



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 00013**

(22) Data de depozit: **12.01.2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29.03.2013** BOPI nr. 3/2013

(41) Data publicării cererii:
28.05.2010 BOPI nr. 5/2010

(73) Titular:
• **ELZIN PLANT S.R.L.**,
ALEEA DEALUL MĂCINULUI NR.7, BL.D 34,
SC.D, ET.1, AP.49, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• **MIRON GHIORGHI**,
ALEEA DEALUL MĂCINULUI NR.7, BL.D 34,
SC.D, ET.1, AP.49, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;

• **MIRON GHEORGHE SORIN**,
ALEEA DEALUL MĂCINULUI NR.7,
BL.D 34, SC.D, ET.1, AP.49, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
• **MIRON ZINA**,
ALEEA DEALUL MĂCINULUI NR.7, BL.D 34,
SC.D, ET.1, AP.49, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 80927; RO 103863; RO 116701 B1

(54) **COMPOZIȚIE DE SUPOZITOR CU EFECT ANTISPASTIC ȘI
PROCEDEU DE PREPARARE A ACESTUIA**



RO 125425 B1

1 Prezenta invenție se referă la o compoziție de supozitor pe bază de principii active
2 naturale, din extracte de plante, extract de rășină de conifere, uleiuri esențiale și tincturi,
3 condiționată sub formă de supozitor, cu acțiune antispastică, antiseptică, antiinflamatoare,
4 cicatrizantă și decongestivantă renal, destinată utilizării ca adjuvant în tratamentul
5 fenomenelor spastice dureroase ale organelor cavitare, în colica biliară și nefritică.

6 Se cunosc numeroase preparate pe bază de plante cu acțiune antispastică. Astfel,
7 din brevetul **RO 80927**, se cunosc comprimate din pulberi de plante medicinale cu acțiune
8 antispastică și hepatoprotectoare. Comprimatele din pulberi de plante sunt constituite din
9 0,14...0,16 g de *Herba chelidonii*, 0,10...0,12 g de *Herba hyperici*, 0,02...0,03 g de *Radix*
10 *gentianae ascleopiadene*, 0,08...0,10 g *Strobului lupuli*, 0,06...0,08 g *Radix valerianae* pentru
11 un comprimat de 0,5+0,02 g, cu adaos de excipienți în sine cunoscuți.

12 Din brevetul **RO 103863**, se cunosc supozitoare cu acțiune antispastică și cicatri-
13 zantă, care sunt constituite din 0,10...0,20 părți ester de mucopolizaharid sulfat, 0,10...0,20
14 părți colagen HO₈, 0,10...0,20 părți scobutil, 0,04...0,06 părți papaverină, 0,02...0,04 părți
15 xilină și bază de unt de cacao până la 100 părți, părțile fiind exprimate în greutate.

16 Din brevetul **RO 116701**, se cunoaște o compoziție pentru produse cosmetice, care
17 cuprinde rășină brută de conifere 16...25 părți, uleiuri eterice 2...4 părți, 10...25 părți apă
18 plată, cu multiple efecte terapeutice, printre care hipotensiv, antiseptic, antiviral, bacterio-
19 static, bactericid și cicatrizant.

20 Cu toate acestea, sunt încă necesare noi compoziții farmaceutice, bazate în exclu-
21 sivitate pe principii active naturale, cu acțiune antispastică, pentru a fi utile ca adjuvante în
22 tratamentul colicilor biliare și nefritice, și a fenomenelor spastice dureroase ale organelor
23 cavitare.

24 Ca urmare, problema tehnică pe care o rezolvă prezenta invenție constă în
25 ameliorarea simptomelor colicilor biliare și nefritice, și a fenomenelor spastice dureroase ale
26 organelor cavitare, cu ajutorul unei compoziții farmaceutice condiționată sub formă de
27 supozitor, eficientă și lipsită de efecte secundare adverse. Soluția constă în realizarea unei
28 compoziții de supozitor bazată în exclusivitate pe ingrediente active din extracte naturale de
29 plante, extract de rășină de conifere și tincturi, cu efect antispastic, pentru ameliorarea
30 simptomelor colicilor biliare și nefritice, și a fenomenelor spastice dureroase ale organelor
31 cavitare.

32 Noi am descoperit acum, în mod surprinzător, că prin selectarea anumitor extracte
33 uleioase din rășină de conifere și extracte uleioase din plante în combinație cu uleiuri
34 esențiale și tinctură de propolis, tinctură de mătase de porumb și tinctură de flori de soc, în
35 proporții adecvate, se obține un efect sinergetic care conferă compoziției de supozitor
36 conform invenției proprietăți excepționale antispastice, antiseptice, antiinflamatoare și
37 cicatrizante, fiind astfel utilă ca adjuvant pentru ameliorarea simptomelor colicilor biliare și
38 nefritice, și a fenomenelor spastice ale organelor cavitare.

39 Astfel, într-un prim aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție de supozitor,
40 formată dintr-un amestec A, constituit din extract uleios de anghinare 26...33%, extract uleios
41 de coada șoricelului 22...31%, extract uleios de rostopască 1,5...3,2%, extract uleios de
42 rășină de conifere 18...22%, ulei esențial de salvie 1,5...3,2%, ulei esențial de lavandă
43 1,8...2,2%, ulei de in 8...12% și lanolină 1,8...2,2%, un amestec B, format din tinctură de
44 propolis 48...52%, tinctură de mătase de porumb 23...27% și tinctură de flori de soc 23...27%
45 și o bază de supozitor C, formată din ulei de palmier hidrogenat DUB PPE3 68...72% și
46 ceară de albine 28...32%, și în plus propilenglicol, într-un raport A:B:C:propilenglicol de
47 22...26:68...72:4...6:0,8...1,2%, procentele fiind exprimate în greutate.

RO 125425 B1

De asemenea, invenția se referă la un procedeu de preparare a unei compoziții de supozitor, în care se amestecă, la temperatura de 55°C, extract uleios de anghinare, extract uleios de coada șoricelului, extract uleios de rostopască, extract uleios de rășină de conifere, ulei esențial de salvie, ulei esențial de lavandă, ulei de in și lanolină, peste acestea se adaugă un amestec, preparat în prealabil, format din tinctură de propolis, tinctură de mătase de porumb și tinctură de flori de soc, și se menține sub agitare la temperatura de 58...60°C, până la omogenizare, apoi se adaugă baza de supozitor preparată în prealabil, formată din ulei de palmier hidrogenat DUB PPE3 și ceară de albine încălzită la 60°C și se menține masa de reacție sub agitare la această temperatură timp de 50...70 min, după care se adaugă propilenglicolul și se continuă agitarea timp de 30 min și apoi masa de reacție se răcește la 50°C și se toarnă în forme de supozitor.

