



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 00578**

(22) Data de depozit: **02.07.2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.12.2013** BOPI nr. **12/2013**

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

(73) Titular:
• **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;**
• **MÂNZATU LILIANA, STR.SANDU ALDEA
NR.49, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 120950 B1; RO 120529 B1

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



RO 127000 B1

1 Invenția se referă la un complex bioactiv de acizi triterpenici, ca atare sau sub formă
2 de săruri de Na, K sau NH₄, la procedeul de obținere din planta *Salvia species*, și la produse
3 medicamentoase de uz uman și veterinar, realizate pe baza acestuia.

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

9 În baza studiilor farmacologice recent publicate, referitoare la acizii triterpenici (în
10 special ursolic și oleanolic), este cunoscut că aceștia, deși izomeri, prezintă unele diferențe
11 structurale ce determină o diferențiere a efectelor farmacologice care, deși sunt în mare
12 parte similare, nu sunt identice. De aceea, în special în cazul preconizării utilizării în
13 terapeutică a unui amestec de acizi triterpenici, este foarte important și strict necesar să se
14 cunoască cu precizie proporțiile acestora, deoarece o variabilitate în conținut a amestecului
15 poate determina o variabilitate a activității farmacologice și a biodisponibilității produsului [1],
16 [2], [3], [4], [5].

17 De asemenea, studiile farmacologice realizate pe diferite tipuri de substanțe
18 medicamentoase au aratat relația directă dintre proprietățile fizico-chimice ale principiilor
19 active și activitatea terapeutică, dependentă de viteza de eliberare a substanței active din
20 forma farmaceutică, intensitatea și durata efectelor. Proprietățile fizico-chimice ale substan-
21 țelor influențează solubilitatea lor în mediile biologice. Cunoașterea acestui fapt permite pro-
22 gnosticarea comportamentului substanțelor medicamentoase din punct de vedere al
23 biodisponibilității, în diferite regiuni ale tractului gastrointestinal. Informațiile oferite de studiile
24 de biodisponibilitate pot determina modificarea formulării produsului finit și a procesului de
25 fabricație a acestuia, precum și extinderea indicațiilor terapeutice. Un factor principal suscep-
26 tibil de a modifica biodisponibilitatea medicamentului este designul principiului activ, repre-
27 zentat de forma de cristalizare. Prin modificarea etapelor tehnologice de realizare a substan-
28 țelor de interes, structura cristalină a acestora poate fi obținută direcționat, pentru îmbună-
29 tățirea solubilității și a biodisponibilității lor. Acizii triterpenici fiind substanțe hidrofobe, pre-
30 zintă mari probleme la solubilizarea lor. Conform "The Merck Index - An Encyclopedia of
31 **Chemicals, Drugs, and Biologicals**", - Ed. O'Neil, Maryadele. J. - 2006, p. 1699, solubilita-
32 tea acidului ursolic în alcool etilic este de 1:178 (m:m).

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

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

- 45 - sursele de materii prime vegetale:
46 - frunze și herba, recoltate de la plante din flora spontană sau din culturi, a căror pre-
47 lucrare conduce la obținerea unor produse purificate, cu aplicații terapeutice;

RO 127000 B1

- 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;	1
- produsul finit care constituie obiectivul principal al procedurii brevetate;	3
- acizi triterpenici în stare pură, ca atare sau sub formă de săruri;	5
- amestec de acizi triterpenici, trigliceride, zaharuri, etc obținut cu precădere din deșeuri fructifere.	7
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):	9
- Brevetul de invenție GR 10011738 , intitulat „ Metodă de separare a acizilor ursolic și oleanolic din frunzele de <i>Olea europaea</i> ”, este un procedeu la nivel de laborator, care preconizează extracția frunzelor uscate de <i>Olea europaea</i> cu alcool etilic 95°C, 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 <i>sicc</i> , conțin acid oleanolic.	11
Nu se menționează evaluarea cantitativă a acizilor ursolic și oleanolic astfel separați, pentru a se putea aprecia puritatea substanțelor și eficiența procedurii de separare.	19
- 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 <i>Olea europaea</i> de la care se prelucrează materialul rămas după extracția uleiului de măsline. Ca solvenți de extracție, se utilizează solvenți organici hidrofili (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.	21
Se menționează că acizii triterpenici astfel obținuți prezintă o puritate de 85...100%, iar sărurile respective prezintă o puritate de minimum 90%.	23
Deși metoda conduce la obținerea unor substanțe de puritate avansată, prezintă dezavantajul unor fluxuri tehnologice greu de aplicat la scară industrială, atât prin metodele de purificare preconizate, cât și prin multitudinea solvenților organici utilizați.	25
- Brevetul de invenție SU 18186346 , intitulat „ Metodă de obținere a acidului ursolic ”, prezintă un procedeu de obținere a acidului ursolic din deșeurile fructifere de <i>Oxycoccus quadripetelus</i> G, prin extracție cu alcool izopropilic, la temperatura ambiantă, timp de 24 h, 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.	27
Se menționează o creștere a randamentului de prelucrare și a cantității de substanță obținută, fără a se specifica și puritatea sa.	29
- 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 (<i>Abies sp.</i>), sub forma 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 <i>sicc</i> sub formă de pulbere, care constituie totalul de acizi triterpenici, ca sare de Na, cu un conținut de 38...45%.	31
	33
	35
	37
	39
	41
	43
	45
	47

RO 127000 B1

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

5 - 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
7 organic cu agent alcalin (soluție apoasă 2% NaOH), separarea soluției apoase alcaline, aci-
difierea sa cu soluție HCl 10%, la $pH=2$ și izolarea produsului finit din soluția acidă prin
9 extracție cu eter metil-butilic.

