimicrobiană.....	35
2.2.5. Acțiunea antirid.....	36
2.2.6. Acțiunea regenerantă	38
2.3. Perspective în utilizarea componentelor vegetale în produsele topice.....	39
II. CONTRIBUȚII PROPRII	41
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	41
3.1. Ipoteza de lucru.....	41
3.2. Obiectivele generale ale studiului.....	42
4. Metodologia generală a cercetării.....	44
4.1. Materiale.....	44
4.2. Prepararea produselor extractive din plante.....	45
4.2.1. Prepararea extractelor hidroalcoolice din leuștean.....	45
4.2.2. Prepararea maceratelor hidroalcoolice din rozmarin.....	47

4.3. Investigarea compoziției fitochimice a produselor extractive.....	47
4.3.1. Determinarea conținutului total de fenoli (Folin–Ciocâlteu).....	47
4.3.2. Determinarea flavonoidelor totale prin metoda colorimetrică cu AlCl ₃	48
4.3.3. Determinarea conținutului total de taninuri condensate - Metoda vanilină-HCl.....	48
4.3.4. Analiza profilului polifenolilor prin HPLC-DAD.....	49
4.3.5. Analiza concentrațiilor de metale.....	51
4.4. Evaluarea activității antioxidante.....	52
4.4.1. Determinarea activității antioxidante prin ABTS.....	52
4.4.2. Determinarea activității antioxidante prin DPPH.....	52
4.5. Testarea proprietăților antimicrobiene.....	53
4.6. Formularea și obținerea preparatelor topice cu produse extractive.....	53
4.6.1. Formularea și prepararea hidrogelurilor cu extracte hidroalcoolice de leuștean.....	53
4.6.2. Formularea și prepararea produselor dermatocosmetice cu macerate de rozmarin.....	54
4.7. Caracterizarea preparatelor farmaceutice topice.....	57
4.7.1. Determinarea pH-ului.....	57
4.7.2. Determinarea capacității de întindere.....	57
4.7.3. Analiza caracteristicilor reologice.....	58
4.7.4. Determinarea capacității antioxidant.....	58
4.7.5. Evaluarea acțiunii antiinflamatorii.....	60
4.7.6. Evaluarea stabilității.....	61
4.7.7. Analiza statistică	
 5. Caracterizarea preparatelor extractive obținute din <i>Levisticum officinale</i> L. și <i>Rosmarinus officinalis</i> L.....	62
5.1. Caracterizarea extractelor hidroalcoolice din <i>Levisticum officinale</i> L.....	62
5.1.1. Conținut total de compuși polifenolici.....	62
5.1.2. Conținut de acid fenolic.....	63
5.1.3. Conținut total de flavone.....	64
5.1.4. Conținut de tanin condensat.....	66
5.1.5. Profilul fenolic al extractelor hidroalcoolice de leuștean.....	67
5.1.6. Activitatea antioxidantă a extractelor hidroalcoolice de leuștean...	70
5.2. Caracterizarea maceratelor hidroalcoolice de <i>Rosmarinus officinalis</i> L...	74
5.2.1. Conținut total de aminoacizi fenolici (TPC)	74
5.2.2. Activitatea antioxidantă.....	76

5.2.3. Activitatea conținutului total de flavonoide (TFC).....	77
5.2.4. Conținutul mineral al maceratelor hidroalcoolice de rozmarin.....	81
5.2.5. Activitatea antimicrobiană.....	82
6. Caracterizarea preparatelor farmaceutice topice.....	86
6.1. Caracterizarea hidrogelurilor cu extracte hidroalcoolice din <i>Levisticum officinale</i> L.....	86
6.2. Caracterizarea preparatelor dermatocosmetice pe bază de macerate hidroalcoolice cu <i>Rosmarinus officinalis</i> L.....	94
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	107
BIBLIOGRAFIE.....	114

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole in extenso publicate în reviste cotate ISI Thomson Reuters

- 1. Sahlabgi, A.;** Lupuliasa, D.; Stoicescu, I.; Vlaia, L.L.; Licu, M.; Popescu, A.; Scafa-Udriște, A.; Ene, R.; Hîncu, L.; Lupu, C.E.; et al. Determination of the Phytochemical Profile and Antioxidant Activity of Some Alcoholic Extracts of *Levisticum officinale* LLLLL with Pharmaceutical and Cosmetic Applications. *Separations* 2025, 12, 79. <https://doi.org/10.3390/separations12040079> (Capitolul 4 – pag. 44-61; Capitolul 5 – pag. 62-73; Capitolul 6 – pag. 86-93)
- 2. Sahlabgi, A.;** Lupuliasa, D.; Stanciu, G.; Lușor, S.; Vlaia, L.L.; Rotariu, R.; Predescu, N.C.; Rădulescu, C.; Olteanu, R.-L.; Stănescu, S.-G.; et al. The Development and Comparative Evaluation of Rosemary Hydroalcoholic Macerate-Based Dermatocosmetic Preparations: A Study on Antioxidant, Antimicrobial, and Anti-Inflammatory Properties. *Gels* 2025, 11, 149. <https://doi.org/10.3390/gels11030149> (Capitolul 4 – pag. 44-61; Capitolul 5 – pag. 74-85; Capitolul 6 – pag. 94-106)

LISTA ABREVIERILOR UTILIZATE

AUE = extracția asistată de ultrasunete

UV=radiații ultraviolete

TNF- α =factor de necroză tumorală alfa

Il-(-1,-6,-8,-10)=Interleukina 1, 6, 8, 10

O/W= Ulei/Apă (Oil/Water)

W/O= Apă/Ulei (Water/Oil)

FDA= Administrația Alimentelor și medicamentelor (Food and Drug Administration)

IIG= Ghidul ingredientelor inactive (Inactive Ingredient Guide)

SUPAC-SS=Forme farmaceutice semisolide nesterile; Modificări la scară largă și post-autorizare
(Nonsterile Semisolid Dosage Forms; Scale-Up and Post)

USP=Farmacopeea Americană (United States Pharmacopeia)

F. Eur.=Farmacopeea Europeană

QT= Prag de calificare

IT=Prag de identificare

ICH Q3B= Impurități în produse medicamentoase noi (Impurities in New Drug Products)

DMM=Doza zilnică maximă

QbD=Calitate prin design (Quality by Design)

ROS=Specii reactive de oxigen

COX-2= ciclooxigenaza 2

PG= prostaglandine

NF κ B=factor nuclear kappa în celulele B

MAPK=protein kinaze activate de mitogen

AP-1=Activator protein 1

iNOS= Sintaza oxidului nitric inductibilă (inducible Nitric Oxide Synthase)

CAT=catalaza

SOD=superoxid dismutaza
GSH-PX=glutation peroxidaza
DOPA=dopamina
MMP=metaloproteinaze matriceale
CE=Consiliul European
FD&C=Legea federală privind alimentele, medicamentele și cosmeticele (SUA)
FPLA=Legea privind ambalarea și etichetarea echitabilă
SPF=Factor de protecție solară
DPPH=2,2-difenil-1-picrilhidrazil
GAE=echivalent în acid galic, mg/g (milligrams of gallic acid equivalent per gram)
QE=echivalent în quercetină, mg/g (milligrams of quercetin equivalents per gram)
EC=echivalenți catechină per gram de extract
ABTS=2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-acid sulfonic)
TEAC= μ mol echivalenți Trolox/g extract
DPPH=2,2-difenil-1-picrilhidrazil
IC₅₀ =concentrația necesară pentru a reduce radicalul DPPH cu 50%
TEA= Trietanolamina
RDS2= macerat de rozmarin
RBS2=macerat de rozmarin
ACL=Analytik Jena AG
DS= Deviația standard
IC= Intervale de încredere
ANOVA=analiză varianței
TPC=Conținut total de aminoacizi fenolici
CPF=Conținutul total de compuși fenolici
CMI= Concentrație inhibitoare minimă

INTRODUCERE

Rozmarinul (*Rosmarinus officinalis* L.) și leușteanul (*Levisticum officinale* L.) cu profile bioactive bogate, se încadrează perfect în această tendință. Pe măsură ce consumatorii caută din ce în ce mai mult produse multifuncționale, ecologice și eficiente, încorporarea rozmarinului și a leușteanului în dermatocosmetice oferă atât beneficii terapeutice, cât și sustenabilitate, răspunzând preferințelor consumatorilor pentru produse de înfrumusețare curate, care susțin sănătatea pielii și mediul înconjurător.

