



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 00930**

(22) Data de depozit: **28/11/2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/02/2019** BOPI nr. **2/2019**

(41) Data publicării cererii:

28/08/2015

BOPI nr. **8/2015**

(73) Titular:

• **ZANOSCHI CHRISTACHE, STR PINULUI
NR.9, IAȘI, IS, RO**

(72) Inventatori:

• **ZANOSCHI CHRISTACHE, STR. PINULUI
NR. 9, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

**RO 126915 (B1); RO 72659 (B1);
RO 118630 (B1)**

(54)

CREMĂ ANTIREUMATICĂ



1 Invenția se referă la o cremă pentru tratamentul adjuvant al durerilor reumatice și
refacerea mobilității musculo-articulare.

3 Este cunoscută din brevetul **RO 126915 (B1)** o compoziție de cremă antireumatică,
în care se asociază apă termală extrasă din nămolul sapropelic din Lacul Techirghiol,
5 împreună cu extracte vegetale antiinflamatorii din arnică, coajă de salcie, rădăcină de gheara
diavolului și ulei esențial de mentă.

7 De asemenea, se cunoaște din brevetul **RO 72659 (B1)** un procedeu de obținere în
stare pură a principiilor active cu acțiune antireumatică, antialgică, spasmolitică,
9 vasoregatoare din plante aparținând genului *Helleborus*.

11 Este cunoscut din brevetul **RO 118630 (B1)** un unguent antireumatic care nu produce
iritații, eriteme, prurit, având ca principiu activ de bază peloid-extract purificat obținut din
nămol.

13 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unui tratament
adjuvant al durerilor reumatice, și refacerea mobilității musculo-articulare.

15 Crema antireumatică, conform invenției, conține *Helieborus purpurascens*,
Symphytum officinale și vitamina B1 cu următoarele particularități farmacoterapeutice:

17 *Helieborus purpurascens* (fam. *Ranunculaceae*) este o plantă larg folosită pentru
proprietățile sale terapeutice, din timpuri străvechi. *Helieborus purpurascens* conține o serie
19 de compuși chimici cu o structură complexă, dintre care amintim glicozide bufanolidice, din
care fac parte helebrozidul și anemonina, care, prin glicoliză, eliberează agliconii
21 helebrigenina și, respectiv, protoanemonina. De asemenea, mai conține saponine, lactone,
rezine etc.

23 În procesele inflamatorii cronice (artrita reumatoidă), ca și în diverse procese septice
este recunoscută intervenția unor endotoxine, precum și a altor componente bacteriene care,
25 prin activarea monocitelor, macrofagelor, produc citokine proinflamatoare, din care se
menționează factorul de necroză tumorală (TNF- α), interleukina-1b (IL-1b), interleukina-23
27 (IL-23); recent s-au descris și alți mediatori ai inflamației, cum ar fi radicali toxici de oxigen
sau azot, High-Mobility-Group Box-1 (HMGB-1). HMGB-1 este o proteină cromozomială, cu
29 activitate proinflamatoare. Ipoteza că HMGB-1 are un rol important în procesele inflamatoare
cronice (artrita reumatoidă) și stările septice este dovedită de concentrația crescută a acestei
31 citokine în aceste situații.

33 Observațiile experimentale au relevat că inhibarea activității HMGB-1 sau blocarea
secreției acesteia este benefică pentru tratarea șocului septic sever și a artritei reumatoide.
Realizarea de extracte naturale din *Helleborus purpurascens*, precum și studiile acestor
35 preparate asupra proceselor inflamatorii cronice din poliartrita reumatoidă au demonstrat că
aceste extracte pot modula exprimarea, transportul membranal și, respectiv, acțiunea
37 HMGB.

