



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2009 00133

(22) Data de depozit: 11.02.2009

(41) Data publicării cererii:
30.11.2011 BOPI nr. 11/2011

(71) Solicitant:
• HOFIGAL EXPORT - IMPORT S.A.,
INTRAREA SERELOR NR. 2, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• RIZEA GABRIELA DENISA,
CALEA 13 SEPTEMBRIE NR.235, BL.V3,
SC.A, ET.2, AP.9, SECTOR 5, BUCUREȘTI,
B, RO;

• MIHELE ELISABETA DENISA,
ALEEA COMPOZITORILOR NR. 16,
BL. Z45, AP. 41, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;
• MANEA ȘTEFAN, CALEA MOȘILOR
NR.209, ET.2, AP.6, SECTOR 2,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) **PREPARAT FITOTERAPEUTIC CU PROPRIETĂȚI
ANTIHELMINTICE ȘI PROCEDEU DE OBȚINERÉ AL
ACESTUIA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un preparat fitoterapeutic cu proprietăți antihelmintice, și la un procedeu pentru obținerea acestuia. Produsul conform invenției este constituit din 4,5...5 părți extract total de *Allium porrum*, 40...45 părți carbonat de calciu, 30...35 părți carbonat de magneziu, 11,5...13 părți carbonat de potasiu, 0,002...0,005 părți *Thymi aetheroleum*, părțile fiind exprimate în greutate la 100 părți produs. Procedeu conform invenției constă

din amestecarea principiilor active cu excipienți de granulare, timp de 15 min, după care granulele se usucă, se lubrificiază cu excipienți de lubrifiere și se comprimă, rezultând comprimate care se acoperă cu o soluție de acoperire și se stabilizează timp de 8...12 h în condiții controlate de umiditate și temperatură.

Revendicări: 3



PREPARAT FITOTERAPEUTIC CU PROPRIETĂȚI ANTIHELMINTICE ȘI PROCEDU DE OBȚINERE AL ACESTUIA

Prezenta invenție se referă la un preparat fitoterapeutic cu proprietăți antihelmintice, fără efecte secundare și cu rol de protejare a ficatului, precum și la procedeul de obținere al acestuia.

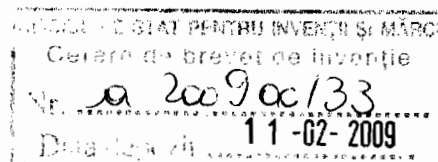
Este bine cunoscut că incidența bolilor parazitare este în creștere în toată lumea și foarte frecvent la copii.

Dintre helminții cu incidența cea mai mare la om amintim *Enterobius vermicularis* (oxiuri), *Ascaris lumbricoides*, *Trichiuris trichiura*, *Taenia*, *Necator americanus*.

Cel mai frecvent, helminții sunt tratați cu medicamente antihelmintice având ca principii active substanțe chimice de sinteză și care prezintă dezavantajul că produc reacții adverse și anume creșterea nivelului enzimelor hepatice (la 16% dintre pacienții înrolați în studiile clinice), tulburări digestive (dureri abdominale, grețuri, vărsături), precum și vertij, cefalee și reacții de hipersensibilitate (rash, prurit, urticarie).

Problema pe care o rezolvă invenția este realizarea unui preparat pe bază de produse naturale cu proprietăți antihelmintice, fără efecte secundare și cu rol de protejare a ficatului.

Preparatul fitoterapeutic care face obiectul prezentei invenții este o asociere între extractul total de praz, *Allium porrum*, familia *Liliaceae*, obținut prin presare la rece, carbonat de calciu, carbonat de magneziu, carbonat de potasiu și ulei volatil de cimbru, *Thymi aetheroleum*, în rapoarte de combinare de 4,500 ... 5,000: 40,000 ... 45,000:



30,000 ... 35,000: 11,500 ... 13,000: 0,002 ... 0,005 părți în greutate la 100 g produs, împreună cu excipienți uzual utilizați în industria farmaceutică.

Din punct de chimic, prazul conține proteine (2 – 3%), grăsimi (0,3 – 0,4%), hidrați de carbon (4%), sodiu (3 mg%), potasiu (130 mg%), calciu (50 mg%), fosfor (25 mg%), fer (0,6%), magneziu, mangan, sulf, siliciu, vitaminele A (20 μg%), B₁, B₂ (0,05 mg%), C (30 mg%), ulei volatil (în cantități mici), fitoncide.