Rozmarinul (*Rosmarinus officinalis* L.) este o plantă aromatică bine cunoscută din familia *Lamiaceae*. Este utilizată pe scară largă în gastronomie, medicină și industria cosmetică datorită concentrației sale ridicate de compuși bioactivi, în special polifenoli și uleiuri esențiale [1-7]. Acești constituenți contribuie la activități antioxidante, antimicrobiene și antiinflamatorii, care au stimulat un interes științific crescând pentru aplicațiile pe bază de rozmarin, în special în formulările dermatocosmetice [8-12].

Principalele componente bioactive ale rozmarinului includ acidul carnosic, carnosolul, acidul rozmarinic și uleiuri esențiale precum eucaliptolul, camforul și acetatul de bornil [4, 10-12]. Se știe că acești compuși sunt influențați de mai mulți factori, inclusiv originea geografică, condițiile climatice și metodele de extracție utilizate în timpul procesării.

Levisticum officinale L., cunoscută în mod tradițional sub numele de leuștean, este o plantă aromatică și medicinală utilizată pe scară largă atât în gastronomie, cât și în medicina tradițională europeană și asiatică.

Este apreciată nu numai pentru aroma sa distinctivă, ci și pentru multiplele sale proprietăți terapeutice, documentate în numeroase studii științifice [13,14]. Compoziția fitochimică a leușteanului este complexă, incluzând flavonoide, acizi fenolici, cumarine, ftalide și uleiuri esențiale, compuși cu efecte antioxidante, antiinflamatorii, antimicrobiene și diuretice [14,15].

Cercetări recente asupra *Levisticum officinale* L. au evidențiat potențialul său terapeutic prin studii fitochimice, farmacologice și clinice, pe lângă consolidarea poziției leușteanului ca sursă de substanțe antioxidante, esențiale pentru reducerea stresului oxidativ, un factor implicat în numeroase boli cronice [16-19].

În ciuda potențialului stabilit al rozmarinului, studiile comparative axate pe variațiile regionale ale compoziției sale bioactive, precum și pe impactul metodelor de extracție asupra potenței sale, rămân rare. Cercetările actuale se concentrează predominant pe aplicațiile largi ale rozmarinului, însă există o lipsă de studii cuprinzătoare care să examineze influența geografică asupra profilului său chimic și a activității biologice, în special în ceea ce privește formulările dermatocosmetice.

Regiunea Dobrogea din România, cu condițiile sale climatice și pedologice unice, nu a fost studiată amănunțit în contextul potențialului rozmarinului pentru aplicații în îngrijirea pielii, în special în comparație cu mostrele de rozmarin bulgăresc.

Există o lacună evidentă în cercetare în înțelegerea modului în care diferiți solvenți de extracție, cum ar fi concentrațiile de etanol, afectează proprietățile antioxidante, antimicrobiene și antiinflamatorii ale rozmarinului și modul în care aceste proprietăți influențează formularea unor produse dermatocosmetice eficiente. Influența compoziției minerale asupra activității biologice a rozmarinului rămâne, de asemenea, insuficient explorată, în ciuda faptului că minerale precum calciul, zincul și fierul ar putea îmbunătăți sănătatea pielii și ar contribui la eficacitatea produselor de îngrijire a pielii pe bază de rozmarin.

Studiile efectuate în cadrul prezentei teze de doctorat oferă date actualizate despre extractele de rozmarin, abordând lacunele legate de variațiile regionale, eficiența extracției și aplicațiile dermatocosmetice. Prin integrarea acestor informații în dezvoltarea produselor, această teză susține optimizarea formulărilor de îngrijire a pielii pe bază de rozmarin, cu eficacitate și stabilitate sporite.

Acest studiu compară activitatea antioxidantă, compoziția minerală și profilul fitochimic al rozmarinului din două regiuni geografice distincte: Dobrogea (România) și zona de coastă a Bulgariei, unde se așteaptă ca diferențele de sol și climă să influențeze proprietățile bioactive. În plus, studiul examinează efectele macerării cu etanol la 96%, 70% și 40% pentru a optimiza extracția compușilor bioactivi și a evalua activitatea antimicrobiană a extractelor împotriva bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative.

Constatările precizate oferă informații valoroase despre impactul factorilor geografici, de extracție și microbieni asupra compoziției chimice și activității biologice a rozmarinului.

Extractele cu cele mai mari concentrații de compuși bioactivi au fost încorporate în continuare în hidrogeluri și creme dermatocosmetice, demonstrând potențialul lor pentru aplicații în îngrijirea pielii.

De asemenea, a fost investigată dezvoltarea și evaluarea comparativă a unor noi preparate dermatocosmetice pe bază de macerate hidroalcoolice de rozmarin (*Rosmarinus officinalis* L.), concentrându-se pe proprietățile lor antioxidante, antimicrobiene și antiinflamatorii. În acest scop, maceratele hidroalcoolice de rozmarin au fost analizate prin evaluarea conținutului de compuși biologic activi, determinându-le capacitatea antioxidantă și antimicrobiană.

În același timp, prezentul studiu contribuie la extinderea cunoștințelor despre *Levisticum officinale* L. printr-o investigație detaliată a extractelor alcoolice și integrarea acestora în hidrogeluri pe bază de carbopol cu potențial terapeutic și cosmetic.

Prezentul studiu își propune să compare extractele hidroalcoolice (70% etanol) obținute din rădăcina, frunzele și planta întregă de *Levisticum officinale* L. prin determinarea conținutului total de compuși fenolici, caracterizarea profilului polifenolic și evaluarea activității antioxidant. În plus, extractele obținute au fost încorporate în hidrogeluri pe bază de carbopol, care au fost caracterizate din punct de vedere reologic și fizico-chimic, iar activitatea lor antioxidantă a fost evaluată pentru a determina stabilitatea și eficiența lor ca potențiale forme farmaceutice sau dermato-cosmetice cu acțiune antioxidantă.

Prin aceste abordări inovatoare, studiul propus va contribui la optimizarea utilizării *Levisticum officinale* L. în produsele farmaceutice și cosmetice, deschizând noi perspective pentru dezvoltarea unor formulări eficiente cu aplicabilitate terapeutică extinsă.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Sisteme farmaceutice topice – formulare și caracteristici

1.1. Formularea produselor terapeutice topice

Pentru formularea unui produs medicamentos topic, simplitatea este esențială; o listă de ingrediente scurtă este preferabilă. Este de preferat să fie eliminate componentele redundante. Totuși, pentru a obține o eliberare eficientă a medicamentului și acceptarea lui de către consumatori, este necesară o combinație complexă de excipienți. Este crucial să se evite

interacțiunile nedorite între ingredientele din formulă. De exemplu, un surfactant anionic poate reacționa cu un medicament încărcat pozitiv sau un emulgator anionic poate fi inactivat de contraioni multivalenți, precum Ca^{2+} sau Mg^{2+} [20].

1.2.Evaluarea produselor semisolide topice

Pentru a asigura calitatea, eficiența, puritatea și siguranța produselor medicamentoase topice, acestea sunt evaluate prin diverse teste compendiale și non-compendiale. Monografiile USP, F.Eur. și alte recomandări reglementare oferă ghiduri pentru testarea și specificațiile privind procesarea, eliberarea și stabilitatea produselor.

