



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00662**

(22) Data de depozit: **14.07.2011**

(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:
• **GRIGORE ALICE ELENA, BD.UVERTURII
NR.43, BL.1, AP.131, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **COLCERU-MIHUL SVETLANA
GABRIELA, STR.RĂMNICU SĂRAT NR.29,
BL.11A1, SC.1, AP.42, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ICHIM MARIA, STR.HUȘI NR.7, BL.PA,
SC.2, ET.3, AP.26, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **PARASCHIV ILEANA CĂTĂLINA,
CALEA VICTORIEI NR.155, BL.D1, SC.3,
ET.10, AP.101, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B,
RO;**

• **NITĂ SULTANA, STR.BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **PANTELI MINERVA,
STR.SPĂTAR NICOLAE MILESCU
NR.46-48, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **IUKSEL RASIT, BD. DINICU GOLESCU
NR. 37, BL. 4, SC. B, AP. 40, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **IONESCU DANIELA,
STR.ÎMPĂRATUL TRAIAN NR.3, BL.B12,
SC.3, ET.2, AP.82, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **POPA OVIDIU, CALEA GRIVIȚEI NR. 206,
BL. K, SC. D, ET.6, AP. 26, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **BABEANU NARCISA, ȘOS. VIRTUȚII
NR. 5, BL. R2, SC. D, ET. 5, AP. 50,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **DRĂGHICI ELENA,
STR.ALEEA FIZICIENILOR NR.8, BL.3 D,
SC.2, AP.73, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO**

(54) **PRODUS FITOTERAPEUTIC CU ACȚIUNE ANTISPASTICĂ ȘI
PROCEDEU DE OBTINERE**

(57) Rezumat:

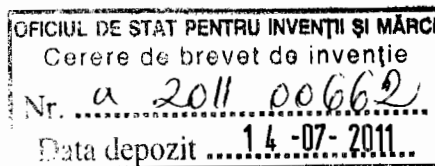
Invenția se referă la un produs fitoterapeutic cu acțiune antispastică, și la un procedeu de obținere a acestuia. Produsul conform invenției conține cineol, tuionă și limonen, 5,552...6,786% acizi polifenolcarboxilici, exprimați în acid cafeic, și 3,792...4,634% flavone exprimate în rutozid. Procedeu conform invenției constă din antrenarea cu vapori de apă la temperatura de fierbere, în circuit închis, a uleiului volatil din *Salviae folium*, *Foeniculi fructus* și *Carvi fructus*, la un raport

plante:solvent de 1:10 m/v, timp de 2...5 h, cu agitare, concentrarea, centrifugarea și atomizarea extractului apos de *Salviae folium* rămas după antrenarea uleiului volatil, urmată de omogenizarea a 100 părți în greutate extract atomizat, și câte 2 părți în volum ulei volatil din fiecare specie, apoi de cernerea și condiționarea sub formă de capsule.

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 FITOTERAPEUTIC CU ACȚIUNE ANTISPASTICĂ ȘI PROCEDEU DE OBTINERE

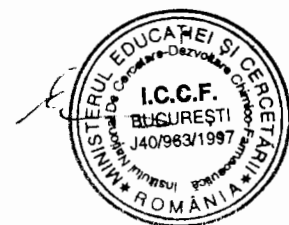
Autori: Grigore Alice, Colceru-Mihul Svetlana, Ichim Maria, Paraschiv Ileana,
Nita Sultana, Panteli Minerva, Rasit Iuksel, Ionescu Daniela,
Popa Ovidiu, Babeanu Narcisa, Draghici Elena

Invenția se referă la un produs fitoterapeutic cu acțiune antispastică și la procedeul de obținere a acestuia.

