



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00716**

(22) Data de depozit: **21.07.2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.02.2014** BOPI nr. **2/2014**

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

(73) Titular:

• **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.11 A1,
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.2 B,
BL.C 17 A, SC.B, ET.5, AP.68, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **ANDRIEȘ ADRIAN, BD.ION MIHALACHE
NR.111, BL.12 A, SC.B, AP.61, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **RĂDULESCU FLAVIAN,
STR.ANASTASIE PANU NR.23, BL. D 6,
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;**

• **RUGHINIS DOMNICA, ALEEA LEORDA
NR.3, BL.MP 1 A, SC.D, AP.34, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **BAZDOACĂ CRISTINA,
BD.DIMITRIE CANTEMIR NR.13, BL.11,
SC.A, AP.29, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO;**

• **VAMANU EMANUEL,
ALEEA VALEA CĂLUGĂREASCĂ NR.3,
BL.A 10, 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**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

RO 122802 B1; RO 125691 B1; RO 105298

(54) **PRODUS FITOTERAPEUTIC PENTRU REDUCEREA
AFECȚIUNILOR ASOCIATE PROCESELOR DE
ÎMBĂTRÂNIRE ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE A ACESTUIA**



RO 128193 B1

1 Invenția se referă la un produs fitoterapeutic pentru reducerea afecțiunilor asociate
proceselor de îmbătrânire și la procedeul de obținere a acestuia, cu utilizare farmaceutică.

3 Este cunoscut că părțile aeriene ale speciei *Hyssopus officinalis* (*Hyssopi herba*),
5 conținând 0,2...1,5% ulei volatil, flavonozide (diosmina, hiperozida), calcone (hisopina),
7 antocianozide (3-O-p-cumaroil-5-glucozil-delfmidol), depside (acid rosmarinic), triterpene
(acid ursolic, oleanolic), β -sitosterol și principii amare (marubina), manifestă acțiune
9 stomahică, carminativă, antispastică, anticatarală, expectorantă sau mucolitică,
antiastmatică, hipotensivă, antiseptică, cicatrizantă, antivirală, antilitiazică biliară, fungicidă
(V. Istudor, **Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie, vol. 2 Editura Medicală, București, 2001**).

11 Este cunoscut că frunzele speciei *Rosmarinus officinalis* L. (*Rosmarini folium*),
13 conținând 1...2,5% ulei volatil, acizi polifenolcarboxilici (acid rosmarinic, cafeic, gentisic,
vanilie, seringic, galic), flavonozide (diosmetina, diosmina și alte flavone metoxilate), derivați
15 ai luteolului și apigenolului), tanin, principii amare diterpenice, triterpenice (betulinol α și
 β -amirenol, acid ursolic, acid oleanolic și derivați hidroxilați), vitamina C, aminoacizi, ceruri,
17 hidrocarburi ciclice și aciclice saturate și nesaturate, manifestă acțiune stimulentă asupra
circulației cerebrale hipocolesterolemiantă, colagog-coleretică, diuretică, antispastică,
19 cicatrizantă și epitelizantă, adaptogenă antistres care se datorează capacității antioxidante
a acidului rosmarinic (față de radicalii liberi și peroxizi) (V. Istudor, **Farmacognozie,
fitochimie, fitoterapie, vol. 2, Editura, Medicală, București, 2001**).

21 Este cunoscut că frunzele speciei *Cynara scolymus* L. (*Cynarae folium*), conținând
23 1...2% polifenoli (derivați cafeoil-chinici), 0,1...0,5% flavone (cinarotrioxidă, scolimozodă,
cinarozidă), principii amare azulenogene (cinaropricrina, dehidrocinaropricrina, grosheimina,
25 cinarotriol), compuși triterpenici (lactucerol, tarascasterol), steroli (β -sitosterol, stigmasterol),
tanin, mucilagii, pectine, aminoacizi, glucide, acizi organici, enzime, manifestă acțiune
27 coleretică și colagogă, hepatoprotectoare, tonic amară, scad concentrația lipidelor totale și
a colesterolului din ser, diuretică, antialergică, febrifugă, bacteriostatică față de *Salmonella*,
Staphylococcus și *Proteus*.

29 **RO 125699** descrie un produs antioxidant de natură vegetală, constituit dintr-un
complex de compuși polifenolici cu conținut de 25...30% flavonoide exprimate în rutozidă și
31 25...30% acizi polifenolici exprimați în acid cafeic, izolați din amestecul de *Crategi sp. flores
et folium*, *Salviae sp. herba* și *Cichorii herba*, și procedeul de obținere.