2. Utilizarea extractelor din plante în produsele topice

Plantele și constituenții vegetali au fost folosiți pentru tratarea și îngrijirea pielii timp de secole, iar interesul pentru utilizarea acestora în formularea produselor farmaceutice și cosmetice a crescut recent datorită siguranței și eficacității lor. În zilele noastre, acestea au devenit din ce în ce mai răspândite în formulările cosmetice moderne, în special datorită preocupărilor consumatorilor privind siguranța ingredientelor sintetice.

Având în vedere potențialul economic inerent al exploatării resurselor naturale din ecosisteme, extractele de plante pot fi utilizate în știința cosmetică pentru a înfrumuseța și a menține echilibrul fiziologic al pielii umane. În comparație cu ingredientele cosmetice sintetice, produsele pe bază de plante sunt blânde și biodegradabile, prezentând o toxicitate redusă.

Mai mult, industria alimentară și alte industrii de prelucrare a plantelor generează numeroase produse secundare care, de obicei, reprezintă o problemă de eliminare. Cu toate acestea, unele dintre aceste produse secundare pot fi, de asemenea, o sursă promițătoare de compuși cu proprietăți biologice favorabile pentru aplicarea cutanată. Astfel, extractele naturale de plante, fie din plante care apar în natură, fie din deșeuri de plante prelucrate industrial, pot fi utilizate pentru a obține noi antioxidanți topici naturali, agenți de albire și conservanți, maximizând utilitatea produselor care sunt în prezent subexploatate sau aruncate.

Multe extracte de plante, după ce au fost studiate în mod corespunzător, pot reprezenta o alternativă sigură, eficientă și rentabilă la produsele sintetice. Integrând aceste extracte în formulările cosmetice, nu doar că se oferă soluții inovatoare și sustenabile pentru îngrijirea pielii, dar se promovează și practici eco-friendly și responsabile față de mediu [21].

Cercetările și evaluările continue sunt esențiale pentru valorificarea maximă a acestor resurse naturale, oferind soluții inovatoare pentru îngrijirea pielii și prevenirea îmbătrânirii premature.

II. CONTRIBUȚII PROPRII

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Noutatea cercetării constă în următoarele abordări:

1. **Compararea profilului fitochimic al extractelor** din frunze, rădăcini și plante întregi, oferind date comparative privind distribuția compușilor bioactivi;
2. **Utilizarea hidrogelurilor** ca matrice de eliberare pentru extractele de leuștean, optimizând biodisponibilitatea acestora și deschizând noi direcții pentru aplicabilitatea farmaceutică și cosmetică;
3. **Corelarea compoziției fitochimice cu activitatea antioxidantă**, evidențiind potențialul leușteanului ca sursă de noi ingrediente active pentru industria farmaceutică și a suplimentelor alimentare.

Obiectivele generale urmărite în teza de doctorat sunt:

1. Prepararea produselor extractive de rozmarin și leuștean
2. Analizarea conținutului de compuși biologici activi din produsele obținute
3. Investigarea proprietăților antioxidante și antimicrobiene ale produselor extractive
4. Formularea și obținerea unor forme farmaceutice cu aplicare topică în care sunt încorporate produsele extractive studiate
5. Evaluarea caracteristicilor fizico-chimice și antioxidante ale preparatelor topice

4. Metodologia generală a cercetării

4.1. Materiale

Probele de lucru au inclus rădăcina, tulpina și frunzele speciei *Levisticum officinale* L., recoltate din zona Lunca Mare, județul Prahova (coordonate: 45°11'57" N 25°44'41" E), România.

Pentru produsele cu rozmarin, frunze proaspete de *Rosmarinus officinalis* L. au fost colectate în iunie 2023 din două locații specifice: Regiunea Dobrogea, România, lângă Constanța (44°10' N, 28°38' E), dintr-un habitat semi-sălbatic din zona de coastă, și zona de coastă a Bulgariei, lângă Varna (43°12' N, 27°55' E), dintr-un sit cultivat.

4.2. Prepararea produselor extractive din plante

4.2.1. Prepararea extractelor hidroalcoolice din leuștean

Materialul vegetal mărunțit a fost lăsat la macerat timp de 14 zile, într-un loc răcoros și ferit de lumină, conform metodei din Farmacopeea Română, Ediția a X-a [22]. În această perioadă, probele au fost agitate zilnic, timp de 30 de minute, pentru a asigura extracția optimă a compușilor bioactivi. După 14 zile, extractele hidroalcoolice au fost filtrate la presiune normală, folosind hârtie de filtru cantitativă Whatman cu bandă albastră, pentru a îndepărta impuritățile și a obține soluții limpezi.

4.2.2. Prepararea maceratelor hidroalcoolice din rozmarin

Pentru acest studiu, maceratele hidroalcoolice de rozmarin au fost preparate folosind etanol la 96%, 70% și 40%, cu probe atât din *Dobrogea (România)*, cât și din *Bulgaria*. Maceratele de rozmarin dobrogene au fost etichetate ca RDS1 (etanol 96%), RDS2 (etanol 70%) și RDS3 (etanol 40%), în timp ce maceratele de rozmarin bulgărești au fost desemnate ca RBS1 (etanol 96%), RBS2 (etanol 70%) și RBS3 (etanol 40%).

4.3. Investigarea compoziției fitochimice a produselor extractive

4.3.1. Determinarea conținutului total de fenoli (Folin–Ciocâlteu)

Conținutul total de compuși fenolici este exprimat în mg de echivalenți de acid galic/g extract (mg GAE/g) [23].

4.3.2. Determinarea flavonoidelor totale prin metoda colorimetrică cu $AlCl_3$

Rezultatele au fost exprimate în mg QE/100 g greutate proaspătă.

4.3.3. Determinarea conținutului total de taninuri condensate - Metoda vanilină-HCl

Taninurile condensate (cunoscute și sub denumirea de proantocianidine) sunt polifenoli care pot fi cuantificați prin metode spectrofotometrice, utilizând reactivul vanilină-HCl sau metoda butanol-HCl. Aceste metode se bazează pe interacțiunea taninurilor cu reactivi chimici specifici, rezultând în formarea unor complexe colorate măsurabile spectrofotometric.

4.3.4. Analiza profilului polifenolilor prin HPLC-DAD

Identificarea și determinarea cantitativă a principiilor active din soluțiile de analizat s-a efectuat prin compararea timpilor de retenție și a purității vârfurilor compușilor standard utilizați cu cele corespunzătoare de pe cromatogramele soluțiilor de analizat.

4.3.5. Analiza concentrațiilor de metale

Concentrațiile de metale au fost determinate utilizând un *spectrometru de absorbție atomică* ContrAA[®] 700 (Analytik Jena GmbH+Co. KG, Jena, Germania) cu atomizare în flacără.

4.4. Evaluarea activității antioxidante

4.4.1. Determinarea activității antioxidante prin ABTS

Rezultatele au fost exprimate în μmol echivalenți Trolox/g extract (TEAC).

4.4.2. Determinarea activității antioxidante prin DPPH

A fost calculată *valoarea* IC_{50} , reprezentând concentrația necesară pentru a reduce radicalul DPPH cu 50%.

4.5. Testarea proprietăților antimicrobiene

Activitatea antimicrobiană a maceratelor de rozmarin a fost testată împotriva a trei tulpini de referință: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (coci Gram-pozitivi), *Escherichia coli* ATCC 25922 (bacili Gram-negativi) și *Candida albicans* ATCC 10231 (drojdie).

4.6. Formularea și obținerea preparatelor topice cu produse extractive

4.6.1. Formularea și prepararea hidrogelurilor cu extracte hidroalcoolice de leuștean

S-au realizat 3 formule de hidrogeluri pe bază de carbopol 940 2%, în care au fost incluse extractele hidroalcoolice în concentrație de 5% conform datelor prezentate în tabelul I.