Este cunoscut ca frunzele speciei *Salvia officinalis* (*Salviae folium*) continând 1,5-2,5% ulei volatil, 1-3% flavone, 4-5% acizi polifenolcarboxilici, 2-14% taninuri catehice, triterpene pentaciclice (acizi crategolic, ursolic, oleanolic, etc.), fitosteroli (β -sitosterol, stigmasterol), vitamina C, vitamina B1, acid pantotenic, enzime, manifesta acțiune spasmolitică datorită, probabil, fenolilor și flavonelor polimetoxilate. Uleiul volatil care conține monoterpene (α - și β -pinen, camfen, mircen, limonen), sesquiterpene (β -cariofilen, α -humulen), alcooli terpenici (borneol, linalol, terpineol, nerol, geraniol), alcooli sesquiterpenici, fenoli, oxizi, esteri, cumarine, manifesta acțiune antispastică, mucolitică, antibacteriană, antivirală, antifungică, coleretic-colagogă, reglatoare a circulației sanguine, cicatrizantă (V. Istudor – Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie, vol. 2, Ed. Medicală, București, 2001).

Este cunoscut ca uleiul volatil din fructele speciei *Foeniculum vulgare* Mill. (*Foeniculi fructus*) continând drept component principal anetolul și drept constituent caracteristic fenconă alături de hidrocarburi monoterpene, alcooli, aldehide, cetone, oxizi și cumarine manifesta acțiune antispastică, carminativă, stomahică, colagog-coleretică, vermifugă, analgezică, bactericidă și antiseptică în special la nivel renal, tonică și stimulantă, cardiotonică și tonic respirator (V. Istudor – Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie, vol. 2, Ed. Medicală, București, 2001)

Este cunoscut ca uleiul volatil din fructele speciei *Carum carvi* L. (*Carvi fructus*) continând monoterpene (limonen, α - și β -pinen, α - și β -felandren, mircen), cetone ((+)-carvona, carvenona, izomeri cis- și trans-dihidrocarvona), alcooli monoterpene (carveol,



carvacrol), cumarine (herniarina) manifesta actiune mucolitica, coleretic-colagoga, stomahica (V. Istudor – Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie, vol. 2, Ed. Medicala, Bucuresti, 2001)

Este cunoscuta o compozitie fitoterapeutica avand actiune sedativa, miorelaxanta, antispastica fiind constituita din 40 parti Lavandulae flores, 30 parti Melissa folium si 30 parti Millefolii flores sub forma de pulbere cu continut de 13,36...16,71% substante minerale si 0,84...0,72% agliconi triterpenici exprimati in acid ursolic, partile fiind exprimate in greutate si la procedeul de obtinere a acestuia (RO 122436).

Este cunoscuta o compozitie farmaceutica cu actiune analgezica si antispastica constituita din 80-130 parti in greutate acid gliciretinic extras din *Glycyrrhiza* sp. si 120-70 parti in greutate paeoniflorin extras din *Paeonia alba* precum si metoda de preparare a acesteia (WO03084945)

Problema pe care o rezolva inventia consta in realizarea unui produs fitoterapeutic cu actiune antispastica, practic netoxic.

Solutia consta in obtinerea produsului prin inglobarea a 3 uleiuri volatile din frunzele speciei *Salvia officinalis*, fructele speciei *Foeniculum vulgare* si fructele speciei *Carum carvi* in extractul atomizat din frunzele speciei *Salvia officinalis*.

Produsul fitoterapeutic conform inventiei este constituit din 2% ulei volatil obtinut din *Salviae folium*, 2% ulei volatil din *Foeniculi fructus* si 2% ulei volatil din *Carvi fructus* inglobate in extract atomizat obtinut prin prelucrarea solutiei extractive apoase din *Salviae folium* pana la 100% m/m si se prezinta sub forma de pulbere omogena continand cineol, tuiona, limonen identificati gaz-cromatografic, 4,213% flavone exprimate in rutozid si 6,169% acizi polifenolcarboxilici exprimati in acid cafeic.

Procedeul de obtinere a produsului fitoterapeutic conform inventiei consta din obtinerea uleiurilor volatile din *Salviae folium*, *Foeniculi fructus* si *Carvi fructus* prin antrenare cu apa in circuit inchis, raport planta/ solvent = 1/10m/v la temperatura de fierbere a amestecului timp de 3-5 ore, colectarea uleiului volatil, indepartarea deseului de planta prin filtrare si presare, prelucrarea solutiei extractive apoase din *Salviae folium* prin concentrare la un volum de 1/6 v/v, centrifugare pentru indepartarea substantelor insolubile si atomizarea solutiei concentrate urmata de inglobarea a cate 2 parti in volum ulei volatil din fiecare specie in 100 parti in greutate extract atomizat.



