



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2010 01256

(22) Data de depozit: 30.11.2010

(41) Data publicării cererii:  
30.07.2013 BOPI nr. 7/2013

(71) Solicitant:  
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN  
BUCUREȘTI, STR.DIONISIE LUPU NR.37,  
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:  
• ANDRIEȘ ADRIAN, BD. ION MIHALACHE  
NR. 111, BL.12A, SC.B, AP.61, SECTOR 1,  
BUCUREȘTI, B, RO;  
• NIȚĂ SULTANA, BUCUREȘTI, B, RO;  
• RĂDULESCU FLAVIAN ȘTEFAN,  
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,  
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,  
RO;

• LUPULEASA DUMITRU, BUCUREȘTI, B,  
RO;  
• COLCERU SVETLANA MIHUL,  
STR. RÂMNICU SĂRAT NR.29, BL. 11A1,  
AP. 42, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;  
• VAMANU ADRIAN,  
ALEEA CÂMPUL CU FLORI NR.2 B,  
BL.C 17 A, SC.2, ET.5, AP.68, SECTOR 6,  
BUCUREȘTI, B, RO;  
• VAMANU EMANUEL,  
ALEEA VALEA CĂLUGĂREASCĂ NR.3,  
BL.A 10, SC.D, ET.2, AP.53, SECTOR 6,  
BUCUREȘTI, B, RO

(54) **FORME FARMACEUTICE DESTINATE ADMINISTRĂRII  
SISTEMICE, CONȚINÂND EXTRACTE ATOMIZATE DE  
ROSMARINUS OFFICINALIS SP ȘI HISSOPUS OFFICINALIS  
SP.**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică ce are acțiune antioxidantă. Compoziția conform invenției conține 50...500 mg extract atomizat de *Rosmarinus officinalis sp.* sau *Hirssopus officinalis sp.*, în asociere

cu soluții uleioase de vitamine lipofile și excipienți uzuali, fiind condiționată sub formă de capsule gelatinoase tari.

Revendicări: 1

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).



**Forme farmaceutice destinate administrării sistemice,  
continand extracte atomizate de Rosmarinus officinalis sp. si Hissopus officinalis sp.**

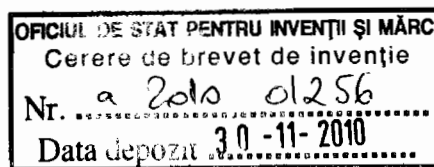
Inventia se refera la forme farmaceutice destinate administrării sistemice, orale, capsule gelatinoase tari, cu un continut intre 50 si 500 mg extract atomizat de *Rosmarinus officinalis* sp. sau *Hissopus officinalis* sp., singur sau asociat.

Prin conținutul de acid rozmarinic, acid cafeic, luteolin, rutin si diosmina, pulberile atomizate de extract de *Rosmarinus officinalis* sp. sau *Hissopus officinalis* sp. asigura complexul necesar pentru manifestarea unei acțiuni antioxidante, utilă în contextul combaterii semnelor îmbătrânirii tisulare, în special prin inhibarea acțiunii metaloproteinazelor. Principiile active prezintă caracteristici biofarmaceutice și farmacodinamice complementare, care, prin coexistența proceselor de absorbție la interfețele membranare (bariere biologice), favorizează manifestarea unui sinergism de potențare.

Trivedi Harsch M. si col. [WO 2006065522, 2010] descriu compozitii de tip paste de dinti sau alte formulari ale extractului de Rosmarinus sp.cu actiune locala, mentionand ca principii active acizii ursolic si carnozic si sugerand actiune antibacteriana, antioxidanta si anti-inflamatoare. Este amintita o posibila potentare a componentei antimicrobiene prin adaos de triclosan sau alti compusi cu structura fenolica.

Breton L. si Baur M. [US2009123573A1, 2009] descriu compozitii de tip capsule gelatinoase, lotiune, sampon, geluri si emulsii de tip ulei in apa, cu actiune antioxidanta, incluzand in formula un compus de tip carotenoid.

Prezenta invenție descrie utilizarea extractelor atomizate de *Rosmarinus officinalis* sp. sau *Hissopus officinalis* sp., alaturi de compusi cu actiune farmacologica bine-stabilita de tipul vitaminelor lipofile sau a sarurilor unor cationi (sulfat de zinc sau sulfat de mangan), prin includerea în forme farmaceutice de tip capsule gelatinoase tari, cu administrare orală. Acest tip de preparat conferă o acțiune sistemică care poate fi potențată local cu o medicație topică adecvată (unguente, creme etc.).