Compoziția de supozitor, conform invenției, prezintă numeroase avantaje, și anume, este bine suportată de organism și nu prezintă efecte secundare, dat fiind că este constituită în exclusivitate din principii active naturale, pătrunde ușor în piele și are efecte benefice rapide, favorizând ameliorarea simptomelor colicilor biliare și nefritice, și a fenomenelor spastice ale organelor cavitare. Datorită tolerabilității ridicate și a eficienței terapeutice deosebit de bune, această compoziție se remarcă prin proprietăți antispastice superioare.

Scurtă descriere a figurilor:

- fig. 1 redă spectrul FT-IR al extractului de rășină în ulei care reprezintă amprenta extractului uleios de rășină;

- fig. 2 redă spectrul FT-IR al uleiului volatil din extractul de rășină în ulei care reprezintă amprenta uleiului volatil obținut din extractul uleios de rășină.

În continuare, sunt redate caracteristicile extractelor uleioase, ale tincturilor și ale compușilor folosiți pentru baza de supozitor.

Extractul uleios de anghinare este un macerat al frunzelor de anghinare (*Cynara scolymus*) în ulei de floarea soarelui.

Extractul uleios de frunze de anghinare (*Cynarae folium*), folosit pentru compoziția farmaceutică din invenție, se prepară astfel: 100 g de plantă uscată și mărunțită se macerează, timp de circa 48 h, în 150 g de alcool etilic de 70°, amestecând periodic, apoi se adaugă 500 ml de ulei de floarea soarelui presat la rece și se lasă la macerat timp de încă 6...12 zile. În continuare, amestecul din vas se încălzește sub vid la temperatura de 50...60°C și se evaporă întreaga cantitate de alcool în timp de circa 2 h, după care se filtrează și se obține extractul uleios.

Extractul uleios de coada șoricelului este un macerat al părții aeriene înflorite sau al inflorescențelor plantei *Achillea millefolium* (*Asteraceae*), în ulei de floarea soarelui.

Extractul uleios de coada șoricelului (*Millefolii herba/Millefolii flos*), folosit pentru compoziția farmaceutică din invenție, se prepară astfel: 100 g de plantă uscată și mărunțită se macerează, timp de 48 h, în 150 g de alcool etilic de 70°, amestecând periodic, apoi se adaugă 500 ml de ulei de floarea soarelui și se lasă la macerat timp de încă 6...12 zile. În continuare, amestecul din vas se încălzește sub vid la temperatura de 50...60°C și se evaporă întreaga cantitate de alcool în timp de circa 2 h, după care se filtrează și se obține extractul uleios.

Principalele componente ale extractului uleios de coada șoricelului sunt: ulei volatil (0,1...0,5%), ce conține azulene; achileină, glicocaloid, colină, taninuri, cumarine, substanțe flavonoidice (apigenol, luteolină ș. a.), glucide (oze și dextrine), acizi grași, aminoacizi, alcooli superiori, acizi organici (ascorbic, malic, aconitic, cafeic, clorogenic), vitaminele K și E, substanțe minerale.

RO 125425 B1

1 Acțiunea și utilizările extractului uleios de coada șoricelului sunt următoarele:
2 tonic-amară, stomahică, hemostatică, antiinflamatoare, antispastică și cicatrizantă în procese
3 inflamatorii cronice, diaforetică, antipiretică, astringentă, antiseptică, diuretică, reglează ciclul
4 menstrual. Coada șoricelului, sub formă de ceai sau extract alcoolic, este folosită în gastrite,
5 colecistite, enterocolite, afecțiuni urogenitale, boală hemoroidală (în asociație cu coajă de
6 crușin, coajă de stejar etc.) ș.a.

7 Planta intră în compoziția ceaiurilor gastrice, contra colicilor hepatice,
8 antihemoroidale.

9 Extractul uleios de rostopască (*Chelidonii herba*), folosit pentru compoziția de
10 supozitor din invenție, este un macerat în ulei de floarea soarelui al părții aeriene a plantei
11 rostopască (*Chelidonium majus*), care se prepară astfel: 100 g de plantă uscată și mărunțită
12 se macerează, timp de 48 h, în 150 g de alcool etilic de 70°, amestecând periodic, apoi se
13 adaugă 500 ml de ulei de floarea soarelui și se lasă la macerat timp de încă 6...12 zile. În
14 continuare, amestecul din vas se încălzește sub vid la temperatura de 50...60°C și se
15 evaporă întreaga cantitate de alcool în timp de circa 2 h, după care se filtrează și se obține
16 extractul uleios.

17 Extractul uleios de rășină de conifere, folosit în compoziția de supozitor conform
18 invenției, este obținut prin extracția, în ulei de floarea soarelui presat la rece, a rășinii de
19 conifere.

20 Extractul de rășină de conifere de prepară astfel: se topește rășina de conifere la
21 80...90°C și se filtrează la cald pe un filtru adecvat, pentru separarea impurităților, după care
22 se amestecă cu ulei de floarea soarelui presat la rece, amestecul de rășină-ulei se filtrează
23 și se răcește la temperatura camerei.

24 Rășina de conifere este un produs vegetal complex, constituit din amestecuri
25 eterogene de substanțe organice rezultate prin oxidarea și polimerizarea compușilor terpenici
26 și aromatici ai uleiurilor volatile.

27 Principalele componente ale extractului uleios de rășină de conifere sunt următoarele:
28 acizi terpenici (rezinici), cum ar fi acidul abietic, acidul levopimaric, acidul dextrosapinic; acizi
29 aromatici sau alifatici, cum ar fi acidul benzoic și derivați fenil propanici, cum ar fi acidul
30 cinamic, acidul ferulic și acidul cumaric; rezinoli, cum ar fi alcoolii aromatici superiori, fenolii
31 și alcoolii terpenoidici, ceruri, acizi grași, ulei volatil bogat în alfa și beta pinen.

32 Spectrele FT-IR corespunzătoare amprentei extractului uleios din rășina de conifere
33 sunt redate în fig. 1 și 2.

34 Analiza zonelor de vibrație de valență, respectiv, amprentă digitală a spectrului FT-IR,
35 permite evidențierea următorilor compuși: esteri ai acizilor grași (grăsimi), acidul abietic din
36 colofoniu și compuși nesaturați și aromatici proveniți din uleiul volatil.

37 În tabelul 1 de mai jos, sunt redate principalele picuri evidențiate din spectrele FT-IR
38 ale extractului uleios de rășină de conifere.

