



(12)

BREVET DE INVENȚIE

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

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29.06.2012** BOPI nr. **6/2012**

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

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF,
CALEA VITAN NR.112, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **GRIGORE ALICE ELENA, BD.UVERTURII
NR.43, BL.1, AP.131, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **COLCERU-MIHUL
SVETLANA-GABRIELA,
STR.RÂMNICU SĂRAT NR.29, BL.11 A1,
AP.42, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ICHIM MARIA, STR.HUȘI NR.7, BL.PA,
AP. 26, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **SPIRIDON IULIANA, STR.LUCA ARBORE
NR.12A, BL.404, SC.A, AP.24, IAȘI, IS, RO;**

• **PANTELI MINERVA,
STR.SPĂȚAR NICOLAE MILESCU
NR.46-48, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ICHIM LIVIU, STR.HUȘI NR.7, BL.PA,
AP.26, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **RASIT IUKSEL, BD.DINICU GOLESCU
NR.37, BL.4, SC.B, ET.1, AP.40, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **BUBUEANU ELENA-CORINA,
STR.CERNIȘOARA NR.43, BL.O 12, SC.A,
AP.19, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **DRĂGHICI ELENA,
STR.ALEEA FIZICIENILOR NR.8, BL.3 D,
SC.2, AP.73, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**RO 111244 B1; RO 109503 B1;
FLORENTIN CRĂCIUN, OVIDIU BOJOR,
MIRCEA ALEXAN, "FARMACIA NATURII",
VOL.1, PP.85-87, ED.CERES, BUCUREȘTI,
1976; PROF.DR.ION GHERMAN,
"MEDICINĂ ALTERNATIVĂ
TRADIȚIONALĂ", P.169, ED.VESTALA,
BUCUREȘTI, 2001**

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI PRODUS
FITOTERAPEUTIC CU ACȚIUNE ANTIINFLAMATOARE**



RO 126280 B1

1 Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui produs fitoterapeutic cu acțiune
antiinflamatoare, utilizat în industria farmaceutică.

3 Este cunoscut faptul că mugurii speciei *Populus nigra* L. (*Populi gemmae*) conțin
5 derivați ai saligenolului (salicozida, populozida, salicil populozida), ulei volatil bogat în
sesquiterpene, flavone (crizol, tectocrizol, 3-oximetil-kaempferol, galangol), 0,5% tanin,
7 rezine, saponozide, ceruri, care au acțiune analgezică, antipiretică, antiinflamatoare,
diuretică, astringent-antiseptică și cicatrizantă (V. Istudor - *Farmacognozie, Fitochimie,*
Fitoterapie, vol. 1, p. 109, Editura Medicală, 1998).

9 De asemenea, este cunoscut faptul că părțile aeriene ale speciei *Rosmarinus*
officinalis L. (*Rosmarini herba*) conțin 1...2,5% ulei volatil, format din monoterpene,
11 sesquiterpene, alcooli, esteri, oxizi, aldehide, cetone. Frunzele conțin acizi polifenolcarboxilici
(acid rosmarinic, cafeic, gentisic, vanilic, siringic, galic), agliconi flavonici (luteol ca atare sau
13 metoxilat, apigenol, diosmetina), flavonozide (diosmina, 7-glucozida luteolului sau a
metoxiluteolului, apigenolului), triterpene (și -amirenol, betulol), acizi triterpenici (ursolic,
15 oleanolic și derivați ai acestora), tanin, principii amare diterpenice, vitamina C. Principiile
active au o acțiune stimulantă asupra circulației cerebrale și microcirculației, hipocolesterol-
17 emiantă, coleretică, colagogă, antispastică, cicatrizantă și epitelizantă, adaptogenă (V.
Istudor - Farmacognozie, Fitochimie, Fitoterapie, vol. 2, p. 122, Editura Medicală, 2001).

19 Brevetul de invenție RO 91250 se referă la un procedeu de preparare a unui produs
cu acțiune antihemoroidală, din părțile aeriene uscate și proaspete ale plantei *Lychnis*
21 *coronaria*, ce cuprinde încălzirea la fierbere a amestecului plantă-apă, filtrarea și prelucrarea
extractului rezultat, până la obținerea unui produs fluid, brun, cu miros caracteristic, ce
23 conține 22,5...25% g/v substanță uscată; 0,12...0,15% g/v flavone; 3,5...4% g/v saponine și
4,5...5% g/v zaharuri libere.