33 **RO 122802 B1** descrie o compoziție fitoterapeutică, destinată reechilibrării funcțiilor
hepato-biliare, în afecțiuni cronice ale ficatului, ce constă în aceea că este constituită din
35 30...70% pulbere degresată de *Hippophae fructus*, 15...35% pulbere degresată de *Cardui
mariani fructus*, 20...40% extract de *Cynaria scolimus*, 0,2...1% ulei volatil de *Rosmarinii
aetheroleum*, 0,1...0,8% ulei volatil de *Foeniculi aetheroleum* și/sau 0,1...0,5% ulei volatil de
37 *Basilici aetheroleum* sau 0,1...0,5% ulei volatil de *Thymi vulgaris aetheroleum* și excipienți
39 acceptabili farmaceutic.

41 **RO 125691 B1** se referă la un produs fitofarmaceutic cu acțiune de revitalizant
masculin, la procedeul de obținere și utilizare. Produsul constă în aceea că este constituit
43 dintr-un macerat hidroalcoolic de 25...30°, a următoarelor plante: 50...115 părți *Sambuci flos*,
15...75 părți *Plantaginis folium*, 50...110 părți *Melissae herba*, 5...55 părți *Coriandri fructus*,
20...85 părți *Alchemillae herba*, 50...120 părți *Juniperi fructus*, 5...65 părți *Millefolii
45 herba/Millefolii flos*, 150...220 părți *Equiseti herba*, 5...70 părți *Chicorii herba*, 10...80 părți
Betulae folium, 5...50 părți *Bardanae radix*, 5...35 părți *Liquiritiae radix*, 5...40 părți
47 *Hyppophae fructus*, 50...115 părți *Cynobasti fructus*, 10...80 părți *Hyssopi herba*, 5...60 părți

RO 128193 B1

Graminis rhizoma și 5...70 părți *Taraxaci herba*, părțile fiind exprimate în greutate. Procedeu constă în aceea că se prepară un amestec hidroalcoolic, prin diluarea alcoolului alimentar de 96% până la concentrația de 20...30°, și plantele uscate, mărunțite, fiecare separat, până la dimensiunea de 1 cm, se introduc în aceasta, la intervale de 2 h între fiecare adăugare și în următoarea succesiune: 50...115 părți *Sambuci flos*, 15...75 părți *Plantaginis folium*, 50...110 părți *Melissae herba*, 5...55 părți *Coriandri fructus*, 20...85 părți *Alchemillae herba*, 50...120 părți *Juniperi fructus*, 5...65 părți *Millefolii herba/Millefolii flos*, 150...220 părți *Equiseti herba*, 5...70 părți *Chicorii herba*, 10...80 părți *Betulae folium*, 5...50 părți *Bardanae radix*, 5...35 părți *Liquiritiae radix*, 5...40 părți *Hyppophae fructus*, 50...115 părți *Cynobasti fructus*, 10...80 părți *Hyssopi herba*, 5...60 părți *Graminis rhizoma* și 5...70 părți *Taraxaci herba*, după care se lasă la macerat la temperatura camerei, timp de 14 zile, agitând de 5 ori pe zi, apoi se decantează, iar extractul lichid rezultat se lasă la sedimentat timp de 1...2 zile, la temperatura de 10...15°C, apoi lichidul se filtrează, iar filtratul obținut, sub formă de lichid brun, cu miros caracteristic, se ambalează în vase de sticlă de culoare închisă și se păstrează la întuneric, în loc uscat, la o temperatură de 25°C. Utilizarea produsului sub formă de supliment alimentar este folosită ca revitalizant masculin.

RO 105298 prezintă un procedeu de obținere a unui medicament cu acțiune colecistokinetică, ce constă în extracția prin percolare a principiilor active dintr-un amestec de plante constituit din *Agrimoniae herba*, *Cynara folium*, *Hyperici herba*, *Menthae piperitae*, cu alcool etilic 40°, în raport produs vegetal : solvent (1 : 8), extractul obținut se concentrează la jumătate din volum prin distilare sub presiune și se granulează în pudră de zahăr, granulele obținute cu un conținut de polifenoli de 3,30 g% în cinarină, se usucă la temperatura de 35...40°C, părțile fiind exprimate în greutate.

Problema tehnică obiectivă pe care urmărește să o rezolve invenția constă în realizarea unui produs fitoterapeutic cu utilizare în reducerea afecțiunilor asociate proceselor de îmbătrânire.

