



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2010 00578

(22) Data de depozit: 02.07.2010

(41) Data publicării cererii:  
30.01.2012 BOPI nr. 1/2012

(71) Solicitant:  
• BIOTEHNOS S.A.,  
STR. GORUNULUI NR. 3-5, OTOPENI, IF,  
RO

(72) Inventatori:  
• OLARIU LAURA, STR. LAINICI NR.22,  
ET.2, AP.5, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B,  
RO;

• ZGLIMBEA LENUȚA, STR. DREPTĂȚII  
NR. 8, BL. O 10, SC. 1, ET. 7, AP. 48,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;  
• NIȚĂ ROXANA ANDREEA, STR. PRAVĂȚ  
NR. 20, BL. P 9, SC. 7, ET. 4, AP. 140,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;  
• MANZATU LILIANA, STR. SANDU ALDEA  
NR.49, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO

(54) COMPLEX BIOACTIV DE ACIZI TRITERPENICI, PROCEDEU  
DE OBȚINERE ȘI PRODUSE MEDICAMENTOASE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un complex bioactiv cu acizi triterpenici, utilizat drept componentă bioactivă farmacologică, în terapia umană sau veterinară, precum și la un procedeu pentru obținerea acestuia. Complexul conform invenției este pe bază de *Salvia species herba*, prezentând structură cristalină, solubilitate îmbunătățită și un conținut de 100% acizi, format din minimum 80% acid ursolic și maximum 20% amestec constituit din unul sau mai mulți dintre acizii: oleanoic, hidroxiursolic, hidroxioleanoic, betulinic și dehidrobetulinic, în stare liberă sau ca săruri de Na, K sau NH<sub>4</sub>. Procedeu

conform invenției constă din extragerea, prin macerare dinamică, a plantei *Salvia species herba* uscată și pulverizată, cu 5...15% apă structurată cu 85...95% acetonă sau 85...95% alcool etilic de 95°, timp de 8...24 h, la o temperatură de 15...80°C, urmată de prelucrarea, purificarea și concentrarea extractului și, eventual, transformarea amestecului de acizi din extract în săruri de Na, K sau NH<sub>4</sub>.

Revendicări: 8

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



**COMPLEX BIOACTIV DE ACIZI TRITERPENICI  
PROCEDEU DE OBȚINERE ȘI PRODUSE MEDICAMENTOASE  
CU UTILIZĂRI TERAPEUTICE**

**Prezenta invenție se referă** la un complex bioactiv de acizi triterpenici, ca atare sau sub formă de săruri de Na, K sau NH<sub>4</sub>, la procedeul de obținere din planta *Salvia species*, și la produse medicamentoase pe baza acestuia, aplicabile în domenii terapeutice cu largă incidență socială, atât pentru uz uman cât și veterinar.

Complexul bioactiv realizat conform invenției, prezintă un conținut de acizi triterpenici de 100%, fiind caracterizat fizico-chimic și farmacotoxicologic. Evaluarea activității specifice și a siguranței la administrare permite utilizarea acestuia drept componentă bioactivă de bază a unor produse medicamentoase de uz intern sau extern, în terapeutila umană și veterinară.

În baza studiilor farmacologice recent publicate, referitoare la acizii triterpenici (în special ursolic și oleanolic) este cunoscut că aceștia, deși izomeri, prezintă unele diferențe structurale ce determină o diferențiere a efectelor farmacologice care, deși sunt în mare parte similare, nu sunt identice. De aceea, în special în cazul preconizării utilizării în terapeutilă a unui amestec de acizi triterpenici este foarte important și strict necesar să se cunoască cu precizie proporțiile acestora, deoarece o variabilitate în conținut a amestecului poate determina o variabilitate a activității farmacologice și a biodisponibilității produsului [1], [2], [3], [4], [5].

De asemenea, studiile farmacologice realizate pe diferite tipuri de substanțe medicamentoase au aratat relația directă dintre proprietățile fizico-chimice ale principiilor active și activitatea terapeutilă, dependența de viteza de eliberare a substanței active din forma farmaceutică, intensitatea și durata efectelor. Proprietățile fizico-chimice ale substanțelor influențează solubilitatea lor în mediile biologice. Cunoașterea acestui fapt permite prognosticarea comportamentului substanțelor medicamentoase din punct de vedere al biodisponibilității, în diferite regiuni ale tractului gastrointestinal. Informațiile oferite de studiile de biodisponibilitate pot determina modificarea formulării produsului finit și a procesului de fabricație a acestuia precum și extinderea indicațiilor terapeutice.

Un factor principal susceptibil de a modifica biodisponibilitatea medicamentului este designul principiului activ reprezentat de forma de cristalizare. Prin modificarea etapelor tehnologice de realizare a substanțelor de interes, structura cristalină a acestora poate fi obținută direcționat pentru îmbunătățirea biodisponibilității lor.

*Handwritten signature and scribbles*

ROUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI  
Cerere de brevet de invenție  
Nr. a 2010 00578  
Data depozit 02-07-2010



Analizând procedeele brevetate referitoare la obținerea acizilor triterpenici în stare pură sau în amestec, se constată că acestea sunt prezentate, în majoritate, la nivel de laborator și nu prezintă caracterizarea fizico-chimică complexă pentru produsul obținut (metode analitice de determinare a purității, a structurii cristaline sau amorfă, studii de difracție, IR, etc) Abia în anii recentți s-au publicat brevete de invenție privind obținerea unor bioproduse pe bază de acid ursolic și oleanolic în amestec, sub formă de concentrate de puritate scăzută (30...65%), evaluate analitic prin HPLC sau GC și destinate utilizării sub formă de suplimente nutriționale.

**Evaluarea de ansamblu a brevetelor de invenție și a cererilor de brevete recente, care revendică procedee de obținere a acizilor triterpenici (în special ursolic și oleanolic), în stare pură sau în amestec, ca atare sau sub formă de săruri, cu baze anorganice sau organice, conduce la clasificarea lor în funcție de următoarele criterii:**

a) sursele de materii prime vegetale:

- frunze și herba, recoltate de la plante din flora spontană sau din culturi, a căror prelucrare conduce la obținerea unor produse purificate, cu aplicații terapeutice;
- deșeuri fructifere, rezultate ca deșeu în industria alimentară, prin prelucrarea cărora se obțin concentrate cu un conținut scăzut de acizi triterpenici (30...65%), utilizabile pentru obținerea unor suplimente nutriționale.

b) produsul finit care constituie obiectivul principal al procedeei brevetate:

- acizi triterpenici în stare pură, ca atare sau sub formă de săruri;
- amestec de acizi triterpenici, trigliceride, zaharuri, etc. obținut cu precădere din deșeuri fructifere.

În continuare sunt prezentate brevetele de invenție și cererile de brevete recente, care prezintă procedee de obținere a acizilor triterpenici (în special ursolic și/sau oleanolic):

- Brevetul de invenție **GR 10011738** intitulat „Metodă de separare a acizilor ursolic și oleanolic din frunzele de *Olea europaea*”, este un procedeu la nivel de laborator, care preconizează extracția frunzelor uscate de *Olea europaea* cu alcool etilic 95<sup>C</sup>, la temperatură ambiantă, timp de 15 zile, precipitarea acizilor triterpenici din extractul alcoolic prin diluarea acestuia cu apă, separarea și uscarea sedimentului, urmat de purificarea sa prin extracții succesive cu eter de petrol. Se prezintă o metodă de analiză prin cromatografie în strat subțire, cu ajutorul căreia se evaluează calitativ sedimentul purificat cu eter de petrol, ca fiind constituit din acid ursolic, iar extractele de eter de petrol, concentrate la sic, conțin acid oleanolic.

*[Handwritten signatures]*

*[Handwritten signature]*



Nu se menționează evaluarea cantitativă a acizilor ursolic și oleanolic astfel separați, pentru a se putea aprecia puritatea substanțelor și eficiența procedurii de separare.

- Brevetul de invenție **US 6740778** intitulat „Metodă de preparare a acidului oleanolic și/sau acidului maslinic”, prezintă o metodă de preparare a acestor acizi ca atare sau sub formă de săruri fiziologic acceptabile, utilizând ca materie primă planta *Olea europaea* de la care se prelucrează materialul rămas după extracția uleiului de măsline. Ca solvenți de extracție se utilizează solvenți organici hidrofilii (alcooli, acetonă) sau lipofili (hexan, chloroform, acetat de etil), iar extractele rezultate conținând acidul oleanolic sau maslinic se purifică prin extracție lichid-lichid sau cromatografie pe coloană de silicagel.

Se menționează ca acizii triterpenici astfel obținuți prezintă o puritate de 85...100%, iar sărurile respective prezintă o puritate de minim 90%.

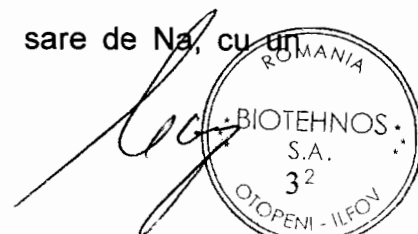
Deși metoda conduce la obținerea unor substanțe de puritate avansată, prezintă dezavantajul unor fluxuri tehnologice greu de aplicat la scara industrială, atât prin metodele de purificare preconizate, cât și prin multitudinea solvenților organici utilizați.

- Brevetul de invenție **SU 18186346** intitulat „Metodă de obținere a acidului ursolic”, prezintă un procedeu de obținere a acidului ursolic din deșeurile fructifere de *Oxycoccus quadripetalus* G, prin extracție cu alcool izopropilic, la temperatura ambiantă, timp de 24 ore, concentrarea extractului alcoolic sub vid la reziduu, care este purificat prin extracții cu eter de petrol și transformări succesive în sare de Na și acid ursolic purificat.

Se menționează o creștere a randamentului de prelucrare și a cantității de substanță obținută, fără a se specifica și puritatea sa.

- Brevetul de invenție **RU 2108107**, intitulat: „Metodă pentru prepararea unui total biologic activ de săruri ale acizilor triterpenici”, prezintă un procedeu de obținere a acizilor triterpenici din specii de brad alb (*Abies* sp.), sub formă unui total de săruri de Na ale acizilor triterpenici, care prevede extracția materiei prime vegetale cu amestec de eter de petrol – acetat de etil, concentrarea soluțiilor extractive la reziduu, care este dizolvat în acetat de etil, iar soluția organică este alcalinizată cu soluție 2% NaOH la pH=9, după care extractul apos alcalin, cu pH=7...8 este concentrat sub vid, până la obținerea unui extract sicc sub formă de pulbere, care constituie totalul de acizi triterpenici, ca sare de Na, cu un conținut de 38...45%.