25 Brevetul de invenție RO 122125 se referă la un produs fitoterapeutic pentru
tratamentul afecțiunilor cutaneo-mucoase și la procedeu de preparare a acestuia. Produsul
27 de uz extern este constituit din 50 părți produs bioactiv, realizat prin prelucrarea soluțiilor
extractive din *Melissa officinalis*, *Origanum vulgare* și *Lychnis coronaria*, 1 parte ulei volatil
29 din specia *Thymus vulgaris*, 4 părți emulgatori și 45 părți apă deionizată, conținând
0,05...0,1% flavone exprimate în rutozid și 0,55...0,95% ortodihidroxifenoli exprimați în acid
31 cafeic.

RO 111244 B1 se referă la unguent constituit din extract fluid *Glechoma hederaceae*,
33 extract fluid *Chamomillae*, extract uleios de *herba Hypericum*, pulbere *Gemmae populi*, extract
fluid *folium Juglandis*, extract *herba Chelidonii*, extract *herba Echinaceae purpureae*, extract
35 *rhizoma Aristolochia*, extract fluid *flores Calendulae*, pulbere *cortex Viburni prunifolii*, extract
fluid *folium Hamamelis*, pulbere *rhizoma Podophyllum peltatum*, ceară de albine, ulei
37 *Hippophae rhamnoides*, untură de pește, pulbere *folium Pulmonariae*, *aetheroleum*
Lavandulae și *aetheroleum Rosmarini*. Procedeu de obținere a unguentului constă în aceea
39 că se realizează, pe baia de apă, timp de 3 h și sub agitare, un amestec din ceară de albine,
untură de pește, jumătate din cantitatea de extract uleios de *Hypericum*, pulbere *Gemmae*
41 *populi*, pulbere *folium Juglandis*, extract *Echinaceae purpurea*, pulbere cortex *Viburni*
prunifolii și pulbere *folium Pulmonaria*.

43 RO 109503 B1 se referă la o cremă antisolară, pe bază de substanță fotoprotectoare
filtru în cantitate de 2...10 g, în asociere cu 2...10 g germeni de *Triticum vulgare*, 3...10 g
45 extract de propolis cu minimum 5% flavonoide exprimate în crisină sau 3...10 g extract de
muguri de plop, 2...8 g soluție uleioasă vitamina A + D2, cu 30000 U.I. vitamina A și
47 15000 U.I. vitamina D2/ml, 0,05...2 g o substanță antibacteriană, aleasă dintre: verde
malachit sau verde briliant sol 1/10000, paracarmin sau acid carmic soluție 1/10000, 0...5 g

RO 126280 B1

extract vegetal, 5...20 g ceară, 0...1 colesterol, 5...20 g soluție 2% bicarbonat, 5...15 g apă distilată și ulei de parafină sau măsline până la 100 g. Conform invenției, crema poate conține, ca filtru fotoprotector, o substanță aleasă dintre 2,5-bis-m-metoxifenil 1, 3, 4-oxadiazol, salicilat de sodiu, salicilat de amidon, salicilat de benzil, salicilat de fenil, salicilat de metil, etil-umbeliferona, metil-umbeliferona, fenil-3-cumarina, esculina, sulfat de chinină, bisulfat de chinină, clorhidrat de chinină, bromhidrat de chinină, uree, tiouree, antranilat de benzil, Balsam de Peru, antipirină, clorochim, hidroxid de aluminiu, clorofilă, salol, alantoină, acid tanic, cinamiliden, acetofenonă, dibenzolacetona, oxalat de butil benzil acetona, acetanilidă, benzoat de metil, acid p-aminobenzoic, extract de castan, iar ca extract vegetal, unul dintre: extract *Robiatiectorium*, extract *Arnica montanae*, extract *Calendulae officinalae*, extract *Chelidonium majus*, *Phytolaca americana*, extract *Hyppophae rhamnoides*.

Florentin Crăciun, Ovidiu Bujor, Mircea Alexan, *Farmacologia naturii*, Editura Ceres, București 1976, vol. 1, pag. 85-87 și prof. Dr. Ion Gherman, *Medicină alternativă tradițională*, p. 169, Editura Vestala, București, 2001, prezintă acțiunea farmacodinamică și utilizarea terapeutică a mugurilor de plop, fiind prezentată, printre altele, și acțiunea antiinflamatoare a acestora, respectiv, este prezentată acțiunea antiinflamatoare și antiseptică, locală, a rozmarinului.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unui procedeu de obținere a unui produs fitoterapeutic cu acțiune antiinflamatoare.