39 Prin procedee de biotehnologie extractivă s-au izolat din *Helleborus purpurascens*
(spânz) compuși naturali cu acțiune antiinfecțioasă, antiinflamatorie și antitumorală. Studiile
recente au izolat o serie de extracte din *Helleborus purpurascens* care au fost denumite:
41 extract purificat MCS A213 cu efect de epurare a radicalilor de oxigen, extractele MCS
Db213, MCS De213, OCS CD154 și OCS D155 cu proprietăți imunomodulatorii, extractul
43 MCS Ab213 cu un real potențial antiinflamator.

45 Crema antireumatică, conform invenției, prin conținutul său de *Helieborus*
purpurascens (spânz), manifestă o reală acțiune antireumatică, antiinflamatorie și
modulatoare a reacțiilor imunitare, cunoscut fiind faptul că în afecțiunile reumatismale reacțiile
47 autoimune antigen-anticorp reprezintă una dintre cauzele afecțiunii reumatice, cu diferitele
sale manifestări clinice acute sau cronice.

Vitamina B1 (tiamina). Focarele inflamatorii se caracterizează din punct de vedere metabolic prin scăderea pH-lui ca urmare a reacțiilor catabolice locale. Vitamina B1 (tiamina) are rol benefic în aceste situații prin aceea că, prin acțiunea sa farmacoterapeutică, intervine în metabolismul hidrocarbonatelor, tiamin pirofosfatul fiind grupul prostetic al carboxilazei, enzima care intervine în degradarea acidului piruvic. Lipsa tiaminei este urmată de creșterea acidului piruvic în sânge și în urină, cu apariția de polinevrite, iar administrarea tiaminei vine să înlăture acest neajuns prin transformarea acidului piruvic în aminoacizi, și prin creșterea toleranței la glucide. Intervine în sinteza acetilcolinei, favorizând transmiterea influxului nervos, fapt care este perturbat în focarele inflamatorii.

Adăugarea vitaminei B1 în compoziția cremei antireumatice constituie un element de noutate prin aceea că tiamina tinde să normalizeze pH-ul în focarul inflamator prin acțiunile sale asupra celor trei lanțuri metabolice (lipidic, glucidic și protidic), și prin acțiunea sa trofică asupra fibrelor nervoase care sunt afectate în procesele inflamatorii.

Symphytum officinale (Tătăneasa) conține alantoină, alcaloizi pirolizidinici (intermidină, acetilintermidină, licopsamină, acetillicopsamină, simfitină, echimidină), triterpene (izobaurenol), steroli, mucilage, saponozide mono- și dismozidice, taninuri catehice, aminoacizi (acid gama-aminobutiric, acid asparaginic, feninalanină, prolină, leucină).

Această structură biologică complexă îi conferă efecte emoliente, astringente și antimicrobiene, fapt ce explică larga sa utilizare într-o serie de afecțiuni, dintre care cităm utilizarea în tratamentul inflamațiilor articulare, tendinitei, artritei reumatice, contuziilor, plăgilor, faringitei, anginei.

Adăugând *Symphytum officinale* în compoziția cremei, aceasta vine să potențeze acțiunea primelor două componente prin acțiunea antiinflamatorie și analgică locală.

În concluzie, combinând în aceeași formulă *Helleborus purpurascens*, Vitamina B1 și *Tamus communis* (untul pământului), crema antireumatică conform invenției prezintă ca element de noutate combinarea acțiunii celor trei componente care se potențează reciproc, permițând utilizarea lor în concentrații mici, mult sub dozele toxice.

Crema antireumatică a fost folosită pe un lot mare de bolnavi, aproximativ 300 de persoane care prezentau dureri reumatice cronice și care, concomitent, sufereau și de alte afecțiuni pentru care urmau tratamente medicamentoase (în special afecțiuni cardiace, vasculare, afecțiuni inflamatorii cronice ale prostatei asociate sau nu adenomului de prostată, afecțiuni digestive (diskinezie biliară, gastrite, enterocolite), afecțiuni oculare (glaucom în diferite faze), pareze ale membrului inferior), și a avut rezultate benefice atât pentru ameliorarea netă a simptomatologiei dureroase, cât și pentru faptul că administrarea concomitentă cu medicația specifică afecțiunilor arătate mai sus nu a dus la reacții adverse sau incompatibilități medicamentoase. Acest fapt se datorează cantităților mici de substanță activă folosită, și administrării locale la nivelul zonei interesate.