ALW  
Folcu



05-07-2010

Nu se specifică structura chimică și denumirea acizilor triterpenici obținuți conform procedului brevetat dar, din datele de literatură, este cunoscut că speciile de conifere conțin compuși triterpenici cu alte structuri chimice decât cele ale acizilor ursolic și oleanolic.

- Brevetul de invenție **RU 2108803** intitulat: „Metodă de preparare a unui total de acizi triterpenici biologic activ” prezintă un procedeu de obținere a unui total de acizi triterpenici din acele de brad alb, prin extracție cu eter metil-butilic, tratarea extractului organic cu agent alcalin (soluție apoasă 2% NaOH), separarea soluției apoase alcaline, acidifierea sa cu soluție HCl 10%, la pH=2 și izolarea produsului finit din soluția acidă prin extracție cu eter metil-butilic.

Ca și în brevetul precedent, nu se specifică denumirea și structura chimică a acizilor triterpenici astfel izolați, menționându-se numai cantitatea de substanță rezultată, fără a se indica și puritatea sa.

- Brevetul de invenție **RU 2151139** intitulat: „Metodă de obținere a unui total de acizi triterpenici biologic activ” prezintă un procedeu de extracție a acizilor triterpenici din ace proaspete sau scoarță de brad alb, tratate în prealabil cu abur, apoi extrase cu solvenți organici (eter metil-butilic; amestec: benzen-acetat de etil; amestec: eter de petrol-acetat de etil), urmat de separarea totalului de acizi triterpenici prin tratarea succesivă a extractului organic cu soluții apoase bazice și acide.

Se menționează cantitatea de produs obținut, fără a se specifica denumirea chimică a acizilor triterpenici și puritatea produsului.

În plus, toate cele 3 brevete din Federația Rusă, prezentate, deși se referă la obținerea unui total de acizi triterpenici biologic activ, nu prezintă nici un fel de teste farmacologice care să evidențieze activitatea biologică a produselor obținute în baza cărora să se poată evalua posibilitățile de aplicare în terapeutică.

Un grup de brevete aparținând firmei UNILEVER prezintă diferite procedee de preparare a unor concentrate din deșeuri fructifere, care conțin un amestec de acizi ursolic, oleanolic și alte componente, fiind destinate utilizării ca suplimente nutriționale.

- Brevetul de invenție **EP 1161879]** și cererea de brevet **US 2002037882]**, prezintă 2 procedee de laborator și pilot – care prevăd extracția cojilor de mere uscate cu acetonă la reflux (50...58°C), concentrarea

MS  
2010

2010

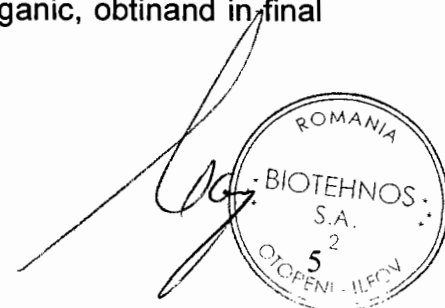
ROMANIA  
BIOTEHNOS.  
S.A.  
2  
04  
O.P.E.H. - ILFOV

soluției extractive la reziduu și cristalizarea acestuia din amestec acetonă-apă 50/50 până la 95/5 (procedeul de laborator) sau din hexan (procedeul pilot).

Se obține un amestec de acid ursolic și oleanolic în proporții variabile, care mai conține și alte componente polare și apolare specifice cojilor de mere. Se prezintă și un procedeu de condiționare a amestecului triterpenic prin asociere cu mono-di-, trigliceride și cu uleiuri ce conțin acizi grași nesaturați, în scopul utilizării ca suplimente nutriționale.

- Brevetul de invenție **EP 1250852** și cererea de brevet **US 2003049365** prezintă un procedeu de laborator privind obținerea unor concentrate de acizi triterpenici (ursolic și oleanolic), ca atare sau sub formă de săruri, care prevede prelucrarea cojilor de mere în prealabil tratate cu soluții apoase acide ( $H_3PO_4$ ) la  $pH=2$  și cu soluții apoase alcaline ( $Na_2CO_3$ ) la  $pH= 8-12$ , urmat de extracția cu acetonă la Soxhlet și concentrarea soluției extractive la reziduu sicc, care constituie concentratul de acid ursolic și oleanolic cu un conținut de 30...65% în raportul 4:6, alături de alte componente: zaharuri, gliceride și alți compuși triterpenici. Se menționează utilizarea concentratelor astfel obținute la prepararea unor suplimente alimentare sub formă de capsule sau alte forme de condiționare.
- Brevetul de invenție **CN 1358733** prezintă un procedeu de extracție a acidului ursolic din frunzele plantei *Ligustrum lucidum*, care include următoarele faze: extracția frunzelor în contracurent cu alcool etilic la reflux, concentrarea extractului la reziduu, care se spală cu apă, se usucă iar extractul uscat se dizolvă în alcool etilic și se decolorează, apoi se concentrează și se diluează cu apă, rezultând un precipitat; se reglează  $pH$ -ul suspensiei la 2...2,5, după care precipitatul se separă, se spală cu apă la  $pH$  neutru, și se usucă sub vid. Se menționează obținerea unui extract brut, având drept component principal acidul ursolic, fără a se indica evaluarea cantitativă și puritatea produsului, precum și ceilalți compuși existenți alături de acidul ursolic.
- **CN1508149**, prezintă o metoda de extracție a totalului de acizi triterpenici din *Ilex kudingcha* cu alcool etilic ca solvent printr-un proces de distilare la reflux sau extracție cu microunde, urmata de o serie de etape de separare prin ultrafiltrare, nanofiltrare, cromatografie cu rasini macroporoase si purificare prin decolorare cu carbune activ si separare utilizand eter sau un acid organic, obtinand in final un total de acizi triterpenici de concentratie > 95%.

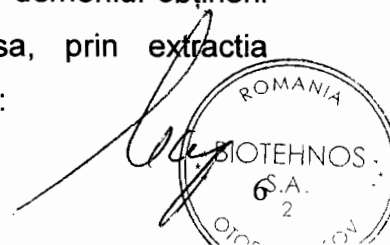
*Alina*  
*Indreana*



- **CN1453289**, prezinta un proces de extractie si separare a acidului ursolic din frunzele plantei paulownia prin extractia la reflux cu metanol, filtrare, precipitare, spalare cu acetona si recristalizare de 3 ori cu etanol sau metanol anhidru.
- **WO2005075614(A1)**-prezinta extractia frunzelor de masline cu hexan, alcool etilic, urmata de operatiile de concentrare, separare pe o coloana de extractie in contracurent bioxid de carbon supercritic.
- **CN1557831**-prezinta un proces de extractie a acidului ursolic din rozmarin printr-o extractie Soxhlet, concentrare, dizolvare in etanol, decolorare cu carbune, cristalizare, filtrare dupa 3-6 ore obtinand cristale de acid ursolic de puritate aprox.90%.
- **CN101318985**- relateaza o metoda de obtinere a acidului ursolic din frunzele plantei loquat cu alcool etilic 95% ca solvent prin ultrasonare, urmata de filtrare prin micromembrana de nanofiltrare, recuperarea etanolului si obtinerea acidului ursolic prin amestecare cu miere, sub forma unei crème cu un continut de acid ursolic >75%.
- **CN101538271**- prezinta o metoda de extractie simultana a picrininei si a acidului ursolic printr-o extractie din solutie apoasa acida a frunzelor plantei dita supuse ultrasunetelor, extractul obtinut se volatilizeaza, concentratul se alcalinizeaza si se supune extractiei cu cloroform din care prin separare se obtine picrinina si acidul ursolic.
- **CN101537029**- relateaza o metoda de prepararea extractului din pudra de coarne ce se supune hidrolizei cu drojdie; fermentatia dureaza 4-8 zile, extractul obtinut se supune ultrasonarii, filtrarii si pudra de coarne astfel pregatita se supune extractiei cu etanol 75-95% prin ultrasonare, filtrare, concentrare, obtinand un solid sub forma de solzi ce contin acid ursolic.
- **RO120950 B1**- prezinta un procedeu de obtinere a unui complex bioactiv de acizi triterpenici de minm 90% , pornind de la materia prima vegetala printr-o serie de etape de extractie cu un amestec de alcool etilic: apa structurata, urmata de concentrare, filtrare, purificare cu carbune activ, concentrare, precipitare, spalare cu apa distilata, pana la pH neutru, rezultand o pulbere ce reprezinta substanta activa utilizabila la conditionarea unor medicamente de uz intern.

Din datele prezentate mai sus, cu privire la stadiul tehnicii în domeniul obținerii acizilor triterpenici utilizati ca substanta medicamentoasa, prin extractia diferitelor surse de materii prime vegetale, rezultă următoarele:

*W. N. N. N.*  
*I. I. I.*



05-07-2010

- majoritatea procedeelor referitoare la obținerea acizilor ursolic și oleanolic în stare pură, nu menționează puritatea substanței și evaluarea sa prin metode analitice cantitative (HPLC, GC și altele).
- procedeele care revendică obținerea din deșeuri fructifere a unor concentrate de acizi triterpenici, pe baza de amestec de acid ursolic și oleanolic, deși prezintă evaluarea cantitativă a acestora prin HPLC, prezintă dezavantajul obținerii unor produse cu un conținut scăzut (30...65%), care nu pot fi aplicabile în terapeutică, condiționate ca medicamente, ci numai ca suplimente nutriționale;
- în plus, este cunoscut că deșeurile fructifere prezintă un conținut scăzut în acizi triterpenici (< 0,5%) ceea ce influențează negativ rentabilitatea tehnologiilor la nivel industrial comparativ cu tehnologiile de prelucrare a materiilor prime vegetale uzuale (plante medicinale și aromatice);
- conform procedurii descris din brevetul RO120950 B1, etapa finală de precipitare și spălare cu apă determină obținerea unei substanțe cu structură amorfa, starea amorfă fiind termodinamic instabilă, influențează stabilitatea structurii substanței medicamentoase;
- nici unul din procedeele prezentate nu prezintă date tehnologice similare cu procedeul care face obiectul prezentei invenții și nici date farmacologice referitoare la activitatea biologică specifică a amestecului de acizi triterpenici revendicat, în vederea evaluării domeniilor de aplicabilitate terapeutică;
- nu există brevete și date în literatura de specialitate legate de corelația dintre procedeul de obținere, proprietățile fizico-chimice, și biodisponibilitatea acizilor triterpenici – acid ursolic/acid oleanolic, ca substanță medicamentoasă;

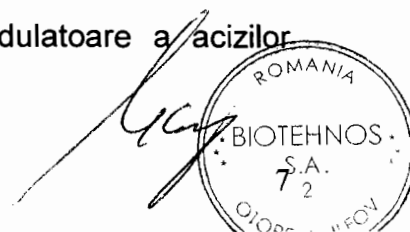
Analiza stadiului tehnicii în domeniul farmacologiei acizilor triterpenici evidențiază că cea mai mare parte a efectelor lor farmacologice a fost demonstrată prin cercetări științifice experimentale ale căror rezultate au fost publicate sub formă de articole sau au făcut obiectul unor cereri de brevet și brevete de invenție.