Tabelul I. Formulele hidrogelurilor cu extracte hidroalcoolice din leuștean

Ingrediente	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Carbopol 940	2 g	2 g	2 g
Glicerină	5 g	5 g	5 g
Trietanolamină	q.s.	q.s.	q.s.
Extract hidroalcoolic din frunze	-	-	5 g
Extract hidroalcoolic din rădăcină	5 g	-	-
Extract hidroalcoolic din planta întregă	-	5 g	-
Apă distilată	q.s. până la 100 g	q.s. până la 100 g	q.s. până la 100 g

q.s. = *quantum satis*

4.6.2. Formularea și prepararea produselor dermatocosmetice cu macerate de rozmarin

Două *formule de hidrogel* (Formula A și Formula B) au fost preparate cu compoziția prezentată în Tabelul II. Carbopol 940, corespunzând unei concentrații finale de 1,5%, a fost hidratat folosind apă purificată timp de cel puțin 24 de ore în prezența glicerinei ca agent de dispersare (puritate peste 99%; glicerină de la Merck, Darmstadt, Germania). Trietanolamina (puritate peste 99%; trietanolamina de la Carl Roth GmbH + Co. KG., Karlsruhe, Germania) a fost utilizată pentru neutralizare la sfârșitul a 24 de ore la rece și adăugată la matricea semisolidă generată prin hidratarea polimerului hidrofil sub agitare intensă (2000 rpm timp de 10 minute, folosind un agitator cu turbină într-un Heidolph RZR 2020, Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach, Germania).

În final, maceratul de rozmarin și uleiul volatil (ulei esențial de rozmarin) au fost adăugate în matricea semisolidă sub agitare până la omogenizarea completă. Uleiul volatil utilizat pentru prepararea gelurilor a fost un produs organic de la Mayam, cu certificat de calitate (certificat de Ecocert Greenlife conform standardului Ecocert/Cosmos).

Tabelul II. Compoziția hidrogelurilor cu macerate de rozmarin în etanol 70%

Componente	Cantitate (g)	
	Formula A	Formula B
Carbopol 940	1.5 g	1.5 g
Glicerină	5 g	5 g
Trietanolamină	q.s	q.s
Ulei esențial de rozmarin	1 g	1 g
RDS2	2.5 g	-
RBS2	-	2,5 g
Apă purificată	q.s. 100 g	q.s. 100 g

Două formule de emulsii cosmetice (Formula C și Formula D) au fost preparate cu compoziția prezentată în Tabelul III.

Tabelul III. Compoziția emulsiilor cosmetice cu macerate de rozmarin în etanol 70%

Componente	Cantitate (g)	
	Formula C	Formula D
Alcool cetilic	1.5 g	1.5 g
Ceară de albine	4 g	4 g
Unt de cacao	10 g	10 g
Lanolină anhidră	2 g	2 g
Ulei de susan	32 g	32 g
Ulei esențial de rozmarin	2 g	2 g
RDS2	5 g	-
RBS2	-	5 g
Apă purificată	q.s.100 g	q.s. 100 g

4.7. Caracterizarea preparatelor farmaceutice topice

4.7.1. Determinarea pH-ului

pH-ul tuturor formulărilor (emulsii și geluri) a fost măsurat folosind un pH-metru digital (Hanna Instruments, Woonsocket, RI, SUA).

4.7.2. Determinarea capacității de întindere

Capacitatea de întindere a fost evaluată la 30 de ore după preparare prin plasarea a 1 g de probă între două plăci de sticlă de 20 × 20 cm timp de 1 minut, urmând *metoda extensiometrică Ojeda-Arbusa*.

4.7.3. Analiza caracteristicilor reologice

Proprietățile reologice au fost evaluate la viteze de rotație variabile (ω) între 4 și 200 rpm. Măsurătorile au fost efectuate cu un *viscozimetru rotativ ST-2020 R*, fabricat de Laboquimia, Spania, utilizând intervale de 10 secunde pentru fiecare determinare. Evaluările vâscozității au fost efectuate cu fusurile R5 și R6, care au fost alese pentru a se potrivi intervalului de vâscozitate al probelor. Aceste fusuri au facilitat calcularea ratei de forfecare (D) în raport cu viteza de rotație (ω).

4.7.4. Determinarea capacității antioxidante

Activitatea antioxidantă a formulelor de hidrogel a fost evaluată utilizând *testul de captare a radicalilor DPPH*, folosind acidul galic (GAE) ca standard pentru trasarea curbelor de calibrare [24].

4.7.5. Evaluarea acțiunii antiinflamatorii

Acest studiu preclinic a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării Științifice al Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, conform Notificării 6485/12 martie 2024 și a respectat reglementările în vigoare privind testarea preclinică pe animale de laborator. Testele au fost efectuate utilizând *două metode experimentale de inflamație acută*: edem indus la nivelul labei de șobolan cu suspensie de caolin 10% și cu soluție de dextran 6%.

4.7.6. Evaluarea stabilității

Stabilitatea produselor a fost monitorizată pe o perioadă de timp (60 de zile), evaluându-se modificările texturii și aspectului vizual. Au fost efectuate teste de stabilitate termică și a pH-ului pentru a se asigura că produsul și-a menținut caracteristicile în timp, fără a suferi modificări semnificative.

4.7.7. Analiza statistică

Toate experimentele au fost efectuate în triplicat, iar rezultatele au fost exprimate ca medie \pm *deviație standard (DS)*, împreună cu *intervale de încredere* de 95% (IC) pentru măsurătorile cheie. O analiză a puterii a fost efectuată utilizând G*Power 3.1 pentru a determina dimensiunea adecvată a eșantionului, asigurând un nivel de semnificație (α) de 0,05, o putere ($1-\beta$) de 0,80 și o dimensiune estimată a efectului (d Cohen) derivată din datele pilot. Pe baza acestei analize, a fost necesar un minim de 15 probe per grup de concentrație de etanol pentru comparații statistice robuste. Analizele statistice au fost efectuate utilizând IBM SPSS Statistics 27 și GraphPad Prism 9. *Analiza ANOVA* a fost utilizată pentru a evalua diferențele semnificative în conținutul total de polifenoli, conținutul de flavonoide, activitatea antioxidantă și compoziția minerală în diferite concentrații de etanol. Comparațiile post-hoc au fost efectuate utilizând *testul Tukey HSD* pentru a identifica diferențele perechi. Testele *t* independente au fost utilizate pentru a compara diferențele de conținut mineral între probele din Dobrogea și Bulgaria.

5. Caracterizarea fizico-chimică a sistemelor binare preparate

5.1. Caracterizarea extractelor hidroalcoolice din *Levisticum officinale* L

5.1.1. Conținut total de compuși polifenolici

Rezultatele indică faptul că extractul din frunze de leuștean a prezentat cea mai mare concentrație de polifenoli ($20,84 \pm 1,18$ mg GAE/g), sugerând o prezență mai bogată de flavonoide și acizi fenolici. În schimb, extractul din întreaga plantă a conținut cea mai mică cantitate de polifenoli ($18,26 \pm 1,61$ mg GAE/g), evidențiind variația distribuției compușilor bioactivi în diferite părți ale plantei. Aceste constatări subliniază potențialul antioxidant superior al extractelor din frunze și posibilele lor aplicații în formulările farmaceutice și cosmetice [25].

5.1.2. Conținut de acid fenolic

Analiza conținutului de acid fenolic a relevat cel mai mare conținut în extractul hidroalcoolic din întreaga plantă ($18,26 \pm 1,65$ mg GAE/g) și cel mai mic conținut în extractul alcoolic din frunze ($8,08 \pm 0,33$ mg GAE/g).

5.1.3. Conținut total de flavone

Cel mai mare conținut de flavone a fost înregistrat în extractul hidroalcoolic din frunze de leuștean ($11,39 \pm 1,48$ mg QE/g), iar cel mai mic în extractul alcoolic din rădăcină ($6,6 \pm 0,25$ mg QE/g).

5.1.4. Conținut de tanin condensat

Cel mai mare conținut de taninuri condensate ($1,98 \pm 0,55$ mg CE/g) a fost prezentat în extractul hidroalcoolic din frunze de leuștean, iar cel mai mic în extractul alcoolic din rădăcină ($0,92 \pm 0,12$ mg CE/g).

