



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 00721**

(22) Data de depozit: **10.08.2010**

(41) Data publicării cererii:  
**28.02.2012** BOPI nr. **2/2012**

(71) Solicitant:  
• **CRIȘAN IULIANA, STR. JEAN STERIADI  
NR.16, BL.M9, AP.97, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **CRIȘAN LAURA MELANIA,  
STR. ALEEA CIUCEA NR.3, BL. P17, AP.24,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **CRIȘAN DANIELA CELESTA,  
ALEEA FETEȘTI NR.16, BL.M9, AP.97,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:  
• **CRIȘAN IULIANA, STR. JEAN STERIADI  
NR.16, BL.M9, AP.97, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **CRIȘAN LAURA MELANIA,  
STR. ALEEA CIUCEA NR.3, BL. P17, AP.24,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **CRIȘAN DANIELA CELESTA,  
ALEEA FETEȘTI NR.16, BL.M9, AP.97,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **EXTRACT NATURAL HIDROSOLUBIL BOGAT ÎN  
POLIFENOLI DE TIP FLAVONOID CU ACȚIUNE  
ANTIINFLAMATORIE ȘI ANTISEPTICĂ ȘI PROCEDEU DE  
OBTINERE A ACESTUIA**

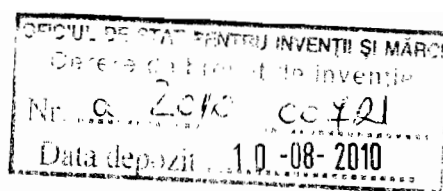
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un extract natural, cu acțiune anti-inflamatoare și antiseptică. Extractul conform invenției este obținut prin fierberea a 20 părți propolis, dispersat mecanic, în 100 părți apă deionizată sterilă, în balon cu reflux, timp de 8..5 h, filtrarea extractului, aducerea volumului cu apă deionizată sterilă la 100 părți, și

ajustarea pH-ului la 6,5..6,8, cu 0,050 g de tetraborat de sodiu, rezultând un produs de culoare brună, cu aspect slab opalescent.

Revendicări: 2





18

**Extract natural hidrosolubil bogat în polifenoli de tip flavonoid cu acțiune antiinflamatorie și antiseptică și procedeu de obținere a acestuia.**

Autori: Iuliana Crișan, Laura Melania Crișan, Daniela Celesta Crișan - București

Propolisul, produs melifer unic, cu compoziție chimică complexă conține permanent în structura sa un anumit grup de substanțe care îi condiționează însușirile fizico-chimice și biologice, principalele componente fiind cele de tip flavonoid. De fapt, flavonoidele, componente foarte răspândite în mediul vegetal, conferă propolisului calități terapeutice deosebite.

Propolisul este cunoscut ca un veritabil antibiotic natural, folosit ca atare și de către albine. S-a demonstrat că el are o acțiune antimicrobiană pentru numeroase bacterii (Staphylococcus aureus, Streptococcus sp., E.coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Salmonella sp. etc), virusuri (virus Herpes simplex, virus Zona Zoster, virus gripal), paraziți (Giardia lamblia) și fungi (Candida albicans).

Este un excelent antiinflamator, cicatrizant și epitelizant, tonic al vaselor capilare și regenerator al țesuturilor.

Trebuie remarcat faptul că, datorită mării variabilități de compoziție chimică, propolisul își păstrează nealterată capacitatea antimicrobiană și antivirală, motiv pentru care bacteriile și virusurile nu dezvoltă în timp rezistență.

Prin testări experimentale *in vitro* și *in vivo* numeroși cercetători au evidențiat un spectru larg de activități farmacodinamice ale unor extracte din propolis sau a unor componente ale acestuia: acțiunea antivirală, antibacteriană, fungicidă, analgezică, trofică, cicatrizantă, antiinflamatorie, antiproliferativă, antioxidantă.

Studii clinice în diverse specialități medicale au validat calitățile terapeutice și aplicabilitatea în terapia unor afecțiuni din patologia umană a unor forme galenice pe bază de propolis pentru administrarea sistemică sau locală.

