



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2015 00124**

(22) Data de depozit: **19.02.2015**

(41) Data publicării cererii:  
**30.06.2015** BOPI nr. **6/2015**

(71) Solicitant:

- **POPESCU VIOLETA CARMEN,**  
STR. SOLDAT ENE MODORAN NR. 14,  
BL. M185, SC. 1, AP. 11, ET. 2, SECTOR 5,  
BUCUREȘTI, B, RO;
- **CRÎȘAN IULIANA, ALEEA FETEȘTI**  
NR. 16, BL. M9, AP. 97, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;
- **ABBAS HAZEM, BD. DECEBAL NR. 14,**  
BL. S6, SC. 3, ET. 7, AP. 65, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;
- **LUPULIASA DUMITRU,**  
STR. GEN. IOAN CULCER NR. 28A,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:

- **POPESCU VIOLETA CARMEN,**  
STR. SOLDAT ENE MODORAN NR. 14, BL. M  
185, SC. 1, AP. 11, SECTOR 5, BUCUREȘTI,  
B, RO;
- **CRÎȘAN IULIANA, ALEEA FETEȘTI**  
NR. 16, BL. M9, AP. 97, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;
- **ABBAS HOZEM, BD. DECEBAL NR. 14,**  
BL. S6, SC. 3, ET. 7, AP. 65, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;
- **LUPULIASA DUMITRU,**  
STR. GEN. IOAN CULCER NR. 28A,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNOR PRODUSE  
MEDICAMENTOASE ȘI SUPLIMENTE ALIMENTARE  
DESTINATE INFECȚIILOR CAUZATE DE VIRUSURILE  
PAPILLOMA UMANE (=HPV)**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor produse medicamentoase și suplimente alimentare, destinate infecțiilor cauzate de virusurile papiloma umane. Procedeu conform invenției constă în asocierea unei materii prime active, din propolis brut, cu un agent chimioterapic cu acțiune antivirală în raport de

2..3:1, și condiționarea acestuia într-un mod în sine cunoscut, pentru obținerea unor forme farmaceutice de tip capsule, sau forme semisolidă, cu aplicare topică.

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).



**Procedeu de obținere al unor produse medicamentoase și suplimente alimentare  
destinate infecțiilor cauzate de virusurile papilloma umane (=HPV)**

**Autori:** Popescu Violeta Carmen, Crișan Iuliana, Abbas Hazem, Lupuliasa Dumitru

Invenția de față se referă la o gamă de produse medicamentoase și suplimente alimentare destinată tratamentului infecțiilor cauzate de virusurile papilloma umane (=HPV), obținută prin asocierea unor materii prime biologice active naturale din produse ale stupului și/sau plante aromatice și medicinale, bogate în polifenoli de tip flavonoid și unii agenți antivirali de sinteză, precum și la un procedeu de obținere al acestor produse medicamentoase și suplimente alimentare - noi, originale și cu efecte benefice din punct de vedere terapeutic și preventiv.

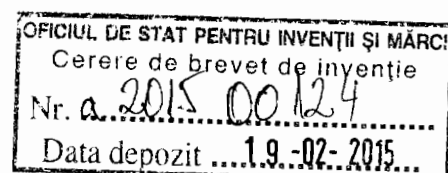
Realizarea acestor produse medicamentoase și/sau suplimente alimentare se bazează pe:

- a). terapia biologică, modalitate terapeutică modernă în prevenirea și combaterea condiloamelor genitale și non-genitale și a displaziilor (modificări benigne, precanceroase) ale țesuturilor, cauzate de infecțiile cu HPV, tulpini cu risc crescut oncogen;
- b). chemoprevenția în profilaxia bolii canceroase, recunoscută ca cea mai nouă abordare în prevenirea, inhibarea sau suprimarea proliferării neoplazice prin intervenția cu produse naturale și/sau în asociere cu substanțe chimice de sinteză cu acțiune antivirală.

Procedeu de obținere al acestor produse medicamentoase și/sau suplimente alimentare se referă la:

1. prepararea unor produse naturale bogate în polifenoli de tip flavonoid cu activitate antivirală față de virusurile ADN, în general și virusurile papilloma umane, în special;
2. crearea unor formule optime de combinare a acestor produse cu substanțe chimioterapice de sinteză (cu activitate antivirală cunoscută), în vederea fabricării unor forme farmaceutice cu acțiune puternic antivirală (față de virusurile ADN), imunomodulatoare, antiinflamatorie, analgezică, antitumorală și/sau reepitelizantă.

Prepararea acestor noi preparate sub diferite forme farmaceutice (pentru administrare topică și/sau orală) urmărește asigurarea unor proprietăți optime de prevenire, combatere și



biodisponibilitate farmacologică specifică față de infecțiile cu HPV, cu ris crescut oncogen, care se pot dezvolta în deosebi în zona genitală și ano-rectală, dar și la nivelul orofaringelui.

