



(12)

BREVET DE INVENȚIE

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

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

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

• **NIȚĂ SULTANA, STR.BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **PANTELI MINERVA,
STR. SPĂȚAR 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.B 12,
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.R 2, 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**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 93835; RO 111540 B1; RO 117067 B

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



RO 128194 B1

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

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

15 Este cunoscut că uleiul volatil din fructele speciei *Foeniculum vulgare* Mill. (*Foeniculi*
fructus), conținând drept component principal anetolul și drept constituent caracteristic
fenconul alături de hidrocarburi monoterpene, alcooli, aldehide, cetone, oxizi și cumarine
17 manifestă acțiune antispastică, carminativă, stomahică, colagog-coleretică, vermifugă,
analgică, bactericidă și antiseptică în special la nivel renal, tonică și stimulantă,
19 cardi tonică și tonic respiratorie (V. Istudor - **Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie,**
vol. 2, Editura Medicală, București, 2001).

21 Este cunoscut că uleiul volatil din fructele speciei *Carum carvi* L. (*Carvi fructus*)
conținând monoterpene (limonen, α - și β -pinen, α - și β -felandren, mircen), cetone
23 ((+)-carvona, carvenona, izomeri cis- și trans-dihidrocarvona), alcooli monoterpene (carveol,
carvacrol), cumarine (herniarină) manifestă acțiune mucolitică, coleretic-colagogă, stomahică
25 (V. Istudor, **Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie, vol. 2, Editura Medicală, București,**
2001).

27 **RO 122436** prezintă o compoziție fitoterapeutică, având acțiune sedativă,
miorelaxantă, antispastică, fiind constituită din 40 părți *Lavandulae flores*, 30 părți *Melissae*
29 *folium* și 30 părți *Millefolii flores* sub formă de pulbere cu conținut de 13,36...16,71%
substanțe minerale și 0,84...0,72% agliconi triterpenici exprimați în acid ursolic, părțile fiind
31 exprimate în greutate, și la procedeul de obținere a acestuia.

33 **WO 03084945** descrie compoziție farmaceutică cu acțiune analgezică și antispastică
constituită din 80...130 părți în greutate acid gliciretanic extras din *Glycyrrhiza* sp. și 120...70
35 părți în greutate paeoniflorin extras din *Paeonia alba*, precum și metoda de preparare a
acesteia.

37 **RO 98319** se referă la o compoziție medicamentoasă cu acțiune asupra aparatului
digestiv și constă în aceea că este constituită din extractul *Folium Myrtilli*, extract *Herba*
Anserinae, extract *Herba Hyperici*, extract frunze *Juglandis*, extract *Herba Salicariae*, extract
39 rădăcină *Petasites*, extract *Herba Chelidonii*, *Aetheroleum Chamomillae*, *Aetheroleum*
Foeniculi, *Aetheroleum Carvi*, *Aetheroleum Thymi*, *Aetheroleum Menthae*, *Aetheroleum*
41 *Salviae*, lactoză, amidon, *Aerosil* gelatină, talc și stearat de magneziu și condiționată în
comprimate enterosolubile după procedee cunoscute.

43 **RO 111540 B1** prezintă un procedeu de obținere a unui extract vegetal, ce constă
în aceea că, un amestec de plante, compus din *radix Bardanae* 3,8 părți, *radix Angelicae*
45 7,5 părți, *flores Calendulae* 6,0 părți, *herba Centauri* 4,5 părți, *folium et flores Chrysantemum*
3,0 părți, *fructus Foeniculi* 3,8 părți, *folium Fraxini* 7,5 părți, *radix Gentianae* 15 părți, *herba*
47 *Hysopi* 3,0 părți, *rhizoma Iridis* 1,6 părți, *fructus Juniperi* 7,5 părți, *folium Lauri* 7,5 părți, *flores*

RO 128194 B1

Acaciae 7,5 părți, *folium Rubi idaei* 3,0 părți, *folium Salviae* 3,0 părți, *resina Abies albae* 3,8 părți și *herba Serpylli* 4,5 părți, se supune extracției cu alcool etilic 39° într-un raport de 15 : 1 (solvent : parte), la temperatura de 40°C în mediu anaerob, pe o perioadă de timp de 400 h, cu agitare la fiecare 12 h, pH-ul soluției finale este de 6,5...7,5, iar părțile sunt exprimate în procente. Alcoolul etilic folosit la extracție poate fi înlocuit cu rachiu de secară dublu rafinat de 51°, care a fost diluat cu apă distilată, până la obținerea unei concentrații de 39°.