Tabelul 1

41 *Numerele de undă și intensitățile picurilor caracteristice ale amprentei FT-IR*
42 *a extractului uleios de rășină de conifere*

Nr.	Număr de undă	Intensitatea picului	Observații
43 1	2923,5	1,3	Vibrație de valență C-H din catena hidrocarbonată saturată (ceruri, acizi sau esteri grași etc.)
44 2	1744,2	1,2	Vibrație de valență C=O (acid abietic, acizi grași, compuși din uleiul volatil)

RO 125425 B1

Tabelul 1 (continuare)

Nr.	Număr de undă	Intensitatea picului	Observații
3	2853,6	0,8	Vibrație de valență C-H din catena hidrocarbonată saturată (ceruri, acizi sau esteri grași etc.)
4	1694,2	0,8	Vibrație de valență C=O (acid abietic, acizi grași, compuși din uleiul volatil)
5	1100,2	0,6	Vibrații de deformare din zona de amprentă digitală
6	720,5	0,6	Vibrații de deformare din zona de amprentă digitală
7	1274,0	0,6	Vibrații de deformare din zona de amprentă digitală
8	1459,2	0,5	Vibrații de deformare CH ₂ , CH ₃ din catena hidrocarbonată saturată (ceruri, acizi sau esteri grași etc.)
9	1239,0	0,6	Vibrații de deformare din zona de amprentă digitală
10	1378,8	0,4	Vibrații de deformare CH ₂ , CH ₃ din catena hidrocarbonată saturată (ceruri, acizi sau esteri grași etc.)
11	966,6	0,3	Vibrații de deformare din zona de amprentă digitală
12	909,4	0,3	Vibrații de deformare din zona de amprentă digitală
13	3007,7	0,2	Vibrație specifice C=C din compuși nesaturați (ceruri, acizi sau esteri grași cu catena nesaturată etc.)

Compoziția uleiului volatil extras (timp de extracție de 3 h/hidrodistilare) din extractul oleos de rășină de conifere folosit în prezenta invenție a fost determinat prin spectrometrie de masă cuplată cu cromatografie de gaze (GC-MS) și au fost identificați 23 compuși, care sunt redați în continuare în tabelul 2.

Tabelul 2

Compoziția uleiului volatil extras din extractul oleos de rășină

Nr.	Compus	Timp de retenție (minute)	Procent de arie (%)
1	α-pinen	9,37	36,5
2	Camfen	9,84	1,0
3	β-pinen	10,8	33,8
5	Mircen	11,2	0,9
6	Felandren	11,7	0,2
7	3-caren	12,0	8,4
8	4-caren	12,2	0,3
9	p-cimen	12,4	0,7
10	Limonen	12,6	8,0
11	γ-terpinen	13,7	0,4
12	Terpinolen	14,8	1,2
13	Camfor	16,8	0,2

RO 125425 B1

Nr.	Compus	Timp de retenție (minute)	Procent de arie (%)
14	Borneol	17,6	0,4
15	4-terpineol	18,0	1,0
16	α -terpineol	18,4	2,5
17	Anetol	18,7	0,4
18	Acetat de bornil	21,8	0,1
19	Ylangen	24,7	0,2
20	Copaen	24,8	0,1
21	β -cariofilen	25,7	0,4
22	α -cariofilen	25,8	0,2
23	α -cubeben	28,2	0,2

Amprenta extractului uleios de rășină în FT-IR trebuie să prezinte picuri de intensitate mai mare de 1,00 în pozițiile 2916,72; 1740,47; 2849,41 cm^{-1} .

Uleiul esențial de salvie, folosit în prezenta compoziție de supozitor, se obține prin macerarea părții aeriene, înflorite, a plantei *Salvia officinalis* (*Labiatae*) în alcool de 40% (v/v).

Principalele caracteristici fizico-chimice ale uleiului esențial de salvie, folosit în compoziția farmaceutică din invenție, sunt redată în tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3

Caracteristicile fizico-chimice ale uleiului de salvie

Aspect	Lichid limpede
Culoare	Slab gălbuie
Miros	Caracteristic
Densitate la 20°C	0,9082
Indice de refracție la 20°C	1,4670
Indice de rotație la 20°C	+ 4,0
Solubilitate în alcool etilic 96°	1:5 Solubil

Uleiul esențial de lavandă, folosit în prezenta compoziție de supozitor, se obține prin distilarea cu vapori de apă a inflorescențelor proaspete ale plantei *Lavandula officinalis*.

Principalele componente ale uleiului esențial de lavandă sunt următoarele: acetat de linalil (minimum 30%), acetat de linalool, terpenil, geranil, lavandulil; terpineol, geraniol, nerol, lavandulol, borneol, citronelol, derivați ai linaloolului și geraniolului; alcool cuminic, amilic și izoamilic; acizi valerianic, izovalerianic, propionic, capronic; cineol, camfor; hidrocarburi terpenice, α și β -pinen, cumarină, herniarină, furfurool etc.

Ațiunea uleiului esențial de lavandă este următoarea: antiseptică, antispastică, analgezică și calmantă, decontractantă, reconfortantă, antiinflamatoare și cicatrizantă.

Uleiul de lavandă este utilizat sub diferite forme, și anume, de aerosoli, băi locale și generale, unguente, creme, balsamuri etc., pentru reducerea stărilor de oboseală, calmarea nevrozelor, spasmelor plexului solar, crampelor musculare și reconfortarea organismului, în migrene și pentru grăbirea cicatrizării rănilor, în contuzii, și arsuri.

RO 125425 B1

Oleiul de in presat la rece se obține prin presarea semințelor plantei *Linum usitatissimum*, iar produsul poate fi utilizat atât ca supliment nutritiv, cât și ca ingredient pentru produsele dermatocosmetice. Oleiul extras din semințe de in are o lungă tradiție în medicina populară și reprezintă cea mai bogată sursă naturală de acizi grași esențiali Omega 3, 6 și 9 (cu 50% mai mult decât uleiul de pește), și în plus conține complexul vitaminic B, lecitină, fibre, potasiu, magneziu, zinc, lignani și fitoestrogeni (fitonutrienți care echilibrează balanța hormonală).

Oleiul de in are un efect calmant și antiinflamator în inflamațiile tractului digestiv, în special, ale celor determinate de constipație, previne hemoroizii, tulburările diverticulare și litiaza biliară, reduce colesterolul și trigliceridele, protejează inima și controlează tensiunea arterială, stimulează arderea grăsimilor și transformarea acestora în energie, având per global un efect benefic asupra întregului organism.

Oleiul de in folosit pentru compoziția de supozitor din prezenta invenție se prepară prin presarea la rece a semințelor de in, astfel: 100 kg de semințe de in se introduc treptat în pâlnia unei prese de ulei vegetal, confecționată din oțel inoxidabil, și se adaptează viteza de alimentare, pentru a se menține un grad de încărcare optim. Oleiul rezultat se colectează în recipiente din sticlă sau material plastic alimentar și apoi se purifică prin decantarea timp de circa 24...48 h, se separă de sediment și se filtrează prin filtre-presă speciale. Oleiul de in limpede, obținut astfel, prezintă caracteristicile fizico-chimice redate în tabelul 4 de mai jos.

