



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2011 00716

(22) Data de depozit: 21.07.2011

(41) Data publicării cererii:
29.03.2013 BOPI nr. 3/2013

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE
DEZVOLTARE CHIMICO-FARMACEUTICĂ -
ICCF, CALEA VITAN NR.112, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• COLCERU-MIHUL SVETLANA
GABRIELA, STR.RÂMNICU SĂRAT NR.29,
BL.11A1, SC.1, AP.42, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
• NIȚĂ SULTANA, STR.BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
• GRIGORE ALICE ELENA, BD.UVERTURII
NR.43, BL.1, AP.131, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
• VAMANU ADRIAN,
ALEEA CÂMPUL CU FLORI NR. 2B,
BL. C17A, SC. B, ET.5, AP. 68, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;

• ANDRIEȘ ADRIAN, BD. ION MIHALACHE
NR.111, BL. 12A, SC. B, AP. 61,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
• RĂDULESCU FLAVIAN,
STR.ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,
SC.2, AP.61,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;
• RUGHINIS DOMNICA, ALEEA LEORDA
NR.3, BL.MP1A, SC.D, AP.34, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
• BAZDOACĂ CRISTINA,
BD. DIMITRIE CANTEMIR NR.13, BL. 11,
SC. A, AP. 29, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;
• VAMANU EMANUEL,
ALEEA VALEA CĂLUGĂREASCĂ NR.3,
BL.A10, SC.D, ET.2, AP.53, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
• IUKSEL RASIT, BD. DINICU GOLESCU
NR. 37, BL. 4, SC. B, AP. 40, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) PRODUS FITOTERAPIC CU UTILIZARE ÎN REDUCEREA
AFECȚIUNILOR ASOCIATE PROCESELOR DE
ÎMBĂTRÂNIRE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un produs fitoterapeutic cu utilizare în reducerea afecțiunilor asociate proceselor de îmbătrânire, și la un procedeu de obținere a acestuia. Produsul conform invenției conține 3,60...4,40% g/g derivați de acizi polifenolcarboxilici, exprimați în acid rosmarinic, 5,13...6,27% g/g flavone exprimate în rutozid, 726,75...888,25 mg/100 g magneziu, 1,83...2,28 mg/100 g mangan și 1,65...2,01 mg/100 g zinc. Procedeu conform invenției constă din extragerea repetată cu alcool etilic 50% a principiilor active din *Cynara folium*, Rosmarini

folium și *Hyssopi herba*, timp de 1 h, cu agitare, la temperatura de fierbere a amestecului, după care extractele reunite se filtrează și se concentrează la o temperatură de 50°C și presiune redusă, se centrifugează și se atomizează, după care extractele bioactive atomizate se omogenizează în proporție de 40/30/30 părți în greutate.

Revendicări: 2

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).



PRODUS FITOTERAPIC CU UTILIZARE IN REDUCEREA AFECTIUNILOR ASOCIATE PROCESELOR DE IMBATRANIRE

Autori: Colceru-Mihul Svetlana, Nita Sultana, Grigore Alice, Vamanu Adrian, Andries Adrian, Radulescu Flavian, Rughinis Domnica, Bizdoaca Cristina, Vamanu Emanuel, Rasit Iuksel

Inventia se refera la un produs fitoterapeutic cu utilizare in reducerea afectiunilor asociate produselor de imbatranire si la procedeul de obtinere a acestuia prin asocierea unor produse bioactive realizate prin prelucrarea solutiilor extractive din frunzele speciei *Cynara scolymus* L (*Cynarae folium*), frunzele speciei *Rosmarinus officinalis* L. (*Rosmarini folium*) si partile aeriene ale speciei *Hyssopus officinalis* L. (*Hyssopi herba*).

Este cunoscut ca partile aeriene ale speciei *Hyssopus officinalis* (*Hyssopi herba*) continand 0,2-1,5% ulei volatil, flavonozide (diosmina, hiperozida), calcone (hisopina), antocianozide (3-O-p-cumaroil-5-glucozil-delfinidol), depside (acid rosmarinic), triterpene (acid ursolic, oleanolic), β -sitosterol si principii amare (marubina) manifesta actiune stomahica, carminativa, antispastica, anticatarala, expectoranta sau mucolitica, antiastmatica, hipotensiva, antiseptica, cicatrizanta, antivirala, antilitiazica biliara, fungicida (V. Istudor-Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie, vol2 Ed, Medicala, Bucuresti, 2001).