Astfel, J. Liu prezintă următoarele efecte farmacologice evidențiate la acizii oleanolic și ursolic: antiinflamator, hepatoprotector, antihiperlipidemic, antiulceros, hipoglicemiant, antitumoral, anti HIV, antimicrobian.

Somova L.I. și colab. evidențiază activitatea cardiovasculară, antihipertensivă, antihiperlipidemică, antiaterosclerotică și antioxidantă a acizilor oleanolic și ursolic izolați din *Olea europaea*.

Iar Kuttan G. și colab. menționează activitatea imunomodulatoare a acizilor ursolic, oleanolic și glycirrhizic.

*[Handwritten signatures]*





Brevetul de invenție **US 4752606** prezintă o compoziție farmaceutică pe bază de acid oleanolic, ca atare sau ca săruri fiziologic acceptabile, condiționată ca tablete și utilizabilă pentru tratarea profilactică sau curativă a diferitelor disfuncții ulcerogene ale stomacului sau intestinelor.

Cererea de brevet de invenție **US 10/488682**] publicată cu nr.**US 2004/0235785 A1** prezintă o compoziție farmaceutică utilizabilă ca supliment dietetic în tratamentul sau prevenirea cancerului cu rol de potențator al agenților antitumorali, utilizați în imunoterapie și oncologie. Conform invenției compoziția are la bază compuși din clasa terpenelor (mono-, di-, tri-, sequiterpene).

Cererea de brevet de invenție **JP 05-211065**] publicată sub nr.**07-048260/1995** prezintă un bioprodus utilizabil ca agent de creștere a celulelor sângelui (eritrocite) pe bază de acid ursolic, administrat în doze zilnice de 1-1000 mg și având un efect de prelungire a vieții în tratamentul prin radioterapie a diferitelor forme de cancer.

Cererea de brevet de invenție **EP 1495754 A2** publicată la 12.01.2005 și **EP 0943620 A2** publicată pe 22.09.1999, prezintă o metodă și o compoziție pe bază de derivați ai acidului betulinic aplicabilă pentru prevenirea sau inhibarea creșterii tumorilor maligne. Se prezintă o metodă de obținere a acidului betulinic din scoarța tulpinilor plantei *Ziziphus mauritiana* (fam. *Rhamnaceae*), studii „in vitro” asupra citotoxicității acidului betulinic față de diferite linii celulare canceroase (melanom, fibrosarcom, cancer de sân și de colon, carcinom epidermoid) și rezultatele experimentelor „in vivo” la șoarece, care confirmă calitatea acidului betulinic de agent antineoplazic.

Brevetul de invenție **US 5985924** prezintă un nou agent supresor pentru metastaze, cu un grad scăzut de toxicitate, pe bază de acid ursolic, ca atare sau sub formă de săruri, care poate fi administrat pacienților per os sau injectabil, în tratamentul post-operator al diferitelor forme de cancer.

Cererea de brevet de invenție **JP 63166195** publicată cu nr.**02017121 A/1990** prezintă un medicament de uz extern, utilizabil pentru prevenirea cancerizării celulelor epiteliale ale pielii, pe bază de acid ursolic sau oleanolic, ca atare sau în amestec.

Cererea de brevet de invenție **JP 09-199323** publicată cu nr.**JP 11-029467/1999** prezintă un produs cu efecte inhibitoare asupra proteazei, pe baza de acid ursolic sau săruri ale sale, aplicabil pentru tratamentul sau prevenirea diferitelor disfuncții ale pielii (dermatite) și condiționat sub formă de unguent, cremă, loțiune și emulsie. Se menționează efectele dermatoprotectoare ale produsului: antioxidante, hidratante și de înălbire a epidermei.

*Handwritten signature and initials*

*Handwritten signature*  
ROMANIA  
BIOTEHNOS  
S.A.  
2

Brevetul de invenție **US 4857554** prezintă o metodă pentru tratamentul psoriazisului bazată pe utilizarea zilnică a unui unguent conținând acizii ursolic și oleanolic în raport 3:1, dispersați într-o bază grasă cu lanolină și vaselină. Acțiunea produsului este demonstrată prin experiment clinic timp de 3 săptămâni, care a relevat că formele grave de psoriazis au fost vindecate în proporție de 60...70%.

Din datele prezente cu privire la stadiul tehnicii în domeniul farmacologiei acizilor triterpenici rezultă următoarele:

- toate studiile farmacologice referitoare la activitatea specifică a acestor acizi au fost efectuate separat pentru fiecare acid, evidențiindu-se o multitudine de efecte farmacologice care deși sunt în mare parte similare, nu sunt identice;
- nici unul dintre studiile menționate nu prezintă teste farmacologice efectuate pe amestec de acizi triterpenici, în scopul evidențierii sinergismului și potențării efectelor farmacologice, care pot fi superioare față de cele ale fiecărui component în parte;
- experimentele farmacologice preclinice sau clinice prezentate în cadrul studiilor menționate nu au fost efectuate comparativ pe organisme tinere, adulte sau îmbătrânite, deși este cunoscut faptul că parametrii biochimici și hematologici diferă sensibil în funcție de vârstă care influențează și eficiența terapeutică a medicamentului utilizat.

**Problema tehnică pe care o rezolvă prezenta invenție** consta în elaborarea unor condiții de procedeu prin care se obține un complex bioactiv cu design specific unui anumit tip de structură cristalină care favorizează solubilitatea acestuia rezultând o îmbunătățire a biodisponibilității substanței active. Acest fapt permite la rândul lui la creșterea eficacității produsului și la o potențială largire a ariei terapeutice a medicamentului.

Complexul bioactiv de acizi triterpenici, consta în aceea că, are un conținut 100% de acizi triterpenici, format din minim 80% acid ursolic și max.20 % acid oleanolic, hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, obținut sub forma de acizi în stare liberă sau ca săruri de Na, K sau NH<sub>4</sub> prin extracție din diferite specii de *Salvia*, prezentând următoarele efecte farmacologice:

- activitate de bioreglare a metabolismului proteic, glucidic și lipidic, în special asupra organismelor îmbătrânite, cu aplicații în terapia preventivă și curativă a maladiilor metabolice și cardiovasculare cu etiologie aterosclerotică, în special în geriatrie;

*Alu* *Alu* *Alu*

*Alu*  
ROMANIA  
BIOTEHNOS  
S.A.  
2

- activitate imunoprotectoare și hepatoprotectoare, de contracarare a efectelor adverse imunosupresoare și hepatotoxice, survenite după tratamentul cu glucocorticosteroizi, citostatice;

- activitate de intarziere a evoluției tumorilor;

- activitate antioxidanta;

- activitate antiinflamatoare locală.

iar procedeul de obținere a complexului bioactiv de acizi triterpenici consta in aceea ca materia prima vegetala uscata si pulverizata, constituita din *Salvia species herba*, se extrage prin macerare dinamică în raportul 1/15...1/30 m/v, masă vegetală/solvent, cu unul dintre solvenții de extracție reprezentați de amestecurile constituite din: 5...15% apă structurată „I” cu 85...95% acetonă sau cu 85...95% alcool etilic 95<sup>C</sup>, timp de 8...24h, la 15...80<sup>0</sup>C, rezultând soluția extractivă care in scopul purificării, se trece pe o coloană cromatografică cu cărbune activ granulată cu pH acid, apoi se concentrează sub vid la temperatura de 35...40<sup>0</sup>C pana la 1/10 ... 1/20 din volumul inițial obtinandu-se o suspensie care se mentine timp de 12...24 h la 5...10<sup>0</sup>C, apoi se filtreaza sub vid, substanta obținuta după uscare la 105<sup>0</sup>C, timp de 3 h, constituind complexul bioactiv de acizi triterpenici brut cu un conținut de minim 70%, care in vederea purificării, se dizolvă la reflux- 80<sup>0</sup>C în raportul 1/100...1/200 m/v în unul dintre solvenții reprezentați de amestecurile constituite din: 5...10% apă structurată „I”sau „S” cu 90...95% alcool etilic 95<sup>C</sup> sau cu 90...95% acetonă; soluția obținută se purifică prin adsorbție pe cărbune activ cu pH acid, adaugat in raportul de 0,1...0,3% m/v, se filtreaza, se concentrează sub vid la 35...40<sup>0</sup>C până la 1/10...1/20 din volumul inițial, iar suspensia rezultata se lasa 12...24 h la 5...10<sup>0</sup>C, se filtrează sub vid, precipitatul obținut se spala cu 0,3...0,5 l apa distilata, pana la pH neutru, se usuca la 105<sup>0</sup>C minimum 3 h , se pulverizeaza, obtinandu-se produsul pulverizat cu o concentratie de minim 90% acizi triterpenici care se supune unei cristalizari din alcool etilic, acetona sau acetat de etil prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50°.... 60 °C, concentrare sub vid pana la 1/10 -1/20 din volumul initial, suspensia cristalina obtinuta se raceste pe baie de gheata rapid, sub agitare, se filtreaza imediat sub vid si se usuca la 90-110 °C in curent de aer cald, obtinandu-se complexul bioactiv de acizi triterpenici 100% din care acid ursolic min.80% si max. 20 % amestec din acid oleanolic, hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, rezultand substanta activa pentru produse medicamentoase de uz uman si/sau veterinar, conditionate sub forma de: solutie injectabila sau emulsie perfuzabila, tablete

*M. M. Zolotare*

*[Signature]*  
ROMANIA  
BIOTEHNOS  
S.A.  
10  
2

sau capsule operculate tari si/sau gelatinoase moi, gel, crema sau unguent, solutie de uz extern sau spray, supozitoare sau ovule.