Tabelul 4 21

Caracteristicile fizico-chimice ale uleiului de in

Aspect	Lichid gras, limpede fără suspensii și sediment	23
Culoare	Galbenă	
Miros	Caracteristic	25
Gust	Slab perceptibil	
Indice de aciditate,% maxim	5	27
Indice de saponificare	184...195	
Indice de iod, minim	165	29
Indice de peroxid, maxim	3,5	
Densitate relativă	0,928...0,936	31

Lanolina (*Adeps lanae*) este un produs gras, natural, extras din lâna de oaie și purificat. Lanolina este constituită din 95% esteri ai acizilor grași cu alcooli alifatici superiori, alcooli steroidici și triterpenici, precum și din cantități mici de acizi grași și alcooli neesterificați.

Acțiunea și utilizările lanolinei sunt următoarele: emolientă, protectoare, hidratantă, datorită capacității de a lega apa. Lanolina este absorbită de către stratul cornos al pielii (*stratum corneum*) unde împiedică pierderile excesive de apă, refăcând totodată finețea și elasticitatea pielii, în special, a pielii uscate și lezionate.

Propolisul este o substanță rășinoasă de culoare galben-brună până la brună, colectată de albinele lucrătoare de pe diferite părți ale unor copaci sau arbuști (muguri foliali, leziuni ale trunchiului etc.).

RO 125425 B1

1 Principalele componente ale propolisului sunt: flavonoide (majoritatea constituind-o
3 glicozidele), principalele substanțe răspunzătoare de activitatea biologică a propolisului
5 (galangin, kaempferol, quercetin, pinocebrin, pinostrobin, pinobanksin); acizi fenolici și
7 esteri ai acestora (alcool cinamie, acid cinamic, vanilină, benzil-alcool, acid benzoic, acid
9 cafeic, acid ferulic), ceară de albine, ulei esențial, polen (proteine, aminoacizi între care
11 predomină arginina și prolina), alți compuși organici (cetone, lactone, chinone, steroizi, acid
13 benzoic, vitamine și zaharuri), substanțe minerale în care o pondere importantă o au Fe și
15 Zn.

17 Acțiune și utilizări: nutritivă redusă (datorată unor mici cantități de proteină, amino-
19 acizi, minerale, zaharuri, vitamine), antimicrobiană (verificată pentru 16 tulpini bacteriene),
21 antifungică, antivirală (inclusiv antiherpetică și antigripală), favorizează absorbția vitaminei
23 C (datorită dihidroflavonoizilor), antioxidantă, regeneratoare tisulară, antiinflamatoare, ușor
25 anestezică, imunostimulentă, cardioprotectoare (antihipertensivă, sedativă, capilario-
27 protectoare, antihiperlipidemică), hepatoprotectoare, protejează dinții și gingiile. S-a
29 semnalat, de asemenea, acțiunea antitumorală a propolisului, datorită prezenței quercetinei,
31 acidului cafeic și clerodan diterpenoidului. Acesta din urmă s-a dovedit a avea efect citotoxic
33 selectiv asupra celulelor tumorale.

35 Pentru proprietățile sale, propolisul este utilizat în infecții respiratorii (faringite,
37 bronșite cronice, rinofaringolaringite, catar bronșic, rinite), infecții virale (gripă, herpes etc.),
39 infecții cutanate, tratamente dentare și bucale (gingivite, inflamații ale mucoasei bucale etc.),
41 imunodeficiență, inflamații ale articulațiilor etc.

43 Tinctura de propolis se prepară prin macerarea propolisului în alcool etilic 75% (v/v),
45 timp de 10...14 zile, în vase închise, la temperatura camerei, agitând de 1...2 ori pe zi. După
47 macerare, lichidul extractiv se separă și se lasă la sedimentat timp de 5...6 zile, apoi se
49 filtrează.

51 Caracteristicile fizico-chimice ale tincturii de propolis sunt redate în tabelul 5 de mai
53 jos.

Tabelul 5

Caracteristicile fizico-chimice ale tincturii de propolis

Aspect	Lichid limpede
Culoare	Galben-brun
Miros	Caracteristic
Densitate la 20°C	0,8716
Gust	Caracteristic
Conținut în alcool % (v/v), minimum	70
Reziduul prin evaporare % (g/g), minimum	5,0

55 Tinctura din mătase de porumb (*Maydis stigma*), folosită în compoziția de supozitor
57 din prezenta invenție, se prepară astfel: materialul vegetal se mărunțește până la
59 dimensiunea optimă, prin utilizarea unor dispozitive de mărunțire adecvate și apoi se
61 cântărește. Se prepară o soluție apoasă de alcool etilic 40% (v/v) și se adaugă peste
63 materialul vegetal mărunțit și se amestecă. Materialul vegetal acoperit de alcool se lasă la
65 macerat în vase închise etanș, la temperatura camerei, timp de 10...14 zile. În acest interval,
67 se agită conținutul de 1...2 ori zilnic. În continuare, se separă lichidul extractiv și se lasă să
69 se sedimenteze la temperatura de 10...15°C, timp de 5...6 zile, după care produsul se
71 filtrează prin filtre adecvate, pentru a se evita pierderile de alcool prin evaporare.