Este cunoscut ca frunzele speciei *Rosmarinus officinalis* L. (*Rosmarini folium*) continand 1-2,5% ulei volatil, acizi polifenolcarboxilici (acid rosmarinic, cafeic, gentisic, vanilic, seringic, galic), flavonozide (diosmetina, diosmina si alte flavone metoxilate), derivati ai luteolului si apigenolului, tanin, principii amare diterpenice, triterpenice (betulinol α si β -amireanol, acid ursolic, acid oleanolic si derivati hidroxilati), vitamina C, aminoacizi, ceruri, hidrocarburi ciclice si aciclice saturate si nesaturate manifesta actiune stimulenta asupra circulatiei cerebrale hipocolesterolemianta, colagog-coleretica, diuretica, antispastica, cicatrizanta si epitelizanta, adaptogena antistres care se datoreaza capacitatii antioxidante a acidului rosmarinic (fata de radicalii liberi si peroxizi) (V. Istudor-Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie, vol2 Ed, Medicala, Bucuresti, 2001).

Este cunoscut ca frunzele speciei *Cynara scolymus* L. (*Cynarae folium*) continand 1-2% polifenoli (derivati cafeoil-chinici), 0,1-0,5% flavone (cinarotriozida, scolimozoda, cinarozida), principii amare azulenogene (cinaropricrina, dehidrocinaropricrina, grosheimina, cinarotriol), compusi triterpenici (lactuceroil, tarascasterol), steroli (β -sitosterol, stigmasterol, tanin, mucilagii, pectine, aminoacizi, glucide, acizi organici, enzime, manifesta actiune coleretica si colagoga, hepatoprotectoare, tonic amara, scade concentratia lipidelor totale si a

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENTII SI MARCI
Cerere de brevet de inventie
Nr. a 2011 00716
Data depozit 21-07-2011



21-07-2011

colesterolului din ser, diuretica, antialergica, febrifuga, bacteriostatica fata de *Salmonella*, *Staphylococcus* si *Proteus*.

Este cunoscut un produs antioxidant de natura vegetala constituit dintr-un complex de compusi polifenolici cu continut de 25-30% flavonoide exprimate in rutozida si 25-30% acizi polifenolici exprimate in acid cafeic izolati din amestecul de *Crategi* sp. flores et folium, *Salviae* sp. herba si *Cichorii* herba si procedeul de obtinere (RO 125699).

Problema pe care o rezolva inventia consta in realizarea unui produs fitoterapeutic cu utilizare in reducerea afectiunilor asociate produselor de imbatranire prin asocierea unor produse bioactive sub forma de atomizat obtinute prin prelucrarea solutiilor extractive din frunzele speciei *Cynara scolymus*, frunzele speciei *Rosmarinus officinalis* si partile aeriene ale speciei *Hyssopus officinalis*.

Produsul fitoterapeutic conform inventiei este constituit din 40% produs bioactiv obtinut sub forma de atomizat din *Cynarae folium*, 30% produs bioactiv obtinut sub forma de atomizat din *Rosmarinii folium* si 30% produs bioactiv obtinut sub forma de atomizat din *Hyssopi herba* si se prezinta sub forma de pulbere omogena de culoare bruna cu gust amar si miros aromat caracteristic continand 3,60-4,40% acizi polifenolcarboxilici exprimate in acid rosmarinic, 5,13-6,27% flavone exprimate in rutozida, 726,25-888,25mg% magneziu, 1,83-2,27mg% mangan, 1,65-2,01mg% zinc.