**Avantajele invenției**, comparativ cu stadiul tehnicii sunt următoarele:

- studiile farmacologice preclinice „in vivo”, efectuate asupra complexului bioactiv de acizi triterpenici, au demonstrat ca acesta prezinta o activitate farmacologica superioara fata de cea a fiecarui component separat, datorita unor efecte sinergice de potentare reciproca, utilizate la obtinerea unor noi produse medicamentoase;

- preconizeaza o crestere cu 10 ...15% a randamentului de extractie;

- se realizeaza un grad crescut de selectivitate a procesului de extractie;

- purificarea complexului bioactiv de acizi triterpenici asigura o puritate avansata a produsului finit (100% acizi triterpenici), precum si o standardizare a continutului sau in componente;]

- etapa de modelare a structurii fizice a pulberii obtinute asigura obtinerea complexului bioactiv sub forma cristalina cu imbunatatirea proprietatilor legate de procesul de dizolvare, dar cu mentinerea unui echilibru intre biodisponibilitate si stabilitate chimica;

- procedeul tehnologic valorifica si alti acizi triterpenici prezenti in solutiile extractive, care confera o crestere a biodisponibilității întregului complex;

- complexul bioactiv de acizi triterpenici, prezintă un conținut de 100% standardizat, avand o activitate farmacologică marcată și diversificată, exercitată la nivelul unor funcții vitale și anume: activitate de bioreglare a metabolismului proteic, glucidic și lipidic, în special asupra organismelor îmbătrânite, activitate imunoprotectoare și hepatoprotectoare, de contracarare a efectelor adverse imunosupresoare și hepatotoxice, după tratamentul cu glucocorticosteroizi, citostatice, antivirale și radioterapie; activitate de retardare a evoluției tumorilor; activitate antiinflamatoare locală.

În baza acestor efecte farmacologice, complexul bioactiv de acizi triterpenici, obținut conform invenției, a fost condiționat sub formă de noi produse medicamentoase de uz uman și/sau veterinar precum: capsule, tablete, soluții injectabile, buvabile și de uz extern: colire, spray, gel, cremă, unguent, supozitoare, ovule, destinate unor noi aplicații terapeutice, față de cele cunoscute în prezent.

**Procedeul, conform invenției, constă în aceea că**, materia primă vegetală uscată și pulverizată, cu 2...4% acizi triterpenici, constituită din *Salvia species herba*, se extrage prin macerare dinamică în raportul 1/15...1/30 m/v, masa vegetală/solvent, cu unul dintre solvenții de extracție reprezentați de amestecurile constituite din: 5...15%

*[Handwritten signature]*


*[Handwritten signature]*  
ROMANIA  
BIOTEHNOS  
19.A.  
2

apă structurată „I” cu 85...95% acetonă sau cu 85...95% alcool etilic 95<sup>°C</sup>, timp de 8...24 h, la 15...80<sup>°C</sup>, rezultând soluția extractivă, care în scopul purificării se trece pe o coloană cromatografică cu cărbune activ granulat cu pH acid, apoi se concentrează sub vid, la temperatura de 35...40<sup>°C</sup>, până la 1/10...1/20 din volumul inițial, obținându-se o suspensie care se menține timp de 12...24 h la 5...10<sup>°C</sup>, apoi se filtrează sub vid, substanța obținută după uscare la 105<sup>°C</sup>, timp de 3 h, constituind complexul bioactiv de acizi triterpenici brut cu un conținut de minim 70%. În vederea purificării, produsul brut se dizolvă la reflux - 80<sup>°C</sup> - în raportul 1/100...1/200 m/v în unul dintre solvenții reprezentați de amestecurile constituite din: 5...10% apă structurată „I” cu 90...95% alcool etilic 95<sup>°C</sup> sau cu 90...95% acetonă.

Soluția obținută se purifică prin adsorbție pe cărbune activ cu pH acid, adăugat în raportul 0,1...0,3% m/v, se filtrează, se concentrează sub vid la 35...40<sup>°C</sup> până la 1/10...1/20 din volumul inițial, suspensia rezultată se lasă 12...24h la 5...10<sup>°C</sup>, se filtrează sub vid, precipitatul obținut se spală cu 0,3...0,5 l apă distilată, până la pH neutru, se usucă la 105<sup>°C</sup> minim 3 h și se pulverizează, obținându-se produsul pulverizat cu o concentrație de minim 80% acizi triterpenici care se supune unei cristalizări din alcool etilic, acetona sau acetat de etil prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50<sup>°</sup>... 60<sup>°C</sup>, concentrare sub vid până la 1/10 -1/20 din volumul inițial, suspensia cristalină obținută se racește pe baie de gheață rapid, sub agitare, se filtrează imediat sub vid și se usuca la 90-110<sup>°C</sup> în curent de aer cald, obținându-se complexul bioactiv de acizi triterpenici 100% din care acid ursolic min.80% și max. 20 % amestec din acid oleanolic, hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic ...

Pentru obținerea complexului de acizi triterpenici sub formă de săruri de Na, K, sau NH<sub>4</sub> produsul pulverizat cu o concentrație de minim 80% acizi triterpenici se dizolvă în raportul 1/100...1/200 m/v în amestecul de solvenți cu pH alcalin: 90...95% alcool etilic 95<sup>°C</sup> cu 5...10% apă structurată „S”, care conține și 1% NaOH sau 1% KOH sau 5% NH<sub>4</sub>OH 25%, urmat de concentrarea soluției rezultate și obținerea complexului bioactiv de acizi triterpenici ca sare de Na, de K sau de NH<sub>4</sub>, care se supune unei cristalizări din alcool etilic, acetona sau acetat de etil prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50<sup>°</sup>... 60<sup>°C</sup>, concentrare sub vid până la 1/10 -1/20 din volumul inițial, suspensia cristalină obținută se racește pe baie de gheață rapid, sub agitare, se filtrează imediat sub vid și se usuca la 90-110<sup>°C</sup> în curent de aer cald, obținându-se complexul bioactiv de acizi triterpenici ca sare de Na, de K sau de NH<sub>4</sub>, cu un conținut de minim 90%, evaluat și un randament de fază de 95%.

*Handwritten signature and initials*

*Handwritten signature*  


În continuare sunt descrise exemplele de realizare a invenției, care se referă la procedeul de obținere a complexului bioactiv de acizi triterpenici și la produsele medicamentoase condiționate.

**Exemplul de realizare nr. 1 - Varianta A .Obținerea complexului bioactiv de acizi triterpenici la scara industrială din herba *Salvia species* (Salvie)**

30 kg materie primă vegetală uscată și pulverizată, constituită din *herba Salvia species* (*Salvia officinalis*, *Salvia lavandulifolia*, *Salvia triloba*), cu un conținut de 3...4% acizi triterpenici, se extrag cu 500 l solvent de extracție constituit din: 90 volume (450 l) acetonă + 10 volume (50 l) apă structurată „I”, cu pH= 1,8...2,6, prin macerare dinamică, timp de 12 h, la temperatura ambiantă (15...30°C), după care se colectează minim 400 l soluție extractivă care se trece pe o coloană cromatografică cu 2 kg cărbune activ granulat acid, rezultând o soluție extractivă purificată, care se concentrează sub vid la temperatura de 35...40°C, până la volumul de 40 l, obținându-se o suspensie care se menține 24 h la temperatura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, iar precipitatul de pe filtru se usucă la 105°C, timp de 3 h și se pulverizează. Se obțin minim 1200 g pulbere galbenă slab verzuie, care constituie complexul bioactiv de acizi triterpenici brut, cu un conținut de minim 70%.

În scopul purificării produsului se utilizează amestecul de solvenți cu pH acid constituit din 90 volume (108 l) alcool etilic 95°C + 10 volume (12 l) apă structurată „I”, cu pH = 1,8...2,6, în care se adaugă pentru dizolvare 1200 g pulbere constituită din complexul bioactiv de acizi triterpenici brut (calculându-se pentru 1 g substanță - 100 ml amestec de solvenți); suspensia se încălzește la 80°C, timp de 1 h, până la dizolvarea completă a substanței, iar soluția galbenă rezultată se tratează cu 0,1...0,3% m/v cărbune activ acid; suspensia se filtrează, soluția obținută se concentrează sub vid, la temperatura de 35...40°C, până la 1/10 din volumul inițial (12 l), când rezultă o suspensie microcristalină, care se menține 24 h la temperatura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, precipitatul se spală cu 0,5 l apă distilată, până la pH neutru, se usucă la temperatura de 105°C, timp de 3 h și se pulverizează, care constituie complexul de acizi triterpenici, cu un conținut de minim 80%, acesta se supune unei cristalizari din solvenți organici, acetat de etil prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50°... 60 °C, concentrare sub vid până la 1/10 -1/20 din volumul inițial, suspensia cristalină obținută se racește pe baie de gheață rapid, sub agitare, se filtrează imediat sub vid și se usuca la 90-110 °C în curent de aer cald, obținându-se 600 g substanță albă cristalină ce reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici 100% din care acid ursolic min.80% și max. 20 % amestec din alți acizi

*AN* *ntu* *Zelind*

*ecy*

ROMANIA  
BIOTEHNOS  
S.13  
2

triterpenici, constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: acid oleanolic hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, ceea ce reprezintă un randament final de minim 50% raportat la conținutul de acizi triterpenici al materiei prime vegetale prelucrate.

**Varianta B.** 30 kg materie primă vegetală, uscată și pulverizată, constituită din herba *Salvia species* (*Salvia officinalis*, *Salvia lavandulifolia*, *Salvia triloba*, *Salvia sclarea* etc.), cu un conținut de 3-4% acizi triterpenici, se extrag cu 500 l solvent de extracție, constituit din: 90 volume (450 l) alcool etilic 95<sup>c</sup> + 10 volume (50 l) apă structurată „I” (pH= 1,8 ...2,6), prin macerare dinamică, timp de 12 h, la temperatura ambiantă (15...30<sup>o</sup>C), după care se colectează minim 400 l soluție extractivă, care se trece pe o coloană cromatografică cu 2 kg cărbune activ granulat acid, rezultând o soluție extractivă purificată, care se concentrează sub vid, la temperatura de 35...40<sup>o</sup>C, până la volumul de 40 l obținându-se o suspensie care se menține 24 h la temperatura de 5...10<sup>o</sup>C, după care se filtrează sub vid, iar precipitatul de pe filtru se usucă la 105<sup>o</sup>C, timp de 3 h și se pulverizează. Se obțin minim 1200 g pulbere galbenă, slab verzuie, care constituie complexul de acizi triterpenici brut, cu un conținut de minim 70%.

