



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2009 00133**

(22) Data de depozit: **11/02/2009**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/03/2016** BOPI nr. **3/2016**

(41) Data publicării cererii:  
**30/11/2011** BOPI nr. **11/2011**

(73) Titular:  
• **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.V 3,*  
*SC.A, ET.2, AP.9, SECTOR 5, BUCUREȘTI,*  
*B, RO;*

• **MIHELE ELISABETA DENISA**,  
*ALEEA COMPOZITORILOR NR.16, BL.Z 45,*  
*AP.41, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;*  
• **MANEA ȘTEFAN**, *CALEA MOȘILOR*  
*NR.209, ET.2, AP.6, SECTOR 2,*  
*BUCUREȘTI, B, RO*

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**S. MOCANU, D. RĂDUCANU, "PLANTE**  
**MEDICINALE, LEGUME, FRUCTE ȘI**  
**CEREALE ÎN TERAPEUTICĂ",**  
**ED. MILITARĂ, BUCUREȘTI, 1989;**  
**US 2007/0065395 A1**

(54) **PREPARAT FITOTERAPEUTIC CU PROPRIETĂȚI  
ANTIHELMINTICE**



1 Inventția 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 a acestuia.

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

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

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

13 Astfel, din **S. Mocanu, D. Răducanu, Plante medicinale legume, fructe și cereale  
în terapeutică, ed. Militară, București, 1989**, se cunosc compoziția și constituția principali  
ai *Allium Porrum*, indicațiile terapeutice ale acestuia, fiind menționată și aceea de vermifug,  
15 în sensul că timolul din uleiul volatil poate fi folosit pentru eliminarea viermilor intestinali.

17 Din cererea de brevet **US 2007/0065395** se cunoaște o compoziție care conține o  
selecție de plante din speciile de *Allium*, fiind menționat și *Allium Porrum*, aceasta fiind  
folosită pentru îngrijirea pielii și a scalpului.

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

23 Preparatul fitoterapeutic ce 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,  
25 *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  
27 excipienți uzual utilizați în industria farmaceutică.

29 Din punct de vedere 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%), fier (0,6%), magneziu, mangan, sulf, siliciu, vitaminele A (20 μg%), B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>  
31 (0,05 mg%), C (30 mg%), ulei volatil (în cantități mici), fitoncide.

33 Carbonații utilizați în formula preparatului realizat conform invenției asigură neutrali-  
zarea 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 per-  
35 mite asimilarea vitaminelor liposolubile din hrană, și creșterea sistemului de apărare a  
organismului.

37 Uleiul volatil de cimbru, *Thymi aetheroleum*, conține timol, carvacrol, hidrocarburi  
terpenice (*p*-cimen,  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen, camfen,  $\gamma$ -terpinen, mircen, limonen, caren, triclen,  
39 fenchen, *p*-mentan, menten, sabinen, terpinolen,  $\beta$ -felandren,  $\alpha$ -felandren, trans-sabinen-  
hidrat, cariofilen, cadinen), compuși oxigenați (1,8-cineol, 1-borneol, linalool, geraniol,  
41 tetrahydrogeraniol, nerol, citronelol, terpinen-1-ol,  $\alpha$ -4-terpineol, alcool fenilic, pinocarveol,  
farnesol, nerolidol, alcool amilic, 2-metil-6-metilen-2,7-octadienol, pinocarvonă, timolmetil-  
43 eter, carvacrometileter, acetat de bornil, acetat de linalil, acetat de geranil, fenconă, tujonă,  
citronelal, propionat de linalil, acetat de terpinil, acetat de neril, valerianat de linalil), priincipii  
45 active care îi conferă efect sialagog, coleretic, stomahic, antihelmintic, antiseptic.

47 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  
49 în același timp și de protejare a celulei hepatice.