Soluția tehnică la această problemă constă în aceea că se asociază într-un atomizat bioactiv soluții extractive obținute din prelucrarea frunzelor de *Cynara scolymus*, *Rosmarinus officinalis* și *Hyssopus officinalis*.

Produsul fitoterapeutic, conform invenției, conține principii active din plantele *Cynarae folium*, *Rosmarini folium* și *Hyssopi herba*, având: 3,60...4,40% g/g derivați ai acizilor 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, iar procedeu de obținere conform invenției constă în aceea că se extrag repetat principiile active din *Cynarae folium*, *Rosmarini folium* și *Hyssopi herba* cu alcool etilic 50%, raport plantă/ solvent =1/10 m/v la prima extracție și 1/5 m/v la a doua extracție, la temperatura de fierbere a amestecului, timp de 1 h, cu agitare continuă pentru fiecare extracție, se reunesc soluțiile extractive I și II, obținute după filtrare, se concentrează la temperatura de 50°C și la presiune redusă de 71...74 mm Hg, la un volum de 5/1 v/m față de cantitatea de plantă luată în lucru, se centrifugează pentru îndepărtarea substanțelor insolubile și se atomizează, după care se omogenizează extractele bioactive atomizate din *Cynarae folium*, *Rosmarini folium* și *Hyssopi herba* în proporție de 40/30/30 părți în greutate.

Produsul și procedeu conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- produsul este netoxic;
- se utilizează o materie primă vegetală accesibilă, plantele fiind obținute din cultură;
- tehnologia este nepoluantă, nu rezultă deșeuri toxice sau ape reziduale.

Se prezintă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

RO 128193 B1

1 **Exemplu.** Fazele tehnologice parcurse pentru obținerea produsului fitoterapeutic sunt următoarele:

3 **Obținerea produsului bioactiv atomizat din *Cynarae folium***

5 Într-un vas de inox de capacitate 250 l, prevăzut cu manta de încălzire, gură de alimentare, refrigerent de sticlă, sistem de agitare și slut de evacuare, se introduc 11 kg material vegetal, constând din frunzele speciei *Cynara scolymus*, uscate și măcinate pe sita III, și 110 l alcool etilic 50% V/V (raport plantă/solvent 1/10 m/V) și se încălzește amestecul la fierbere timp de o oră, cu agitare continuă și după răcire se colectează 91 l soluție extractivă I de culoare galben brună, limpede. Peste materialul vegetal umed, rămas în vas, se adaugă 55 l alcool etilic 50% v/v (raport plantă/solvent 1/5 m/V), se încălzește amestecul la temperatura de fierbere timp de o oră, cu agitare continuă și după răcire, filtrare și presare, se colectează 53 l soluție extractivă II limpede, de culoare galben brună, deșeurile de plantă se îndepărtează. Soluțiile extractive I și II se reunesc, se concentrează la 33 l (raport plantă/soluție concentrată 1/3 m/V), se lasă în repaus la temperatura de 4...6°C, timp de 15 24 h, se centrifughează, obținându-se 30 l soluție limpede. Soluția limpede obținută se introduce cu ajutorul unei pompe peristaltice în echicurent cu aer uscat, răcit cu ajutorul unui dezumidificator, într-un atomizor cu încălzire electrică. Se programează temperatura de intrare la 130°C, temperatura de ieșire menținându-se la aproximativ 60°C. Produsul atomizat se colectează într-un vas cu ajutorul unui ciclon, sub formă de pulbere fină. Se obțin 2,05 kg produs bioactiv atomizat de culoare brun-verzui, cu gust amar și miros aromat caracteristic. 19 Produsul conține 4,85% acizi polifenolcarboxilici exprimați în acid rosmarinic, respectiv, 21 5,89% acizi polifenolcarboxilici exprimați în acid clorogenic și 4,98% flavone exprimate în rutozidă. 23