RO 117067 B se referă la o tinctură antispastică și contra colicilor, pentru copii și adulți și procedeul de obținere a acesteia. Tinctura este constituită din 10...15 părți *Rhizoma Gei*, 5...10 părți *Cortex Cinnamomi*, 10...15 părți *Fructus Coriandri*, 5...10 părți *Fructus carvi*, 10...15 părți *Flores Rhoeados*, 2...3 părți ulei volatil de mentă, 200 părți alcool etilic de 90°, pentru plante, părțile fiind exprimate în greutate, iar pentru lichide, în volum. Procedeul de obținere a tincturii constă în aceea că plantele se fragmentează la dimensiuni de 1...2 mm, pentru radix și cortex, și până la pulbere, obținută pe sita IV, conform F. R., pentru coriandru și chimion, iar după amestecarea lor, se extrag cu alcool de 90°, după care se adaugă uleiul de mentă.

Problema tehnică obiectivă pe care urmărește să o rezolve invenția constă în realizarea unui produs fitoterapeutic cu acțiune antispastică.

Soluția tehnică la această problemă constă în aceea că se asociază într-o compoziție următoarele componente: 3 uleiuri volatile din frunzele speciei *Salvia officinalis*, fructele speciei *Foeniculum vulgare* și fructele speciei *Carvum carvi*, în extractul atomizat din frunzele speciei *Salvia officinalis*.

Produsul fitoterapeutic antispastic, conform invenției, conține ulei volatil din plantele *Salviae folium*, *Foeniculi fructus* și *Carvi fructus* având: cineol, tuionă, limonen, 5,552...6,786% acizi polifenolcarboxilici exprimați în acid cafeic și 3,792...4,634% flavone exprimate în rutozid, identificate gaz-cromatografic, iar procedeul de obținere, conform invenției, constă în aceea că se antrenează uleiul volatil din *Salviae folium*, *Foeniculi fructus* și *Carvi fructus* cu vapori de apă în circuit închis, raport plantă/ solvent = 1/10 m/v la temperatura de fierbere, timp de 2...5 h, cu agitare, se prelucrează extractul apos din *Salviae folium*, rămas după antrenarea uleiului volatil, prin concentrare la 1,5/1 v/m extract concentrat/ material vegetal, repaus la 4...6°C, timp de 24 h și atomizare, urmată de înglobarea, în 100 părți în greutate extract atomizat, a câte 2 părți în volum ulei volatil din fiecare specie, omogenizarea, cernerea produsului și condiționarea sub formă de capsule de 250 mg.

Produsul fitoterapeutic și procedeul de obținere conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- se diversifică gama de produse cu acțiune antispastică cu un produs natural, de origine vegetală;

- prezintă o toxicitate redusă;

- tehnologia este nepoluantă, nu rezultă deșeuri toxice sau ape reziduale.

Se prezintă în continuare un exemplu concret de realizare a invenției.

Exemplu. 1 kg produs fitoterapeutic se realizează din material vegetal utilizat din frunzele speciei *Salvia officinalis* (*Salviae folium*), uscate și măcinate sita III, fructele speciei *Foeniculum vulgare* (*Foeniculi fructus*), uscate și măcinate sita III și fructele speciei *Carum carvi* (*Carvi fructus*), uscate și măcinate sita III.