# RO 126834 B1

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.	1 3
Produsul fitoterapeutic obținut conform invenției constă în aceea că este constituit din 4,500...5,000 părți extract de praz, <i>Alliumporrum</i> , 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, <i>Thymi aetheroleum</i> , părțile fiind exprimate în greutate pe 100 g produs, împreună cu excipienți acceptabili pentru industria farmaceutică.	5 7
Produsul realizat conform invenției prezintă următoarele avantaje: asigură aportul de energie și minerale necesare organismului epuizat și sărăcit din cauza 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.	9 11
Variatatea mare de substanțe bioactive, din principiile active asociate în formula produsului, fac din acesta un important și eficient preparat de uz antihelmintic.	13
Produsul farmaceutic fitoterapeutic, având compoziția revendicată, nu este cunoscut în literatura de specialitate. De altfel, analizele efectuate arată păstrarea integrală a unor enzime: protează, lipază, SOD etc.	15 17
Procedeul de obținere a 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 lubrifică cu excipienții de lubrifiere, se aromatizează cu uleiul volatil de cimbru, se comprimă pe poanson corespunzător, pentru obținerea de comprimate, sau se încapsulează, pentru obținerea de capsule, după care se acoperă cu soluția de acoperire.	19 21 23
Procedeul 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.	25 27
Se dau mai jos două exemple pentru realizarea produsului.	29
<b>Exemplul 1.</b> Formula pentru un comprimat acoperit este următoarea:	
- suc de praz 22,500 mg,	31
- carbonat de calciu 200,000 mg,	
- carbonat de magneziu 150,000 mg,	33
- carbonat de potasiu 60,000 mg,	
- ulei volatil de cimbru 0,015 mg,	35
- excipienți pentru comprimare și 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 min, se granulează și se usucă pe granulatorul în pat fluidizat.	37 39
După uscare, granula se lubrifică cu excipienții de lubrifiere.	
Masa de granulate lubrificate se comprimă pe mașina de comprimat, sub formă de comprimate cu greutatea de 475 mg.	41
Comprimatele se acoperă cu soluția de acoperire și se stabilizează timp de 8...12 h în condiții controlate de umiditate și temperatură. Se obține un produs sub formă de comprimate acoperite, cu o greutate de 475 mg.	43 45
<b>Exemplul 2.</b> Formula pentru o capsulă acoperită este următoarea:	
- suc de praz 23,750 mg,	47
- carbonat de calciu 213,750 mg,	

# RO 126834 B1

1 - carbonat de magneziu 166,250 mg,

- carbonat de potasiu 61,750 mg,

3 - 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 min, după care se introduc în mașina de umplere capsule.

În continuare se procedează ca la exemplul 1.

7 Se obțin capsule acoperite, de greutate 500 mg ± 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 h, urmărind mortalitatea acesteia.

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

Pentru verificarea acțiunii antihelmintice, s-au utilizat două metode.

## 19 Metoda I

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

## 37 Rezultate

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

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

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

*Tabelul 1*

Produs testat	Mortalitate, 7 h	Mortalitate, 24 h	Mortalitate, 48 h	Mortalitate, 72 h
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 râmele au murit după 7 h de la menținerea lor în soluțiile de analizat, s-a urmărit timpul exact de paralizie și cel de letalitate ale 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 2 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 ANO VA față de soluția de Albendazol.

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

*Tabelul 2*

Produs testat		Timpul până la paralizie, minute		Timpul până la moarte, minute	
		X ± SD	Efect, %	X ± SD	Efect, %
Albendazol soluție 0,4 g/10 ml		5,54" ± 1,19	-	10,44" ± 6,11	-
Soluție I		3,12" ± 0,11	-4368	2,53" ± 1,11	- 75,82
	p/albendazol	0,00305		90,3776	
	t/albendazol	-3,42118		-3,96706	
Soluție II			-4020	2,53" ± 1,62	- 75,76
	p/albendazol	0,0027		77,6493	
		- 3,4756		-403521	
F (ANOVA)	200228		1871433		
P (ANOVA)	0,00015753		0,00040266		

X ± SD = media ± deviația standard

# RO 126834 B1

## 1 **Concluzii**

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

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

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

# RO 126834 B1

## Revendicare

1

Preparat fitoterapeutic având 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.

3

5

7



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 137/2016