RO 125425 B1

Produsul natural, obținut prin macerarea mătășii de porumb, are următoarele componente principale: săruri de potasiu și de calciu, dioxid de siliciu, flavone, saponine, ulei volatil, alantoină, ceară și vitaminele C, E și K.	1 3
Principalele acțiuni și utilizări ale mătășii de porumb sunt: diuretică, saluretică și colagogă. Mătasea de porumb sub diferite forme, de exemplu, ceai, extract uleios sau alcoolic, se utilizează ca adjuvant în afecțiunile cardiace și urinare, ascită, colică renală, metroragii, nefrită, afecțiuni ale vezicii biliare și urinare etc.	5 7
Tinctura din flori de soc (<i>Sambuci flos</i>), folosită în compoziția de supozitor din prezenta invenție, se prepară astfel: materialul vegetal se mărunțește până la dimensiunea optimă, prin utilizarea unor dispozitive de mărunțire adecvate și apoi se cântărește. Se prepară o soluție apoasă de alcool etilic 40% (v/v), se adaugă peste materialul vegetal mărunțit și se amestecă. Materialul vegetal acoperit de alcool se lasă la macerat în vase închise etanș, la temperatura camerei, timp de 10...14 zile. În acest interval, se agită conținutul de 1...2 ori zilnic. În continuare, se separă lichidul extractiv și se lasă să se sedimenteze la temperatura de 10...15°C, timp de 5...6 zile, după care produsul se filtrează prin filtre adecvate, pentru a se evita pierderile de alcool prin evaporare.	9 11 13 15
Produsul natural obținut prin macerarea florilor de soc are următoarele componente principale: flavonoide (rutin, izocvercitină, cvercitină, hiperozidă etc.); ulei volatil, acizi grași, ca acidul palmitic, derivați ai acidului cafeic ș. a.	17 19
Principalele acțiuni și utilizări ale florilor de soc sunt: sudorifică, diuretică, laxativă, antinevralgică, antiseptică, antiinflamatoare, depurativă, acționează asupra epiteliului renal, crescând diureza, favorizează evacuarea conținutului intestinal, ameliorează sau înlătură durerile cauzate de nevralgii. Florile de soc sub diferite forme, ca extracte alcoolice, ceai sau extracte uleioase, sunt utilizate în răceală, stări febrile, afecțiuni respiratorii, inflamații etc.	21 23
Ceara de albine (<i>Cera flava</i>) sau ceara galbenă este un produs obținut prin topirea fagurilor de albine. Ceara de albine conține, ca principale componente, între 70,0 și 75,0% esteri ai alcoolilor superiori (C26-32) cu acizii palmitic, hidroxipalmitic și cerotic, acizi grași liberi (circa 14%), hidrocarburi corespunzătoare alcoolilor de ceară, vitamina A și cantități mici de alcooli liberi și sitosterină.	25 27 29
Acțiune: antioxidantă, antiinflamatoare și antiseptică.	
Ceara de albine este folosită încă din antichitate pentru proprietățile sale curative, în special, în afecțiuni cutanate și este astăzi larg utilizată la prepararea unor unguente și balsamuri.	31 33
Produsul cu denumirea DUB PPE3 este un hidrogenat al gliceridelor din uleiul de palmier și semințe de palmier, având drept principale componente gliceride ale acizilor grași saturați (palmitic, stearic, miristic, lauric, capric, caprilic) și gliceride hidrogenate ale acizilor grași nesaturați (oleic, linoleic).	35 37
Acțiunea produsului este aceea de antioxidant, având totodată și acțiune emolientă.	
Produsul este de consistență tare la temperatura camerei și este larg utilizat în industria farmaceutică, cosmetică și alimentară, pentru proprietățile lui emoliente și antioxidante. De asemenea, produsul are o stabilitate deosebită, datorită antioxidantilor din compoziție, având un termen de valabilitate cuprins între 2 și 5 ani.	39 41
Propilenglicolul (<i>Propylenglycolum</i>), 1,2-propandiol, C ₃ H ₈ O ₂ , se prezintă sub formă de lichid vâcos, limpede, incolor, fără miros, cu gust dulce-amăruș, higroscopic și trebuie să corespundă prevederilor F. R. ediția a X-a, la monografia <i>Propylenglycolum</i> .	43 45
Se dau, în continuare, exemple de realizare a invenției, care au rolul de a ilustra și nu de a limita invenția.	47

RO 125425 B1

1 **Exemplul 1.** Într-un vas de reacție din oțel inoxidabil, prevăzut cu agitator mecanic,
manta de încălzire și termometru, se introduc 28 g de extract uleios de rășină de anghinare,
3 31 g de extract uleios de coada șoricelului, 22 g de extract uleios de rostopască, 22 g de
extract uleios de rășină de conifere, 1,5 g de ulei esențial de salvie, 2,2 g de ulei esențial de
5 lavandă, 12 g de ulei de in și 1,8 g de lanolină, se încălzesc sub agitare la temperatura de
60°C, pentru omogenizare, pentru a se prepara amestecul A. Separat, se introduc într-un vas
7 de reacție din oțel inoxidabil, prevăzut cu agitator mecanic, manta de încălzire și termometru,
193,58 g de tinctură de propolis, 89,34 g de tinctură de mătase de porumb și 89,34 g de
9 tinctură de flori de soc, care se încălzesc sub agitare până la temperatura de 55°C, pentru
a se prepara amestecul de tincturi B. Amestecul A și amestecul B se introduc într-un vas de
11 reacție din oțel inoxidabil, prevăzut cu agitator mecanic, manta de încălzire și termometru,
și se încălzesc sub agitare, la temperatura de 58...60°C. Într-un alt vas de reacție din oțel
13 inoxidabil, prevăzut cu agitator mecanic, manta de încălzire și termometru, se introduc
16,35 g ulei de palmier hidrogenat și 6,36 g de ceară și se încălzesc sub agitate până la
15 temperatura de 60°C, pentru a se forma amestecul de bază de supozitor C, care se adaugă
peste masa de reacție formată din amestecurile A și B, și se agită continuu, timp de 30 min.
17 Apoi, peste masa de reacție, se adaugă 4,5 g de propilenglicol, se continuă agitarea timp de
30 min și, în continuare, masa de reacție se răcește până la o temperatură de circa 50°C,
19 când se obține un produs omogen, fluid, vâscos, care se toarnă în forme de supozitor.

Exemplul 2. Într-un vas de reacție din oțel inoxidabil, prevăzut cu agitator mecanic,
21 manta de încălzire și termometru, se introduc 33 g de extract uleios de rășină de anghinare,
30 g de extract uleios de coada șoricelului, 2,5 g de extract uleios de rostopască, 20 g de
23 extract uleios de rășină de conifere, 2,5 g de ulei esențial de salvie, 1,8 g de ulei esențial de
lavandă, 8 g de ulei de in și 2,2 g de lanolină, se încălzesc sub agitare la o temperatură
25 de circa 55°C, până la omogenizare, pentru a se prepara amestecul A. Separat, se introduc
într-un alt vas de reacție din oțel inoxidabil, prevăzut cu agitator mecanic, manta de încălzire
27 și termometru, 123,69 g de tinctură de propolis, 66,99 g de tinctură de mătase de porumb
și 66,99 g de tinctură de flori de soc, care se încălzesc sub agitare până la temperatura de
29 55°C, pentru a se prepara amestecul de tincturi B. Amestecul A și amestecul B se introduc
într-un vas de reacție din oțel inoxidabil, prevăzut cu agitator mecanic, manta de încălzire și
31 termometru, și se încălzesc sub agitare la temperatura de 58...60°C, pentru omogenizare.
Într-un alt vas de reacție din oțel inoxidabil, prevăzut cu agitator mecanic, manta de încălzire
33 și termometru, se introduc 15,69 g Dub PP3 și 7,38 g de ceară, și se încălzesc sub agitare
până la o temperatură de circa 60°C, pentru a se forma amestecul de bază de supozitor C,
35 care se adaugă peste masa de reacție formată din amestecurile A și B, și se agită continuu,
timp de 30 min. Apoi, peste masa de reacție, se adaugă 3,84 g de propilenglicol, se continuă
37 agitarea timp de 30 min și, în continuare, masa de reacție se răcește până la o temperatură
de circa 50°C, când se obține un produs omogen, fluid, vâscos, care se toarnă în forme de
39 supozitor.