Carbonații utilizați în formula preparatului realizat conform invenției asigură neutralizarea acizilor prin formare de săruri de calciu, magneziu și potasiu în raportul necesar organismului, asigurând și o protecție a mucoasei prin creșterea pH-ului la 3,5, ceea ce permite asimilarea vitaminelor liposolubile din hrană și creșterea sistemului de apărare a organismului.

Uleiul volatil de cimbru, *Thymi aetheroleum*, conține timol, carvacrol, hidrocarburi terpenice (p – cimen, α - pinen, β - pinen, camfen, γ - terpinen, mircen, limonen, caren, triciclen, fenchen, p – mentan, menten, sabinen, terpinolen, β - felandren, α - felandren, trans – sabinenhidrat, cariofilen, cadinen), compuși oxigenați (1,8 – cineol, 1 – borneol, linalool, geraniol, tetrahidrogeraniol, nerol, citronelol, terpinen – 1 – ol, α - 4 – terpineol, alcool fenchilic, pinocarveol, farnesol, nerolidol, alcool amilic, 2 – metil – 6 – metilen – 2,7 – octadienol, pinocarvonă, timolmetileter, carvacrometileter, acetat de bornil, acetat de linalil, acetat de geranil, fenchonă, tujonă, citronelal, propionat de linalil, acetat de terpinil, acetat de neril, valerianat de linalil), principii active care îi conferă efect sialagog, coleretic, stomahic, antihelmintic, antiseptic.

Preparatul fitoterapeutic realizat conform invenției reprezintă o asociere complexă de principii bioactive naturale și elemente minerale sub formă de săruri ușor

asimilabile în organism care acționează sinergic la anumite concentrații, având acțiune antihelmintică, dar în același timp și de protejare a celulei hepatice.

Problema tehnică propusă spre rezolvare de prezenta invenție constă în obținerea unui preparat de uz fitoterapeutic, condiționat fie sub formă de comprimate, fie sub formă de capsule, ușor de administrat atât la persoanele adulte cât și la copii.

Produsul fitoterapeutic obținut conform invenției, constă în aceea că, este constituit din 4,500 ... 5,000 părți extract de praz, *Allium porrum*, 40,000 ... 45,000 părți carbonat de calciu, 30,000 ... 35,000 părți carbonat de magneziu, 11,500 ... 13,000 părți carbonat de potasiu și 0,002 ... 0,005 părți ulei volatil de cimbru, *Thymi aetheroleum*, părțile fiind exprimate în greutate pe 100 g produs, împreună cu excipienți acceptabili pentru industria farmaceutică.

Produsul realizat conform invenției prezintă următoarele avantaje: asigură aportul de energie și minerale necesar organismului epuizat și sărăcit datorită paraziților, este ușor de administrat atât persoanelor adulte cât și copiilor, nu produce reacții adverse, nu prezintă contraindicații, nu interferă linia metabolică a altor medicamente.

Variatatea mare de substanțe bioactive din principiile active asociate în formula produsului, fac din acesta un important și eficient preparat de uz antihelmintic.

Produsul farmaceutic fitoterapeutic cu compoziția revendicată nu este cunoscut în literatura de specialitate. De altfel analizele efectuate arată păstrarea integrală a unor enzime: protează, lipază, SOD, etc.

Procedeul de obținere produsului, conform invenției, constă în aceea că, într-un granulator în sine cunoscut, prevăzut cu sistem de încălzire – răcire și de agitare, se introduc materiile prime - principiile active și excipienții de granulare - se malaxează și se granulează. Granulatele umede obținute se usucă la temperatura de 35 - 40°C, se uniformizează, se lubrifiază cu excipienții de lubrifiere, se aromatizează cu uleiul volatil de cimbru, se comprimă pe ponson corespunzător, pentru obținerea de comprimate sau

se încapsulează pentru obținerea de capsule după care se acoperă, cu soluția de acoperire.

Tehnologia de preparare a produsului fitoterapeutic realizat conform invenției permite păstrarea stabilității tuturor compușilor bioactivi din formulă, iar utilizarea excipienților de granulare și de acoperire larg utilizați în industria farmaceutică asigură biodisponibilitatea produsului.