Produsul fitoterapeutic, conform invenției, este constituit prin asocierea a 5 părți fracție selectivă, obținută din prelucrarea soluțiilor extractive din părțile aeriene ale speciei *Rosmarinus officinalis* și 2 părți fracție selectivă, obținută din prelucrarea soluțiilor extractive din *Populi nigra*, părțile fiind exprimate în greutate, se omogenizează timp de 30 min, sub agitare, obținându-se o pulbere de culoare brună, cu gust amar și miros aromat caracteristic, conținând 5,53...6,75% flavone exprimate în rutozid și 10,91...13,33% polifenoli totali exprimați în acid galic.

Prin aplicarea invenției, se obțin următoarele avantaje:

- se diversifică gama de produse medicamentoase cu acțiune antiinflamatoare, cu un produs de origine vegetală, care constituie o alternativă la produsele antiinflamatoare existente - corticosteroizi sau alte produse antiinflamatoare de sinteză, cu toxicitate crescută și reacții secundare multiple, care afectează diferite organe și în mod special mucoasa gastrică;

- produsul este practic netoxic și fără reacții secundare;

- se utilizează o materie primă vegetală accesibilă, de proveniență autohtonă;

- tehnologia poate fi utilizată pe o instalație industrială de prelucrare a plantelor, fără a necesita o investiție deosebită;

- solvenții organici se recuperează și nu rezultă deșeuri toxice sau ape reziduale toxice.

Procedeu de obținere a produsului fitoterapeutic sub formă de capsule, conform invenției, constă în condiționarea sub formă de capsule, conținând 400 mg substanță activă, a pulberii obținute prin omogenizarea timp de 30 min și agitare continuă a 5 părți în greutate fracție selectivă, rezultată prin extracția principiilor active din *Rosmarini herba* cu acetonă raport material vegetal/solvent 1/7 m/v, la temperatura camerei, timp de 180 min, concentrarea la presiune redusă și temperatura de maximum 40°C a soluției extractive, îndepărtarea substanțelor insolubile prin filtrare, eliminarea solventului din filtrat și reluarea rezidului în alcool metilic, urmată de extracția principiilor active din materialul vegetal umed cu solvent hidroalcoolic conținând 20% alcool etilic, raport material vegetal/solvent 1/10, la reflux, cu agitare continuă timp de 120 min, concentrarea la presiune redusă și temperatura

RO 126280 B1

1 de maximum 50°C a soluției extractive hidroalcoolice (raport 1/0,75 m/v material
vegetal/soluție concentrată), reunirea extractului concentrat apos cu soluția metanolică
3 rezultată din extracția cu acetonă, filtrarea precipitatului și uscarea la 40°C, realizându-se
fracția selectivă sub formă de pulbere brun-verzuie, nehigroscopică, cu 2 părți în greutate
5 fracție selectivă, rezultată prin extracția succesivă a principiilor active din *Populi gemmae* cu
solvent hidroalcoolic, conținând 50%, respectiv, 20% alcool etilic, raport material
7 vegetal/solvent 1/10, respectiv 1/8 m/v, la reflux, timp de 120, respectiv 60 min, concentrarea
la presiune redusă și temperatura de maximum 50°C a soluției extractive reunite, până la
9 eliminarea alcoolului etilic, centrifugarea extractului apos, adăugarea de alcool metilic și
filtrare pentru îndepărtarea substanțelor insolubile, concentrarea la presiune redusă a
11 filtratului și extracția lichid-lichid repetată de 6 ori cu alcool n-butilic, reunirea și concentrarea
la presiune redusă și temperatura de maximum 60°C a soluțiilor n-butanolice, realizându-se
13 fracția selectivă sub formă de reziduu spiss de culoare brună, puternic aromată, care se reia
în alcool etilic 50% (raport reziduu/solvent = 1/10 m/v), urmată de eliminarea solventului la
15 presiune redusă și temperatura de maximum 50°C, din soluția hidroalcoolică conținând cele
două fracții selective.

