(19) OFICIUL DE STAT
PENTRU INVENŢII ŞI MĂRCI
Bucureşti

ROMÂNIA

(11) RO 126280 A2
(51) Int.Cl.
A61K 36/53 (2006.01);
A61P 9/14 (2006.01)

(12) # CERERE DE BREVET DE INVENŢIE

(21) Nr. cerere: **a 2009 00891**

(22) Data de depozit: **03.11.2009**

(41) Data publicării cererii:
30.05.2011 BOPI nr. **5/2011**

(71) Solicitant:
• **INSTITUTUL NAŢIONAL DE CERCETARE- DEZVOLTARE CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF**, *CALEA VITAN NR.112, SECTOR 3, BUCUREŞTI, B, RO*

(72) Inventatori:
• **GRIGORE ALICE ELENA**, *B-DUL UVERTURII NR.43, BL.1, AP.131, SECTOR 6, BUCUREŞTI, B, RO;*
• **COLCERU-MIHUL SVETLANA-GABRIELA**, *STR. RÂMNICU SĂRAT NR. 29, BL. 11A1, AP. 42, SECTOR 3, BUCUREŞTI, B, RO;*
• **ICHIM MARIA**, *STR. HUŞI NR.7, BL. PA, SC.2, ET. 3, AP. 26 SECTOR 4, BUCUREŞTI, B, RO;*
• **SPIRIDON IULIANA**, *STR. LUCA ARBORE NR.12A, BL.404, SC.A, AP.24, IAŞI, IS, RO;*
• **PANTELI MINERVA**, *STR.SPĂTAR NICOLAE MILESCU NR.46-48, SECTOR 2, BUCUREŞTI, B, RO;*
• **ICHIM LIVIU**, *STR. HUŞI NR.7, BL.PA, AP.26, SECTOR 4, BUCUREŞTI, B, RO;*
• **RASIT IUKSEL**, *BD.DINICU GOLESCU NR.37, BL.4, SC.B, AP.40, SECTOR 1, BUCUREŞTI, B, RO;*
• **BUBUEANU ELENA CORINA**, *STR. CERNIŞOARA NR.43, BL.0 12, SC.A, AP.19, SECOTR 6, BUCUREŞTI, B, RO;*
• **DRĂGHICI ELENA**, *STR.ALEEA FIZICIENILOR NR.8, BL.3D, SC.2, AP.73, SECTOR 3, BUCUREŞTI, B, RO*

(54) # PRODUS FITOTERAPEUTIC CU ACŢIUNE ANTIINFLAMATOARE ŞI PROCEDEU DE OBŢINERE

(57) **Rezumat:**

Invenţia se referă la un produs fitoterapeutic cu acţiune antiinflamatoare şi la un procedeu pentru obţinerea acestuia. Produsul conform invenţiei este constituit din 5 părţi în greutate fracţie selectivăextrasă din părţile aeriene de *Rosmarinus officinalis* şi 2 părţi în greutate fracţie selectivă extrasă din *Populi gemmae*, conţinând 5,53...6,75% flavone exprimate în rutozid şi 10,91...13,33% polifenoli exprimaţi în acid galic. Procedeul conform invenţiei constă din dizolvarea a 2 părţi fracţie selectivă de *Populi gammae* în alcool etilic 50% în raport 1/10 (m/v), după care se adaugă 5 părţi fracţie selectivă de *Rosmarinus officinalis* şi amestecul se omogenizează timp de 30 min sub agitare, solventul se elimină la presiune redusă şi o temperatură de maximum 50°C, rezultând produsul conţinând amestecul celor două fracţii selective, sub formă de pulbere brună.

Revendicări: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecţia conferită potrivit dispoziţiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepţia cazurilor în care cererea de brevet de invenţie a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecţiei conferite de cererea de brevet de invenţie este determinată de revendicările conţinute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).

RO 126280 A2

a 2009 00891
03 -11- 2009

PRODUS FITOTERAPEUTIC CU ACTIUNE ANTIINFLAMATOARE SI PROCEDEU DE OBTINERE

Autori: Grigore Alice, Colceru-Mihul Svetlana, Ichim Maria, Spiridon Iuliana, Panteli Minerva, Ichim Liviu, Iuksel Rasit, Bubueanu Corina, Draghici Elena

Inventia se refera la un produs fitoterapeutic cu actiune antiinflamatoare si procedeu de obtinere a acestuia cu utilizare in industria farmaceutica.