11 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.

13 - 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
15 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
17 etil), urmat de separarea totalului de acizi triterpenici prin tratarea succesivă a extractului
organic cu soluții apoase bazice și acide.

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

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

25 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,
27 oleanolic și alte componente, fiind destinate utilizării ca suplimente nutriționale.

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

33 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
35 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.

37 - 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
39 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
41 (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
43 conținut de 30...65% în raportul 4:6, alături de alte componente: zaharuri, gliceride și alți
compuși triterpenici.

45 Se menționează utilizarea concentratelor astfel obținute la prepararea unor supli-
mente alimentare sub formă de capsule sau alte forme de condiționare.

RO 127000 B1

- 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. 1
3
5
- 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. 7
9
- **CN 1508149** prezintă o metodă 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, urmată de o serie de etape de separare prin ultrafiltrare, nanofiltrare, cromatografie cu rășini macroporoase și purificare prin decolorare cu cărbune activ și separare utilizând eter sau un acid organic, obținând în final un total de acizi triterpenici de concentrație >95%. 11
13
15
- CN 1453289** prezintă un proces de extracție și separare a acidului ursolic din frunzele plantei paulownia prin extracția la reflux cu metanol, filtrare, precipitare, spalare cu acetona și recristalizare de 3 ori cu etanol sau metanol anhidru. 17
- **WO 2005075614 (A1)** prezintă extracția frunzelor de măslină cu hexan, alcool etilic, urmată de operațiile de concentrare, separare pe o coloană de extracție în contracurent bioxid de carbon supercritic. 19
21
- **CN 1557831** prezintă un proces de extracție a acidului ursolic din rozmarin printr-o extracție Soxhlet, concentrare, dizolvare în etanol, decolorare cu carbune, cristalizare, filtrare după 3...6 ore obținând cristale de acid ursolic de puritate aproximativ 90%. 23
- **CN 101318985** relatează o metodă de obținere a acidului ursolic din frunzele plantei loquat cu alcool etilic 95% ca solvent prin ultrasonare, urmată de filtrare prin micromembrana de nanofiltrare, recuperarea etanolului și obținerea acidului ursolic prin amestecare cu miere, sub forma unei creme cu un conținut de acid ursolic >75%. 25
27
- **CN 101538271** prezintă o metodă de extracție simultană a picrininei și a acidului ursolic printr-o extracție din soluție apoasă acidă a frunzelor plantei dita supuse ultrasunetelor, extractul obținut se volatilizează, concentratul se alcalinizează și se supune extracției cu cloroform, din care, prin separare, se obțin picrinina și acidul ursolic. 29
31
- **CN 101537029** relatează o metodă de prepararea extractului din pudra de coarne ce se supune hidrolizei cu drojdie; fermentația durează 4-8 zile, extractul obținut se supune ultrasonării, filtrării și pudra de coarne astfel pregătită se supune extracției cu etanol 75-95% prin ultrasonare, filtrare, concentrare, obținând un solid sub formă de solzi ce conțin acid ursolic. 33
35
37
- **RO 120950 B1** prezintă un procedeu de obținere a unui complex bioactiv de acizi triterpenici de minimum 90%, pornind de la materia primă vegetală printr-o serie de etape de extracție cu un amestec de alcool etilic: apă structurată, urmată de concentrare, filtrare, purificare cu cărbune activ, concentrare, precipitare, spalare cu apă distilată, până la pH neutru, rezultând o pulbere ce reprezintă substanța activă utilizabilă la condiționarea unor medicamente de uz intern. 39
41
43
- Din datele prezentate mai sus, cu privire la stadiul tehnicii în domeniul obținerii acizilor triterpenici utilizați ca substanță medicamentoasă, prin extracția diferitelor surse de materii prime vegetale, brevetele prezintă următoarele dezavantaje: 45

RO 127000 B1

1 - utilizează numeroși solvenți ușori inflamabili - **WO 2005075614 (A1)** - hexan,
CN **101538271** - cloroform, **US 6740778** - hexan, cloroform, **SU 18186346** - eter de petrol,
3 **RU 2108803** - eter metil-butilic, **RU 2151139** - benzen, eter de petrol; sau scumpi **SU 18186346**
alcool izopropilic;

5 - majoritatea procedeelor - **SU 18186346**, **RU 2108803**, **RU 2151139**, **CN 1358733** -
referitoare la obținerea acizilor ursolic și oleanolic în stare purificată, nu menționează puritatea
7 substanței și evaluarea sa prin metode analitice cantitative (HPLC, GC și altele);

- materiile prime vegetale sunt diferite de cea utilizată de noi în propunerea de brevet
9 și anume: frunze de măslin - **GR 10011738**, **US 670778**; *Oxycoccus quadripetalus* **SU 18186346**;
diferite specii de brad-ace sau scoarță **RU 2108107**, **RU 2108803**, **RU 2151139** sau plante
11 din arealul asiatic *Ligustrum lucidum*, *Ilex kudingcha*, *Paulownia*, *Dita*, *Loquat*;

- procedeele care revendică obținerea din deșeuri fructifere a unor concentrate de
13 acizi triterpenici, pe bază de amestec de acid ursolic și oleanolic - **EP 1161879**, **US 20022037882**,
EP 1250852, **US 2003049365** prezintă dezavantajul obținerii unor produse cu un conținut
15 scăzut (30...65%), care nu pot fi aplicabile în terapeutică, condiționate ca medicamente, ci
numai ca suplimente nutriționale;

17 - deșeurile fructifere sau acele de brad prezintă un conținut scăzut în acizi triterpenici
(<0,5%) ceea ce influențează negativ rentabilitatea tehnologiilor la nivel industrial comparativ
19 cu tehnologiile de prelucrare a materiilor prime vegetale uzuale (plante medicinale și
aromatice);

21 - conform procedeeului descris din brevetul **RO 120950 B1**, etapa finală de precipitare
și spalare cu apă determină obținerea unei substanțe cu structură amorfă, starea amorfă fiind
23 termodinamic instabilă influențează stabilitatea structurii substanței medicamentoase;

- niciunul dintre procedeele prezentate nu prezintă date tehnologice similare cu
25 procedeul care face obiectul prezentei invenții;

- nu există brevete și date în literatura de specialitate legate de corelația dintre
27 procedeul de obținere, proprietățile fizico-chimice, și biodisponibilitatea acizilor triterpenici -
acid ursolic/acid oleanolic, ca substanță medicamentoasă.