Procedeul de obtinere a produsului fitoterapeutic conform inventiei consta in extractia repetata de 2 ori a substantelor active din fiecare specie vegetala cu alcool etilic 50% V/V raport planta solvent 1/10 respectiv 1/5, la temperatura de fierbere a amestecului cu refluxarea solventului timp de o ora, racire, indepartarea deseului de planta prin filtrare si presare, reunirea celor doua solutii extractive si concentrarea la un volum de 3/1 v/m solutie concentrata/material vegetal utilizat, centrifugare pentru indepartarea substantelor insolubile, atomizarea fiecărei solutii concentrate si omogenizarea celor trei produse bioactive sub forma de atomizat in proportie de 40% atomizat din *Cynarae folium* 30% atomizat din *Rosmarini folium* si 30% atomizat din *Hyssopi herba*.

Inventia prezinta urmatoarele avantaje:

- Se diversifica genul de produse cu utilizare in reducerea afectiunilor asociate proceselor de imbatranire cu un produs natural, de origine vegetala.
- Produsul este practic netoxic
- Se utilizeaza o materie prima vegetala accesibila plantele fiind obtinute din cultura.



21-07-2011

18

- Tehnologia are un numar redus de faze.
- Tehnologia este nepoluanta, nu rezulta deseuri toxice sau ape reziduale.

Exemplu de realizare a inventiei

Se da in contiunare un exemplu de realizare a inventiei.

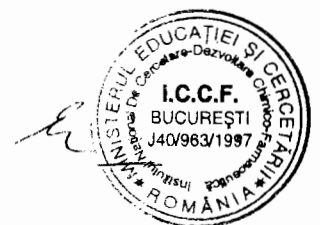
Fazele tehnologice parcurse pentru obtinerea produsului fitoterapeutic sunt urmatoarele:

Obtinerea produsului bioactiv atomizat din *Cynarae folium*

Intr-un vas de inox de capacitate 250L prevazut cu manta de incalzire, gura de alimentare, refrigerent de sticla, sistem de agitare si slut de evacuare se introduce 11 Kg material vegetal constand din frunzele speciei *Cynara scolymus* uscate si macinate sita III si 110L alcool etilic 50% V/V (raport planta/solvent 1/10 m/V) si se incalzeste amestecul la fierbere timp de o ora cu agitare continua si dupa racire se colecteaza 91 L solutie extractiva I de culoare galben bruna, limpede. Peste materialul vegetal umed ramas in vas se adauga 55 L alcool etilic 50% v/V (raport planta/solvent 1/5 m/V) se incalzeste amestecul la temperatura de fierbere timp de o ora cu agitare continua si dupa racire, filtrare si presare se colecteaza 53 L solutie extractiva II limpede, de culoare galben bruna, deseul de planta se indeparteaza. Solutiile extractive I si II se reunesc, se concentreaza la 33L (raport planta/solutie concentrata 1/3 m/V) se lasa in repaos la temperatura de 4-6°C timp de 24 ore, se centrifugheaza obtinandu-se 30L solutie limpede. Solutia limpede obtinuta se introduce cu ajutorul unei pompe peristaltice in echicurent cu aer uscat, racit cu ajutorul unui dezumidicator intr-un atomizor cu incalzire electrica. Se programeaza temperatura de intrare la 130°C, temperatura de iesire mentinandu-se la aproximativ 60°C. Produsul atomizat se colecteaza intr-un vas cu ajutorul unui ciclon, sub forma de pulbere fina. Se obtin 2,05 Kg produs bioactiv atomizat de culoare brun-verzui, cu gust amar si miros aromat caracteristic. Produsul contine 4,85% acizi polifenolcarboxilici exprimati in acid rosmarinic, respectiv 5,89% acizi polifenolcarboxilici exprimati in acid clorogenic si 4,98% flavone exprimate in rutozida.

Obtinerea produsului bioactiv atomizat din *Rosmarini folium*

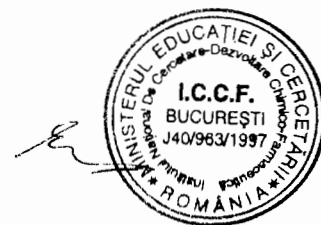
Intr-un vas de inox de capacitate 250 L prevazut cu manta de incalzire, gura de alimentare, refrigerent de sticla, sistem de agitare si slut de evacuare se introduce 8 Kg material vegetal constand din frunzele speciei *Rosmarinus officinalis* uscate si macinate sita III si 80 L alcool etilic 50% v/v (raport planta/solvent 1/10 m/V) si se incalzeste amestecul la fierbere timp de o ora cu agitare continua si dupa racire se colecteaza 57 L solutie extractiva I