5.1.5. Profilul fenolic al extractelor hidroalcoolice de leuștean

Analiza evidențiază o concentrație mai mare de flavonoide, cum ar fi quercetina, kaempferolul și rutina, în frunze, în timp ce rădăcinile prezintă niveluri ridicate de acizi fenolici, inclusiv acizii ferulic, cafeic și vanilic.

5.1.6. Activitatea antioxidantă a extractelor hidroalcoolice de leuștean

Extractul hidroalcoolic din frunze a prezentat cea mai mare activitate antioxidantă, cu valori de $276,2 \pm 3,4$ $\mu\text{mol TE/g}$ prin metoda ABTS și $246,4 \pm 3,6$ $\mu\text{mol TE/g}$ prin metoda DPPH. Aceste rezultate pot fi corelate cu conținutul ridicat de flavonoide și acizi fenolici identificați în extract, în special quercetină, rutină, luteolină și acid clorogenic, cunoscuți pentru capacitatea lor de a dona electroni și de a neutraliza speciile reactive de oxigen.

5.2. Caracterizarea maceratelor hidroalcoolice de *Rosmarinus officinalis* L.

5.2.1. Conținut total de aminoacizi fenolici (TPC)

Conținutul total de compuși fenolici (CPF) și activitatea antioxidantă a maceratelor hidroalcoolice de *Rosmarinus officinalis* au fost evaluate pentru a determina potențialul lor de utilizare în formulări dermatocosmetice. Rezultatele, exprimate în mg de echivalenți de acid galic la 100 g de material proaspăt (mg EGA/100 g greutate corporală), sunt prezentate în Figura 1.

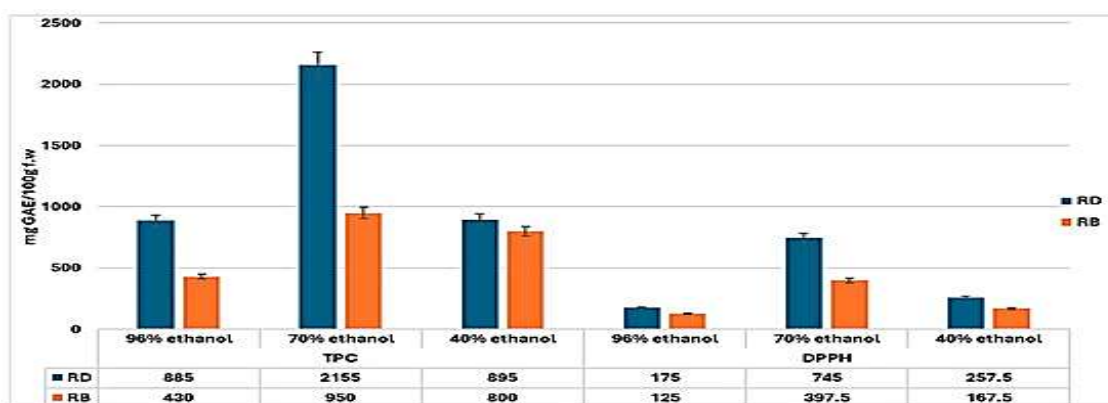


Fig. 1. Conținutul total de fenoli (TPC) și activitatea antioxidantă evaluate prin testul DPPH în probe de *Rosmarinus officinalis* din Dobrogea (RD) și Bulgaria (RB).

Rezultatele confirmă rolul esențial al polarității solventului în extracția compușilor fenolici, demonstrând eficacitatea superioară a etanolului 70%. Au fost observate variații semnificative ale conținutului total de compuși fenolici (TPC) și ale activității antioxidante în cadrul probelor.

5.2.2. Activitatea antioxidantă

Maceratul de rozmarin dobrogean (RDS2) a prezentat cea mai mare activitate de captare a radicalilor ($745,0 \pm 2,33$ mg GAE/100 g greutate corporală), în timp ce omologul său bulgar (RBS2) a demonstrat o activitate semnificativ mai mică ($397,5 \pm 1,76$ mg GAE/100 g greutate corporală).

5.2.3. Activitatea conținutului total de flavonoide (TFC)

Cea mai mare valoare a TFC a fost observată și în proba dobrogeană macerată cu 70% etanol (RDS2), cu o valoare de $283,6 \pm 1,52$ mg QE/100 g greutate proaspătă (g), ceea ce se corelează puternic cu conținutul său fenolic total superior și cu activitatea antioxidantă.

5.2.4. Conținutul mineral al maceratelor hidroalcoolice de rozmarin

Probele de rozmarin din Dobrogea (RD) au demonstrat în mod constant concentrații mai mari de minerale esențiale în comparație cu probele bulgărești (RB), ceea ce ar putea fi atribuit factorilor de mediu regionali, cum ar fi compoziția solului și clima.

5.2.5. Activitatea antimicrobiană

Rezultatele confirmă faptul că maceratul RDS2 prezintă o activitate antimicrobiană superioară în comparație cu RBS2, în special împotriva bacteriilor Gram-pozitive și a drojdiei. Această diferență poate fi atribuită conținutului mai mare de compuși polifenolici, cum ar fi acidul carnosic și acidul rozmarinic, din RDS2, care sunt cunoscuți pentru proprietățile lor antimicrobiene puternice.

6. Caracterizarea preparatelor farmaceutice topice

6.1. Caracterizarea hidrogelurilor cu extracte hidroalcoolice din *Levisticum officinale*

L.



Figura 2. Hidrogelurile cu extracte hidroalcoolice din leuștean: 1- extract hidroalcoolic din rădăcină; 2 – extract hidroalcoolic din planta întreagă; 3- extract hidroalcoolic din Frunze

Rezultatele testelor de control realizate asupra hidrogelurilor cu extracte hidroalcoolice din leuștean sunt prezentate în tabelul IV.

Tabelul IV. Caracteristicile hidrogelurilor cu extracte hidroalcoolice din leuștean

Caracteristici	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Evaluarea organoleptică inițială	<i>aspect:</i> omogen; <i>culoare:</i> galben pal; <i>miros:</i> specific	<i>aspect:</i> omogen; <i>culoare:</i> galben-verzui; <i>miros:</i> specific	<i>aspect:</i> omogen; <i>culoare:</i> verde; <i>miros:</i> specific
Evaluarea organoleptică după 30 de zile	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate

Evaluarea organoleptică după 60 de zile	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate
pH – inițial	4.5 -5	4.7 - 5.2	5 - 5.5
pH – după 30 de zile	4.5 -5	4.7 - 5.2	5 - 5.5
pH – după 60 de zile	5 – 5.2	5.3 – 5.5	5.5 – 5.8
Vâscozitatea – inițială	824 ± 0.35 Pa·s	812 ± 0.25 Pa·s	780 ± 0.33 Pa·s
Vâscozitatea – după 30 de zile	808 ± 0.65 Pa·s	796 ± 0.66 Pa·s	766 ± 0.45 Pa·s
Vâscozitatea – după 60 de zile	782 ± 0.53 Pa·s	774 ± 0.50 Pa·s	758 ± 0.25 Pa·s

Tabelul V. Activitatea antioxidantă a hidrogelurilor cu extracte hidroalcoolice de leuștean.

Proba	Inhibare DPPH la 100 µg/mL	Inhibare ABTS la 100 µg/mL
Hidrogel cu extract hidroalcoolic din frunze	77.6 ± 2.4 %	69.4 ± 1.6 %
Hidrogel cu extract hidroalcoolic din rădăcină	63.8 ± 1.2 %	61.2 ± 2.2 %
Hidrogel cu extract hidroalcoolic din planta întreagă	69.2 ± 1.6 %	65.8 ± 1.4 %

Se observă că hidrogelul cu extract de frunze de leuștean prezintă cele mai mari capacități de neutralizare a radicalilor liberi, atât în cazul metodei ABTS (69,4%), cât și al metodei DPPH (77,6%). Aceste rezultate sunt în concordanță cu conținutul ridicat de flavonoide identificate în extractul de frunze, în special quercetină, rutină și apigenină, care sunt compuși recunoscuți pentru puternicele lor efecte antioxidante.