Se dau mai jos două exemple pentru realizarea produsului:

Exemplul 1:

Formula pentru un comprimat acoperit:

- suc de praz 22,500 mg
- carbonat de calciu 200,000 mg
- carbonat de magneziu 150,000 mg
- carbonat de potasiu 60,000 mg
- ulei volatil de cimbru 0,015mg
- excipienti pentru comprimare si acoperire până la 475,000 mg.

Se introduc în granulator principiile active și excipienții de granulare, în ordinea descrescătoare a cantităților și se omogenizează 15 minute, se granulează și se usucă pe granulatorul în pat fluidizat.

După uscare, granula se lubrifiază cu excipienții de lubrifiere.

Masa de granulate lubrificate se comprimă pe mașina de comprimat, sub formă de comprimate cu greutatea de 475 mg.

Comprimatele se acoperă cu soluția de acoperire și se stabilizează timp de 8 – 12 ore în condiții controlate de umiditate și temperatură.

Se obține un produs sub formă de comprimate acoperite, cu o greutate de 475 mg \pm 5%.

Exemplul 2:

Formula pentru o capsulă acoperită:

- suc de praz 23,750 mg
- carbonat de calciu 213,750 mg
- carbonat de magneziu 166,250 mg
- carbonat de potasiu 61,750 mg
- excipienți pentru încapsulare și acoperire până la 500,000 mg.

Principiile active împreună cu excipienții de curgere se introduc în granulator și se omogenizează timp de 30 minute, după care se introduc în mașina de umplere capsule.

În continuare se procedează ca la exemplul 1.

Se obțin capsule acoperite de greutate 500 mg \pm 5%.

În susținerea activității antihelmintice a preparatului farmaceutic realizat conform invenției, s-a urmărit determinarea acțiunii antihelmintice a extractului total de praz, *Allium porrum*, obținut prin presare la rece (Soluția I) și a unei soluții extractive în compoziția căreia intră Soluția I la care s-au adăugat 10 ml apă distilată (Soluția II), față de o substanță de referință, respectiv carbamat de benzimidazol, substanță activă care intră în compoziția medicamentului Albendazol.

Acțiunea antihelmintică a extractelor luate în studiu s-a determinat asupra râmei de pământ *Lumbricus terrestris*, pe parcursul a 7, 24, 48 și 72 ore, urmărind mortalitatea acesteia.

S-a urmărit, de asemenea, pentru fiecare rămă în parte, timpul până la paralizie și până la moartea acesteia.

Pentru verificarea acțiunii antihelmintice s-au utilizat două metode.

Metoda I

S-a aplicat o tehnică de urmărire a letalității râmei *Lumbricus terrestris* pe o perioadă de 7, 24, 48 și 72 ore (2, 3, 4).

S-a lucrat pe câte zece râme pentru fiecare produs, raportându-se la apă distilată.

Într-o cutie Petri se introduc maximum cinci râme.

Cutiile 1 și 2 conțin apă distilată.

Cutiile 3 și 4 conțin Soluție I de concentrație 0,5% *Allium porrum*.

Cutiile 5 și 6 conțin Soluție II de concentrație 0,5% *Allium porrum*.

Cutiile 7 și 8 conțin Soluție I de concentrație 1% *Allium porrum*.

Cutiile 9 și 10 conțin Soluție II de concentrație 1% *Allium porrum*.

Cutiile 11 și 12 conțin Soluție I de concentrație 5% *Allium porrum*.

Cutiile 13 și 14 conțin Soluție II de concentrație 5% *Allium porrum*.

Cutiile 15 și 16 conțin Albendazol 20 mg/1 ml.

Se notează durata vieții râmelor.

După paralizia râmelor, se scoate fiecare râmă, se spală cu apă distilată de 6 ori și se măsoară timpul în care râma își revine la motilitatea inițială sau moare.

Determinările se fac comparativ cu apă distilată.

Ca substanță de referință s-a utilizat Albendazol 20 mg/ml (2, 3).

Rezultate

În urma determinărilor efectuate se constată că cele două soluții extractive luate în studiu, după 7 ore produc o mortalitate de 100% a viermelui *Lumbricus terrestris*, în toate cele trei concentrații utilizate.