Este cunoscut ca mugurii speciei *Populus nigra* L. (Populi gemmae) – contin derivati ai saligenolului (salicozida, populozida, salicil populozida), ulei volatil bogat in sesquiterpene, flavone (crizol, tectocrizol, 3-oximetil-kaempferol, galangol), 0,5% tanin, rezine, saponozide, ceruri care au actiune analgezica,antipiretica, antiinflamatoare, diuretica, astringent-antiseptica si cicatrizanta (V. Istudor – Farmacognozie, Fitochimie, Fitoterapie, vol. 1, Editura Medicala, 1998, p. 109).

Este cunoscut ca partile aeriene ale speciei *Rosmarinus officinalis* L. (Rosmarini herba) contin 1-2,5% ulei volatil format din monoterpene, sesquiterpene, alcooli, esteri, oxizi, aldehide, cetone. Frunzele contin acizi polifenolcarboxilici (acid rosmarinic, cafeic, gentisic, vanilic, siringic, galic), agliconi flavonici (luteol ca atare sau metoxilat, apigenol, diosmetina), flavonozide (diosmina, 7-glucozida luteolului sau a metoxiluteolului, apigenolului), triterpene (- si -amirenol, betulol), acizi triterpenici (ursolic, oleanolic si derivati ai acestora), tanin, principii amare diterpenice, vitamina C. Principiile active au o actiune stimulanta asupra circulatiei cerebrale si microcirculatiei, hipocolesterolemianta, coleretica, colagoga, antispastica, cicatrizanta si epitelizanta, adaptogena (V. Istudor – Farmacognozie, Fitochimie, Fitoterapie, vol. 2, Editura Medicala, 2001, p. 122).

Brevetul de inventie RO 91250 se refera la un procedeu de preparare a unui produs cu actiune antihemoroidala din partile aeriene uscate si proaspete ale plantei *Lychnis coronaria* ce cuprinde incalzirea la fierbere a amestecului planta-apa, filtrarea si prelucrarea extractului rezultat pana la obtinerea unui produs fluid, brun, cu miros caracteristic ce contine 22,5-25% g/v substanta uscata; 0,12-0,15% g/v flavone; 3,5-4% g/v saponine si 4,5-5% g/v zaharuri libere.

Brevetul de inventie RO 122125 se refera la un produs fitoterapeutic pentru tratamentul afectiunilor cutaneo-mucoase si procedeu de preparare a acestuia. Produsul de uz extern este constituit din 50 parti produs bioactiv realizat prin prelucrarea solutiilor extractive din *Melissa officinalis*, *Origanum vulgare* si *Lychnis coronaria*, 1 parte ulei volatil din specia *Thymus vulgaris*, 4 parti emulgatori si 45 parti apa deionizata, continand 0.05-0.1% flavone exprimate in rutozid si 0.55-0.95% ortodihidroxifenoli exprimati in acid cafeic.

Problema pe care o rezolva inventia este de a realiza un produs fitoterapeutic de uz oral, practic netoxic cu o activitate antiinflamatoare deosebita, fara reactii adverse sau efecte secundare care sa fie o alternativa la tratamentul cu produse continand fie corticoizi sau alte antiinflamatoare de sinteza.

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII ROMÂNIA
I.C.C.F. BUCUREȘTI J40/963/1997

Produsul fitoterapeutic conform inventiei este constituit prin asocierea a 5 parti fractie selectiva realizata prin prelucrarea partilor aeriene ale speciei *Rosmarinus officinalis* si a 2 parti fractie selectiva realizata prin prelucrarea mugurilor speciei *Populus nigra* si se prezinta sub forma de pulbere fina de culoare bruna cu miros aromat si gust amarui si contine 5,53-6,75% m/m flavone exprimate in rutozid si 10,9-13,33% polifenoli totali exprimati in acid galic care se conditioneaza sub forma de capsule continand 400mg substanta activa.