Invenția de față, realizată de colectivul nostru, a avut în vedere următoarele:

- obținerea unor materii prime bioactive naturale din produse ale stupului și/sau plante aromatice și medicinale, bogate în polifenoli de tip flavonoid;
- materiile prime bioactive naturale obținute să nu conțină sau să aibă o concentrație cât mai redusă de substanțe alergogene pentru diminuarea riscului de apariție a unor reacții de hipersensibilitate și, deci, siguranța administrării produselor finite la cât mai multe categorii de pacienți;
- materiile prime bioactive naturale să poată constitui o sursă reală optimă, necesară asocierii cu substanțe chimioterapice de sinteză cu activitate antivirală, în vederea condiționării sub diferite forme farmaceutice, atât pentru administrare orală cât și topică, cu eficacitate în infecțiile simptomatice și asimptomatice, cauzate de virusurile papilloma umane (veruci genitale și non-genitale);
- formele medicamentoase finite realizate să aibă proprietăți imunomodulatoare, antiinflamatoare și analgezice, o biodisponibilitate optimă și, în final, să asigure prevenirea și suprimarea transformării neoplazice a modificărilor benigne, precanceroase ale țesuturilor infectate cu HPV, cu potențial oncogen cunoscut;
- terapia combinată utilizată în tratamentul antiviral asociat cu cel de creșterea imunității a stat la baza realizării acestor preparate medicamentoase eficiente în inhibarea dezvoltării infecției cu HPV și a multiplicării HSV-tip 2, cofactor important în procesul de proliferare malignă de la nivelul colului uterin, dar și la nivelul orofaringelui;
- realizarea unor forme farmaceutice diverse (comprimate, capsule, geluri, unguente, creme, ovule, supozitoare) eficiente, specifice pentru prevenirea și tratarea eficientă și la timp a displaziilor (celule anormale localizate cel mai frecvent la nivelul cervixului) pentru stoparea proliferării neoplazice;
- îmbunătățirea și completarea tratamentului curent traumatizant și, destul de sărac, al infecțiilor cu HPV, precum și înlăturarea apariției unor efecte adverse nedorite;
- înstituirea unui tratament eficient, preventiv și profilactic al infecțiilor cu HPV, mai ales, atunci când diagnosticul este stabilit în faza incipientă, lucru important și necesar pentru îndepărtarea pericolului transformării tumorale în cazul verucilor genitale;

- realizarea unor produse finite ușor accesibile, eficiente dar și eficiente, ușor de administrat;
- obținerea unor produse finite cu efecte atât preventive cât și curative, dar concomitent și cu proprietăți hepatoprotectoare;
- realizarea unor produse finite eficiente, non-distructive și non-invasive.

În prezent, în tratamentul infecțiilor cu HPV distrugerea formațiunilor verucoase determinate de infecția virală constă în aplicarea locală a unor substanțe chimice, crioterapia (distrugerea prin frig), electrocauterizarea (distrugerea prin căldură), folosirea bisturiului electric (distrugerea prin arc electric) și a laserului.

De fapt, prin utilizarea unor substanțe chimice există riscul ca în timpul și imediat după tratament să apară unele complicații și/sau reacții adverse sau infecția virală să recidiveze.

Vaccinul Silgard sau Gardasil folosit împotriva infecției cu anumite tipuri de HPV nu tratează propriu-zis infecția virală, nu poate asigura o protecție crescută în toate cazurile și nu poate preveni infecția cu alte tipuri de HPV, decât cu cele existente în vaccinul propriu-zis și, de aceea, practica terapeutică curentă obligă la identificarea unor tratamente complementare sau alternative de stimulare ale imunității, o terapie combinată care în decursul timpului și-a dovedit eficacitatea.

În altă ordine de idei, literatura de specialitate oferă informații științifice puține în legătură cu utilizarea plantelor în tratamentul papilomatozelor genitale și non-genitale.

Astfel, Dr.Biochimist E.Giurgiu și Dr.Raluca Zamfir scot în evidență efectul benefic al tratamentului complementar în papilomatoza vaginală al tincturilor de propolis, rostopască, gălbenele, coada șoricelului și, sub formă de decoct al unor plante ca: mărul lupului, mușețelul, florile de salcâm, laptele câinelui, tuia, practici uzitate în medicina tradițională.