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

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

Somova L. I. și colab. evidențiază activitatea cardiovasculară, antihipertensivă, anti-
37 hiperlipidemică, antiaterosclerotică și antioxidantă a acizilor oleanolic și ursolic izolați din
Olea europeae.

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

41 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
43 pentru tratarea profilactică sau curativă a diferitelor disfuncții ulcerogene ale stomacului sau
intestinelor.

45 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 pre-
47 venirea cancerului, cu rol de potențator al agenților antitumorali, utilizați în imunoterapie și
oncologie. Conform invenției, compoziția are la bază compuși din clasa terpenelor (mono-,
49 di-, tri-, sequiterpene).

RO 127000 B1

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 anti-neoplazic.

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 postoperator 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 bază 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.

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%.

Problema tehnică pe care o rezolvă prezenta invenție constă în:

- elaborarea unor condiții de procedeu prin care se obține un complex bioactiv cu design specific unui anumit tip de structură cristalină care favorizează creșterea solubilității acestuia la 1:118 (m:m) sau 1:150 (m:v), rezultând o îmbunătățire a biodisponibilității substanței active, ce permite creșterea eficacității produsului și o potențială lărgire a ariei terapeutice a medicamentului;

- complexul bioactiv de acizi triterpenici constă în aceea că are un conținut 100% de acizi triterpenici, format din minimum 80% acid ursolic și maximum 20% acizi oleanolic, hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, în stare liberă sau ca săruri de Na, K sau NH₄, cu o solubilitate de 1:118 (m:m) în alcool etilic, obținut prin extracție din diferite specii de *Salvia*;

- procedeul de obținere a complexului bioactiv de acizi triterpenici constă în aceea că materia primă vegetală uscată și pulverizată, constituită 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°, timp de 8...24 h, la 15...80°C, 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°C până la 1/10...1/20 din volumul inițial, obținându-se o suspensie care se menține

RO 127000 B1

1 timp de 12...24 h la 5...10°C, apoi se filtrează sub vid, substanța obținută după uscare la
105°C, timp de 3 h, constituind complexul bioactiv de acizi triterpenici brut, cu un conținut de
3 minimum 70%, care în vederea 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
5 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,
7 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
9 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 pulverizat cu o concentrație de minimum 90% acizi
11 triterpenici, care se supune unei cristalizări din alcool etilic, acetonă sau acetat de etil prin
dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la 50...60°C, concentrare sub
13 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
15 aer cald, obținându-se complexul bioactiv de acizi triterpenici 100%, din care acid ursolic
minimum 80% și maximum 20% amestec din acid oleanolic, hidroxiursolic, hidroxioleanolic,
17 betulinic, dehidrobetulinic, rezultând substanța activă pentru produse medicamentoase de
uz uman și/sau veterinar, condiționate sub formă de: soluție injectabilă sau emulsie
19 perfuzabilă, tablete sau capsule operculate tari și/sau gelatinoase moi, gel, cremă sau
unguent, soluție de uz extern sau spray, supozitoare sau ovule.

21 Avantajele invenției comparativ cu stadiul tehnicii sunt următoarele:

23 - procedeul conform invenției se aplică la nivel industrial, utilizând solvenți cu un grad
de inflamabilitate mediu și materii prime vegetale existente în arealul geografic național -
Salvia officinalis cu un conținut mediu de acizi triterpenici de 3...4%;

25 - aplicarea procedurii de obținere conform invenției preconizează o creștere cu
10...15% a randamentului de extracție a acizilor triterpenici;

27 - datorită amestecului de solvenți de extracție, se realizează un grad crescut de
selectivitate a procesului;

29 - purificarea complexului bioactiv de acizi triterpenici asigură o puritate avansată a
produsului finit (100% acizi triterpenici), precum și o standardizare a conținutului sau în
31 componente;

33 - etapa de modelare a structurii fizice a pulberii obținute asigură obținerea complexului
bioactiv sub formă cristalină, cu îmbunătățirea proprietăților legate de stabilitate, dar și de
procesul de dizolvare, cu menținerea unui echilibru între biodisponibilitate și stabilitate chimică;

35 - procedeul tehnologic valorifică și alți acizi triterpenici prezenți în soluțiile extractive,
care conferă o creștere a biodisponibilității întregului complex;

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

45 - 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,
47 spray, gel, cremă, unguent, supozitoare, ovule, destinate unor noi aplicații terapeutice față
de cele cunoscute în prezent.