RO 128194 B1

1 Fazele tehnologice parcurse pentru obținerea produsului fitoterapeutic sunt următoarele:

3 **Obținerea uleiului volatil din *Salviae folium***

5 Într-un vas de inox de capacitate 250 l, prevăzut cu manta de încălzire, refrigerent de sticlă, sistem de colectare a uleiului volatil în circuit închis din sticlă, sistem de agitare și
7 ștuț de evacuare, se introduc 16 kg material vegetal, constând din frunzele speciei *Salvia officinalis*, și 160 l apă distilată (raport plantă/solvent = 1/10 m/v) și se încălzește amestecul la fierbere timp de 2 h, cu agitare continuă. După răcirea vaporilor de apă, la trecerea prin
9 refrigerent, se obține uleiul volatil în sistemul de colectare, iar apa se recirculă. Rezultă 63 ml ulei volatil de culoare slab - gălbuie cu miros caracteristic, gust arzător, insolubil în apă/
11 solubil în alcool etilic.

13 La analiza gaz-cromatografică, se observă că uleiul volatil conține în special tuionă, camfor, cineol.

15 **Obținerea uleiului volatil din *Foeniculi fructus***

17 Într-un balon de sticlă de capacitate 15 l, prevăzut cu sistem de antrenare a uleiului volatil în circuit închis, sistem de agitare și sistem de încălzire, se introduc 1,1 kg material vegetal, constând din fructele speciei *Foeniculum vulgare*, și 11 l apă distilată (raport
19 plantă/solvent = 1/10 m/v) și se încălzește amestecul la fierbere timp de 5 h, cu agitare continuă. După răcirea vaporilor de apă, la trecerea prin refrigerent, se obține uleiul volatil în sistemul de colectare, iar apa se recirculă. Rezultă 21 ml ulei volatil de culoare galbenă
21 cu miros aromat, caracteristic, gust amar, insolubil în apă/ solubil în alcool concentrat.

23 La analiza gaz-cromatografică, se observă că uleiul volatil conține în special anetol, tuionă, limonen.

25 **Obținerea uleiului volatil din *Carvi fructus***

27 Într-un balon de sticlă de capacitate 10 l, prevăzut cu sistem de antrenare a uleiului volatil în circuit închis, sistem de agitare și sistem de încălzire, se introduc 0,8 kg material vegetal, constând din fructele speciei *Carum carvi*, și 8 l apă distilată (raport plantă/solvent
29 = 1/10 m/v) și se încălzește amestecul la fierbere timp de 4 h, cu agitare continuă. După răcirea vaporilor de apă, la trecerea prin refrigerent se obține uleiul volatil în sistemul de colectare, iar apa se recirculă. Rezultă 21 ml ulei volatil de culoare galbenă cu miros și gust
31 aromat, caracteristic, insolubil în apă/ solubil în alcool concentrat.

33 La analiza gaz-cromatografică, se observă că uleiul volatil conține în special (3-pinen, p-cimen, carvonă.

35 **Obținerea extractului atomizat din *Salviae folium***

37 Soluția extractivă apoasă obținută după antrenarea uleiului volatil în circuit închis din 16 kg material vegetal și îndepărtarea deșeurilor de plantă prin filtrare și presare (circa 100 l) se concentrează la 24 l (Raport plantă/ extract concentrat = 1/ 1,5 m/v) și se lasă în repaus
39 la temperatura de 4...6°C timp de 24 h, după care se centrifughează. Soluția concentrată limpede se introduce cu ajutorul unei pompe peristaltice în echicurent cu aer uscat prin răcire cu ajutorul unui dezumidificator într-un atomizor cu încălzire electrică. Se programează
41 temperatura de intrare 130°C și temperatura de ieșire la aproximativ 60°C. Produsul atomizat se colectează în vas, cu ajutorul unui ciclon, sub formă de pulbere fină. Se obțin 1060 g
43 extract atomizat de culoare brună cu miros aromat, caracteristic și gust amar. Extractul atomizat conține 7,477% acizi polifenolcarboxilici exprimați în acid cafeic și 4,564% flavone exprimate în rutozid.
45