 Compoziția farmaceutică, conform invenției, prezintă următoarele caracteristici
41 fizico-chimice. Tabelul 6

Caracteristicile fizico-chimice ale compoziției de supozitor

43	Caracteristică	Valoare
	Aspect	Cremă solidă, omogenă
45	Culoare	Crem-gălbuie până la crem-brun
	Miros	Caracteristic
47	pH	5,5 ± 0,5
	Indice de peroxid	Maximum 5

RO 125425 B1

Exemplul 3. Formularea de supozitor	1
Se prepară supozitoare prin turnarea în forme adecvate de supozitor, în modul în sine cunoscut, a unei cantități de 1 g de compoziție de supozitor, preparată conform invenției.	3
Exemplul 4. Se prepară supozitoare prin turnarea în forme adecvate de supozitor, în modul în sine cunoscut, a unei cantități de 1,5 g de compoziție de supozitor, preparată conform invenției.	5
Exemplul 5. Se prepară supozitoare prin turnarea în forme adecvate de supozitor, în modul în sine cunoscut, a unei cantități de 2 g de compoziție de supozitor, preparată conform invenției.	7 9
Exemplul 6. Testarea compoziției din invenție	
Compoziția conform invenției a fost testată în ceea ce privește iritabilitatea pielii printr-un studiu de iritabilitate a pielii prin patch - test	11
1. PRINCIPUL METODEI	13
Metoda constă în aplicarea ocluzivă a produsului cu ajutorul patch-ului (de obicei Camera Finn - plasturi de aluminiu cu volumul de 20 μ l sau alt tip de plasture care asigură condiții de testare similare) pe pielea spatelui sau a antebrațului a 20 de subiecți umani. Activitatea iritativă a produsului este evaluată clinic, după cum urmează:	15 17
- la 30 min (T1) după aplicare (potențial iritativ imediat),	
- la 48 h (T2) (potențial iritativ),	19
prin observarea eritemului indus de către produs.	
Produsele sunt clasificate cu ajutorul unei scale de iritabilitate, care pornește de la valoarea neiritant și se sfârșește cu valoare foarte iritant, în funcție de severitatea reacțiilor de iritare observate, precum și în funcție de frecvența de apariție la diferiți subiecți.	21 23
2. SELECȚIA SUBIECȚILOR	
2.a. Criterii de admitere și înrolare a subiecților	25
Selecția a fost efectuată în concordanță cu criteriile prezentate mai jos.	
2.b. Criterii de includere	27
- Rasa: caucaziană.	
- Vârsta: adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani; numărul subiecților mai vârstnici de 55 de ani trebuie să nu depășească 10% din totalul lotului.	29
- Sex: bărbați sau femei.	31
- Starea de sănătate: fără patologie în perioada imediat premergătoare studiului, cât și în timpul acestuia.	33
- Cel puțin absolut de studii medii.	
- Ușor de contactat.	35
2.c. Criterii de excludere	
Persoane care nu pot fi incluse, deoarece nu respectă criteriile de la punctul 3.b.	37
- Subiecții care au participat la teste epicutate în ultimele patru săptămâni sau la testări de sensibilizare în ultimele șase luni.	39
- Subiecții care urmează tratament farmaceutic sistemic sau local, care poate influența testul (exemplu: antihistaminice, cortizon etc.).	41
- Femei însărcinate sau care alăptează.	
- Persoane care au prezentat chiar și temporar boli cutanate cronice.	43
- Subiecți care sunt expuși de obicei sau care au fost expuși recent la radiații UV.	
- Persoane care au demonstrat că prezintă intoleranță la medicamente, produse cosmetice, nichel.	45

RO 125425 B1

1 2.d. *Întreruperea studiului*

Studiul poate fi întrerupt într-una dintre următoarele situații:

- 3 - indisponibilitatea subiectului;
 - libera alegere a subiectului de a nu mai participa la studiu;
 - 5 - motive care nu sunt de natură clinică;
 - motive de natură clinică care nu au legătură cu studiul (de exemplu, îmbolnăvire,
 - 7 intervenție chirurgicală etc.);
 - motive de natură clinică, legate de studiu (iritare puternică sau reacții alergice).
- 9 Toate evenimentele legate de întreruperea studiului vor fi trecute în raportul final.

2.e. *Restricții*

11 Se impun următoarele restricții asupra subiecților în perioada testărilor:

- 13 - să nu folosească produse sau detergenți pe aria de testat;
- să nu umezească stripul (plasturele);
- să nu se expună la radiații UV.

15 3. MODUL DE LUCRU

17 Compoziția farmaceutică din invenție este introdusă în plasture (cu diametrul de 8 mm, suprafața de 50 mm² și volumul de 20 μl).

19 Plasturele este introdus în strip (ce poate fi Scanpor sau orice alt înlocuitor - 2 x 5 plasturi pentru un strip) pe o suprafață de piele de 60 cm².

21 Produsul de testat este introdus direct în plasture. Se aplică doi plasturi conținând același produs.

23 Aplicarea plasturei (sau a camerei Finn) este efectuată la câteva minute după îmbibare, pentru a se evita evaporarea sau uscarea produsului.

25 Celulele (camerele) sunt aplicate se spatele sau pe antebrațul fiecărui subiect, pe piele sănătoasă, curățată în prealabil de sebum.

27 După aplicarea plasturei și, respectiv, a stripului, se apasă ușor, astfel încât să iasă aerul și aderența să fie perfectă.

29 Peste întregul câmp, se mai aplică un plasture (de obicei Micropore sau un alt plasture cu proprietăți similare), care să asigure buna aderare a sistemului.

31 3.a. *Puncte de normalizare și control*

31 Concomitent cu cele prezentate mai sus, se aplică și un plasture gol în același mod și condiții cu plasturii conținând substanța de testat.

33 3.b. *Înregistrarea rezultatelor*

35 La 30 min după aplicare (T_1), jumătate dintre stripuri sunt îndepărtate și se evaluează Potențialul Iritativ Imediat (PII);

37 3.c. *Metoda de strângere a datelor*

După tipul afectat aplicării, aria de testat este marcată și stripul este înlăturat.

Aria de apariție a reacțiilor pe piele se controlează imediat.

39 Reziduurile de produs de pe piele sunt eliminate cu un tampon de vată. Rezultatele sunt înregistrate la 30 min după îndepărtarea stripului, în scopul de a permite înroșirii cauzate de strip să dispară de pe piele.

41 Produsele care cauzează iritații sunt identificate cu ajutorul unei folii transparente, pe care se reproduc pozițiile plasturilor din aria de testat.