6.1. Caracterizarea preparatelor dermatocosmetice pe bază de macerate hidroalcoolice cu *Rosmarinus officinalis* L.

Caracteristicile hidrogelurilor analizate sunt prezentate în Tabelul VI și 3.

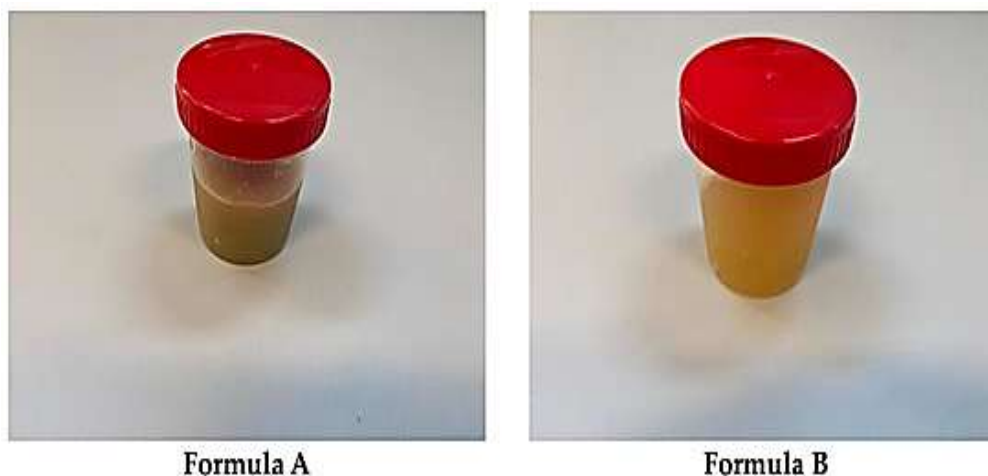


Fig. 3. Hidrogeluri pe bază de macerate de rozmarin

Tabelul VI. Caracteristicile hidrogelurilor pe bază de macerate de rozmarin.

Caracteristici	Formula A	Formula B
Evaluarea organoleptică inițială	<i>aspect:</i> omogen; <i>culoare:</i> verde; <i>miros:</i> specific	<i>aspect:</i> omogen; <i>culoare:</i> galben-verzui; <i>miros:</i> specific
Evaluarea organoleptică după 30 de zile	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate
Evaluarea organoleptică după 60 de zile	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate
pH – inițial	4.8 – 5.0	4.7 – 4.9
pH – după 30 de zile	5.0 – 5.2	5.1 – 5.3
pH – după 60 de zile	5.4	5.5
Vâscozitatea – inițială	680 ± 0.66 mPa·s	655 ± 0.25 mPa·s
Vâscozitatea – după 30 de zile	662 ± 0.75 mPa·s	633 ± 0.66 mPa·s
Vâscozitatea – după 60 de zile	634 ± 0.36 mPa·s	610 ± 0.52 mPa·s

Caracteristicile cremelor dermatocosmetice analizate sunt prezentate în Tabelul VII. și Figura 4.

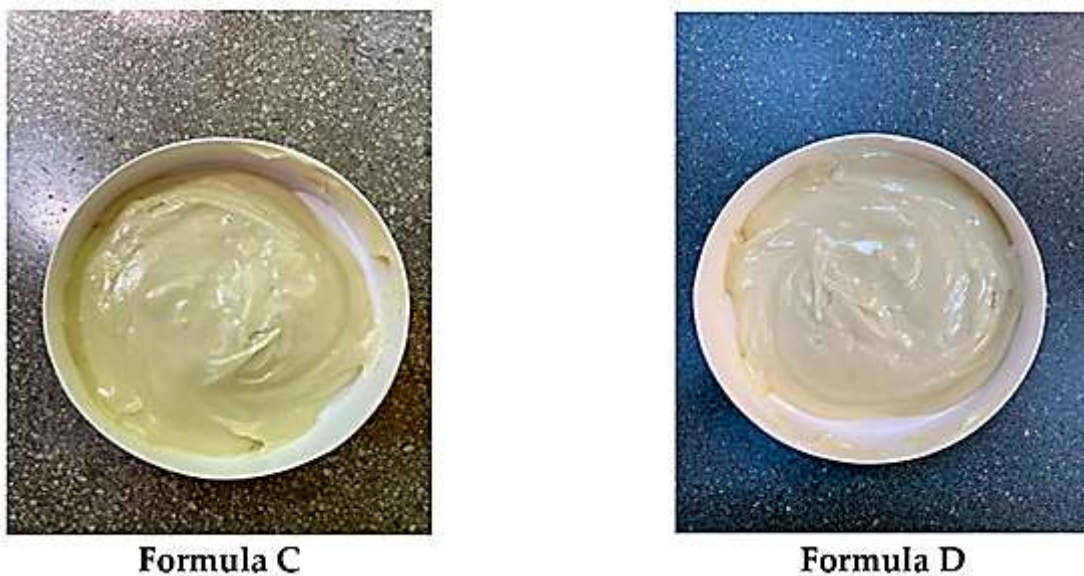


Fig. 4. Cremele pe bază de macerate de rozmarin

Tabelul VII. Caracteristicile cremelor pe bază de macerate de rozmarin.

Caracteristici	Formula C	Formula D
Evaluarea organoleptică inițială	<i>aspect:</i> omogen; <i>culoare:</i> verde; <i>miros:</i> specific	<i>aspect:</i> omogen; <i>culoare:</i> galben-verzui; <i>miros:</i> specific
Evaluarea organoleptică după 30 de zile	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate

Evaluarea organoleptică după 60 de zile	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate	menținerea caracteristicilor inițiale nemodificate
pH – inițial	5.0 – 5.2	5.3 – 5.4
pH – după 30 de zile	5.2 – 5.4	5.4 – 5.5
pH – după 60 de zile	5.5	5.6
Vâscozitatea – inițială	978 ± 0.36 mPa·s	956 ± 0.25 mPa·s
Vâscozitatea – după 30 de zile	956 ± 0.45 mPa·s	923 ± 0.55 mPa·s
Vâscozitatea – după 60 de zile	930 ± 0.33 mPa·s	902 ± 0.66 mPa·s

Tabelul VIII. Activitatea antioxidantă a preparatelor dermatocosmetice.

No	Proba / diluție / volum de lucru	Inhibiția maximă a radicalilor liberi	Capacitatea antioxidantă totală (nM TE/μL)	TEAC (mg TE/100 g probă)
1.	Formula A / soluție stoc. / 5 μL;	0.965	-3.504	-
2.	Formula B / soluție stoc. / 5 μL;	0.645	-2.304	-
3.	Formula C soluție stoc. / 5 μL;	0.874	-3.849	-
4.	Formula D / soluție stoc / 5μL;	0.704	-2.756	-

Conform rezultatelor prezentate, cele mai mari activități antioxidante au fost demonstrate de Formula C, urmată de Formula A.

Rezultatele experimentale demonstrează un efect antiinflamator semnificativ mai mare pentru cremele dermatocosmetice în comparație cu hidrogelurile, evidențiat de capacitatea lor de a reduce substanțial nivelurile de inflamație post-tratament [26].