Pentru purificarea produsului brut se utilizează amestecul de solvenți cu pH acid, constituit din 90 volume (108 l) acetonă + 10 volume (12 l) apă structurată „I” cu un pH=1,8...2,6 în care se adaugă, pentru dizolvare, 1200 g pulbere constituită din complexul brut de acizi triterpenici (calculându-se pentru 1 g substanță – 100 ml amestec de solvenți); suspensia se încălzește la 80<sup>o</sup>C timp de 1 h, până la dizolvarea completă a substanței, iar soluția galbenă rezultată se tratează cu 0,1...0,3% m/v cărbune activ acid; suspensia se filtrează, soluția obținută se concentrează sub vid, la temperatura de 35...40<sup>o</sup>C, până la 1/10 din volumul inițial (12 l), când rezultă o suspensie microcristalină, care se menține 24 h la temperatura de 5...10<sup>o</sup>C pentru finalizarea cristalizării, după care se filtrează sub vid, precipitatul se spală cu 0,5 l apă distilată, până la pH neutru, se usucă la temperatura de 105<sup>o</sup>C, timp de 3 h se pulverizează acesta constituie complexul de acizi triterpenici purificat cu un conținut de minim 80% care se supune unei cristalizari din solvenți organici, acetat de etil prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50°... 60 °C, concentrare sub vid pana la 1/10 -1/20 din volumul initial, suspensia cristalina obtinuta se raceste pe baie de gheata rapid, sub agitare, se filtreaza imediat sub vid si se usuca la 90-110 °C in curent de aer cald, obtinandu-se 610 g substanta albă cristalină ce reprezinta complexul bioactiv de acizi triterpenici 100% din care acid ursolic min.81% și

*[Handwritten signatures]*

*[Handwritten signature]*  
ROMANIA  
BIOTEHNICA  
S.A.  
2  
44  
OFENI

max. 19 % amestec din alți acizi triterpenici, constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: acid oleanolic hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, ceea ce reprezintă un randament final de minim 50% raportat la conținutul de acizi triterpenici al materiei prime vegetale prelucrate.

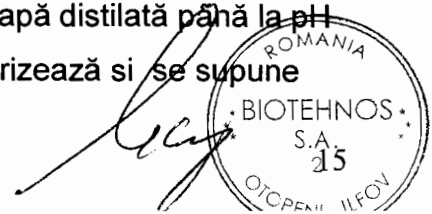
**Exemplul de realizare nr. 2. Obținerea complexului bioactiv de acizi triterpenici sub formă de sare de Na**

200 g pulbere complex bioactiv purificat de acizi triterpenici, cu un conținut de minim 80%, obținut conform modului de lucru descris în exemplul de realizare nr. 1 se dizolvă în 20 l (raport 1/100 m/v) amestec de solvenți constituit din: 90 volume (18 l) alcool etilic 95<sup>C</sup> + 10 volume (2 l) apă structurată „S” (pH = 10...12), care conține 1% NaOH, prin încălzire la reflux (80<sup>0</sup>C), obținându-se o soluție limpede care se concentrează sub vid la temperatura de 40...45<sup>0</sup>C, până la 1/4 din volumul inițial (5 l), rezultând o suspensie microcristalină, care se menține 24 h, la temperatura de 5...10<sup>0</sup>C, în vederea finalizării cristalizării, după care se filtrează sub vid, precipitatul de pe filtru se spală cu minim 0,1 l apă distilată până la pH neutru, se usucă la temperatura de 105<sup>0</sup>C timp de 3 h și se pulverizează și se supune unei cristalizari din solvenți organici, acetat de etil prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50°.... 60 °C, concentrare sub vid pana la 1/10 -1/20 din volumul initial, suspensia cristalina obtinuta se raceste pe baie de gheata rapid, sub agitare, se filtreaza imediat sub vid si se usuca la 90-110 °C in curent de aer cald, obtinandu-se 180 g substanta albă cristalină ce reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici sub formă de sare de Na a acizilor ursolic, oleanolic și altor acizi triterpenici constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, cu un conținut de min 90%, ceea ce reprezintă un randament de fază de 95%.

**Exemplul de realizare nr. 3. Obținerea complexului bioactiv de acizi triterpenici sub formă de sare de K**

200 g complex bioactiv purificat de acizi triterpenici, cu un conținut de minim 80%, obținut conform modului de lucru descris în exemplul de realizare nr. 1, se dizolvă în 20 l amestec de solvenți constituit din: 90 volume (18 l) alcool etilic 95<sup>C</sup> + 10 volume (2 l) apă structurată „S” (pH =10...12), care conține 1% KOH, prin încălzire la reflux (80<sup>0</sup>C); soluția limpede rezultată se concentrează sub vid la temperatura de 40...45<sup>0</sup>C, până la 1/4 din volumul inițial (5 l), rezultând o suspensie microcristalină, care se menține 24 h, la temperatura de 5-10<sup>0</sup>C, în vederea finalizării cristalizării, după care se filtrează sub vid, precipitatul de pe filtru se spală cu minim 0,1 l apă distilată până la pH neutru, se usucă la temperatura de 105<sup>0</sup>C timp de 3 h, se pulverizează și se supune

W. N. Z. Schul





unei cristalizari din solventi organici, acetat de etil prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50°... 60 °C, concentrare sub vid pana la 1/10 -1/20 din volumul initial, suspensia cristalina obtinuta se raceste pe baie de gheata rapid, sub agitare, se filtreaza imediat sub vid si se usuca la 90-110 °C in curent de aer cald, obtinandu-se 180 g substanta albă cristalină ce reprezinta complexul bioactiv de acizi triterpenici sub formă de sare de K a acizilor ursolic, oleanolic și altor acizi triterpenici constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, cu un conținut de min.90%, ceea ce reprezintă un randament de fază de 95%.

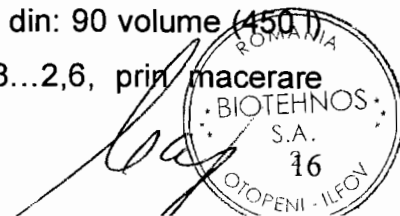
**Exemplul de realizare nr. 4. Obținerea complexului bioactiv de acizi triterpenici sub formă de sare de NH<sub>4</sub>**

200 g complex bioactiv de acizi triterpenici purificat, cu un conținut de minim 80%, obținut conform modului de lucru descris în exemplul de realizare nr. 1, se dizolvă în 20 l amestec de solvenți constituit din: 90 volume (18 l) alcool etilic 95<sup>C</sup> + 10 volume (2 l) apă structurată „S” (pH = 10...12), care conține 5% NH<sub>4</sub>OH 25%, prin încălzire la reflux (80<sup>0</sup>C); soluția limpede rezultată se concentrează sub vid la temperatura de 40...45<sup>0</sup>C, până la 1/4 din volumul inițial (5 l), rezultând o suspensie microcristalină, care se menține 24 h, la temperatura de 5...10<sup>0</sup>C, în vederea finalizării cristalizării, după care se filtrează sub vid, precipitatul de pe filtru se spală cu minim 0,1 l apă distilată până la pH neutru, se usucă la temperatura de 105<sup>0</sup>C timp de 3 h, se pulverizează și se supune unei cristalizari din solventi organici, acetat de etil prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50°... 60 °C, concentrare sub vid pana la 1/10 -1/20 din volumul initial, suspensia cristalina obtinuta se raceste pe baie de gheata rapid, sub agitare, se filtreaza imediat sub vid si se usuca la 90-110 °C in curent de aer cald, obtinandu-se 180 g substanta albă cristalină ce reprezinta complexul bioactiv de acizi triterpenici sub formă de sare de NH<sub>4</sub> a acizilor ursolic, oleanolic și altor acizi triterpenici constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, cu un conținut de minim 90%, ceea ce reprezintă un randament de fază de 95%.

**Exemplul de realizare nr. 5 - Varianta A .Obținerea complexului bioactiv de acizi triterpenici la scara industrială din herba *Salvia species* (Salvie)**

30 kg materie primă vegetală uscată și pulverizată, constituită din *herba Salvia species* (*Salvia officinalis*, *Salvia lavandulifolia*, *Salvia triloba*), cu un conținut de 3...4% acizi triterpenici, se extrag cu 500 l solvent de extracție constituit din: 90 volume (450 l) acetonă + 10 volume (50 l) apă structurată „I”, cu pH= 1,8...2,6, prin macerare

*Alina Iuliana*



dinamică, timp de 12 h, la temperatura ambiantă (15...30°C), după care se colectează minim 400 l soluție extractivă care se trece pe o coloană cromatografică cu 2 kg cărbune activ granulat acid, rezultând o soluție extractivă purificată, care se concentrează sub vid la temperatura de 35...40°C, până la volumul de 40 l, obținându-se o suspensie care se menține 24 h la temperatura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, iar precipitatul de pe filtru se usucă la 105°C, timp de 3 h și se pulverizează. Se obțin minim 1200 g pulbere galbenă slab verzuie, care constituie complexul bioactiv de acizi triterpenici brut, cu un conținut de minim 70%.

În scopul purificării produsului se utilizează amestecul de solvenți cu pH acid constituit din 90 volume (108 l) alcool etilic 95°C + 10 volume (12 l) apă structurată „I”, cu pH = 1,8...2,6, în care se adaugă pentru dizolvare 1200 g pulbere constituită din complexul bioactiv de acizi triterpenici brut (calculându-se pentru 1 g substanță - 100 ml amestec de solvenți); suspensia se încălzește la 80°C, timp de 1 h, până la dizolvarea completă a substanței, iar soluția galbenă rezultată se tratează cu 0,1...0,3% m/v cărbune activ acid; suspensia se filtrează, soluția obținută se concentrează sub vid, la temperatura de 35...40°C, până la 1/10 din volumul inițial (12 l), când rezultă o suspensie microcristalină, care se menține 24 h la temperatura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, precipitatul se spală cu 0,5 l apă distilată, până la pH neutru, se usucă la temperatura de 105°C, timp de 3 h și se pulverizează, care constituie complexul de acizi triterpenici, cu un conținut de minim 80%, acesta se supune unei cristalizari din solvenți organici, alcool etilic prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50°... 60 °C, concentrare sub vid până la 1/10 -1/20 din volumul inițial, suspensia cristalină obținută se racește pe baie de gheață rapid, sub agitare, se filtrează imediat sub vid și se usuca la 90-110 °C în curent de aer cald, obținându-se 550 g substanță albă cristalină ce reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici 100% din care acid ursolic min.80% și max. 20 % amestec din alți acizi triterpenici, constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: acid oleanolic hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, ceea ce reprezintă un randament final de minim 50% raportat la conținutul de acizi triterpenici al materiei prime vegetale prelucrate.