Crema conform invenției se caracterizează prin aceea că este constituită din vitamina B1 0,200 g, apă purificată 52,147% greutate, alcool cetilic 3% greutate, alcool cetostearilic 3% greutate, polioxietilenă de alcool cetilic 3,6% greutate, glicerină 3% în greutate, ceară galbenă 3% în greutate, vaselină albă 4,1% în greutate, lanolină 4,9 g, ulei de măsline 2,250% în greutate, fenoxietanol 1% în greutate, butilhidroxianisol 0,003% în greutate, extract apos de *Helleborus purpurascens* 1% în greutate, tinctură de *Tamus communis* 5% în greutate, *Symphytum officinale* 15% în greutate.

În continuare se dă un exemplu de realizare a invenției.

1 Exemplu

3 Se prepară extractul de *Helleborus purpurascens* (spânz) prin decoctie, raportul fiind
de 1/5, conform FR X; soluția obținută se filtrează printr-un tampon de vată. Tinctura de
5 *Tamus communis* (untul pământului) se prepară prin metoda macerației timp de 15 zile
(400 g de pastă de plantă se pune la macerat cu 1 l alcool de 64°). Mai departe se
7 procedează la divizarea și cântărirea materiilor prime: vitamina B1 0,200 g, apă purificată
9 52,147% în greutate, alcool cetilic 3% în greutate, alcool cetostearilic 3% în greutate,
polioxietilenă de alcool cetilic (Cetareth 20 sau Sabowax 20 conform INCI-International
11 nomenclature of Cosmetic Ingredients) 3,6% în greutate, glicerină 3% în greutate, ceară
galbenă 3% în greutate, vaselină albă 4,1% în greutate, lanolină 4,9% în greutate, ulei de
13 măslină 2,250% în greutate, fenoxietanol (Euxyl PE9010 conform INCI-International
nomenclature of Cosmetic Ingredients) 1% în greutate, butilhidroxianisol (BHA 0,003
conform INCI-International nomenclature of Cosmetic Ingredients) 1% în greutate. Se
15 prepară separat faza grasă și faza apoasă, după care acestea se amestecă, iar după răcire
se procedează la dozarea principiilor active. Se adaugă *Symphytum officinale*
(tătăneasă) 15% în greutate.

17 Crema obținută prezintă avantajul că este activă în durerile reumatice articulare și
musculare, datorită acțiunii de combatere a activității autoimune a sistemului imuno-
19 competent asupra țesuturilor conjunctive, activitate autoimună care întreține procesul
inflamator cronic din procesele reumatice cronice.

Cremă antireumatică, caracterizată prin aceea că este constituită din vitamina B1	3
0,200 g, apă purificată 52,147% în greutate, alcool cetilic 3% în greutate, alcool cetostearilic	
3% în greutate, polioxietilenă de alcool cetilic 3,6% în greutate, glicerină 3% în greutate,	5
ceară galbenă 3% în greutate, vaselină albă 4,1% în greutate, lanolină 4,9 g, ulei de măsline	
2,250% în greutate, fenoxietanol 1% în greutate, butilhidroxianisol 0,003% în greutate,	7
extract apos de <i>Helleborus purpurascens</i> 1% în greutate, tinctură de <i>Tamus communis</i> 5%	
în greutate, <i>Symphytum officinale</i> 15% în greutate.	9



(19) OFICIUL DE STAT
PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
București

ROMÂNIA



(11) **RO 130477 B1**

(51) **Int.Cl.**

A61K 9/08 (2006.01),

A61K 8/20 (2006.01)

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 00923**

(22) Data de depozit: **28/11/2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/02/2019** BOPI nr. **2/2019**