Procedeul de obtinere a produsului fitoterapeutic sub forma de capsule conform inventiei consta in conditionarea sub forma de capsule continand 400mg substanta activa a pulberei obtinuta prin omogenizarea timp de 30 minute si agitare continua a 5 parti in greutate fractie selectiva rezultata prin extractia principiilor active din Rosmarini herba cu acetona raport material vegetal/ solvent 1/7 m/v, la temperatura camerei timp de 180 minute, concentrarea la presiune redusa si temperatura de max. 40°C a solutiei extractive, indepartarea substantelor insolubile prin filtrare, eliminarea solventului din filtrat si reluarea reziduului in alcool metilic urmata de extractia principiilor active din materialul vegetal umed cu solvent hidroalcoolic continand 20% alcool etilic, raport material vegetal/ solvent 1/10, la reflux, cu agitare continua timp de 120 minute, concentrarea la presiune redusa si temperatura de max. 50°C a solutiei extractive hidroalcoolice (raport 1/0,75 m/v material vegetal/ solutie concentrata), reunirea extractului concentrat apos cu solutia metanolica rezultata din extractia cu acetona, filtrarea precipitatului si uscarea la 40°C realizandu-se fractia selectiva sub forma de pulbere brun-verzuie, nehigroscopica cu 2 parti in greutate fractie selectiva rezultata prin extractia succesiva a principiilor active din Populi gemmae cu solvent hidroalcoolic continand 50% respectiv 20% alcool etilic, raport material vegetal/ solvent 1/10, respectiv 1/8 m/v, la reflux timp de 120, respectiv 60 minute, concentrarea la presiune redusa si temperatura de max. 50°C a solutiei extractive reunite pana la eliminarea alcoolului etilic, centrifugarea extractului apos, adaugarea de alcool metilic si filtrare pentru indepartarea substantelor insolubile, concentrarea la presiune redusa a filtratului si extractia lichid-lichid repetata de 6 ori cu alcool n-butilic, reunirea si concentrarea la presiune redusa si temperatura de max. 60°C a solutiilor n-butanolice realizandu-se fractia selectiva sub forma de reziduu spiss de culoare bruna, puternic aromata care se reia in alcool etilic 50% (raport reziduu/ solvent = 1/10 m/v) urmata de eliminarea solventului la presiune redusa si temperatura de max. 50°C din solutia hidroalcoolica continand cele doua fractii selective.

Inventia prezinta urmatoarele avantaje:

-se diversifica gama de produse medicamentoase cu actiune antiinflamatoare cu un produs de origine vegetala care constituie o alternativa la produsele antiinflamatoare existente - corticosteroizi sau alte produse antiinflamatoare de sinteza cu toxicitate crescuta si reactii secundare multiple care afecteaza diferite organe si in mod special mucoasa gastrica;

-produsul este practic netoxic si fara reactii secundare;

-se utilizeaza o materie prima vegetala accesibila de provenienta autohtona;

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII ROMÂNIA
I.C.C.F. BUCUREȘTI J40/963/1997

-tehnologia poate fi utilizata pe o instalatie industriala de prelucrare a plantelor fara a necesita o investitie deosebita;

-solventii organici se recupereaza si nu rezulta deseuri toxice sau ape reziduale toxice.

Exemplu de realizare a inventiei

Materialul vegetal consta din partile aeriene ale speciei *Rosmarinus officinalis* (Rosmarini herba) uscate si macinate sita III continand 0,02% flavone totale exprimate in rutozid si 1,53% polifenoli totali exprimati iin acid galic si mugurii speciei *Populus nigra* (Populi gemmae) uscate si macinate sita V continand 0,15% flavone totale exprimate in rutozid si 3,07% polifenoli totali exprimati in acid galic.

Fazele tehnologice pentru obtinerea produsului fitoterapeutic sunt urmatoarele:

1. Obtinerea fractiei selective din Rosmarini herba:

Intr-un vas de inox de capacitate 400L prevazut cu gura de alimentare, stut de evacuare, manta de incalzire, refrigerent de sticla si sistem de agitare se introduc 31,5kg material vegetal Rosmarini herba si 220,5L acetona si se agita la temperatura camerei timp de 3 ore. Dupa scurgere si filtrare prin stut de evacuare se colecteaza 146L solutie extractiva acetonica I de culoare verde-inchis opalescent din care dupa concentrare la presiune redusa (150mm Hg) si temperatura de max. 40°C se obtin 31,5L extract acetonic care se lasa in repaos timp de 24 ore la temperatura de 4-6°C. Se indeparteaza substantele insolubile prin filtrare la presiune redusa la temperatura camerei pe filtru Nuce iar filtratul se concentreaza la presiune redusa (150mm Hg) si temperatura de max. 40°C pana la reziduu care se reia in 23,6L alcool metilic. Peste materialul vegetal ramas in vasul de extractie se aduc 300L alcool etilic 20%, se incalzeste amestecul si se mentine la temperatura de reflux al solventului timp de 2 ore cu agitare continua. Dupa racire si filtrare se colecteaza 240L solutie extractiva hidroalcoolica II opalescenta, de culoare bruna care se concentreaza la presiune redusa (150mm Hg) si temperatura de max. 50°C la un volum de 23,6L si se reuneste cu solutia metanolica obtinuta din prelucrarea solutiei extractive acetonice I rezultand un precipitat care se filtreaza la presiune redusa pe filtru Nuce si se usuca la etuva la 40°C obtinandu-se 1,5 fractie selectiva din Rosmarini herba sub forma de pulbere brun-verzuie.

1. Obtinerea fractiei selective din Populi gemmae:

Intr-un vas de inox de capacitate 250L prevazut cu gura de alimentare, stut de evacuare, manta de incalzire, refrigerent de sticla si sistem de agitare se introduc 8kg material vegetal Populi gemmae si 80L alcool etilic 50%. Se incalzeste amestecul si se mentine la temeperatura de reflux al solventului timp de 2 ore sub agitare continua iar dupa racire solutia extractiva se filtreaza prin stutul de evacuare. Se obtin 64L solutie extractiva I. Peste materialul vegetal umed ramas in vasul de extractie se aduc 64L alcool etilic

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII
I.C.C.F. BUCUREȘTI J40/963/1997
ROMÂNIA

20%, se incalzeste amestecul si se mentine la temperatura de reflux al solventului timp de o ora cu agitare continua si dupa racire solutia extractiva se filtreaza prin stutul de evacuare. Se obtin 54L solutie extractiva II. Solutiile extractive I si II se reunesc si se concentreaza la presiune redusa (150mm Hg) si temperatura de max. 50°C pana la eliminarea alcoolului dupa care se lasa in repaos la temperatura de 4-6°C timp de 24 ore dupa care substantele insolubile se indeparteaza prin filtrare la presiune redusa pe filtru Nuce. Extractul apos se concentreaza la presiune scazuta (150mm Hg) si temperatura de max. 50°C la un volum de 3L care se aduc in vasul de precipitare (capacitate 20L) unde se adauga 12L alcool metilic sub agitare continua timp de 10 minute. Substantele insolubile se indeparteaza prin filtrare la presiune redusa pe filtru Nuce iar filtratul se concentreaza la presiune redusa (150mm Hg) si temperatura de max. 40°C pana la un volum de 25L. Intr-o instalatie de extractie lichid-lichid de capacitate 20L, principiile active din 2,5L se supun extractiei succesiv, de 6 ori cu cate 12L alcool n-butilic, din extractele butanolice reunite (cca 71L) se elimina solventul la presiune redusa (72-72mm Hg) si temperatura de 60°C obtinandu-se 0,600g fractie selectiva din Populi gemmae sub forma de reziduu spiss de culoare bruna puternic aromata.

3. Obtinerea produsului fitoterapeutic

Intr-un vas de sticla (capacitate 5L) prevazut cu agitator mecanic se omogenizeaza 1,5kg fractie selectiva din Rosmarini herba cu 0,6kg fractie selectiva din Populi gemmae dizolvat in 6L alcool timp de 30 minute cu agitare continua. Din solutia rezultata se elimina solventul la presiune redusa (72-74mm Hg) si temperatura de max. 50°C rezultand 1kg produs fitoterapeutic sub forma de pulbere de culoare bruna cu gust amar si miros aromat caracteristic continand 6,14% flavone exprimate in rutozid si 12,12% polifenoli totali exprimati in acid galic.