**Varianta B.** 30 kg materie primă vegetală, uscată și pulverizată, constituită din *herba Salvia species (Salvia officinalis, Salvia lavandulifolia, Salvia triloba, Salvia sclarea etc.)*, cu un conținut de 3-4% acizi triterpenici, se extrag cu 500 l solvent de extracție, constituit din: 90 volume (450 l) alcool etilic 95°C + 10 volume (50 l) apă structurată „I” (pH= 1,8 ...2,6), prin macerare dinamică, timp de 12 h, la temperatura

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*  
ROMANIA  
BIOTEHNOS  
97

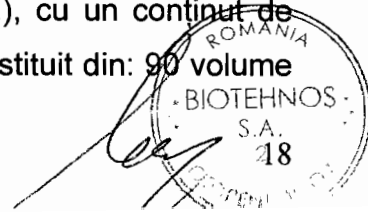
ambiantă (15...30°C), după care se colectează minim 400 l soluție extractivă, care se trece pe o coloană cromatografică cu 2 kg cărbune activ granulat acid, rezultând o soluție extractivă purificată, care se concentrează sub vid, la temperatura de 35...40°C, până la volumul de 40 l obținându-se o suspensie care se menține 24 h la temperatura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, iar precipitatul de pe filtru se usucă la 105°C, timp de 3 h și se pulverizează. Se obțin minim 1200 g pulbere galbenă, slab verzuie, care constituie complexul de acizi triterpenici brut, cu un conținut de minim 70%.

Pentru purificarea produsului brut se utilizează amestecul de solvenți cu pH acid, constituit din 90 volume (108 l) acetonă + 10 volume (12 l) apă structurată „I” cu un pH=1,8...2,6 în care se adaugă, pentru dizolvare, 1200 g pulbere constituită din complexul brut de acizi triterpenici (calculându-se pentru 1 g substanță – 100 ml amestec de solvenți); suspensia se încălzește la 80°C timp de 1 h, până la dizolvarea completă a substanței, iar soluția galbenă rezultată se tratează cu 0,1...0,3% m/v cărbune activ acid; suspensia se filtrează, soluția obținută se concentrează sub vid, la temperatura de 35...40°C, până la 1/10 din volumul inițial (12 l), când rezultă o suspensie microcristalină, care se menține 24 h la temperatura de 5...10°C pentru finalizarea cristalizării, după care se filtrează sub vid, precipitatul se spală cu 0,5 l apă distilată, până la pH neutru, se usucă la temperatura de 105°C, timp de 3 h se pulverizează acesta constituie complexul de acizi triterpenici purificat cu un conținut de minim 80% care se supune unei cristalizari din solvenți organici, alcool etilic prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50°.... 60 °C, concentrare sub vid pana la 1/10 -1/20 din volumul initial, suspensia cristalina obtinuta se raceste pe baie de gheata rapid, sub agitare, se filtreaza imediat sub vid si se usuca la 90-110 °C in curent de aer cald, obtinandu-se 560 g substanta albă cristalină ce reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici 100% din care acid ursolic min.81% și max. 19 % amestec din alți acizi triterpenici, constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: acid oleanolic hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, ceea ce reprezintă un randament final de minim 50% raportat la conținutul de acizi triterpenici al materiei prime vegetale prelucrate.

**Exemplul de realizare nr. 6 - Varianta A .Obținerea complexului bioactiv de acizi triterpenici la scara industrială din herba *Salvia species* (Salvie)**

30 kg materie primă vegetală uscată și pulverizată, constituită din herba *Salvia species* (*Salvia officinalis*, *Salvia lavandulifolia*, *Salvia triloba*, etc.), cu un conținut de 3...4% acizi triterpenici, se extrag cu 500 l solvent de extracție constituit din: 90 volume

*[Handwritten signatures]*



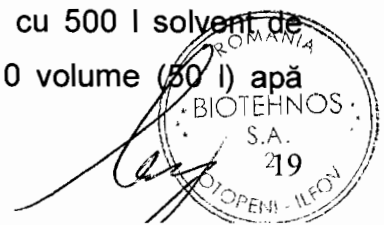
(450 l) acetonă + 10 volume (50 l) apă structurată „I”, cu pH= 1,8...2,6, prin macerare dinamică, timp de 12 h, la temperatura ambiantă (15...30°C), după care se colectează minim 400 l soluție extractivă care se trece pe o coloană cromatografică cu 2 kg cărbune activ granulat acid, rezultând o soluție extractivă purificată, care se concentrează sub vid la temperatura de 35...40°C, până la volumul de 40 l, obținându-se o suspensie care se menține 24 h la temperatura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, iar precipitatul de pe filtru se usucă la 105°C, timp de 3 h și se pulverizează. Se obțin minim 1200 g pulbere galbenă slab verzuie, care constituie complexul bioactiv de acizi triterpenici brut, cu un conținut de minim 70%.

În scopul purificării produsului se utilizează amestecul de solvenți cu pH acid constituit din 90 volume (108 l) alcool etilic 95°C + 10 volume (12 l) apă structurată „I”, cu pH = 1,8...2,6, în care se adaugă pentru dizolvare 1200 g pulbere constituită din complexul bioactiv de acizi triterpenici brut (calculându-se pentru 1 g substanță - 100 ml amestec de solvenți); suspensia se încălzește la 80°C, timp de 1 h, până la dizolvarea completă a substanței, iar soluția galbenă rezultată se tratează cu 0,1...0,3% m/v cărbune activ acid; suspensia se filtrează, soluția obținută se concentrează sub vid, la temperatura de 35...40°C, până la 1/10 din volumul inițial (12 l), când rezultă o suspensie microcristalină, care se menține 24 h la temperatura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, precipitatul se spală cu 0,5 l apă distilată, până la pH neutru, se usucă la temperatura de 105°C, timp de 3 h și se pulverizează, care constituie complexul de acizi triterpenici, cu un conținut de minim 80%, acesta se supune unei cristalizari din acetona prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50°... 60 °C, concentrare sub vid până la 1/10 -1/20 din volumul inițial, suspensia cristalină obținută se racește pe baie de gheață rapid, sub agitare, se filtrează imediat sub vid și se usuca la 90-110 °C în curent de aer cald, obținându-se 580 g substanță albă cristalină ce reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici 100% din care acid ursolic min.80% și max. 20 % amestec din alți acizi triterpenici, constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: acid oleanolic hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, ceea ce reprezintă un randament final de minim 50% raportat la conținutul de acizi triterpenici al materiei prime vegetale prelucrate.

**Varianta B.** 30 kg materie primă vegetală, uscată și pulverizată, constituită din herba *Salvia species* (*Salvia officinalis*, *Salvia lavandulifolia*, *Salvia triloba*, *Salvia sclarea* etc.), cu un conținut de 3-4% acizi triterpenici, se extrag cu 500 l solvenți de extracție, constituit din: 90 volume (450 l) alcool etilic 95°C + 10 volume (50 l) apă

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



structurată „I” (pH= 1,8 ...2,6), prin macerare dinamică, timp de 12 h, la temperatura ambiantă (15...30°C), după care se colectează minim 400 l soluție extractivă, care se trece pe o coloană cromatografică cu 2 kg cărbune activ granulat acid, rezultând o soluție extractivă purificată, care se concentrează sub vid, la temperatura de 35...40°C, până la volumul de 40 l obținându-se o suspensie care se menține 24 h la temperatura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, iar precipitatul de pe filtru se usucă la 105°C, timp de 3 h și se pulverizează. Se obțin minim 1200 g pulbere galbenă, slab verzuie, care constituie complexul de acizi triterpenici brut, cu un conținut de minim 70%.

Pentru purificarea produsului brut se utilizează amestecul de solvenți cu pH acid, constituit din 90 volume (108 l) acetonă + 10 volume (12 l) apă structurată „I” cu un pH=1,8...2,6 în care se adaugă, pentru dizolvare, 1200 g pulbere constituită din complexul brut de acizi triterpenici (calculându-se pentru 1 g substanță – 100 ml amestec de solvenți); suspensia se încălzește la 80°C timp de 1 h, până la dizolvarea completă a substanței, iar soluția galbenă rezultată se tratează cu 0,1...0,3% m/v cărbune activ acid; suspensia se filtrează, soluția obținută se concentrează sub vid, la temperatura de 35...40°C, până la 1/10 din volumul inițial (12 l), când rezultă o suspensie microcristalină, care se menține 24 h la temperatura de 5...10°C pentru finalizarea cristalizării, după care se filtrează sub vid, precipitatul se spală cu 0,5 l apă distilată, până la pH neutru, se usucă la temperatura de 105°C, timp de 3 h se pulverizează acesta constituie complexul de acizi triterpenici purificat cu un conținut de minim 80% care se supune unei cristalizari din acetona prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50°... 60 °C, concentrare sub vid pana la 1/10 - 1/20 din volumul initial, suspensia cristalina obtinuta se raceste pe baie de gheata rapid, sub agitare, se filtreaza imediat sub vid si se usuca la 90-110 °C in curent de aer cald, obtinandu-se 590 g substanta albă cristalină ce reprezinta complexul bioactiv de acizi triterpenici 100% din care acid ursolic min.81% si max. 19 % amestec din alți acizi triterpenici, constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: acid oleanolic hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, ceea ce reprezintă un randament final de minim 50% raportat la conținutul de acizi triterpenici al materiei prime vegetale prelucrate.