de culoare galben bruna, limpede. Peste materialul vegetal umed ramas in vas se adauga 40 L alcool etilic 50% v/v (raport planta/solvent 1/5 m/V) se incalzeste amestecul la temperatura de fierbere timp de o ora cu agitare continua si dupa racire, filtrare si presare se colecteaza 38 L solutie extractiva II limpede, de culoare galben bruna, deseul de planta se indeparteaza. Solutiile extractive I si II se reunesc, se concentreaza la temperatura de 50°C si presiune redusa (71-74 mmHg) la 24L (raport planta/solutie concentrata 1/3 m/V) se lasa in repaos la temperatura de 4-6°C timp de 24 ore, se centrifugheaza obtinandu-se 22,5L solutie limpede. Solutia limpede obtinuta se introduce cu ajutorul unei pompe peristaltice in echicurent cu aer uscat, racit cu ajutorul unui dezumidicator intr-un atomizor cu incalzire electrica. Se programeaza temperatura de intrare la 130°C, temperatura de iesire mentinandu-se la aproximativ 60°C. Produsul atomizat se colecteaza intr-un vas cu ajutorul unui ciclon, sub forma de pulbere fina. Se obtin 1,55 Kg produs bioactiv atomizat de culoare galben-bruna, cu gust amarui si miros aromat caracteristic. Produsul contine 3,95% acizi polifenolcarboxilici exprimati in acid rosmarinic si 7,86% flavone exprimate in rutozida.

Obtinerea produsului bioactiv atomizat din *Hyssopi herba*

Intr-un vas de inox de capacitate 250l prevazut cu manta de incalzire, gura de alimentare, refrigerant de sticla, sistem de agitare si stut de evacuare se introduc 9kg material vegetal constand din partile aeriene ale speciei *Hyssopus officinalis* uscate si macinate sita III si 90L alcool etilic 50% - v/v (raport planta/solvent= 1/10 m/v), se incalzeste amestecul la temperatura de fierbere timp de o ora cu agitare continua si dupa racire se colecteaza 60,76L solutie extractiva I limpede, de culoare galben bruna. Peste materialul vegetal ramas in vas se adauga 45L alcool etilic 50% (raport planta/solvent= 1/5 m/v), se incalzeste amestecul la temperatura de firebere timp de o ora cu agitare continua si dupa racire, filtrare si presare se colecteaza 42L solutie extractiva II, limpede de culoare galben bruna, iar deseul de planta se indeparteaza. Solutiile extractive I si II, se reunesc, se concentreaza la temperatura de 50°C si presiune redusa (72-74 mmHg) pana la un volum de 27L (raport planta/solutie concentrata = 1/3 m/v), se lasa in repaos la temperatura de 4-6°C, timp de 24 ore si se centrifugheaza pentru indepartarea solutiilor insolubile, obtinandu-se 24,5L. Solutia obtinuta se introduce cu ajutorul unei pompe peristaltice in echicurent cu aer uscat, racit cu ajutorul unui dezumidicator intr-un atomizor cu incalzire electrica. Se programeaza temperatura de intrare la 130°C, temperatura de iesire mentinandu-se la aproximativ 60°C. Produsul atomizat se colecteaza intr-un vas cu ajutorul unui ciclon, sub forma de pulbere fina. Se obtin 1,55 Kg produs



bioactiv atomizat de culoare bruna, cu gust amarui si miros aromat caracteristic. Produsul contine 3,18% acizi polifenolcarboxilici exprimati in acid rosmarinic si 4.56% flavone exprimate in rutozida.

Obtinerea produsului fitoterapeutic

Intr-un vas de inox de capacitate 10 L se omogenizeaza 2,05 Kg produs bioactiv Cynarae folium si cate 1,55 Kg produs bioactiv din Rosmarini folium si produs bioactiv din Hyssopi herba. Dupa omogenizare produsul este cernut prin sita VII. Se obtine 5 Kg produs sub forma de pulbere fina de culoare bruna cu gust amar si miros caracteristic care contine 4,08% g/g acizi polifenolcarboxilici exprimati in acid rosmarinic, 5,70% g/g flavone exprimate in rutozid, 807,5 mg/100g magneziu, 2,07 mg/ 100g mangan si 1,83mg/ 100g zinc.