Testari farmaco-toxicologice

Produsul fitoterapeutic testat sub aspectul toxicitatii dupa doza unica, administrat pe cale orala la soareci Swiss, in doza unica de 7.000 mg/kgc (doza maxim administrabila) nu a indus fenomene toxice si nici letalitate pe perioada de observatie de 14 zile, doza letala minima fiind astfel nedeterminabila, ceea ce atesta ca produsul este practic netoxic.

Produsul fitoterapeutic prezinta efect antiinflamator sistemic, cu un indice antiinflamator de peste 35%, la administrarea pe cale orala la sobolani, evidențiat prin metoda inhibiției edemului produs la nivelul labei posterioare de şobolan după injectarea unui agent flogistic. Efectul a fost evaluat cu ajutorul unui pletismometru 7140 computerizat Ugo Basile- Italia.

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII ROMÂNIA
I.C.C.F. BUCUREȘTI J40/963/1997

a-2009-00891--
03 -11- 2009

PRODUS FITOTERAPEUTIC CU ACTIUNE ANTIINFLAMATOARE SI PROCEDEU DE OBTINERE

Autori: Grigore Alice, Colceru-Mihul Svetlana, Ichim Maria, Spiridon Iuliana, Panteli Minerva, Ichim Liviu, Iuksel Rasit, Bubueanu Corina, Draghici Elena

REVENDICARI

1. Produs fitoterapeutic cu actiune antiinflamatoare **caracterizat prin aceea ca** este constituit din 5 parti fractie selectiva obtinuta prin prelucrarea solutiilor extractive din partile aeriene ale speciei Rosmarinus officinalis si 2 parti fractie selectiva obtinuta prin prelucrarea solutiilor extractive din Populi gemmae, partile fiind exprimate in greutate sub forma de pulbere bruna cu gust amar si miros aromat caracteristic continand 5,53-6,75% flavone exprimate in rutozid si 10,91-13,33% polifenoli totali exprimati iin acid galic conditionat sub forma de capsule continand 400mg substanta activa.
2. Procedeu de obtinere a produsului fitoterapeutic definit in revendicarea 1 **caracterizat prin aceea ca** se omogenizeaza timp de 30 de minute si agitare continua a 5 parti in greutate fractie selectiva din Rosmarini herba sub forma de pulbere rezultata prin extractia principiilor active cu acetona raport 1/7 m/v material vegetal/solvent la temperatura camerei, cu agitare timp de 3 ore, concentrarea solutiei extractive acetonice la presiune redusa (150mm Hg) si temperatura de max. 40°C la un volum de 1/1 m/v material vegetal/ solutie concentrata, repaos de 24 ore la temperatura de 4-6°C, indepartarea substantelor insolubile prin filtrare, eliminarea solventului din filtrat la presiune redusa (150mm Hg) si temperatura de max. 40°C, reluarea reziduului cu alcool metilic iin raport de 1/0,75 m/v material vegetal/solvent si reunirea cu solutia metanolica obtinuta la prima extractie, filtrarea precipitatului si uscarea la 40°C cu 2 parti in greutate fractie selectiva din Populi gemmae rezultata prin extractia succesiva a principiilor active cu alcool etilic 50%, respectiv 20% (raport material vegetal/ solvent=1/10 m/v, respectiv 1/8 m/v) la temperatura de reflux cu agitare continua timp de 120 minute, respectiv 60 minute, reunirea si concentrarea solutiilor extractive hidroalcoolice la presiune redusa (150mm Hg) si temperatura de max. 50°C pana la eliminarea alcoolului, repaos timp de 24 ore la temperatura de 4-6°C, indepartarea substantelor insolubile prin filtrare, concentrarea menajata a filtratului pana la un volum de 1/0,5 m/v material vegetal/ extract apos, extractia lichid-lichid a principiilor active succesiv de 6 ori cu alcool n-butilic, raport 1/3 v/v extract apos/ alcool n-butilic, reunirea extractelor butanolice, eliminarea solventului la presiune redusa si temperatura de max. 60°C si reluarea reziduului in alcool etilic 50% (raport reziduu/solvent=1/10 m/v) urmata de eliminarea solventului la presiune redusa si temperatura de max. 50°C din solutia hidroalcoolica continand cele doua fractii selective.

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII * ROMÂNIA * Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Chimico-Farmaceutică I.C.C.F. BUCUREȘTI J40/983/1997