RO 127000 B1

Procedeul conform invenției constă în aceea că materia primă vegetală uscată și pulverizată, cu 3...4% acizi triterpenici, constituită 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°, timp de 8...24 h, la 15...80°C, 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°C, până la 1/10...1/20 din volumul inițial, obținându-se o suspensie care se menține timp de 12...24 h la 5...10°C, apoi se filtrează sub vid, substanța obținută după uscare la 105°C, timp de 3 h, constituind complexul bioactiv de acizi triterpenici brut, cu un conținut de minimum 70%. În vederea purificării, produsul brut 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” cu 90...95% alcool etilic 95° 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°C până la 1/10...1/20 din volumul inițial, 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 și se pulverizează, obținându-se produsul pulverizat cu o concentrație de minimum 80% acizi triterpenici, care se supune unei cristalizări din alcool etilic, acetonă 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 minimum 80% și maximum 20% amestec din acid oleanolic, hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic.

Pentru obținerea complexului de acizi triterpenici sub formă de săruri de Na, K, sau NH₄, produsul pulverizat cu o concentrație de minimum 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° cu 5...10% apă structurată „S”, care conține și 1% NaOH sau 1% KOH sau 5% NH₄OH 25%, urmat de concentrarea soluției rezultate și obținerea complexului bioactiv de acizi triterpenici ca sare de Na, de K sau de NH₄, care se supune unei cristalizări din alcool etilic, acetonă 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 ca sare de Na, de K sau de NH₄, cu un conținut de minimum 90%, evaluat și un randament de fază de 95%.

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 1.

Varianta A. Obținerea complexului bioactiv de acizi triterpenici la scară 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 minimum 400 l soluție

RO 127000 B1

1 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
3 35...40°C, până la volumul de 40 l, obținându-se o suspensie care se menține 24 h la tem-
peratura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, iar precipitatul de pe filtru se usucă la
5 105°C, timp de 3 h și se pulverizează. Se obțin minimum 1200 g pulbere galbenă slab ver-
zuie, care constituie complexul bioactiv de acizi triterpenici brut, cu un conținut de minimum
7 70%.

În scopul purificării produsului, se utilizează amestecul de solvenți cu pH acid constituit
9 din 90 volume (108 l) alcool etilic 95° + 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
11 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
13 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
15 (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,
17 se usucă la temperatura de 105°C, timp de 3 h și se pulverizează, care constituie complexul
de acizi triterpenici, cu un conținut de minimum 80%, acesta se supune unei cristalizări din
19 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
21 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 600 g substanță albă cristalină,
23 ce reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici 100%, din care acid ursolic minimum 80%
și maximum 20% amestec din alți acizi triterpenici, constituiți din unul sau mai mulți dintre
25 acizii: acid oleanolic hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, ceea ce
reprezintă un randament final de minimum 50% raportat la conținutul de acizi triterpenici al
27 materiei prime vegetale prelucrate.

Varianta B.

29 30 kg materie primă vegetală, uscată și pulverizată, constituită din *herba Salvia*
species (*Salvia officinalis*, *Salvia lavandulifolia*, *Salvia triloba*, *Salvia sclarea* etc.), cu un con-
31 ținut de 3-4% acizi triterpenici, se extrag cu 500 l solvent de extracție, constituit din: 90 volu-
me (450 l) alcool etilic 95° + 10 volume (50 l) apă structurată „I” (pH= 1,8 ...2,6), prin mace-
33 rare dinamică, timp de 12 h, la temperatura ambiantă (15...30°C), după care se colectează
minimum 400 l soluție extractivă, care se trece pe o coloană cromatografică cu 2 kg cărbune
35 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
37 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 minimum 1200 g pulbere
39 galbenă, slab verzuie, care constituie complexul de acizi triterpenici brut, cu un conținut de
minimum 70%.

41 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
43 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);
45 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 fil-
47 trează, 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

RO 127000 B1

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 minimum 80%, care se supune unei cristalizări 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 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 610 g substanță albă cristalină, ce reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici 100%, din care acid ursolic minimum 81% și maximum 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 minimum 50% raportat la conținutul de acizi triterpenici al materiei prime vegetale prelucrate.

Exemplul 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 minimum 80%, obținut conform modului de lucru descris în exemplul de realizare 1, se dizolvă în 20 l (raport 1/100 m/v) amestec de solvenți constituit din: 90 volume (18 l) alcool etilic 95° + 10 volume (2 l) apă structurată „S” (pH = 10...12), care conține 1% NaOH, prin încălzire la reflux (80°C), obținându-se o soluție limpede care se concentrează sub vid la temperatura de 40...45°C, până la 1/4 din volumul inițial (5 l), rezultând o suspensie microcristalină, care se menține 24 h, la temperatura de 5...10°C, în vederea finalizării cristalizării, după care se filtrează sub vid, precipitatul de pe filtru se spală cu minimum 0,1 l apă distilată până la pH neutru, se usucă la temperatura de 105°C timp de 3 h și se pulverizează și se supune unei cristalizări 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 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 180 g substanță 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 minimum 90%, ceea ce reprezintă un randament de fază de 95%.

Exemplul 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 minimum 80%, obținut conform modului de lucru descris în exemplul de realizare 1, se dizolvă în 20 l amestec de solvenți constituit din: 90 volume (18 l) alcool etilic 95° + 10 volume (2 l) apă structurată „S” (pH = 10...12), care conține 1% KOH, prin încălzire la reflux (80°C); soluția limpede rezultată se concentrează sub vid la temperatura de 40...45°C, până la 1/4 din volumul inițial (5 l), rezultând o suspensie microcristalină, care se menține 24 h, la temperatura de 5...10°C, în vederea finalizării cristalizării, după care se filtrează sub vid, precipitatul de pe filtru se spală cu minimum 0,1 l apă distilată până la pH neutru, se usucă la temperatura de 105°C timp de 3 h, se pulverizează și se supune unei cristalizări 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 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 180 g substanță albă

RO 127000 B1

1 cristalină ce reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici sub formă de sare de K a
2 acizilor ursolic, oleanolic și altor acizi triterpenici, constituiți din unul sau mai mulți dintre
3 acizii: hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, cu un conținut de minimum
4 90%, ceea ce reprezintă un randament de fază de 95%.