La testarea actiunii antioxidante prin metoda DPPH s-a constatat:

- produsul bioactiv atomizat obtinut din Cynarae folium manifesta actiune antioxidanta de 70,83% in concentratie de 10mg/mL si 40,83% in concentratie de 1mg/ mL.

- produsul bioactiv atomizat obtinut din Rosmarini folium manifesta actiune antioxidanta de 87,5% in concentratie de 10mg/ mL si 80,00% in concentratie de 1mg/ mL.

- produsul bioactiv atomizat obtinut din Hyssopi herba manifesta actiune antioxidanta de 87,45% in concentratie de 10mg/ mL si actiune antioxidanta 86,83% in concentratie de 1mg/ mL.

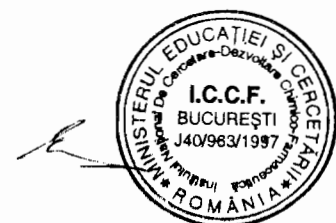
- produsul fitoterapic obtinut prin asocierea produselor bioactive atomizate manifesta actiune antioxidanta de 80,55% in concentratie de 10mg/ mL si de 74,44% in concentratie de 1mg/ mL.

La testarea toxicitatii produsului prin administrare in doza unica de 7000mg/ kg corp (doza maxima administrabila) pe cale orala la soareci si mentinerea sub observatie clinica timp de 14 zile pentru evaluarea efectelor toxice induse, sacrificarea si efectuarea examenului necropsic s-a constatat ca:

-evolutia greutatii corporale a loturilor tratate cu proba test a fost comparabila cu cea a lotului martor pe perioada experimentului

-examinarea macroscopica a animalelor tratate **nu** a relevat modificari patologice ale organelor parenchimotoase, tulburari ale distributiei sanguine sau modificari la nivelul cavitatii seroase.

Se poate afirma ca produsul fitoterapeutic administrat pe cale orala in doza unica de 7000mg/ kg corp reprezentand doza maxima administrabila nu prezinta toxicitate.



PRODUS FITOTERAPIC CU UTILIZARE IN REDUCEREA AFECTIUNILOR ASOCIATE PROCESELOR DE IMBATRANIRE

Autori: Colceru-Mihul Svetlana, Nita Sultana, Grigore Alice Elena, Vamanu Adrian, Andries Adrian, Radulescu Flavian, Rughinis Domnica, Bizdoaca Cristina, Vamanu Emanuel, Rasit Iuksel

REVEDICARI

1. Produs fitoterapeutic cu utilizare in reducerea afectiunilor asociate procesului de imbatranire **caracterizat prin aceea ca** se prezinta sub forma de pulbere fina de culoare bruna cu gust amar si miros caracteristic si contine 3,60-4,40% g/g derivati ai acizilor polifenolcarboxilici exprimati in acid rosmarinic, 5,13-6,27% g/g flavone exprimate in rutozid, 726,75-888,25 mg/100g magneziu, 1,83-2,28 mg/100g mangan si 1,65-2,01 mg/100g zinc.
2. Procedeu de obtinere a produsului fitoterapeutic definit in revendicarea 1 **caracterizat prin aceea ca** se extrag repetat principiile active din *Cynarae folium*, *Rosmarini folium* si *Hyssopi herba* cu alcool etilic 50% raport planta:solvent = 1/10 m/v la prima extractie si 1/5 m/v la a doua extractie la temperatura de fierbere a amestecului timp de o ora cu agitare continua pentru fiecare extractie, se reunesc solutiile extractive I si II obtinute dupa filtrare, se concentreaza la temperatura de 50°C si la presiune redusa (71-74 mm Hg) la un volum de 5/1 v/m fata de cantitatea de planta luata in lucru, se centrifugheaza pentru indepartarea substantelor insolubile si se atomizeaza, dupa care se omogenizeaza extractele bioactive atomizate din *Cynarae folium*, *Rosmarini folium* si *Hyssopi herba* in proportie de 40/30/30 parti in greutate.