Inventia prezinta urmatoarele avantaje:

- Se diversifica gama de produse cu actiune antispastica cu un produs natural, de origine vegetala
- Produsul are o toxicitate redusa
- Se utilizeaza o materie prima vegetala accesibila, plantele fiind obtinute din cultura
- 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 continuare un exemplu de obtinere a 1kg produs fitoterapeutic.

Materialul vegetal utilizat consta in frunzele speciei *Salvia officinalis* (*Salviae folium*), uscate si macinate sita III, fructele speciei *Foeniculum vulgare* (*Foeniculi fructus*), uscate si macinate sita III si fructele speciei *Carum carvi* (*Carvi fructus*), uscate si macinate sita III.

Fazele tehnologice parcurse pentru obtinerea produsului fitoterapeutic sunt urmatoarele:

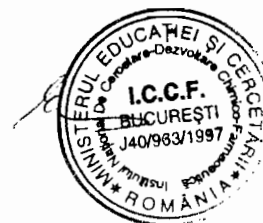
Obtinerea uleiului volatil din *Salviae folium*

Intr-un vas de inox de capacitate 250L prevazut cu manta de incalzire, refrigerent de sticla, sistem de colectare a uleiului volatil in circuit inchis din sticla, sistem de agitare si stut de evacuare, se introduc 16 kg material vegetal constand din frunzele speciei *Salvia officinalis* si 160 l apa distilata (raport planta/solvent=1/10 m/v) si se incalzeste amestecul la fierbere timp de 2 ore cu agitare continua. Dupa racirea vaporilor de apa, la trecerea prin refrigerent se obtine uleiul volatil in sistemul de colectare iar apa se recircula. Rezulta 63ml ulei volatil de culoare slab-galbuie cu miros caracteristic, gust arzator, insolubil in apa/ solubil in alcool etilic.

La analiza gaz-cromatografica se observa ca uleiul volatil contine in special tuona, camfor, cineol.

Obtinerea uleiului volatil din *Foeniculi fructus*

Intr-un balon de sticla de capacitate 15 l prevazut cu sistem de antrenare a uleiului



volatil in circuit inchis, sistem de agitare si sistem de incalzire, se introduc 1,1kg material vegetal constand din fructele speciei *Foeniculum vulgare* si 11 l apa distilata (raport planta/solvent=1/10 m/v) si se incalzeste amestecul la fierbere timp de 5 ore cu agitare continua. Dupa racirea vaporilor de apa, la trecerea prin refrigerent se obtine uleiul volatil in sistemul de colectare iar apa se recircula. Rezulta 21ml ulei volatil de culoare galbena cu miros aromat, caracteristic, gust amar, insolubil in apa/ solubil in alcool concentrat.

La analiza gaz-cromatografica se observa ca uleiul volatil contine in special anetol, tuiona, limonen.

Obtinerea uleiului volatil din Carvi fructus

Intr-un balon de sticla de capacitate 10 l prevazut cu sistem de antrenare a uleiului volatil in circuit inchis, sistem de agitare si sistem de incalzire, se introduc 0,8kg material vegetal constand din fructele speciei *Carum carvi* si 8 l apa distilata (raport planta/solvent=1/10 m/v) si se incalzeste amestecul la fierbere timp de 4 ore cu agitare continua. Dupa racirea vaporilor de apa, la trecerea prin refrigerent se obtine uleiul volatil in sistemul de colectare iar apa se recircula. Rezulta 21ml ulei volatil de culoare galbena cu miros si gust aromat, caracteristic, insolubil in apa/ solubil in alcool concentrat.

La analiza gaz-cromatografica se observa ca uleiul volatil contine in special β-pinen, p-cimen, carvona.