În urma unor cercetări experimentale personale am putut realiza un produs original cu conținut bogat în componente hidrosolubile (polifenoli de tip flavonoid) din propolis. (Lucrare de doctorat: "Cercetări privind activitatea antivirală a unor guanozine aciclice și a unor flavonoizi de extracție naturală", autor Dr. Biolog Iuliana Crișan, conducător științific Acad.Prof.Dr.Doc.Nicolae Cajal).

Cu ajutorul unor metode moderne de investigație am identificat în extractul obținut prezența unor flavonoizi majori ca: quercetina, rutina, acidul cafeic, acidul galic, acidul ferulic, kaempferol, vanilina, izovanilina etc.

În faza de cercetare de laborator am evidențiat activitatea virulicidă și virustatică asupra virusurilor Herpes simplex și gripal, activitatea antibacteriană asupra unor germeni Gram-pozitivi și Gram-negativi, efectul antiinflamator în infecția experimentală oculară cu virus herpetic la iepure, precum și acțiunea antioxidantă, ușor anestezică și imunostimulantă ale acestui extract hidrosolubil bogat în polifenoli de tip flavonoid obținut din propolis; concomitant, am demonstrat toleranța foarte bună a extractului în administrarea topică cutaneo-mucoasă și oculară.

Rezultatele pozitive obținute au stat la baza realizării unui preparat ce poate fi folosit în clinica umană atât în dermatologie pentru tratamentul herpesului cutaneo-mucos și Zona Zoster, cât și în oftalmologie pentru tratamentul unor infecții virale (determinate de virusuri herpetice singure sau în asociere cu alte virusuri) și infecții bacteriene la nivelul corneii sau

conjunctivei (manifestă o acțiune antiinflamatorie și epitelizantă asupra corneii și cu rol de dezinfectant ocular).

Invenția de față se referă la un preparat natural bogat în polifenoli de tip flavonoid cu aplicabilitate în dermatologie pentru tratamentul herpesului cutaneo-mucos și Zona Zoster și în oftalmologie pentru tratamentul infecțiilor herpetice oculare și în conjunctivite de etiologie virală și / sau bacteriană, precum și la un procedeu de obținere a acestuia.

Procedeul de preparare asigură extractului din propolis un conținut ridicat de polifenoli de tip flavonoid (componente hidrosolubile) și o concentrație redusă de substanțe alergogene, fiind mult diminuat riscul apariției reacțiilor de hipersensibilitate.

Preparatul obținut are o biodisponibilitate crescută și proprietăți farmacologice specifice antiinflamatorii, antimicrobiene, antivirale și analgezice, suplinind necesitatea unor tratamente adjuvante și apariția unor efecte adverse nedorite.

Preparatul este ușor de aplicat local sub formă de badijonări, pensulări sau comprese atât în afecțiunile herpetice cutaneo-mucoase cât și sub formă de instilații oculare, principiile active prezente absorbindu-se cu ușurință în straturile profunde ale epidermei, respectiv ale epiteliului cornean.

Prin utilizare preparatul produce o diminuare rapidă a simptomatologiei dureroase și accelerează epitelizarea leziunilor, respectiv reducerea reacției inflamatorii concomitant cu reducerea citoinfiltratului inflamator, scăderea diametrului și colapsului numărului vaselor de sânge neoformate.

Administrat topic este bine tolerat, fără apariția unor efecte adverse locale și la distanță. Preparatul se poate asocia tratamentului chimioterapic specific cu efecte favorabile, dovedindu-se oportună prin capacitatea de potențare a acțiunii sale terapeutice.