Dintre toate formulările testate, Formula C a prezentat cea mai pronunțată activitate antiinflamatorie. Acest lucru a fost evident în special în reducerea edemului indus de caolin la 4 ore după inducție și în suprimarea edemului indus de dextran la 90 de minute după inducția inflamației. Inhibarea edemului (E%) pentru inflamația indusă de soluția de dextran este de 49,2% pentru Formula C după 90 de minute și de 62,3% pentru grupul de referință, iar în cazul inflamațiilor induse de suspensia de caolin este de 49,63% pentru Formula C după 4 ore și de 60,66% pentru grupul de referință, datele indicând un efect antiinflamator semnificativ pentru Formula C.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

În prezenta teză am urmărit obținerea și evaluarea unor produse extractive din *Levisticum officinale* L. și *Rosmarinus officinalis* L., precum și dezvoltarea și caracterizarea unor preparate topice cu acestea. Produsele extractive au fost caracterizate din punct de vedere fizico-chimic și

bioactiv, concentrându-se pe proprietățile lor antioxidante, antimicrobiene și antiinflamatoare, apoi au fost încorporate în diferite forme farmaceutice cu aplicare topică (hidrogeluri și emulsii). Sistemele farmaceutice au fost evaluate din punct de vedere farmacotehnic și biologic, cu scopul de a stabili performanța acestora în urma aplicării pe piele.

În ceea ce privește compoziția produselor extractive din *Levisticum officinale* L., rezultatele indică o distribuție diferențiată a compușilor polifenolici în funcție de partea plantei utilizată pentru extracție, care poate fi corelată cu variabilitatea metabolică a *Levisticum officinale*. Frunzele de leuștean au un conținut semnificativ mai mare de compuși fenolici comparativ cu rădăcinile, ceea ce poate fi explicat prin rolul fiziologic al acestor metaboliți secundari în protecția împotriva stresului oxidativ și a factorilor de mediu, cum ar fi radiațiile UV sau agenții patogeni.

În plus, compoziția chimică a extractelor este influențată și de solubilitatea diferențială a acestor metaboliți în solventul utilizat, etanolul 70% fiind cunoscut pentru eficiența sa în extracția flavonoidelor și a acizilor fenolici, dar și pentru selectivitatea sa variabilă față de diferitele clase de polifenoli.

Analiza conținutului de acid fenolic a relevat cel mai mare conținut în extractul hidroalcoolic din întreaga plantă ($18,26 \pm 1,65$ mg GAE/g) și cel mai mic conținut în extractul alcoolic din frunze ($8,08 \pm 0,33$ mg GAE/g).

Rezultatele obținute privind conținutul de taninuri condensate indică o acumulare semnificativ mai mare a acestor compuși în extractul hidroalcoolic din frunze de leuștean, comparativ cu extractele obținute din rădăcină și din planta întreagă.

Analiza profilului fenolic evidențiază o concentrație mai mare de flavonoide, cum ar fi quercetina, kaempferolul și rutina, în frunze, în timp ce rădăcinile prezintă niveluri ridicate de acizi fenolici, inclusiv acizii ferulic, cafeic și vanilic.

Extractul hidroalcoolic din frunze a prezentat cea mai mare activitate antioxidantă, cu valori de $276,2 \pm 3,4$ $\mu\text{mol TE/g}$ prin metoda ABTS și $246,4 \pm 3,6$ $\mu\text{mol TE/g}$ prin metoda DPPH. Aceste rezultate pot fi corelate cu conținutul ridicat de flavonoide și acizi fenolici identificați în extract, în special quercetină, rutină, luteolină și acid clorogenic, cunoscuți pentru capacitatea lor de a dona electroni și de a neutraliza speciile reactive de oxigen.

În cazul produselor extractive din *Rosmarinus officinalis* L., cea mai mare concentrație totală de substanțe tocoferențiale (TPC) a fost înregistrată la rozmarinul dobrogean macerat cu etanol 70% (RDS2), ajungând la $2155 \pm 2,45$ mg GAE/100 g greutate corporală, în timp ce cea mai mică

a fost găsită la rozmarinul bulgăresc extras cu etanol 96% (RBS1) ($430 \pm 1,25$ mg GAE/100 g greutate corporală). Aceste constatări subliniază solubilizarea preferențială a compușilor fenolici în etanol 70%, atribuită polarității sale echilibrate, care facilitează extracția atât a compușilor fenolici hidrofilii, cât și a celor lipofili.

Maceratul de rozmarin dobrogean (RDS2) a prezentat cea mai mare activitate de captare a radicalilor ($745,0 \pm 2,33$ mg GAE/100 g greutate corporală), în timp ce omologul său bulgar (RBS2) a demonstrat o activitate semnificativ mai mică ($397,5 \pm 1,76$ mg GAE/100 g greutate corporală).

Cea mai mare valoare a TFC a fost observată și în proba dobrogeană macerată cu 70% etanol (RDS2), cu o valoare de $283,6 \pm 1,52$ mg QE/100 g greutate proaspătă (g), ceea ce se corelează puternic cu conținutul său fenolic total superior și cu activitatea antioxidantă. Acest lucru sugerează că extracția cu 70% etanol solubilizează eficient flavonoidele, care joacă un rol esențial în sporirea potențialului de eliminare a radicalilor liberi de către rozmarin.

Rezultatele confirmă faptul că maceratul RDS2 prezintă o activitate antimicrobiană superioară în comparație cu RBS2, în special împotriva bacteriilor Gram-pozitive și a drojdiei. Această diferență poate fi atribuită conținutului mai mare de compuși polifenolici, cum ar fi acidul carnosic și acidul rozmarinic, din RDS2, care sunt cunoscuți pentru proprietățile lor antimicrobiene puternice.

Hidrogelurile preparate cu extractele hidroalcoolice din *Levisticum officinale* L. prezintă o bună stabilitate fizico-chimică, menținându-și proprietățile esențiale pe toată perioada de testare. Parametrul pH-ului a fost stabil în intervalul 4,5–5,5, ceea ce le face potrivite pentru aplicare topică, fiind compatibile cu pH-ul fiziologic al pielii. Lipsa variațiilor semnificative sugerează că extractele bioactive nu au suferit degradări majore și că matricea hidrogelului a asigurat o stabilitate adecvată.

Comparând cele trei tipuri de hidrogeluri, se observă că hidrogelul cu extract de frunze de leuștean prezintă cea mai mică vâscozitate inițială, ceea ce poate fi atribuit interacțiunii flavonoidelor și taninurilor cu structura hidrogelului, modificând rețeaua polimerică și crescând flexibilitatea acesteia.

Dintr-o perspectivă macroscopică, toate cele patru preparate ce conțin maceratele hidroalcoolice din *Rosmarinus officinalis* L. prezintă omogenitate, asigurând distribuția uniformă a ingredientelor active în toate formulările. Stabilitatea acestor preparate este demnă de remarcat,

deoarece nu s-au observat separare de fază, sedimentare sau modificări vizibile ale texturii în timp, ceea ce le evidențiază robustețea în condiții standard de depozitare. În plus, valorile pH-ului lor sunt compatibile cu pH-ul fiziologic al pielii, reducând la minimum riscul de iritație și făcându-le potrivite pentru aplicarea dermică pe termen lung.

Atributele reologice ale hidrogelurilor cu Formula A și Formula B, dezvoltate folosind un extract hidroalcoolic de rozmarin, demonstrează caracteristicile cheie ale formulărilor bine structurate. Ambele formule au prezentat profiluri de vâscozitate favorabile, asigurând ușurința aplicării și aderența stabilă la suprafața pielii.

Conform rezultatelor prezentate, cele mai mari activități antioxidante au fost demonstrate de Formula C, urmată de Formula A.