*[Handwritten signature]*  
Lubor



EXEMPLE DE CONDIȚIONARE A COMPLEXULUI BIOACTIV DE ACIZI  
TRITERPENICI SUB FORMĂ DE PRODUSE MEDICAMENTOASE

În baza rezultatelor testelor farmacologice efectuate, complexul bioactiv de acizi triterpenici ca atare, sau sub formă de săruri de Na, K sau NH<sub>4</sub>, se poate condiționa sub formă de produse medicamentoase de uz intern sau extern, destinate unor domenii clinice cu largă incidență socială aparținând teraputicii umane sau veterinare. Produsele medicamentoase descrise în continuare, conform invenției, se administrează în terapeutică umană sau veterinară, pe cale injectabilă, orală sau locală, timp de 1 zi – 24 luni, în funcție de evoluția bolii, în doze zilnice de 10-1000 mg/kg. m.c., divizate în 1-6 prize. Exemplele de formulare prezentate în continuare nu exclud posibilitatea realizării altor formule de condiționare, având în vedere diversitatea și multitudinea excipienților cunoscuți și utilizați în industria farmaceutică.

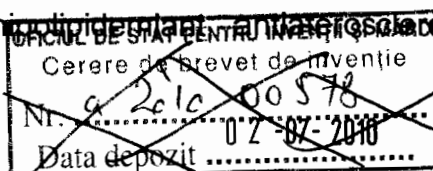
Exemplul de realizare nr. 7

PRODUS MEDICAMENTOS CONDIȚIONAT SUB FORMĂ DE CAPSULE  
CONȚINÂND 100 mg COMPLEX BIOACTIV DE ACIZI TRITERPENICI/CAPSULĂ

*Formula de condiționare/capsulă:*

- complex bioactiv de acizi triterpenici - 100%	105 mg
- lactoză monohidrat	150 mg
- glicolat sodic de amidon	9,0mg
- polivinilpirolidona K30	6,5 mg
- lauril sulfat de sodiu	2,0 mg
- aerosil	1,47 mg
- talc	7,25 mg
- stearat de magneziu	2,9 mg

*Modul de preparare:* complexul bioactiv de acizi triterpenici se sitează cu excipienții: lactoză monohidrat și aerosil pe o sită de dimensiunea II. Peste amestecul obținut se toarnă o soluție realizată prin dizolvarea polivinilpirolidonei K 30 în alcool etilic, și se omogenizează. Se obțin granule care se usucă la o temperatură de 35...45°C și care se mărunțesc apoi la dimensiunea conferită de sită V; se adaugă glicolatul sodic de amidon, laurilsulfatul de sodiu, talcul și stearatul de magneziu, se omogenizează, iar pulberea astfel obținută se încapsulează în capsule de mărimea 1. Produsul se administrează în doze de 3...6 capsule/zi, timp de 1-24 luni, având următoarele efecte farmacologice: antitumoral, imunoprotector, hepatoprotector, antiulceros, hipoglicemiant, hipolipidemic, antiaritmogenic, antiinflamator, tonifiant



vascular, în special la nivel coronarian, cu utilizări terapeutice în următoarele maladii: neoplasm, depletii ale sistemului imunitar, hepatite acute și cronice, ciroză hepatică, boală ulceroasă, diabet, tulburări cardiovasculare cu etiologie aterosclerotică, degenerări ale colagenului vascular, tisular și dermic: psoriazis, neurodermite, radiodermite, sindrom varicos și diferitele manifestări ale insuficienței venoase cronice, afecțiuni vasculare retiniene, aplicabil și în geriatrie pentru prevenirea și încetinirea proceselor de îmbătrânire.

Exemplul de realizare nr. 8

PRODUS MEDICAMENTOS CONDIȚIONAT SUB FORMĂ DE TABLETE  
CONȚINÂND 100 mg COMPLEX BIOACTIV DE ACIZI TRITERPENICI/TABLETĂ

*Formula de condiționare/tabletă:*

- complex bioactiv de acizi triterpenici -100%	105,00 mg
- lactoză monohidrat	81,20 mg
- celuloză microcristalină	74,00 mg
- amidon de porumb	16,20 mg
- glicolat sodic de amidon	5,00 mg
- polividona	5,60 mg
- stearat de magneziu	2,00 mg
- aerosil	1,00 mg
- talc	5,00 mg

*Modul de preparare:* se aplică procedeele uzuale cunoscute de condiționare a produselor farmaceutice de uz intern sub formă de tablete pe instalații la nivel industrial, cu respectarea regulilor de buna practică de fabricație pentru medicamente prevăzute de legislația europeană.

Produsul se administrează în doze de 3...6 tablete/zi, timp de 1...24 luni, având următoarele efecte farmacologice: antitumoral, imunoprotector, hepatoprotector, antiulceros, hipoglicemiant, hipolipidemiant, antiaterosclerotic, antiinflamator, tonifiant vascular, în special la nivel coronarian, cu utilizări terapeutice în următoarele maladii: neoplasm, depletii ale sistemului imunitar, hepatite acute și cronice, ciroză hepatică, boală ulceroasă, diabet, tulburări cardiovasculare cu etiologie aterosclerotică, degenerări ale colagenului vascular, articular și dermic: psoriazis, neurodermite, radiodermite, sindrom varicos și diferitele manifestări ale insuficienței venoase cronice, afecțiuni vasculare retiniene, aplicabil și în geriatrie pentru prevenirea și încetinirea proceselor de îmbătrânire.

Handwritten signature and notes at the bottom left.

Handwritten signature and a circular stamp from BIOTEHNOS S.A. OTOPENI, ILCN, ROMANIA.

Exemplul de realizare nr. 9

PRODUS MEDICAMENTOS CONDIȚIONAT SUB FORMĂ DE GEL – UZ DERMATOLOGIC CONȚINÂND 1% COMPLEX BIOACTIV DE ACIZI TRITERPENICI - Sare de Na

*Formula de condiționare:*

- |   |            |
|---|------------|
| - complex bioactiv de acizi triterpenici – sare de Na minim 90% | 10,5 g     |
| - Carbopol 940  | 20 g       |
| - glicerină   | 60 g       |
| - hidroxid de sodiu soluție 15%                                 | 10 g       |
| - propilen glicol   | 60 g       |
| - p-hidroxi benzoat de metil                                    | 1 g        |
| - p-hidroxi benzoat de propil                                   | 2 g        |
| - apă structurată „I” (pH = 1,8 – 2,7)                          | ad. 1000 g |

*Modul de preparare:* se prepară masa de gel prin dispersarea a 20 g Carbopol 940 în amestecul format din 60 g glicerină cu 837 g apă structurată „I”, în care se dizolvă în prealabil amestecul de conservanți menționat în formulă. Se agita ușor și se lasă în repaus la 15 ... 25°C, după care se adaugă sub agitare lentă amestecul constituit din 10,5 g complex bioactiv de acizi triterpenici, 60 g propilenglicol și 10 g soluție 15% hidroxid de sodiu, reglându-se pH-ul în jur de 7,0 și continuându-se agitarea pentru o bună omogenizare timp de 30 minute, după care se ambalează în tuburi conținând 50 g/tub.

Produsul conține 1% complex bioactiv de acizi triterpenici – sare de Na și se administrează în doze de 10...30 mg/zi, timp de 1...6 luni, având următoarele efecte farmacologice: trofic și regenerator al colagenului vascular, tisular, articular și dermic, antiinflamator, antihiyaluronidazic și antielastazic, cu utilizări terapeutice în următoarele maladii: arsuri, cheloizi post-arsuri și post-operatorii, escare, plăgi atone de diferite etiologii, degenerării ale colagenului dermic, vascular, tisular și articular cum ar fi: afecțiuni benigne și maligne ale pielii, psoriazis, dermatoze inflamatorii și pruriginoase, neurodermite, radiodermite, sindrom varicos și post trombotic, insuficiența venoasă cronică, fragilitate vasculară, stări inflamatorii reumatismale, precum și obezitate diabetică sau endocrină.

Exemplul de realizare nr. 10

PRODUS MEDICAMENTOS CONDIȚIONAT SUB FORMĂ DE CREMĂ  
CONȚINÂND 1% COMPLEX BIOACTIV DE ACIZI TRITERPENICI - Sare de Na

*Formula de condiționare:*

- |   |        |
|---|--------|
| - complex bioactiv de acizi triterpenici – sare de Na minim 90% | 10,5 g |
|---|--------|

*[Handwritten signature]*





- alcool cetilic 200 g
- vaselină albă 200 g
- glicerină 120 g
- Tween 80 70 g
- p-hidroxibenzoat de metil 1 g
- p-hidroxibenzoat de propil 2 g
- apă structurată „I” (pH = 1,8 – 2,7) ad. 1000 g

*Modul de preparare:* se dizolvă 10,5 g complex bioactiv de acizi triterpenici – sare de Na, în 120 g glicerină, iar soluția rezultată se incorporează în masa de unguent, obținută prin topirea la 60°C a alcoolului cetilic și vaselinei, urmat de emulsionare prin adăugarea a 70 g Tween 80 și a minim 400 g apă structurată „I” în care s-au dizolvat în prealabil conservanții prevăzuți în formula. Masa de unguent se agită pentru emulsionare și omogenizare, după care se ambalează în tuburi a 50 g.

Produsul se prezintă sub formă de cremă onctuoasă, omogenă, albă, cu absorbție rapidă, conținând 1% complex bioactiv de acizi triterpenici ca sare de Na, și se administrează în doze de 10...30 mg/zi, timp de 1...6 luni, având următoarele efecte farmacologice: trofic și regenerador al colagenului vascular, tisular, articular și dermic, antiinflamator, antihialuronidazic și antielastazic, cu utilizări terapeutice în următoarele maladii: arsuri, cheloizi post-arsuri și post-operatorii, escare, plăgi atone de diferite etiologii, degenerării ale colagenului dermic, vascular, tisular și articular cum ar fi: afecțiuni benigne și maligne ale pielii, psoriazis, dermatoze inflamatorii și pruriginoase, neurodermite, radiodermite, sindrom varicos și post trombotic, insuficiența venoasă cronică, fragilitate vasculară, stări inflamatorii reumatismale, precum și obezitate diabetică sau endocrină.

Exemplul de realizare nr. 11

PRODUS MEDICAMENTOS CONDIȚIONAT SUB FORMĂ DE SUPOZITOARE CONȚINÂND 1% COMPLEX BIOACTIV DE ACIZI TRITERPENICI

*Formula de condiționare:*

- complex bioactiv de acizi triterpenici 100% 1,05 g
- polietilenglicol 400 5 g
- para-hidroxibenzoat de metil 0,1 g
- para-hidroxibenzoat de propil 0,03 g
- Suppocire (amestec de trigliceride de semisinteza) ad. 100 g

*Modul de preparare:* se dizolvă complexul bioactiv de acizi triterpenici în polietilenglicol, prin încălzire la 80°C. Soluția obținută se răcește la 40°C și se adaugă

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*  
ROMANIA  
BIOTEHNOS  
24.A.  
2

peste masa de Supocire care a fost încălzită în prealabil la 40°C. Se adaugă amestecul de conservanți, se omogenizează și se toarnă în formele de supozitoare care cântăresc fiecare 2,5 g.