Prof. Dr. Florian Popa  
*[Signature]*

Compozitia celor doua extracte utilizate este urmatoarea:

**Pulbere atomizata din Rosmarinus officinalis**

-Prezentare: pulbere de culoare bej-galbui, putin solubila in apa, solubila in alcool;

-Profil farmacodinamic: activitate antioxidanta:87.45%;

-Compozitie chimica:

Component	g%
acid rozmarinic	2.71
acid cafeic	0.23
luteolin	0.14
rutin	0.06

**Pulbere atomizata din Hyssopus officinalis**

-Prezentare: pulbere de culoare bej-roscat, putin solubila in apa, solubila in alcool;

-Profil farmacodinamic: activitate antioxidanta:87.5%;

-Compozitie chimica:

Component	g%
acid rozmarinic	0.83
acid cafeic	0.13
diosmina	0.08
rutin	0.02

Caracterul hidrofob al pulberilor este determinat de natura componentelor active mentionate. Astfel, prin analiza descriptorilor moleculari, se observa un comportament diferit al fiecarui component, dependent de valoarea pH-ului fluidului fiziologic rezident la interfata biologica. Pe de alta parte, valoarea redusa sau negativa a coeficientului de partitie la pH-ul de 7.4 este compensata de suprafata de absorbtie considerabila existenta la nivel intestinal.



Compus	LogP	LogD pH=7.4	Solubilitate intrinseca, pH=7.4 (mg/ml)	LogD pH=5.4	Solubilitate intrinseca, pH=5.4 (mg/ml)
Acid cafeic	1.22	-0.55	2.97	1.22	3.13
Diosmin	-0.33	-0.37	4.37	-0.33	4.37
Luteolin	2.43	1.72	0.0819	2.43	0.0838
Acid rozmarinic	2.59	0.41	0.429	2.59	0.493
Rutin	-0.9	-1.32	13.3	-0.9	13.4

In concluzie, formulările descrise pentru abordarea biofarmaceutica sistemica includ o forma farmaceutica solida cu administrare orala (capsula gelatinoasa tare).

#### Modul de preparare

In cazul capsulelor gelatinoase, excipientii de tip diluant sunt amestecati si utilizati pentru adsorbția soluțiilor uleioase ale vitaminelor lipofile, pulberea rezultata fiind amestecata ulterior cu extractul atomizat de *Rosmarinus officinalis* sp., *Hissopus officinalis* sp. sau combinatia celor doua.



Compoziția generală a formulărilor de tip capsule gelatinoase tari este redată în continuare:

Component	Cantitate (mg/capsula)
Rosmarinus officinalis extract total	50-500
Hissopus officinalis extract total	50-500
Lactoza monohidrat	105
Celuloza microcristalina	80
Amidon	q.s.
Vitamina A	0.10-2.00
Vitamina E	0.10-20.00
Sulfat de zinc	1.00-2.00
Sulfat de mangan	1.00-2.00



Exemplul 1.

Component	Cantitate (mg/capsula)
Rosmarinus officinalis extract total	100
Lactoza monohidrat	105
Celuloza microcristalina	80
Amidon	105
Vitamina A	1
Vitamina E	10
<b>Total</b>	<b>400</b>

Exemplul 2.

Component	Cantitate (mg/capsula)
Hissopus officinalis extract total	100
Lactoza monohidrat	105
Celuloza microcristalina	80
Amidon	105
Vitamina A	1
Vitamina E	10
<b>Total</b>	<b>400</b>

Exemplul 3.

Component	Cantitate (mg/capsula)
Rosmarinus officinalis extract total	50
Hissopus officinalis extract total	50
Lactoza monohidrat	105
Celuloza microcristalina	80
Amidon	105
Vitamina A	1
Vitamina E	10
<b>Total</b>	<b>400</b>



*[Handwritten signature]*

## Revendicari

Formule farmaceutice destinate administrarii sistemice, orale, de tip capsule gelatinoase tari, cu un continut intre 50 si 500 mg extract atomizat de Rosmarinus officinalis sp. sau Hissopus officinalis sp., singur sau asociat.