5 **Exemplul 4. Obținerea complexului bioactiv de acizi triterpenici sub formă de sare**
6 **de NH₄**

7 200 g complex bioactiv de acizi triterpenici purificat, cu un conținut de minimum 80%,
8 obținut conform modului de lucru descris în exemplul de realizare 1, se dizolvă în 20 l
9 amestec de solvenți constituit din: 90 volume (18 l) alcool etilic 95° + 10 volume (2 l) apă
10 structurată „S” (pH = 10...12), care conține 5% NH₄OH 25%, prin încălzire la reflux (80°C);
11 soluția limpede rezultată se concentrează sub vid la temperatura de 40...45°C, până la 1/4
12 din volumul inițial (5 l), rezultând o suspensie microcristalină, care se menține 24 h, la
13 temperatura de 5...10°C, în vederea finalizării cristalizării, după care se filtrează sub vid,
14 precipitatul de pe filtru se spală cu minimum 0,1 l apă distilată până la pH neutru, se usucă
15 la temperatura de 105°C timp de 3 h, se pulverizează și se supune unei cristalizări din
16 solvenți organici, acetat de etil prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de
17 vapori la 50... 60°C, concentrare sub vid până la 1/10...1/20 din volumul inițial, suspensia
18 cristalină obținută se răcește pe baie de gheață rapid, sub agitare, se filtrează imediat sub
19 vid și se usucă la 90...110°C în curent de aer cald, obținându-se 180 g substanță albă cris-
20 talină, ce reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici sub formă de sare de NH₄ a
21 acizilor ursolic, oleanolic și altor acizi triterpenici, constituiți din unul sau mai mulți dintre
22 acizii: hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, cu un conținut de minimum
23 90%, ceea ce reprezintă un randament de fază de 95%.

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

26 30 kg materie primă vegetală uscată și pulverizată, constituită din *herba Salvia*
27 *species* (*Salvia officinalis*, *Salvia lavandulifolia*, *Salvia triloba*), cu un conținut de 3...4% acizi
28 triterpenici, se extrag cu 500 l solvent de extracție constituit din: 90 volume (450 l) acetonă
29 + 10 volume (50 l) apă structurată „I”, cu pH= 1,8...2,6, prin macerare dinamică, timp de 12 h,
30 la temperatura ambiantă (15...30°C), după care se colectează minimum 400 l soluție
31 extractivă care se trece pe o coloană cromatografică cu 2 kg cărbune activ granulat acid,
32 rezultând o soluție extractivă purificată, care se concentrează sub vid la temperatura de
33 35...40°C, până la volumul de 40 l, obținându-se o suspensie care se menține 24 h la
34 temperatura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, iar precipitatul de pe filtru se usucă
35 la 105°C, timp de 3 h și se pulverizează. Se obțin minimum 1200 g pulbere galbenă slab
36 verzuie, care constituie complexul bioactiv de acizi triterpenici brut, cu un conținut de
37 minimum 70%.

38 În scopul purificării produsului, se utilizează amestecul de solvenți cu pH acid
39 constituit din 90 volume (108 l) alcool etilic 95° + 10 volume (12 l) apă structurată „I”, cu pH
40 = 1,8...2,6, în care se adaugă, pentru dizolvare, 1200 g pulbere constituită din complexul
41 bioactiv de acizi triterpenici brut (calculându-se pentru 1 g substanță - 100 ml amestec de
42 solvenți); suspensia se încălzește la 80°C, timp de 1 h, până la dizolvarea completă a
43 substanței, iar soluția galbenă rezultată se tratează cu 0,1...0,3% m/v cărbune activ acid;
44 suspensia se filtrează, soluția obținută se concentrează sub vid, la temperatura de 35...40°C,
45 până la 1/10 din volumul inițial (12 l), când rezultă o suspensie microcristalină, care se
46 menține 24 h la temperatura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, precipitatul se spală
47 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 minimum

RO 127000 B1

80%, acesta se supune unei cristalizări 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 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 550 g substanță albă cristalină, ce reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici 100%, din care acid ursolic minimum 80% și maximum 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 minimum 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° + 10 volume (50 l) apă structurată „I” (pH= 1,8 ...2,6), prin macerare dinamică, timp de 12 h, la temperatura ambiantă (15...30°C), după care se colectează minimum 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 minimum 1200 g pulbere galbenă, slab verzuie, care constituie complexul de acizi triterpenici brut, cu un conținut de minimum 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 minimum 80%, care se supune unei cristalizări 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 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 560 g substanță albă cristalină. ce reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici 100%, din care acid ursolic minimum 81% și maximum 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 minimum 50% raportat la conținutul de acizi triterpenici al materiei prime vegetale prelucrate.

Exemplul 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 (450 l) acetonă + 10 volume (50 l) apă structurată „I”, cu pH= 1,8...2,6, prin macerare dinamică, timp

RO 127000 B1

1 de 12 h, la temperatura ambiantă (15...30°C), după care se colectează minimum 400 l soluție
2 extractivă, care se trece pe o coloană cromatografică cu 2 kg cărbune activ granulat acid,
3 rezultând o soluție extractivă purificată, care se concentrează sub vid la temperatura de
4 35...40°C, până la volumul de 40 l, obținându-se o suspensie care se menține 24 h la
5 temperatura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, iar precipitatul de pe filtru se usucă
6 la 105°C, timp de 3 h și se pulverizează. Se obțin minimum 1200 g pulbere galbenă slab
7 verzuie, care constituie complexul bioactiv de acizi triterpenici brut, cu un conținut de
8 minimum 70%.