25 **Obținerea produsului bioactiv atomizat din *Rosmarini folium***

27 Într-un vas de inox de capacitate 250 l, prevăzut cu manta de încălzire, gură de alimentare, refrigerent de sticlă, sistem de agitare și slut de evacuare, se introduc 8 kg material vegetal, constând din frunzele speciei *Rosmarinus officinalis*, uscate și măcinate pe sita III, și 80 l alcool etilic 50% v/v (raport plantă/solvent 1/10 m/V) și se încălzește amestecul la fierbere timp de o oră, cu agitare continuă și după răcire se colectează 57 l soluție extractivă I de culoare galben brună, limpede. Peste materialul vegetal umed, rămas în vas, se adaugă 40 l alcool etilic 50% v/v (raport plantă/solvent 1/5 m/V), se încălzește amestecul la temperatura de fierbere timp de o oră, cu agitare continuă și după răcire, filtrare și presare, se colectează 38 l soluție extractivă II limpede, de culoare galben brună, deșeurile de plantă se îndepărtează. Soluțiile extractive I și II se reunesc, se concentrează la temperatura de 35 50°C și presiune redusă (71-74 mmHg) la 24 L (raport plantă/soluție concentrată 1/3 m/V) se lasă în repaus la temperatură de 4...6°C timp de 24 h, se centrifughează, obținându-se 37 22,5 l soluție limpede. Soluția limpede obținută se introduce cu ajutorul unei pompe peristaltice în echicurent cu aer uscat, răcit cu ajutorul unui dezumidificator, într-un atomizor cu încălzire electrică. Se programează temperatura de intrare la 130°C, temperatura de ieșire menținându-se la aproximativ 60°C. Produsul atomizat se colectează într-un vas cu ajutorul 41 unui ciclon, sub formă de pulbere fină. Se obțin 1,55 kg produs bioactiv atomizat de culoare galben-brună, cu gust amăru și miros aromat caracteristic. Produsul conține 3,95% acizi polifenolcarboxilici exprimați în acid rosmarinic și 7,86% flavone exprimate în rutozidă. 43

45 **Obținerea produsului bioactiv atomizat din *Hyssopi herba***

47 Într-un vas de inox de capacitate 250 l, prevăzut cu manta de încălzire, gură de alimentare, refrigerent de sticlă, sistem de agitare și stuț de evacuare, se introduc 9 kg material vegetal, constând din părțile aeriene ale speciei *Hyssopus officinalis* uscate și măcinate sita III și 90 l alcool etilic 50% - v/v (raport plantă/solvent= 1/10 m/v), se încălzește

RO 128193 B1

amestecul la temperatura de fierbere timp de o oră cu agitare continuă și după răcire se colectează 60,76 l soluție extractivă I limpede, de culoare galben brună. Peste materialul vegetal rămas în vas, se adaugă 45 l alcool etilic 50% (raport plantă/solvent= 1/5 m/v), se încălzește amestecul la temperatura de fierbere, timp de o oră cu agitare continuă și după răcire, filtrare și presare, se colectează 42 l soluție extractivă II, limpede de culoare galben brună, iar deșeurile de plantă se îndepărtează. Soluțiile extractive I și II se reunesc, se concentrează la temperatura de 50°C și presiune redusă (72...74 mmHg) până la un volum de 27 l (raport plantă/soluție concentrată = 1/3 m/v), se lasă în repaus la temperatura de 4...6°C, timp de 24 h și se centrifughează pentru îndepărtarea soluțiilor insolubile, obținându-se 24,5 l. Soluția obținută se introduce cu ajutorul unei pompe peristaltice în echicurent cu aer uscat, răcit cu ajutorul unui dezumidificator, într-un atomizor cu încălzire electrică. Se programează temperatura de intrare la 130°C, temperatura de ieșire menținându-se la aproximativ 60°C. Produsul atomizat se colectează într-un vas, cu ajutorul unui ciclon, sub formă de pulbere fină.

Se obțin 1,55 kg produs bioactiv atomizat de culoare brună, cu gust amărui și miros aromat caracteristic. Produsul conține 3,18% acizi polifenolcarboxilici exprimați în acid rosmarinic și 4,56% flavone exprimate în rutozidă.

Obținerea produsului fitoterapeutic

Într-un vas de inox de capacitate 10 l, se omogenizează 2,05 kg produs bioactiv *Cynarae folium* și câte 1,55 kg produs bioactiv din *Rosmarini folium* și produs bioactiv din *Hyssopi herba*. După omogenizare, produsul este cernut prin sita VII.

Se obțin 5 kg produs sub formă de pulbere fină de culoare brună cu gust amar și miros caracteristic, care conține 4,08% g/g acizi polifenolcarboxilici exprimați în acid rosmarinic, 5,70% g/g flavone exprimate în rutozid, 807,5 mg/100g magneziu, 2,07 mg/ 100g mangan și 1,83mg/ 100g zinc.