17 Se prezintă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

Exemplu. Materialul vegetal constă din părțile aeriene ale speciei *Rosmarinus*
19 *officinalis* (*Rosmarini herba*), uscate și măcinate sita III, conținând 0,02% flavone totale
exprimate în rutozid și 1,53% polifenoli totali exprimați în acid galic și mugurii speciei *Populus*
21 *nigra* (*Populi gemmae*), uscate și măcinate sita V, conținând 0,15% flavone totale exprimate
în rutozid și 3,07% polifenoli totali exprimați în acid galic.

23 Fazele tehnologice pentru obținerea produsului fitoterapeutic sunt următoarele:

1. Obținerea fracției selective din *Rosmarini herba*

25 Într-un vas de inox de capacitate 400 L, prevăzut cu gură de alimentare, ștuț de
evacuare, manta de încălzire, refrigerent de sticlă și sistem de agitare, se introduc 31,5 kg
27 material vegetal *Rosmarini herba* și 220,5 L acetonă, și se agită la temperatura camerei timp
de 3 h. După scurgere și filtrare prin ștuț de evacuare, se colectează 146 L soluție extractivă
29 acetonică I de culoare verde-închis opalescent, din care, după concentrare la presiune
redușă (150 mm Hg) și temperatura de maximum 40°C, se obțin 31,5 L extract acetonic, care
31 se lasă în repaus timp de 24 h la temperatura de 4...6°C. Se îndepărtează substanțele
insolubile prin filtrare la presiune redusă la temperatura camerei pe filtru Nuce, iar filtratul se
33 concentrează la presiune redusă (150 mm Hg) și temperatura de maximum 40°C până la
reziduu care se reia în 23,6 L alcool metilic. Peste materialul vegetal rămas în vasul de
35 extracție, se aduc 300 L alcool etilic 20%, se încălzește amestecul și se menține la
temperatura de reflux a solventului timp de 2 h, cu agitare continuă. După răcire și filtrare,
37 se colectează 240 L soluție extractivă hidroalcoolică II, opalescentă, de culoare brună, care
se concentrează la presiune redusă (150 mm Hg) și temperatura de maximum 50°C, la un
39 volum de 23,6 L și se reunește cu soluția metanolică obținută din prelucrarea soluției
extractive acetonică I, rezultând un precipitat care se filtrează la presiune redusă pe filtru
41 Nuce și se usucă la etuva la 40°C, obținându-se 1,5 fracție selectivă din *Rosmarini herba*,
sub formă de pulbere brun-verzuie.

2. Obținerea fracției selective din *Populi gemmae*

43 Într-un vas de inox de capacitate 250 L, prevăzut cu gură de alimentare, ștuț de
evacuare, manta de încălzire, refrigerent de sticlă și sistem de agitare, se introduc 8 kg
45 material vegetal *Populi gemmae* și 80 L alcool etilic 50%. Se încălzește amestecul și se
menține la temperatura de reflux a solventului timp de 2 h, sub agitare continuă, iar după
47 răcire, soluția extractivă se filtrează prin ștuțul de evacuare. Se obțin 64 L soluție extractivă I.

RO 126280 B1

Peste materialul vegetal umed, rămas în vasul de extracție, se aduc 64 L alcool etilic 20%, se încălzește amestecul și se menține la temperatura de reflux a solventului timp de 1 h, cu agitare continuă și după răcire, soluția extractivă se filtrează prin ștuțul de evacuare. Se obțin 54 L soluție extractivă II. Soluțiile extractive I și II se reunesc și se concentrează la presiune redusă (150 mm Hg) și temperatura de maximum 50°C, până la eliminarea alcoolului, după care se lasă în repaus la temperatura de 4...6°C, timp de 24 h, după care substanțele insolubile se îndepărtează prin filtrare la presiune redusă pe filtru Nuce. Extractul apos se concentrează la presiune scăzută (150 mm Hg) și temperatura de maximum 50°C la un volum de 3 L, care se aduc în vasul de precipitare (capacitate 20 L) unde se adaugă 12 L alcool metilic sub agitare continuă, timp de 10 min. Substanțele insolubile se îndepărtează prin filtrare la presiune redusă pe filtru Nuce, iar filtratul se concentrează la presiune redusă (150 mm Hg) și temperatura de maximum 40°C, până la un volum de 25 L. Într-o instalație de extracție lichid-lichid de capacitate 20 L, principiile active din 2,5 L se supun extracției succesiv, de 6 ori, cu câte 12 L alcool n-butilic, din extractele butanolice reunite (circa 71 L) se elimină solventul, la presiune redusă (72...72 mm Hg) și temperatura de 60°C, obținându-se 0,600 g fracție selectivă din *Populi gemmae*, sub formă de reziduu spiss de culoare brună, puternic aromată.