(41) Data publicării cererii:
28/08/2015 BOPI nr. **8/2015**

(73) Titular:
• **ZANOSCHI CHRISTACHE, STR. PINULUI**
NR.9, IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• **ZANOSCHI CHRISTACHE, STR. PINULUI**
NR. 9, IAȘI, IS, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 2009274772 (A1); WO 2011044916 (A1)

(54) **LOȚIUNE PENTRU IGIENA ORALĂ**

Examinator: inginer chimist PIȚU MARCELA



Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de acordare a acesteia

RO 130477 B1

Invenția se referă la compoziția unei loțiuni pentru igiena orală. În literatură sunt numeroase formulări de loțiuni întrebuințate pentru igiena orală. Acestea prezintă inconvenientul că au o acțiune slabă asupra florei microbiene bucale, și nu tratează infecția de focar dentară.

Este cunoscut, din cererea de brevet **US 2009/274772 (A1)**, un dezinfectant non-toxic ce poate fi utilizat ca apă de gură, și conține apă oxigenată, ulei de portocale, un emulgator neionic și apă.

De asemenea, se cunoaște, din cererea de brevet **WO 2011044916 (A1)**, un dezinfectant non-toxic utilizat ca apă de gură și îngrijire a pielii, și care conține peroxid de hidrogen, nanoparticule de argint și aur, ulei de portocale, terpene, ulei de pin, săruri cuaternare de amoniu, săruri de iod, un amestec alcoolic și agent activ de umectare.

Numeroase lucrări din literatură tratează acțiunea dezinfectantă a clorhexidinei și perhidrolului utilizate pentru igiena orală (**Bazele farmacologice ale practicii medicale, pp. 458, 459, Valentin Stroescu, Editura Medicală București, 1984, și Tehnologia produselor cosmetice, p. 115, E. Mirică, Editura Kolos, 2003**).

Problema tehnică va consta în obținerea unei loțiuni pentru igiena orală, care să păstreze starea de sănătate a cavității bucale prin îndepărtarea tuturor claselor de germeni microbieni care duc la formarea plăcii microbiene dentare și, secundar, a granuloamelor dentare și gingivitelor.

Igiena dentară deficitară este una dintre cauzele majore ale depunerilor de tartru dentar pe care se greșează o serie de germeni anaerobi responsabili de mirosul dezagreabil de la nivelul cavității bucale, precum și cauză a infecțiilor dentare ca parodontite apicale, gangrene dentare care se pot croniciza și transforma în infecții de focar. Infecțiile de focar ale aparatului dento-parodontal secundare igienei locale deficitare duc la depunerea tartrului dentar și la realizarea plăcii microbiene dentare. Infecția de focar ca entitate patologică a fost descrisă prima dată de Steffel în anul 1900, și poate avea și alte localizări. Ea se manifestă clinic, și semnele generale care pot atrage atenția asupra acesteia sunt: oboseala, cefaleea, stări subfebrile ($37 \dots 37,8^{\circ}\text{C}$), somnolența, palpitațiile, durerile reumatice migratoare de la o articulație la alta, tulburări gastrointestinale etc. Aceste manifestări pot apărea periodic, și este important de subliniat faptul că ele pot afecta organe la distanță, ca inima, articulațiile, rinichii, ficatul etc. De altfel, infecțiile de focar sunt importante mai ales prin răsunetul lor asupra organelor la distanță. Dar, în afara influenței nefaste pe care infecția de focar o are asupra celorlalte organe ale corpului, mai este și un aspect estetic: infecția de focar dento-parodontală menține o halenă fetidă, stânjenitoare pentru cei din jur, care este rebelă la diferite mijloace obișnuite de întreținere a igienei bucale.

Loțiunea pentru igiena orală, conform invenției, are elemente proprii în compoziția sa, reprezentate prin ulei de mentă, ulei de rozmarin și polisorbit, care îi conferă proprietăți terapeutice proprii.