43 O înroșire evidentă după 30 min este considerată ca fiind un semn de iritație cauzată de către produs.

RO 125425 B1

Există 6 tipuri de reacție:

-	fără eritem	1
+/-	eritem omogen slab și neclar sau piele de mătase	3
+	eritem omogen neclar	
++	eritem evident, de roșu strălucitor, contur bine definit	5
+++	eritem și vezicule, vezicule foliculare și pustule	
++++	necroză	7

Se mai face o verificare la 24 h după îndepărtarea plasturelui (T_3). 9

O înroșire persistentă este considerată ca fiind reacție alergică subiectivă la una dintre componentele produsului sau o iritație prelungită. 11

4. INTERPRETAREA DATELOR

Potențialul Iritativ Imediat (PII) și Potențialul Iritativ sunt evaluate separat. 13

Potențialul Iritativ al Produsului este evaluat luând în considerare următoarele:

- numărul de reacții pe care le cauzează produsul din numărul total de subiecți la timpul (T_2); 15

- severitatea reacțiilor iritative observate și, în mod special: 17

- eritem omogen slab și neclar sau piele de matase; dacă dispare după 24 h de la îndepărtarea produsului, nu este luat în considerare la calculul final; 19

- eritem și vezicule, vezicule foliculare și pustule sau necroză; reacțiile se iau în calcul dublu. 21

Potențialul Iritativ Final se calculează luând în considerare procentul de subiecți care prezintă fenomenele iritative de diferite grade, conform descrierii anterioare la timpul T_2 (tabelul 4). 23

O înroșire persistentă sau o reacție detectată în timpul celei de-a doua citiri (T_3) nu este luată în considerare la calculul final, însă este raportată separat ca fiind o reacție alergică subiectivă la componentele produsului sau ca un caz de iritabilitate prelungită. 27

Tabelul 4 29

Valori de iritabilitate (PII sau PI)

Procent de iritații	Iritație	
$0\% \leq 5\%$	Fără reacție	31
$>5\% \leq 10\%$	Minimă	33
$>10\% \leq 30\%$	Moderată	
$>30\% \leq 50\%$	Medie	35
$>50\% \leq 80\%$	Puternică	
$>80\% \leq 100\%$	Maximă	37

RO 125425 B1

1 5. REZULTATE

POTENȚIAL IRITATIV IMEDIAT (PII) la 30 min după aplicarea produsului - T₁

3	Număr total de subiecți	10
	Cazuri de eritem omogen slab și neclar sau piele de mătase	0
5	Cazuri de eritem omogen neclar	0
	Cazuri de eritem evident, de roșu strălucitor, contur bine definit	1
7	Cazuri de eritem și vezicule, vezicule foliculare și pustule	0
	Cazuri de necroză	0
9	Număr total de cazuri	0
	Procentaj de iritații	0%

11

POTENȚIAL IRITATIV (PI) la 48 h după aplicarea produsului T₂

13	Număr total de subiecți	10
	Subiecți cu piele iritată	
15	A. Cazuri de eritem omogen slab și neclar sau piele de mătase	0
	B. Cazuri de eritem omogen slab și neclar sau piele de mătase Care persistă după 24 h	0
17	C. Cazuri de eritem, omogen neclar	0
	D. Cazuri de eritem evident, roșu strălucitor, contur bine definit	0
19	E. Cazuri de eritem și vezicule, vezicule foliculare și pustule	0
	F. Cazuri de necroză	0
21	Număr total de cazuri de iritare (B + C + 2E + 2F)	0
	Procent de iritații	0%
23	Cazuri de iritare care persistă după 24 h (C, D, E, F)	0
	Iritații întârziate, cazuri de alergii raportate după 24 h	0

25

În urma testărilor efectuate pe persoane umane voluntare, s-a constatat că compoziția farmaceutică conform invenției este neiritantă.

27

Compoziția a fost testată clinic și s-au obținut rezultate bune în ceea ce privește efectul antispastic al supozitoarelor.

29

RO 125425 B1

Revendicări

1. Compoziție de supozitor pe bază de extracte din plante, **caracterizată prin aceea că** este constituită dintr-un amestec A, format din extract uleios de anghinare (*Cynara scolymus*) 26...33%, extract uleios de coada șoricelului (*Alchillea millefolium*) 22...31%, extract uleios de rostopască (*Chelidonium majus*) 1,5...3,2%, extract uleios de rășină de conifere 18...22%, ulei esențial de salvie (*Salvia officinalis*) 1,5...3,2%, ulei esențial de lavandă (*Lavandula officinalis*) 1,8...2,2%, ulei de in (*Linum usitatissimum*) 8...12% și lanolină 1,8...2,2%, un amestec B, format din tinctură de propolis 48...52%, tinctură de mătase de porumb (*Maydis stigma*) 23...27% și tinctură de flori de soc (*Sambuci flos*) 23...27%, și o bază de supozitoare C, formată din ulei de palimer hidrogenat DUBPPE3 68...72% și ceară de albine 28...32%, și în plus propilenglicol, într-un raport A:B:C:propilenglicol de 22...26:68...72:4...6:0,8...1,2, procente fiind exprimate în greutate. 13
2. Procedeu de preparare a compoziției pentru supozitoare, definită în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se amestecă, la temperatura de 55°C, extract uleios de anghinare (*Cynara scolymus*), extract uleios de coada șoricelului (*Alchillea millefolium*), extract uleios de rostopască (*Chelidonium majus*), extract uleios de rășină de conifere, ulei esențial de salvie (*Salvia officinalis*), ulei esențial de lavandă (*Lavandula officinalis*), ulei de in (*Linum usitatissimum*) și lanolină, peste acestea se adaugă un amestec preparat în prealabil, format din tinctură de propolis, tinctură de mătase de porumb (*Maydis stigma*) și tinctură de flori de soc (*Sambuci flos*), și se menține sub agitare la temperatura de 58...60°C, apoi se adaugă baza de supozitor, preparată în prealabil, formată din ulei de palmier hidrogenat și ceară de albine, încălzită în prealabil la 60°C și se menține masa de reacție sub agitare la această temperatură timp de 50...70 min, apoi se adaugă propilenglicolul, se continuă agitarea timp de 30 min și, în continuare, masa de reacție se răcește la 50°C și se toarnă în forme de supozitor. 25