3. Obținerea produsului fitoterapeutic

Într-un vas de sticlă (capacitate 5 L), prevăzut cu agitator mecanic, se omogenizează 1,5 kg fracție selectivă din *Rosmarini herba* cu 0,6 kg fracție selectivă din *Populi gemmae*, dizolvate în 6 L alcool, timp de 30 min, cu agitare continuă. Din soluția rezultată, se elimină solventul, la presiune redusă (72...74 mm Hg) și temperatura de maximum 50°C, rezultând 1 kg produs fitoterapeutic sub formă de pulbere de culoare brună, cu gust amar și miros aromat caracteristic, conținând 6,14% flavone exprimate în rutozid și 12,12% polifenoli totali exprimați în acid galic.

Testări farmaco-toxicologice

Produsul fitoterapeutic testat sub aspectul toxicității după doza unică, administrat pe cale orală la șoareci Swiss, în doză unică de 7000 mg/kgc (doza maxim administrabilă), nu a indus fenomene toxice și nici letalitate pe perioada de observație de 14 zile, doza letală minimă fiind astfel nedeterminabilă, ceea ce atestă că produsul este practic netoxic.

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

3 1. Procedeu de obținere a unui produs fitoterapeutic cu acțiune antiinflamatoare,
5 **caracterizat prin aceea că** se amestecă 5 părți fracție selectivă, obținută din prelucrarea
7 soluțiilor extractive din părțile aeriene ale speciei *Rosmarinus officinalis* și 2 părți fracție
9 selectivă, obținută din prelucrarea soluțiilor extractive din *Populus nigra*, părțile fiind
exprimate în greutate, se omogenizează timp de 30 min, sub agitare, obținându-se o pulbere
de culoare brună, cu gust amar și miros aromat caracteristic, care conține 5,53...6,75%
flavone exprimate în rutozid și 10,91...13,33% polifenoli totali exprimați în acid galic.

11 2. Procedeu de obținere a unui produs fitoterapeutic, în conformitate cu
13 revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** fracția selectivă din specia *Rosmarini herba* se
15 obține prin extracția principiilor active din *Rosmarini herba* cu acetonă, într-un raport de 1/7
17 m/v la temperatura camerei, se agită timp de 3 h, soluția de extracție acetonică se
19 concentrează la un volum de 1/1 m/v material vegetal/soluție concentrată, la presiune de 150
21 mm Hg și la o temperatură maximă de 40°C, se lasă în repaus timp de 24 h, la temperatura
de 4...6°C, se îndepărtează substanțele insolubile prin filtrare, se elimină solventul, se reia
în alcool metilic, obținându-se o soluție metanolică de extracție cu acetonă, din materialul
vegetal umed se extrag principiile active, cu un solvent hidroalcoolic care conține alcool etilic
20%, în raport de 1/10 material vegetal/solvent, la reflux, se agită continuu timp de 120 min,
se concentrează la presiune redusă și la temperatură maximă de 50°C și se reunește cu
soluția metanolică de extracție cu acetonă obținută la prima extracție, se filtrează și se usucă
la 40°C.

23 3. Procedeu de obținere a unui produs fitoterapeutic, în conformitate cu
25 revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** fracția selectivă din specia *Populus nigra* se
27 obține prin extracția succesivă a principiilor active cu alcool etilic 50%, respectiv, 20%, la
temperatura de reflux, cu agitare continuă, timp de 120 min, respectiv, 60 min, soluțiile
29 extractive hidroalcoolice se reunesc și se concentrează la presiune redusă și temperatură
maximă de 50°C, până la eliminarea alcoolului, se lasă în repaus timp de 24 h, la
temperatură de 4...6°C, se îndepărtează substanțele insolubile prin filtrare, se concentrează
31 filtratul sub supraveghere atentă, până la un volum de 1/0,5 m/v material vegetal/extract
apos, se extrage prin extracție succesivă lichid-lichid, de 6 ori cu alcool n-butilic, raport
33 1/3 v/v extract apos/alcool n-butilic, se reunesc extractele butanolice, se elimină solventul
la presiune redusă și la temperatura maximă de 60°C și se reia în alcool etilic 50%, se
elimină solventul la presiune redusă și la temperatura maximă de 50°C.