Astfel, uleiul de mentă (*Menthae aetheroleum*), obținut prin distilare în vapori de apă a părților aeriene ale speciei *Mentha piperita* (familia *Laminaceae*), conține o serie de principii active, ca mentol, mentonă, 8-Cineol, acetat de metil, methofuran, isomenthone, limonen, *b*-pinen, unpinen, germacrene-d, trans-sabinene hidrat și pulegonă. Prin aceste componente uleiul de mentă manifestă o puternică acțiune antibacteriană, antifungică și analgezică; de asemenea, combate respirația urât mirositoare.

Uleiul de rozmarin (*Rosmarini Aetheroleum*) conține, alături de acizi policarboxilici (acid rozmarinic - ester al acidului cafeic cu acidul alfa-hidroxidihidrocafeic, clorogenic, neoclorogenic), substanțe amare cu structură triciclică de tip diterpenoid (carnosol-picrosalvină, acid carnosolic, rosmanol, rosmadial, rosmaridifenol), triterpene pentaciclice

(acid ursolic, acid oleanolic, alfa amirenol, beta amirenol, betulinol), derivați flavonici (genkwanină -7-O-metilapigenol, apigenol, luteol, diosmetină, diosmină, hispidulină, nepetină, nepitrină); constituenții majori sunt reprezentați de 1,8-cineolul, alfa pinenul, camforul, acetatul de bornil, borneolul, camfenul alfa-terpineolul, limonenul, beta-pinenul, beta-carciofii și mircenul.	1 3 5
Această paletă largă de componente chimice din compoziția uleiului de rozmarin îi conferă o serie de proprietăți terapeutice de mare importanță în practică. Printre acestea se numără acțiunea antioxidantă și antiinflamatoare.	7
Diterpenele (carnosol, acid carnosolic, rosmanol), compușii polifenolici (în special acidul rozmarinic) conferă uleiului de rozmarin acțiune antioxidantă cu efecte antiseptice asupra florei microbiene din cavitatea bucală, care își manifestă activitatea patogenică prin halenă fetidă, distrugerea smalțului dentar, formarea granuloamelor inflamatorii gingivale, inițierea și menținerea infecției de focar dentare, cu consecințe nefaste asupra funcționalității rinichilor, ficatului, vaselor sangvine și cordului.	9 11 13
Uleiul esențial de rozmarin, prin proprietățile sale, este un puternic dezinfectant și, prin eliminarea bacteriilor orale, uleiul esențial de rozmarin are rol în prevenirea gingivitei, apariția cariilor, depunerea plăcii dentare etc.	15 17
Apa oxigenată sau peroxidul de hidrogen, prin acțiunea sa oxidantă, este unul dintre cele mai puternice substanțe antimicrobiene din natură, calitate cu atât mai importantă cu cât mecanismul său de acțiune nu duce la dezvoltarea rezistenței din partea germenilor microbieni, parazitari, viruși, agenți inframicrobieni. Ca urmare a acestei calități, peroxidul de hidrogen poate fi considerat cel mai eficient dezinfectant, neantrenând rezistență antimicrobiană, ca în cazul antibioticelor. Acțiunea sa este pronunțată față de germenii gram-pozitivi, spirochete, germeni anaerobi, viruși, și se explică prin faptul că, în contact cu materia organică, sub influența catalazei din țesuturi, eliberează oxigen atomic ce acționează asupra proteinelor bacteriene, distrugând, astfel, microorganismele. Totodată, degajarea oxigenului are și un efect mecanic de îndepărtare a resturilor tisulare și a celulelor bacteriene de pe suprafața zonelor dezinfectate.	19 21 23 25 27
Loțiunea pentru igienă orală, conform invenției, prin compoziția sa are drept scop păstrarea stării de sănătate a cavității bucale, prin îndepărtarea tuturor claselor de germeni microbieni care duc la formarea plăcii microbiene dentare și, secundar, a granuloamelor dentare, gingivitelor etc. Aceste afecțiuni evoluează de obicei cronic, și sunt considerate ca fiind infecții de focar care afectează organe la distanță, ca rinichi, inimă, articulații, ficat și vase. Localizându-se la nivelul unuia sau mai multor organe, aceste infecții de focar determină treptat leziuni la început minore, care însă evoluează în timp. Afecțiunile cronice ale acestor organe se manifestă adesea prin semne subclinice insiduoase, greu de depistat și care duc în cele din urmă la insuficiențe organice ale acestora (insuficiență renală cronică, hepatită cronică, cardiopatie ischemică, diferite vasculopatii), și au de multe ori la bază infecțiile de focar dentare.	29 31 33 35 37 39
Aceste infecții de focar determinate de placa microbiană dentară, granuloame dentare, parodontoze etc., prin manifestările lor nespecifice și șterse (stări subfebrile trecătoare, dureri locale nesemnificative, disconfort sau stare generală ușor alterată, de unde expresia "nu mă simt prea bine astăzi"), sunt dușmani ascunși ai stării de sănătate, și trec de cele mai multe ori neobservate, sau nu li se dau prea multă atenție; așa se explică de ce un individ care se știe sănătos sau aparent sănătos, dintr-odată se trezește cu o insuficiență renală, candidat la dializă sau transplant renal, cardiopatie, diferite forme de reumatism.	41 43 45