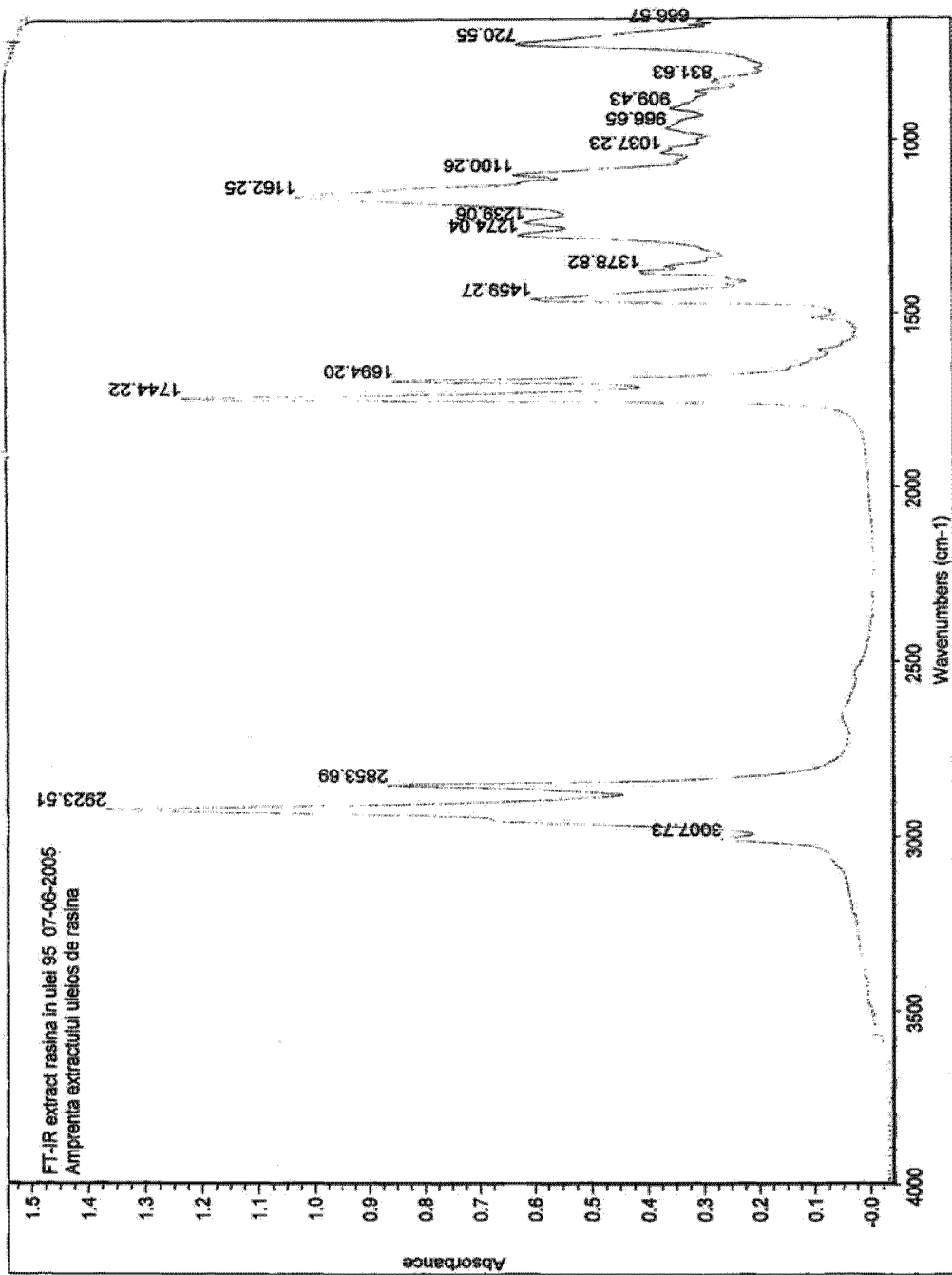


Fig. 1

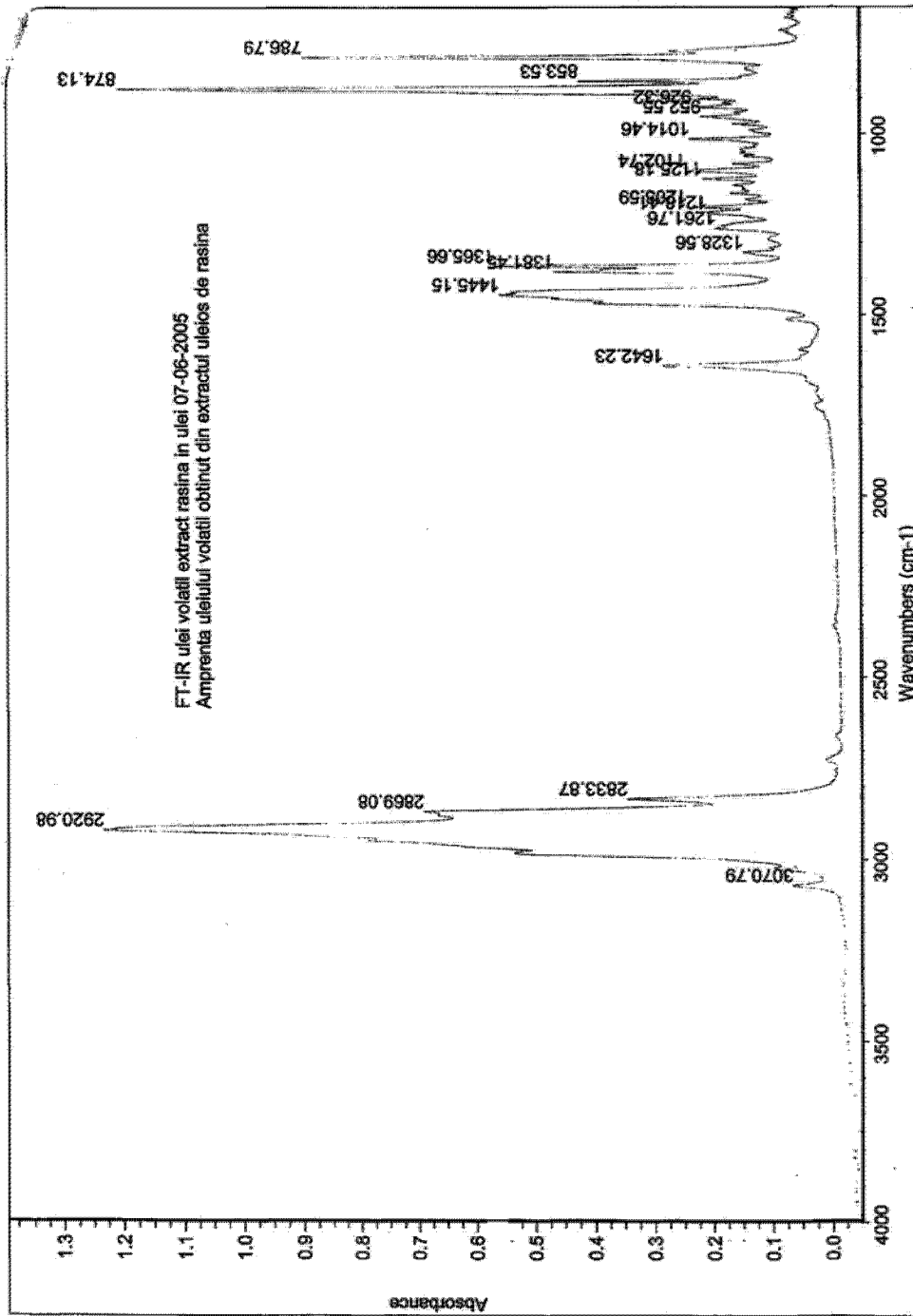


Fig. 2