Obtinerea extractului atomizat din Salviae folium

Solutia extractiva apoasa obtinuta dupa antrenarea uleiului volatil in circuit inchis din 16kg material vegetal si indepartarea deseului de planta prin filtrare si presare (cca 100 l) se concentreaza la 24 l (Raport planta/ extract concentrat = 1/ 1,5 m/v) si se lasa in repaos la temperatura de 4-6°C timp de 24 ore dupa care se centrifugheaza. Solutia concentrata limpede se introduce cu ajutorul unei pompe peristaltice in echicurent cu aer uscat prin racire cu ajutorul unui dezumidificator intr-un atomizor cu incalzire electrica. Se programeaza temperatura de intrare 130°C si temperatura de iesire la aproximativ 60°C. Produsul atomizat se colecteaza in vas cu ajutorul unui ciclon sub forma de pulbere fina. Se obtin 1060g extract atomizat de culoare bruna cu miros aromat, caracteristic si gust amar. Extractul atomizat contine 7,477% acizi polifenolcarboxilici exprimati in acid cafeic si 4,564% flavone exprimate in rutozid.

Obținerea produsului fitoterapeutic

Intr-un vas de portelan de capacitate 5 l se omogenizeaza 1024g extract atomizat din *Salviae folium* cu 20,8ml ulei volatil din *Salviae folium*, 20,8ml ulei volatil din *Foeniculi fructus* si 20,8ml ulei volatil din *Carvi fructus*. Dupa omogenizare produsul este pulverizat si cernut sita VIII. Se obtine 1kg produs care este conditionat sub forma de capsule continand 250 mg. Se obtin 4000 capsule de uz oral.

Produsul contine cineol, tuiona, limonen identificati gaz-cromatografic si 6,169% acizi polifenolcarboxilici exprimati in acid cafeic si 4,213% flavone exprimate in rutozid.

Componentele uleiului volatil demonstreaza actiune antispastica. Astfel:

-cineolul relaxeaza muschii netezi ai cailor respiratorii de sobolan si cobai nesensibilizati si sensibilizati cu ovalbumina printr-un mecanism nespecific

-fenol-metil eterii (carvacrol metil eter, anetol) intervin la nivelul conexiunii sinaptice periferice si a placii neuromusculare sau la nivel central; actioneaza de preferinta la nivel subdiafragmatic (gastric, enteric, colic si genito-urinar) dar si pe musculatura striata.

La testarea activitatii antispastice musculotrope pe model de ileon terminal de cobai s-a demonstrat ca produsul testat a redus dependent de doza contractia ileonului terminal indusa prin histamina, determinand un efect de reducere cu 50% a intensității contractiei la concentratia de 3,2mg/ml.

**PRODUS FITOTERAPEUTIC CU ACTIUNE ANTISPASTICA
SI PROCEDEU DE OBTINERE**

Autori: Grigore Alice, Colceru-Mihul Svetlana, Ichim Maria, Paraschiv Ileana,
Nita Sultana, Panteli Minerva, Rasit Iuksel, Ionescu Daniela,
Popa Ovidiu, Babeanu Narcisa, Draghici Elena

REVEDICARI

1. Produs fitoterapeutic antispastic **caracterizat prin aceea ca** se prezinta sub forma de pulbere fina de culoare bruna, cu gust amar si miros aromat si contine cineol, tuiona, limonen identificate gaz-cromatografic, 5,552-6,786% acizi polifenolcarboxilici exprimati in acid cafeic si 3,792-4,634% flavone exprimate in rutozid.
2. Procedeu de obtinere a produsului fitoterapeutic cu actiune antispastica definit in revendicarea 1 **caracterizat prin aceea ca** se antreneaza uleiul volatil din Salviae folium, Foeniculi fructus si Carvi fructus cu vapori de apa in circuit inchis, raport planta/ solvent=1/10 m/v la temperatura de fierbere timp de 2-5 ore cu agitare, se prelucreaza extractul apos din Salviae folium ramas dupa antrenarea uleiului volatil prin concentrare la 1,5/ 1 v/m extract concentrat/ material vegetal, repaos la 4-6°C timp de 24 ore si atomizare urmata de inglobarea in 100 parti in greutate extract atomizat a cate 2 parti in volum ulei volatil din fiecare specie, omogenizarea, cernirea produsului si conditionarea sub forma de capsule de 250mg.