Produsul conține 25 mg complex bioactiv de acizi triterpenici/supozitor și se poate administra în doze de 50...100 mg/zi, timp de 1...6 luni, având următoarele efecte farmacologice: imunoprotector, antiinflamator, trofic și regenerator al colagenului vascular, tisular și articular, cu utilizări în următoarele maladii: stări imunosupresive, mai ales hepatotoxice, survenite după tratamentul cu glucocorticosteroizi, citostatice, afecțiuni inflamatorii reumatismale, sindrom hemoroidal.

AW  
Quizi  
2 B R


## REVENDICĂRI

1. Complex bioactiv de acizi triterpenici, **caracterizat prin aceea ca** are o structura cristalina, solubilitate imbunatatita si un continut de acizi de 100 %, format din min 80% acid ursolic si max.20 % amestec constituit din unul sau mai mulți dintre acizii: oleanolic, hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, obtinut sub forma de acizi in stare libera sau ca săruri de Na, K sau NH<sub>4</sub>, prin extracția plantei *Salvia species* prezentand urmatoarele efecte farmacologice:
  - activitate de bioreglare a metabolismului proteic, glucidic și lipidic, în special asupra organismelor îmbătrânite, cu aplicații în terapia preventivă și curativă a maladiilor metabolice și cardiovasculare cu etiologie aterosclerotică;
  - activitate imunoprotectoare și hepatoprotectoare, de contracarare a efectelor adverse imunosupresoare și hepatotoxice, survenite după tratamentul cu glucocorticosteroizi, citostatice;
  - activitate antioxidanta;
  - activitate antiinflamatoare locală.
2. Complex bioactiv de acizi triterpenici, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, în scopul creșterii biodisponibilității produsului și solubilității, în unii solvenți de condiționare, se obține și se utilizează și sub formă de săruri de Na, de K sau de NH<sub>4</sub>, de puritate minim 90%, constituite din: minim 75 % ursolat de Na sau de K sau de NH<sub>4</sub>, 10...15% oleanolat de Na sau de K sau de NH<sub>4</sub> și 4...10% săruri de Na, de K sau de NH<sub>4</sub> ale altor acizi triterpenici constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic.
3. Procedeu de obținere a complexului bioactiv de acizi triterpenici definit in revendicarea 1 , **caracterizat prin aceea ca** materia prima vegetala uscata si pulverizata, constituita din *Salvia species herba*, se extrage prin macerare dinamică în raportul 1/15...1/30 m/v, masă vegetală/solvent, cu unul dintre solvenții de extracție reprezentați de amestecurile constituite din: 5...15% apă structurată „I” cu 85...95% acetonă sau cu 85...95% alcool etilic 95<sup>C</sup>, timp de 8...24h, la 15...80<sup>0</sup>C, rezultând soluția extractivă care in scopul purificării, se trece pe o coloană cromatografică cu cărbune activ granulat cu pH acid, apoi se concentrează sub vid la temperatura de 35...40<sup>0</sup>C pana la 1/10 ... 1/20 din volumul inițial obtinandu-se o suspensie care se mentine timp de 12...24 h la 5...10<sup>0</sup>C, apoi se filtreaza sub vid, substanta obținuta după uscare la 105<sup>0</sup>C, timp de 3 h, constituind complexul bioactiv de acizi triterpenici brut cu un conținut de minim 70%, care în vederea

AW  
2011ROȘU  
BIOTEHNOS  
S.A.  
2

purificării, se dizolvă la reflux- 80°C în raportul 1/100...1/200 m/v în unul dintre solvenții reprezentați de amestecurile constituite din: 5...10% apă structurată „I” sau „S” cu 90...95% alcool etilic 95°C sau cu 90...95% acetonă; soluția obținută se purifică prin adsorbție pe cărbune activ cu pH acid, adăugat în raportul de 0,1...0,3% m/v, se filtrează, se concentrează sub vid la 35...40°C până la 1/10...1/20 din volumul inițial, iar suspensia rezultată se lasă 12...24 h la 5...10°C, se filtrează sub vid, precipitatul obținut se spală cu 0,3...0,5 l apă distilată, până la pH neutru, se usucă la 105°C minimum 3 h, se pulverizează, obținându-se produsul purificat cu o concentrație de minim 90% acizi triterpenici care se supune unei cristalizări din alcool etilic, acetona sau acetat de etil prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50°... 60 °C, concentrare sub vid până la 1/10 -1/20 din volumul inițial, suspensia cristalină obținută se răcește pe baie de gheață rapid, sub agitare, se filtrează imediat sub vid și se usucă la 90-110 °C în curent de aer cald, obținându-se complexul bioactiv de acizi triterpenici 100% din care acid ursolic min.80% și max. 20 % amestec din acid oleanolic, hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic.


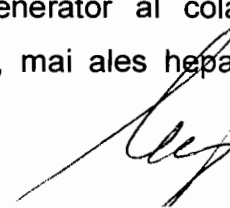
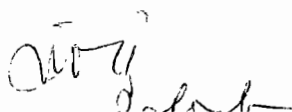
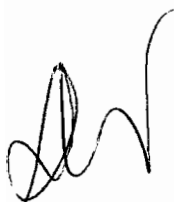
4. Procedeu conform revendicării 3, caracterizat prin aceea că în vederea obținerii complexului bioactiv de acizi triterpenici sub formă de săruri de Na, de K și de NH<sub>4</sub>, descris la revendicarea 2, complexul bioactiv de acizi triterpenici cristalizat cu un conținut de minim 90% se dizolvă la reflux la 80°C în raportul 1/100...1/200 m/v în amestecul de solvenți cu pH alcalin: 90...95% alcool etilic 95°C cu 5...10% apă structurată „S”, cu pH=10...12, care conține și 1% NaOH sau 1% KOH sau 5% NH<sub>4</sub>OH 25%, soluția obținută se concentrează sub vid la 35...40°C până la 1/5...1/10 din volumul inițial, suspensia rezultată se menține 12...24h la 5...10°C pentru finalizarea cristalizării, urmată de filtrare sub vid, spălarea precipitatului cu 0,1...0,3 l apă distilată până la pH neutru, uscare la 105°C, timp de 3 h și pulverizare, rezultând complexul bioactiv de acizi triterpenici purificat, ca sare de Na sau de K sau de NH<sub>4</sub>, cu un conținut de minim 90% constituit din: minim 75 % ursolat de Na sau de K sau de NH<sub>4</sub>, 10... 15% oleanolat de Na sau de K sau de NH<sub>4</sub> și 4...10% săruri de Na, de K sau de NH<sub>4</sub> ale altor acizi triterpenici constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: hidroxiursolic, hidroxioleanolic betulinic, dehidrobetulinic.

- 5 Produs medicamentos de uz uman și/sau veterinar caracterizat prin aceea că, conține ca substanță farmaceutică activă complexul bioactiv de acizi triterpenici descris la revendicările 1 și 2, condiționat sub formă de capsule operculate tari



și/sau gelatinoase moi ce conțin între 50...100 mg complex bioactiv de acizi triterpenici/capsulă și care se administrează în doze de 3...6 capsule/zi, timp de 1...24 luni, având următoarele efecte farmacologice: antiaterosclerotic, tonifiant vascular, în special la nivel coronarian, hipoglicemiant, hipolipidemiant, hepatoprotector, imunoprotector, antioxidant, antiinflamator, cu utilizări terapeutice în următoarele maladii: tulburări cardiovasculare cu etiologie aterosclerotică, diabet, degenerări ale colagenului vascular, tisular și dermic, sindrom varicos și diferitele manifestări ale insuficienței venoase cronice, afecțiuni vasculare retiniene.

6. Produs medicamentos caracterizat prin aceea că, conține ca substanță farmaceutic activă complexul bioactiv de acizi triterpenici descris la revendicările 1 și 2, condiționat sub formă de tablete ce conțin între 50...100 mg complex bioactiv de acizi triterpenici/tabletă și care se administrează în doze de 3...6 tablete/zi, timp de 1...24 luni, având următoarele efecte farmacologice: antiaterosclerotic, tonifiant vascular, în special la nivel coronarian, hipoglicemiant, hipolipidemiant, hepatoprotector, imunoprotector, antioxidant, antiinflamator, cu utilizări terapeutice în următoarele maladii: tulburări cardiovasculare cu etiologie aterosclerotică, diabet, degenerări ale colagenului vascular, tisular și dermic, sindrom varicos și diferitele manifestări ale insuficienței venoase cronice, afecțiuni vasculare retiniene.
7. Produs medicamentos de uz uman și/sau veterinar caracterizat prin aceea că, conține ca substanță farmaceutic activă complexul bioactiv de acizi triterpenici descris la revendicările 1 și 2, condiționat sub formă de gel sau de cremă ce conține 0,1...1% complex bioactiv de acizi triterpenici, ca atare sau sub formă de săruri care se administrează în doza de 10...30 mg/zi, timp de 1...6 luni, având următoarele efecte farmacologice: trofic și regenerador al colagenului vascular, tisular și dermic, antiinflamator, antioxidant, antihialuronidazic și antielastazic, cu utilizări terapeutice în următoarele maladii: degenerări ale colagenului dermic, vascular, tisular cum ar fi, dermatoze inflamatorii și pruriginoase, sindrom varicos și post trombotic, insuficiența venoasă cronică, fragilitate vasculară, stări inflamatorii.
8. Produs medicamentos de uz uman și/sau veterinar caracterizat prin aceea că, conține ca substanță farmaceutic activă complexul bioactiv de acizi triterpenici descris la revendicările 1 și 2, condiționat sub formă de supozitoare ce conțin 0,5...1% complex bioactiv de acizi triterpenici, care se administrează în doze de 50...100 mg/zi, timp de 1...6 luni, având următoarele efecte farmacologice: imunoprotector, antiinflamator, antioxidant, trofic și regenerador al colagenului vascular, cu utilizări în următoarele stări imunosupresive, mai ales hepatotoxice



survenite după tratamentul cu glucocorticoستيروizi și citostatice, procese inflamatorii, sindromul hemoroidal.

*[Handwritten signature]*  
-  
2010  
Folclor

*[Handwritten signature]*  
ROMANIA  
BIOTEHNOS  
S.A.  
29