9 În scopul purificării produsului, se utilizează amestecul de solvenți cu pH acid, constituit
10 din 90 volume (108 l) alcool etilic 95° + 10 volume (12 l) apă structurată „I”, cu pH = 1,8...2,6,
11 în care se adaugă, pentru dizolvare, 1200 g pulbere constituită din complexul bioactiv de acizi
12 triterpenici brut (calculându-se pentru 1 g substanță - 100 ml amestec de solvenți); suspensia
13 se încălzește la 80°C, timp de 1 h, până la dizolvarea completă a substanței, iar soluția
14 galbenă rezultată se tratează cu 0,1...0,3% m/v cărbune activ acid; suspensia se filtrează,
15 soluția obținută se concentrează sub vid, la temperatura de 35...40°C, până la 1/10 din volumul
16 inițial (12 l), când rezultă o suspensie microcristalină, care se menține 24 h la temperatura
17 de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, precipitatul se spală cu 0,5 l apă distilată, până
18 la pH neutru, se usucă la temperatura de 105°C, timp de 3 h și se pulverizează, care constituie
19 complexul de acizi triterpenici, cu un conținut de minimum 80%, acesta se supune unei
20 cristalizări din acetonă prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de vapori la
21 50...60°C, concentrare sub vid până la 1/10...1/20 din volumul inițial, suspensia cristalină
22 obținută se răcește pe baie de gheață rapid, sub agitare, se filtrează imediat sub vid și se
23 usucă la 90...110°C în curent de aer cald, obținându-se 580 g substanță albă cristalină, ce
24 reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici 100%, din care acid ursolic minimum 80%
25 și maximum 20% amestec din alți acizi triterpenici, constituiți din unul sau mai mulți dintre
26 acizii: acid oleanolic hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic, ceea ce
27 reprezintă un randament final de minimum 50% raportat la conținutul de acizi triterpenici al
28 materiei prime vegetale prelucrate.

29 *Varianta B.* 30 kg materie primă vegetală, uscată și pulverizată, constituită din *herba*
30 *Salvia species* (*Salvia officinalis*, *Salvia lavandulifolia*, *Salvia triloba*, *Salvia sclarea* etc.), cu
31 un conținut de 3...4% acizi triterpenici, se extrag cu 500 l solvent de extracție, constituit din:
32 90 volume (450 l) alcool etilic 95° + 10 volume (50 l) apă structurată „I” (pH= 1,8 ...2,6), prin
33 macerare dinamică, timp de 12 h, la temperatura ambiantă (15...30°C), după care se
34 colectează minimum 400 l soluție extractivă, care se trece pe o coloană cromatografică cu
35 2 kg cărbune activ granulat acid, rezultând o soluție extractivă purificată, care se concen-
36 trează sub vid, la temperatura de 35...40°C, până la volumul de 40 l, obținându-se o suspen-
37 sie care se menține 24 h la temperatura de 5...10°C, după care se filtrează sub vid, iar
38 precipitatul de pe filtru se usucă la 105°C, timp de 3 h și se pulverizează. Se obțin minimum
39 1200 g pulbere galbenă, slab verzuie, care constituie complexul de acizi triterpenici brut, cu
40 un conținut de minimum 70%.

41 Pentru purificarea produsului brut, se utilizează amestecul de solvenți cu pH acid,
42 constituit din 90 volume (108 l) acetonă + 10 volume (12 l) apă structurată „I” cu un
43 pH=1,8...2,6, în care se adaugă, pentru dizolvare, 1200 g pulbere constituită din complexul
44 brut de acizi triterpenici (calculându-se pentru 1 g substanță - 100 ml amestec de solvenți);
45 suspensia se încălzește la 80°C timp de 1 h, până la dizolvarea completă a substanței, iar
46 soluția galbenă rezultată se tratează cu 0,1...0,3% m/v cărbune activ acid; suspensia se fil-
47 trează, 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

RO 127000 B1

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 minimum 80%, care se supune unei cristalizări din acetonă 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 590 g substanță albă cristalină, ce reprezintă complexul bioactiv de acizi triterpenici 100%, din care acid ursolic minimum 81% și maximum 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 minimum 50% raportat la conținutul de acizi triterpenici al materiei prime vegetale prelucrate.

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 NH₄ 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 7. *Produce 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	29
- glicolat sodic de amidon	9,0 mg	
- polivinilpirolidonă K30	6,5 mg	31
- lauril sulfat de sodiu	2,0 mg	
- aerosil	1,47 mg	33
- talc	7,25 mg	
- stearat de magneziu	2,9 mg	35

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 sita 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, hipolipidemiant, antiaterosclerotic, antiinflamator, tonifiant vascular, în special la nivel coronarian, cu utilizări terapeutice în următoarele maladii: neoplasm, depleții 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

RO 127000 B1

1 și diferitele manifestări ale insuficienței venoase cronice, afecțiuni vasculare retiniene,
aplicabil și în geriatrie pentru prevenirea și încetinirea proceselor de îmbătrânire.