În prezent sunt cunoscute produse cu acțiune antiherpetică utilizate în chimioprofilaxie, compuși de sinteză de tipul iododezoxiuridinei, aciclovirului, flumidinului, metotrexatului. Acești compuși prezintă dezavantajul că au un grad important de toxicitate (A.Muțiu, Nina Șahnazarov, Iuliana Crișan, Rom.J.Virol., 1998, 49, 1-4, pages 27-42; Eșanu V., 1990 - Chimioterapie antivirală, Tratat de virusologie medicală, vol I., edit. Cajal N., Ed.Med.Buc.). Pe de altă parte, sunt cunoscute procedee de extragere a propolisului cu diverși solvenți organici (Amoros M., J.of Natural Products, 1994, 57, 5, pag.644-647; Bankova V., Popov S., Acta Microbiol., 1988, 23, pag.52-57; Decampos R. et al., J. of Pharmacy and Pharmacology, 1998, 50, 10, pag.1187-1193; Krol W., Arzneimittel Forschung, 1993, 43, pag.607-609; Focht J., Arzneimittel Forschung, 1993, 43, pag.921-923; Serkedjieva J., J. of Natural Products, 1992, 55, pag.294-302), produsele obținute având diferite recomandări în terapeutică.

Produsul, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate, realizând un preparat fără toxicitate și cu activitate de inhibare a multiplicării virusului Herpes simplex tip I în culturi celulare și de inactivare a virusului în suspensie, cu activitate bacteriostatică pentru tulpinile bacteriene Gram-pozitive și Gram-negative testate (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Salmonella sp. Shigella flexneri) și efect semnificativ antiinflamator în infecția experimentală oculară cu virus herpetic simplex tip 1 la iepuri; produsul este bine tolerat de stratul celular prin aceea că propolisul brut dispersat mecanic în apă dezonizată, se supune fierberii la reflux, timp de 8-15 ore, se filtrează, iar filtratul obținut

este adus cu apă dezionizată sterilă la 100 ml, care în vederea folosirii se aduce la un pH 6,5 – 6,8 cu tetraborat de sodiu în cantitate de 0,050g.

Se dă mai jos un exemplu de realizare a invenției.

O cantitate de 20 g propolis brut este dispersată mecanic și introdusă într-un balon steril prevăzut cu un refrigerant ascendent, care conține o cantitate de 100 ml apă dezionizată sterilă, apoi se fierbe conținutul balonului cu reflux constant, timp de 8-15 ore, extractul hidrosolubil este separat prin filtrare și se readuce la volumul de 100 ml după ajustarea pH-ului cu tetraborat de sodiu în cantitate de 0,050g. Din această soluție se realizează dozajele convenabile pentru tratarea leziunilor herpetice cutaneo-mucoase și / sau cele oculare.

Invenția de față prezintă avantajul realizării unui produs cu acțiune antivirală față de virusul herpetic (Herpes simplex tip I și tip 2, Zona Zoster), procese inflamatorii oculare cauzate de infecții herpetice sau bacteriene.

#### Revendicări

1. Produs cu acțiune antivirală, antibacteriană și antiinflamatorie caracterizat prin aceea că este un extract natural hidrosolubil bogat în polifenoli de tip flavonoid obținut din propolis 20% cu pH= 6,5-6,8 de culoare brun, cu aspect slab-opalescent, produsul prezentând o acțiune de inactivare în suspensie a virusului Herpes simplex tip I și de inhibare a multiplicării virale în sisteme biologice a culturilor de celule diploide umane, cu activitate bacteriostatică pentru tulpinile bacteriene Gram-pozitive și Gram-negative (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella sp.*, *Shigella flexneri*), efect semnificativ antiinflamator în infecția experimentală oculară cu virus herpetic simplex tip 1 la iepuri.
2. procedeu de obținere a produsului cu acțiune antiinflamatorie și antiseptică, conform revendicării 1 caracterizat prin aceea că propolisul brut, dispersat mecanic, în proporție de 20 g la 100 ml apă dezinionizată sterilă, se supune fierberii, în balon cu reflux, timp de 8-15 ore, filtratul obținut din extract fiind adus cu apă dezinionizată sterilă la 100 ml, după ajustarea pH-ului cu tetraborat de sodiu în cantitate de 0,050g.