RO 128194 B1

Obținerea produsului fitoterapeutic	1
Într-un vas de porțelan de capacitate 5 l, se omogenizează 1024 g extract atomizat din <i>Salviae folium</i> cu 20,8 ml ulei volatil din <i>Salviae folium</i> , 20,8 ml ulei volatil din <i>Foeniculi fructus</i> și 20,8 ml ulei volatil din <i>Carvi fructus</i> . După omogenizare, produsul este pulverizat și cernut sita VIII. Se obține 1 kg produs, care este condiționat sub formă de capsule, conținând 250 mg. Se obțin 4000 capsule de uz oral.	3 5
Produsul conține cineol, tuionă, limonen, identificați gaz-cromatografic, și 6,169% acizi polifenolcarboxilici exprimați în acid cafeic și 4,213% flavone exprimate în rutozid.	7
În continuare, este descrisă pe larg invenția.	9
Produsul fitoterapeutic, conform invenției, este constituit din 2% ulei volatil obținut din <i>Salviae folium</i> , 2% ulei volatil din <i>Foeniculi fructus</i> și 2% ulei volatil din <i>Carvi fructus</i> , înglobate în extract atomizat obținut prin prelucrarea soluției extractive apoase din <i>Salviae folium</i> până la 100% m/m și se prezintă sub formă de pulbere omogenă conținând cineol, tuionă, limonen identificați gaz-cromatografic, 4,213% flavone exprimate în rutozid și 6,169% acizi polifenolcarboxilici exprimați în acid cafeic.	11 13 15
Procedeele de obținere a produsului fitoterapeutic, conform invenției, constă din obținerea uleiurilor volatile din <i>Salviae folium</i> , <i>Foeniculi fructus</i> și <i>Carvi fructus</i> prin antrenare cu apă în circuit închis, raport plantă/ solvent = 1/10m/v, la temperatura de fierbere a amestecului, timp de 3...5 h, colectarea uleiului volatil, îndepărtarea deșeurilor de plantă prin filtrare și presare, prelucrarea soluției extractive apoase din <i>Salviae folium</i> prin concentrare la un volum de 1/6 v/v, centrifugare pentru îndepărtarea substanțelor insolubile și atomizarea soluției concentrate, urmată de înglobarea a câte 2 părți în volum ulei volatil, din fiecare specie, în 100 părți în greutate extract atomizat.	17 19 21 23
TESTĂRI FARMACOLOGICE	
Componentele uleiului volatil au demonstrat acțiunea antispastică, astfel:	25
- cineolul relaxează mușchii netezi ai căilor respiratorii de șobolan și cobai nesensibilizați și sensibilizați cu ovalbumină printr-un mecanism nespecific;	27
- fenol-metil eterii (carvacrol metil eter, anetol) intervin la nivelul conexiunii sinaptice periferice și a plăcii neuromusculare sau la nivel central; acționează de preferință la nivel subdiaframic (gastric, enteric, colic și genito-urinar), dar și pe musculatura striată.	29
La testarea activității antispastice musculotrope pe model de ileon terminal de cobai, s-a demonstrat că produsul conform invenției, supus testării, a redus dependent de doză contracția ileonului terminal la șobolan și cobai, indusă prin histamină, și s-a determinat un efect de reducere cu 50% a intensității contracției la concentrația de 3,2 mg/ml.	31 33

RO 128194 B1

Revendicări

1

3

1. Produs fitoterapeutic antispastic, sub formă de pulbere fină de culoare brună, cu gust amar și miros aromat, **caracterizat prin aceea că** acesta conține ulei volatil din plantele *Salviae folium*, *Foeniculi fructus* și *Carvi fructus*, având: cineol, tuionă, limonen, 5,552...6,786% acizi polifenolcarboxilici exprimați în acid cafeic și 3,792...4,634% flavone exprimate în rutozid, identificate gaz-cromatografic.

7

9

2. Procedeu de obținere a produsului fitoterapeutic, definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se antrenează uleiul volatil din *Salviae folium*, *Foeniculi fructus* și *Carvi fructus* cu vapori de apă în circuit închis, raport plantă/ solvent = 1/10 m/v la temperatura de fierbere, timp de 2...5 h, cu agitare, se prelucrează extractul apos din *Salviae folium*, rămas după antrenarea uleiului volatil, prin concentrare la 1,5/1 v/m extract concentrat/ material vegetal, repaus la 4...6°C, timp de 24 h și atomizare, urmată de înglobarea, în 100 părți în greutate extract atomizat, a câte 2 părți în volum ulei volatil din fiecare specie, omogenizarea, cernerea produsului și condiționarea sub formă de capsule de 250 mg.

11

13

15



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 78/2014