3 **Exemplul 8.** *Produs medicamentos condiționat sub formă de tablete conținând*
100 mg complex bioactiv de acizi triterpenici/tabletă

5 Formula de condiționare/tabletă:

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

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

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

29 **Exemplul 9.** *Produs medicamentos condiționat sub formă de gel - uz dermatologic*
conținând 1% complex bioactiv de acizi triterpenici - sare de Na

Formula de condiționare:

31	- complex bioactiv de acizi triterpenici - sare de Na minimum 90%	10,5 g
	- Carbopol 940	20 g
33	- glicerină	60 g
	- hidroxid de sodiu soluție 15%	10 g
35	- propilenglicol	60 g
	- p-hidroxibenzoat de metil	1 g
37	- p-hidroxibenzoat de propil	2 g
	- apă structurată „I” (pH = 1,8..2,7)	ad. 1000 g

39 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
41 prealabil amestecul de conservanți menționat în formulă. Se agită ușor și se lasă în repaus
la 15..25°C, după care se adaugă sub agitare lentă amestecul constituit din 10,5 g complex
43 bioactiv de acizi triterpenici, 60 g propilenglicol și 10 g soluție 15% hidroxid de sodiu, reglân-
du-se pH-ul în jur de 7,0 și continuându-se agitarea pentru o bună omogenizare timp de
45 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 adminis-
trează în doze de 10..30 mg/zi, timp de 1..6 luni, având următoarele efecte farmacologice:
trofic și regenerativ al colagenului vascular, tisular, articular și dermic, antiinflamator,

RO 127000 B1

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. 1
3
5

Exemplul 10. *Prodrus medicamentos condiționat sub formă de cremă conținând 1% complex bioactiv de acizi triterpenici - Sare de Na* 7

Formula de condiționare: 9

- complex bioactiv de acizi triterpenici - sare de Na minimum 90% 10,5 g
- alcool cetilic 200 g 11
- vaselină albă 200 g
- glicerină 120 g 13
- Tween 80 70 g
- p-hidroxibenzoat de metil 1 g 15
- p-hidroxibenzoat de propil 2 g
- apă structurată „I” (pH = 1,8...2,7) ad. 1000 g 17

Modul de preparare: se dizolvă 10,5 g complex bioactiv de acizi triterpenici - sare de Na, în 120 g glicerină, iar soluția rezultată se încorporează 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 minimum 400 g apă structurată „I” în care s-au dizolvat în prealabil conservanții prevăzuți în formulă. Masa de unguent se agită pentru emulsionare și omogenizare, după care se ambalează în tuburi a 50 g. 19
21
23

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. 25
27
29
31
33

Exemplul 11. *Prodrus medicamentos condiționat sub formă de supozitoare conținând 1% complex bioactiv de acizi triterpenici* 35

Formula de condiționare:

- complex bioactiv de acizi triterpenici 100% 1,05 g 37
- polietilenglicol 400 5 g
- para-hidroxibenzoat de metil 0,1 g 39
- para-hidroxibenzoat de propil 0,03 g
- Suppocire (amestec de trigliceride de semisinteza) ad. 100 g 41

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 peste masa de Suppocire 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. 43
45

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 regenerador al colagenului vascular, tisular și 47

RO 127000 B1

1 articular, cu utilizări în următoarele maladii: stări imunosupresive, mai ales hepatotoxice, sur-
3 venite după tratamentul cu glucocorticosteroizi, citostatice, afecțiuni inflamatorii reumatis-
male, sindrom hemoroidal.

5 BIBLIOGRAFIE

- 7 1. D.BARICEVIC Journal of Ethnopharmacology , 72(2001), 125-132
2. Paik KEE-JOO și colab. Arch. Pharmacology Research 1998, 21(4), 398-405,
9 Chemical Abstracts, vol. 129, 1998 (258259 b)
3. RINGBORN Therese și colab. Journal National Products, 1998, 61(10), 1212-1215
11 - Chemical Abstracts, vol. 129, 1998 (239627 d)
4. Es-SAADY D. și colab. Mediators Inflammation 1994, 3(3), 181-184,
13 Chemical Abstracts, vol. 121, 1994 (194953 y)
5. A. NAJID și colab. Federation of European Biochemical Societies,
15 vol. 299 nr. 3, 213-217, 1992
6. Brevet de invenție GR 10011738/07.06.1993
17 7. Brevet de invenție US 6740778/25.05.2004
8. Brevet de invenție SU 18186346/3/27.09.1995
19 9. Brevet de invenție RU 2108107/10.04.1998
10. Brevet de invenție RU 2108803/20.04.1998
21 11. Brevet de invenție RU 2151139/20.06.2000
12. Brevet de invenție EP 1161879/12.12.2001
23 13. Cerere de brevet US 2002037882 /28.03.2002
14. Brevet de invenție EP 1250852/23.10.2002
25 15. Cerere de brevet US 2003049365/13.03.2003
16. Brevet de invenție CN 1358733/17.07.2002
27 17. Jie Liu Journal of Ethnopharmacology, 49(1995), 57-68
18. Somova L.I., Shode F.O. și colab. Journal of Ethnopharmacology, 2003 Feb, 84
29 (2-3): 299-305
19. Somova L.I., Shode FO International Journal of Phytotherapy & Phytopharm
31 3/1/2003
20. Kuttan G. și colab. International Journal of Phytotherapy & Phytopharm
33 7/1/2003
21. Brevet de invenție US 4752606/1988
35 22. Cerere de brevet US 10/488682/2002
23. Cerere de brevet JP 05-211065
37 24. Cerere de brevet EP 1495754 A2
25. Cerere de brevet EP 0943620 A2
39 26. Brevet de invenție US 5985924/1999
27. Cerere de brevet JP 63166195
41 28. Cerere de brevet JP 09-199323
29. Brevet de invenție US 485754/1989
43 30. Jhonson R. Nature, 1972, 240, 412
31. Doug, Xoaping et.al. Yaown Feuxi Zazhi 1985, 5(1) 45-46 (CH).
45 32. Brevet de invenție RO 109835/1996 - Ioan Mânzatu și colab.
33. Brevet de invenție US 5846397/1998 - Ioan Mânzatu și colab.
47 34. Brevet de invenție EP 0777631/1999 - Ioan Mânzatu și colab.