Rezultatele experimentale demonstrează un efect antiinflamator semnificativ mai mare pentru cremele dermatocosmetice în comparație cu hidrogelurile, evidențiat de capacitatea lor de a reduce substanțial nivelurile de inflamație post-tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. Kabubii, Z.N.; Mbaria, J.M.; Mathiu, M.P.; Wanjohi, J.M.; Nyaboga, E.N. Evaluation of seasonal variation, effect of extraction solvent on phytochemicals and antioxidant activity on *Rosmarinus officinalis* grown in different agro-ecological zones of Kiambu County, Kenya. *CABI Agric. Biosci.*, 4, 1, 2023.
2. Sharma, Y.; Velamuri, R.; Fagan, J.; Schaefer, J. Full-Spectrum Analysis of Bioactive Compounds in Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) as Influenced by Different Extraction Methods. *Molecules*, 25, 4599, 2020.
3. Zeroual, A.S.; Sakar, E.H.; Mahjoubi, F.; Chaouch, M.; Chaqroune, A.; Taleb, M. Effects of extraction technique and solvent on phytochemicals, antioxidant, and antimicrobial activities of cultivated and wild rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) from Taounate region. *Biointerface Res. Appl. Chem.*, 12, 8441–8452, 2022.
4. Chan, E.W.C.; Wong, S.K.; Chan, H.T. An Overview of the Chemistry and Anticancer Properties of Rosemary Extract and Its Diterpenes Carnosic Acid, Carnosol, and Rosmanol. *J. Herbmed Pharmacol.*, 11, 10–19, 2022.
5. Kowalczyk, A.; Tuberoso, C.I.G.; Jerković, I. The Role of Rosmarinic Acid in Cancer Prevention and Therapy: Mechanisms of Antioxidant and Anticancer Activity. *Antioxidants*, 13, 1313, 2024.

6. Pérez-Sánchez, A.; Barrajon-Catalán, E.; Herranz-López, M.; Micol, V. Nutraceuticals for Skin Care: A Comprehensive Review of Human Clinical Studies. *Nutrients* , 11, 2329, 2019.
7. Bouzas, A.; Gómez de Cedrón, M.; Colmenarejo, G.; Laparra-Llopis, J.M.; Moreno-Rubio, J.; Montoya, J.J.; Reglero, G.; Casado, E.; Tabares, B.; Sereno, M.; et al. Phenolic diterpenes from Rosemary supercritical extract inhibit non-small cell lung cancer lipid metabolism and synergise with therapeutic drugs in the clinic. *Front. Oncol.*, 12, 1046369, 2022.
8. Lamponi, S.; Baratto, M.C.; Miraldi, E.; Baini, G.; Biagi, M. Chemical Profile, Antioxidant, Anti-Proliferative, Anticoagulant and Mutagenic Effects of a Hydroalcoholic Extract of Tuscan *Rosmarinus officinalis*. *Plants* , 10, 97, 2021.
9. Bendif, H.; Boudjeniba, M.; Miara, M.D.; Biqiku, L.; Bramucci, M.; Caprioli, G.; Lupidi, G.; Quassinti, L.; Sagratini, G.; Vitali, L.A.; et al. *Rosmarinus eriocalyx*: An alternative to *Rosmarinus officinalis* as a source of antioxidant compounds. *Food Chem.*, 218, 78–88, 2017.
10. Ahmed, H.M.; Babakir-Mina, M. Investigation of rosemary herbal extracts (*Rosmarinus officinalis*) and their potential effects on immunity. *Phytother Res* 34, 1829–1837, 2020.
11. Nieto, G.; Ros, G.; Castillo, J. Antioxidant and Antimicrobial Properties of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.): A Review. *Medicines*, 5, 98, 2018.
12. Elansary, H.O.; Szopa, A.; Kubica, P.; Ekiert, H.; El-Ansary, D.O.; Al-Mana, F.A.; Mahmoud, E.A. Saudi *Rosmarinus officinalis* and *Ocimum basilicum* L. Polyphenols and Biological Activities. *Processes*, 8, 446, 2020.
13. EMA, European Medicines Agency. Community . Herbal Monograph on *Levisticum officinale* Koch, Radix; EMA, European Medicines Agency:Amsterdam, The Netherlands, 2012; Available online :https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-community-herbal-monograph-levisticum-officinale-koch-radix_en.pdf (accessed on 15 March 2025).
14. Spréa, R.M.; Fernandes, Â.; Calhella, R.C.; Pereira, C.; Pires, T.C.S.P.; Alves, M.J.; Canan, C.; Barros, L.; Amaral, J.S.; Ferreira, I.C.F.R. Chemical and bioactive characterisation of the aromatic plant: *Levisticum officinale* L, W.D.J. Koch: A comprehensive study. *Food Funct.*, 11, 1292–1303, 2020.

15. Spréa, R.M.; Fernandes, Â.; Finimundy, T.C.; Pereira, C.; Alves, M.J.; Calhelha, R.C.; Canan, C.; Barros, L.; Amaral, J.S.; Ferreira, I.C.F.R. Lovage (*Levisticum officinale* L., W.D.J. Koch) Roots: A Source of Bioactive Compounds towards a Circular Economy. *Resources* , 9, 81, 2020.
16. Złotek, U.; Szymanowska, U.; Pecio, Ł.; Kozachok, S.; Jakubczyk, A. Antioxidative and Potentially Anti-inflammatory Activity of Phenolics from Lovage Leaves *Levisticum officinale* Loch Elicited with Jasmonic Acid and Yeast Extract. *Molecules* , 24, 1441, 2019.
17. Jakubczyk, A.; Złotek, U.; Szymanowska, U.; Rybczyńska-Tkaczyk, K.; Jęderka, K.; Lewicki, S. In Vitro Antioxidant, Anti-inflammatory, Anti-Metabolic Syndrome, Antimicrobial, and Anticancer Effect of Phenolic Acids Isolated from Fresh Lovage Leaves [*Levisticum officinale* Loch] Elicited with Jasmonic Acid and Yeast Extract. *Antioxidants*, 9, 554, 2020.
18. Jakubczyk, A.; Złotek, U.; Rybczyńska-Tkaczyk, K. Influence of Elicitation and Drying Methods on Anti-Metabolic Syndrome, and Antimicrobial Properties of Extracts and Hydrolysates Obtained from Elicited Lovage (*Levisticum officinale* Loch). *Nutrients* , 13, 4365, 2021.
19. Acimovic, M.; Kostadinovic, L.; Popovic, S.; Dojcinovic, N. Apiaceae seeds as functional food. *J. Agric. Sci.*, 60, 237–246, 2015.
20. Chang D, Chang RK. Review of current issues in pharmaceutical excipients. *Pharm Tech.*;31(5):56–66, 2007
21. Ribeiro, A.S.; Estanqueiro, M.; Oliveira, M.B.; Sousa Lobo, J.M. Main Benefits and Applicability of Plant Extracts in Skin Care Products. *Cosmetics* , 2, 48-65. <https://doi.org/10.3390/cosmetics2020048>, 2015
22. National Medicine Agency (Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România). *Farmacopeea Română* , ed. a X-a; Medicala: București, România.; p. 67–68, 335, 419–421, 921–922, 1993
23. Dominguez-López, I.; Pérez, M.; Lamuela-Raventós, R.M. Total (Poly) Phenol Analysis by the Folin-Ciocalteu Assay as an Anti-inflammatory Biomarker in Biological Samples. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 64, 10048–10054, 2023

24. de Macedo, L.M.; Santos, É.M.D.; Militão, L.; Tundisi, L.L.; Ataide, J.A.; Souto, E.B.; Mazzola, P.G. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L., syn *Salvia rosmarinus* Spenn.) and Its Topical Applications: A Review. *Plants* , 9, 651, 2020
25. **Sahlabgi, A.**; Lupuliasa, D.; Stoicescu, I.; Vlaia, L.L.; Licu, M.; Popescu, A.; Scafa-Udriște, A.; Ene, R.; Hîncu, L.; Lupu, C.E.; et al. Determination of the Phytochemical Profile and Antioxidant Activity of Some Alcoholic Extracts of *Levisticum officinale* L with Pharmaceutical and Cosmetic Applications. *Separations* , 12, 79. <https://doi.org/10.3390/separations12040079>, 2025.
26. **Sahlabgi, A.**; Lupuliasa, D.; Stanciu, G.; Lușor, S.; Vlaia, L.L.; Rotariu, R.; Predescu, N.C.; Rădulescu, C.; Olteanu, R.-L.; Stănescu, S.-G.; et al. The Development and Comparative Evaluation of Rosemary Hydroalcoholic Macerate-Based Dermatocosmetic Preparations: A Study on Antioxidant, Antimicrobial, and Anti-Inflammatory Properties. *Gels* , , 11, 149. <https://doi.org/10.3390/gels11030149>, 2025.