Albendazolul a produs moartea viermelui după 24 de ore, în procent de 80%, iar după 48 de ore, în procent de 100% (Tabel nr. 1).

Utilizând soluția cu concentrația de 5% din extractul total de *Allium porrum*, la aproximativ 5 minute după introducerea rămelor apare paralizia și apoi moartea în interval de 7 ore.

Tabel nr. 1

Produs testat	Mortalitate, 7 ore	Mortalitate, 24 ore	Mortalitate, 48 ore	Mortalitate, 72 ore
0	1	2	3	4
Apă distilată	10%	10%	60%	70%
Soluția I 0,5%	100%	-	-	-
Soluția II 0,5%	100%	-	-	-
Soluția I 1%	100%	-	-	-
Soluția II 1%	100%	-	-	-
Soluția I 5%	100%	-	-	-
Soluția II 5%	100%	-	-	-
Albendazol	0%	80%	100%	-

Metoda II

Pornind de la observația că toate rămele au murit după 7 ore de la menținerea lor în soluțiile de analizat, s-a urmărit timpul exact de paralizie și de letalitate a acestora.

S-au utilizat aceleași extracte vegetale ca și în cazul primei metode.

Pentru fiecare compus studiat s-au luat câte 10 râme cu o lungime de 3 – 5 cm.

Cu ajutorul unui cronometru s-a măsurat timpul de paralizie al fiecărei râme în parte și timpul în care acestea mor.

Paralizia râmei s-a determinat când aceasta nu-și mai revine la motilitatea inițială după introducerea în apă.

Rezultatele au fost comparate cu soluția de Albendazol 0,4 g/10 ml, doză care se administrează copiilor.

Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut prin testul „T” student și ANOVA față de soluția de Albendazol.

Din tabelul nr. 2 se constată că atât timpul de paralizie cât și letalitatea, la soluțiile luate în lucru, sunt mai scăzute decât ale Albendazolului.

Tabel nr. 2

Produs testat		Timpul până la paralizie, minute		Timpul până la moarte, minute	
		X ± SD	Efect, %	X ± SD	Efect, %
0	1	2	3	4	5
Albendazol soluție 0,4 g/10 ml		5,54" ± 1,19	-	10,44" ± 6,11	-
Soluție I		3,12" ± 0,11	- 43,68	2,53" ± 1,11	- 75,82
	p/albendazol	0,00305		9,03776E ⁻⁴	
	t/albendazol	- 3,42118		-3,96706	

0	1	2	3	4	5
Soluție II			- 40,20	2,53" ± 1,62	- 75,76
	p/albendazol	0,0027		7,76493E ⁻⁴	
		- 3,4756		-4,03521	
F (ANOVA)	20,0228		18,71433		
P (ANOVA)	1,57531E ⁻⁹		4,02657E ⁻⁹		

$X \pm SD$ = media \pm deviația standard

Concluzii

Produsul realizat conform invenției prezintă acțiune antihelmintică testată pe râma de pământ, *Lumbricus terrestris*, față de substanța de referință albendazol.

Produsul testat nu induce reacții de hipersensibilitate și nu prezintă efecte secundare.

Analiza statistică arată că produsul fitoterapeutic realizat conform invenției prezintă acțiune vermicidă exprimată în procente de letalitate.

REVEDICĂRI

1. Preparat fitoterapeutic cu proprietăți antihelmintice, caracterizat prin aceea că, este constituit din 4,500 ... 5,000 părți extract total de praz, *Allium porrum*, 40,000 ... 45,000 părți carbonat de calciu, 30,000 ... 35,000 părți carbonat de magneziu, 11,500 ... 13,000 părți carbonat de potasiu și 0,002 ... 0,005 părți ulei volatil de cimbru *Thymi aetheroleum*, părțile fiind exprimate în greutate pe 100 părți produs, împreună cu excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic.

2. Produs fitoterapeutic cu proprietăți antihelmintice conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că, asigură aportul de energie și minerale necesar organismului epuizat și sărăcit datorită paraziților, protejează celula hepatică, nu produce reacții adverse, nu prezintă contraindicații.

3. Procedeu de preparare a produsului conform revendicărilor 1 și 2, caracterizat prin aceea că, permite păstrarea stabilității tuturor compușilor bioactivi din formulă asigurând biodisponibilitatea acestuia.