RO 127000 B1

35. Brevet de invenție	CN/ZL 951914722.4/2003 - Ioan Mânzatu și colab.	1
36 Brevet de invenție	CN 1508149/2004 - Zhou Chunshan și colab.	
37. Brevet de invenție	CN 1453289/2003 - Wang Junxian și colab.	3
38. Brevet de invenție	WO 2005075614(A1)/2005 - Tabera Galvan și colab.	
39. Brevet de invenție	CN 1557831/2004 - Zhang Shaoliang și colab.	5
40. Brevet de invenție	RO 120950 B1/2006 - Turcanu Ludmila și colab.	
41. Brevet de invenție	CN 101318985/2008 - Jialiang Xie și colab.	7
42 Brevet de invenție	CN 101538271/2009 - Fulai Liu și colab.	
43. Brevet de invenție	CN 101537029/2009 - Chungen Xu și colab.	9
44. The Merck Index	- An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals” - Ed. O’Neil, Maryadele. J. - 2006, p. 1699	11

RO 127000 B1

Revendicări

1
3 1. Complex bioactiv de acizi triterpenici, obținut din *Salvia officinalis*, **caracterizat**
5 **prin aceea că** are o structură cristalină și o solubilitate de 1:118 (m:m) sau 1:150 (m:v) în
7 alcool etilic, format din minimum 80% acid ursolic și maximum 20% amestec constituit din
unul sau mai mulți dintre acizii: oleanolic, hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidro-

9 2. Complex bioactiv de acizi triterpenici, conform revendicării 1, **caracterizat prin**
11 **aceea că** se obține și se utilizează și sub formă de săruri de Na, de K sau de NH₄, de
13 puritate minimum 90%, constituite din: minimum 75% ursolat de Na sau de K sau de NH₄,
10...15% oleanolat de Na sau de K sau de NH₄ și 4...10% săruri de Na, de K sau de NH₄ ale
altor acizi triterpenici, constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: hidroxiursolic,
hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic.

15 3. Procedeu de obținere a complexului bioactiv de acizi triterpenici, definit în
17 revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** materia primă vegetală uscată și pulverizată,
constituită din *Salvia species herba*, se extrage prin macerare dinamică în raportul
19 1/15...1/30 m/v, masă vegetală/solvent, cu unul dintre solvenții de extracție reprezentați de
21 amestecurile constituite din: 5...15% apă structurată „I” cu 85...95% acetonă sau cu 85...95%
23 alcool etilic 95°, timp de 8...24 h, la 15...80°C, rezultând soluția extractivă, care în scopul
purificării, se trece pe o coloană cromatografică cu cărbune activ granulat cu pH acid, apoi
25 se concentrează sub vid la temperatura de 35...40°C până la 1/10...1/20 din volumul inițial,
obținându-se o suspensie care se menține timp de 12...24 h la 5...10°C, apoi se filtrează sub
27 vid, substanța obținută după uscare la 105°C, timp de 3 h, constituind complexul bioactiv de
acizi triterpenici brut cu un conținut de minimum 70%, care în vederea purificării, se dizolvă
29 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°
sau cu 90...95% acetonă; soluția obținută se purifică prin adsorbție pe cărbune activ cu pH
31 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,
33 se usucă la 105°C minimum 3 h, se pulverizează, obținându-se produsul purificat cu o
concentrație de minimum 90% acizi triterpenici, care se supune unei cristalizări din alcool
etilic, acetonă sau acetat de etil prin dizolvare la reflux sub vid, cu ridicarea temperaturii de
35 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
37 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 minimum 80% și maximum 20% amestec din acid
oleanolic, hidroxiursolic, hidroxioleanolic, betulinic, dehidrobetulinic.

39 4. Procedeu conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** complexul bioactiv
de acizi triterpenici cristalizat cu un conținut de minimum 90% se dizolvă la reflux la 80°C în
41 raportul 1/100...1/200 m/v în amestecul de solvenți cu pH alcalin: 90...95% alcool etilic 95°
cu 5...10% apă structurată „S”, cu pH=10...12, care conține și 1% NaOH sau 1% KOH sau
43 5% NH₄OH 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...24 h la 5...10°C, pentru finalizarea crista-
45 lizării, 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
47 triterpenici purificat, ca sare de Na sau de K sau de NH₄, cu un conținut de minimum 90%,

RO 127000 B1

- constituit din: minimum 75% ursolat de Na sau de K sau de NH_4 , 10...15% oleanolat de Na sau de K sau de NH_4 și 4...10% săruri de Na, de K sau de NH_4 ale altor acizi triterpenici, constituiți din unul sau mai mulți dintre acizii: hidroxiursolic, hidroxioleanolic betulinic, dehidrobetulinic. 1
5. Produs medicamentos de uz uman și/sau veterinar, **caracterizat prin aceea că** acesta conține 20...40% substanță farmaceutic activă, reprezentată de complexul descris la revendicările 1 și 2, condiționat sub formă de tablete, capsule operculate tari și/sau gelatinoase moi. 5
6. Produs medicamentos de uz uman și/sau veterinar, **caracterizat prin aceea că** acesta conține, ca substanță farmaceutic activă, complexul descris la revendicările 1 și 2, condiționat sub formă de gel sau de cremă, în cantitate 0,1...1%. 9
7. Produs medicamentos de uz uman și/sau veterinar, **caracterizat prin aceea că** acesta conține, ca substanță farmaceutic activă, complexul descris la revendicările 1 și 2, în cantitate de 0,5...1%, condiționat sub formă de supozitoare. 13



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 1159/2013