În continuare, este descrisă pe larg invenția

Produsul fitoterapeutic, conform invenției, este constituit din 40% produs bioactiv, obținut sub formă de atomizat din *Cynarae folium*, 30% produs bioactiv obținut sub formă de atomizat din *Rosmarinii folium* și 30% produs bioactiv obținut sub formă de atomizat din *Hyssopi herba* și se prezintă sub forma de pulbere omogenă de culoare brună cu gust amar și miros aromat caracteristic, conținând 3,60...4,40% acizi polifenolcarboxilici exprimați în acid rosmarinic, 5,13...6,27% flavone exprimate în rutozidă, 726,25...888,25 mg% magneziu, 1,83...2,27 mg% mangan, 1,65...2,01 mg% zinc.

Procedeele de obținere a produsului fitoterapeutic, conform invenției, constă în extracția repetată de 2 ori a substanțelor active din fiecare specie vegetală, cu alcool etilic 50% V/V, raport plantă solvent 1/10, respectiv, 1/5, la temperatura de fierbere a amestecului, cu refluxarea solventului timp de o oră, răcire, îndepărtarea deșeurilor de plantă prin filtrare și presare, reunirea celor două soluții extractive și concentrarea la un volum de 3/1 v/m soluție concentrată/material vegetal utilizat, centrifugare pentru îndepărtarea substanțelor insolubile, atomizarea fiecărei soluții concentrate și omogenizarea celor trei produse bioactive sub formă de atomizat în proporție de 40% atomizat din *Cynarae folium* 30%, atomizat din *Rosmarini folium* și 30% atomizat din *Hyssopi herba*.

TESTĂRI FARMACOLOGICE

La testarea acțiunii antioxidante prin metoda DPPH, s-a constatat:

- produsul bioactiv atomizat obținut din *Cynarae folium* manifestă acțiune antioxidantă de 70,83% în concentrație de 10 mg/ml și de 40,83% în concentrație de 1 mg/ml;

- produsul bioactiv atomizat obținut din *Rosmarini folium* manifestă acțiune antioxidantă de 87,5% în concentrație de 10 mg/ml și 80,00% în concentrație de 1 mg/ml;

RO 128193 B1

1 - produsul bioactiv atomizat obținut din *Hyssopi herba* manifestă acțiune antioxidantă
de 87,45% în concentrație de 10 mg/ml și acțiune antioxidantă de 86,83% în concentrație
3 de 1 mg/ml;

- produsul fitoterapie obținut prin asocierea produselor bioactive atomizate manifestă
5 acțiune antioxidantă de 80,55% în concentrație de 10 mg/ml și de 74,44% în concentrație
de 1 mg/ml.

7 Testarea toxicității produsului a fost efectuată prin administrare în doză unică de
7000 mg/ kg corp (doză maximă administrabilă) pe cale orală la șoareci și menținerea sub
9 observație clinică timp de 14 zile, pentru evaluarea efectelor toxice induse.

După sacrificarea și efectuarea examenului necropsic, s-a constatat că:

11 - evoluția greutateii corporale a loturilor tratate cu proba test a fost comparabilă cu cea
a lotului martor pe perioada experimentului;

13 - examinarea macroscopică a animalelor tratate nu a relevat modificări patologice ale
organelor parenchimotoase, tulburări ale distribuției sanguine sau modificări la nivelul
15 cavității seroase.

Se poate afirma că produsul fitoterapeutic administrat pe cale orală în doză unică de
17 7000 mg/ kg corp, reprezentând doza maximă administrabilă, nu prezintă toxicitate.

RO 128193 B1

Revendicări

1. Produs fitoterapeutic pentru reducerea afecțiunilor asociate proceselor de îmbătrânire, sub formă de pulbere fină de culoare brună, cu gust amar și miros caracteristic, **caracterizat prin aceea că** acesta conține principii active din plantele *Cynarae folium*, *Rosmarini folium* și *Hyssopi herba*, având: 3,60...4,40% g/g derivați ai acizilor 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.
2. Procedeu de obținere a produsului fitoterapeutic, definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se extrag repetat principiile active din *Cynarae folium*, *Rosmarini folium* și *Hyssopi herba* cu alcool etilic 50%, raport plantă/ solvent =1/10 m/v la prima extracție și 1/5 m/v la a doua extracție, la temperatura de fierbere a amestecului, timp de 1 h, cu agitare continuă pentru fiecare extracție, se reunesc soluțiile extractive I și II, obținute după filtrare, se concentrează la temperatura de 50°C și la presiune redusă de 71...74 mm Hg, la un volum de 5/1 v/m față de cantitatea de plantă luată în lucru, se centrifughează pentru îndepărtarea substanțelor insolubile și se atomizează, după care se omogenizează extractele bioactive atomizate din *Cynarae folium*, *Rosmarini folium* și *Hyssopi herba* în proporție de 40/30/30 părți în greutate.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 77/2014