Loțiunea pentru igienă orală, conform invenției, corectează aceste deficiențe prin aceea că este constituită din perhidrol 0,5...2,5% în greutate, de preferință 1,66% în greutate, apă purificată 70...100 mg, de preferință 93,83 mg, polisorbit 1...6% în greutate, de preferință 2% în greutate, alcool 1...6% în greutate, de preferință 2% în greutate, mentol 0,12...0,30% în greutate, de preferință 0,17% în greutate, hidroxid de sodiu 0,10...0,20% în greutate, de preferință 0,14% în greutate, ulei esențial de portocale 0,05...0,09% în greutate, de preferință 0,03% în greutate, ulei esențial de mentă 0,05...0,09% în greutate, de preferință 0,03% în greutate, ulei esențial de anason 0,05...0,09% în greutate, de preferință 0,03% în greutate, ulei esențial de rozmarin 0,05...0,09% în greutate, de preferință 0,03% în greutate, zaharină sodică 0,01% în greutate.

În continuare se prezintă un exemplu de realizare a invenției.

Exemplu

Într-un reactor se omogenizează apa oxigenată cu apa purificată, iar apoi se adaugă polisorbitul și se obține faza A. Într-un alt recipient se dizolvă mentolul în alcool și se obține faza B, care se adaugă împreună cu zaharina în faza A. Mai departe, sub agitare continuă, faza A se odorizează prin adăugarea uleiului esențial de portocală, uleiului esențial de mentă, uleiului esențial de anason și uleiului esențial de rozmarin. În continuare, loțiunea se divizează în recipiente corespunzătoare și opace la lumină.

Loțiunea astfel obținută prezintă avantajul că este eficientă pentru întreținerea igienei bucodentare și pentru tratamentul adjuvant al infecțiilor de focar dentare.

Loțiuni pentru igiena orală, pe bază de perhidrol și uleiuri esențiale, **caracterizată prin aceea că** este constituită din perhidrol 0,5...2,5% în greutate, de preferință 1,66% în greutate, apă purificată 70...100 mg, de preferință 93,83 mg, polisorbat 1...6% în greutate, de preferință 2% în greutate, alcool 1...6% în greutate, de preferință 2% în greutate, mentol 0,12...0,30% în greutate, de preferință 0,17% în greutate, hidroxid de sodiu 0,10...0,20% în greutate, de preferință 0,14% în greutate, ulei esențial de portocale 0,05...0,09% în greutate, de preferință 0,03% în greutate, ulei esențial de mentă 0,05...0,09% în greutate, de preferință 0,03% în greutate, ulei esențial de anason 0,05...0,09% în greutate, de preferință 0,03% în greutate, ulei esențial de rozmarin 0,05...0,09% în greutate, de preferință 0,03% în greutate, zaharină sodică 0,01% în greutate.