În prezent, produsele cu acțiune antivirală folosite în chimioprofilaxie sunt compuși de sinteză, în majoritate analogi nucleozidici de tipul iododezoxiuridinei, aciclovirului, famciclovirului, ganciclovirului etc., cu eficacitate ridicată, dar cu dezavantajul că prezintă un grad ridicat de toxicitate și de apariție destul de rapidă a fenomenului de farmacorezistență (A.Muțiu, Nina Șahnazarov, Iuliana Crișan, Rom.J.Virol., 1998, 49, 1-4, pages 27-42; Eșanu V., 1990 - Chimioterapie antivirală, Tratat de virusologie medicală, vol I., edit. Cajal N. și colab., Ed.Med.Buc.).

Literatura de specialitate indică numeroase procedee pentru obținerea unor extracte din plante medicinale bogate în polifenoli de tip flavonoid sau din produse ale stupului cu diverși

solvenți organici (Amoros M., J.of Natural Products, 1994, 57, 5, pag.644-647; Bankova V., Popov S., Acta Microbiol., 1988, 23, pag.52-57; Decampos R. et al., J. of Pharmacy and Pharmacology, 1998, 50, 10, pag.1187-1193; Krol W., Arzneimittel Forschung, 1993, 43, pag.607-609; Focht J., Arzneimittel Forschung, 1993, 43, pag.921-923; Serkedjieva J., J. of Natural Products, 1992, 55, pag.294-302), produsele obținute având diferite recomandări în practica terapeutică antivirală.

**Materiile prime bioactive naturale**, realizate de colectivul nostru, au un conținut bogat de polifenoli de tip flavonoid, componente cu proprietăți puternic antivirale (HPV, HSV-2), imunomodulatoare, antioxidante, antiinflamatoare, antitumorale, hepatoprotectoare și care sunt lipsite de toxicitate.

Experimental, am putut demonstra că aceste materii prime bioactive posedă:

a) activitate antivirală față de unele virusuri ADN și ARN (Herpes simplex tip 1 și 2, virusul gripal și paragripal, reovirusuri etc. *in vitro* și *in vivo*);

b) activitate bacteriostatică și bactericidă pentru unele tulpini bacteriene Gram-pozitive și Gram-negative testate (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Spreptococcus pneumoniae*, *Salmonella sp.*, *Shigella flexneri*);

c) un efect semnificativ antiinflamator în infecția experimentală oculară *in vivo* cu virus herpetic simplex tip 1;

d) nu prezintă toxicitate în culturi celulare de fibroblaste de embrion uman, este bine tolerată de conjunctiva oculară la iepuri și om și de țesuturile cutaneo-mucoase;

e) acțiunea virulicidă și inhibitorie asupra multiplicării virusului herpes simplex tip-2 este potențată de asocierea cu chimioterapice antivirale de sinteză.

Cele prezentate mai sus constituie suficiente motive pentru a susține prepararea unor noi produse medicamentoase conform invenției care folosește ca materii prime produse ale stupului și/sau plante aromatice și medicinale, bogate în polifenoli de tip flavonoid, în amestec cu chimioterapice cu acțiune antivirală față de virusurile ADN.

**Motivațiile care au stat la baza realizării brevetului de invenție sunt următoarele:**

Virusul Papilloma Uman (=HPV), un grup de virusuri, întâlnite frecvent, poate cauza anomalii ale celulelor umane și determina proliferări benigne la nivelul tegumentului, cavității bucale, nazale, tractului genital și colonului, incluzând negii (condiloame) cutanați și venerici, leziunile intraepiteliale scuamoase genitale (displazii) și papiloamele orolaringiene și orofaringiene.

- un număr de 10-15 tipuri virale, din cele peste 80 tipuri HPV identificate, sunt implicate în patologia cancerului de col uterin, cu predilecție pentru mucoasele din zona genitală:
  - infecția HPV cu potențial oncogen evoluează lent, putând rămâne inaparentă pentru o lungă perioadă de timp, fără nici un fel de semn sau simptom:
  - diagnosticul la timp și tratamentul adecvat și eficient pot preveni apariția unor modificări maligne ale țesuturilor infectate viral:
  - tratamentele aplicate în prezent au ca principal scop distrugerea locală a celulelor infectate cu HPV:
  - tratamente complementare (fie pe cale orală sau prin aplicare locală) de stimulare și întărire a sistemului imunitar sunt obligatorii, terapia combinată dovedindu-și superioritatea în decursul timpului:
  - ipoteza că HPV nu este capabil să inducă singur cancerul de col uterin (zur Hausen Harold, 1974; Reeves et al. 1989b; Koutsky et al. 1988), ci este necesară și expunerea la alți factori, numiți cofactori, considerați ca fiind determinanți importanți ce contribuie la dezvoltarea bolii canceroase la femeile infectate cu HPV:
  - investigații numeroase legate de cofactorii posibili au inclus pe lângă factorii de gazdă (statusul imunologic, inclusiv infecția cu HIV), expunerile la mediu, (fumatul, utilizarea de contraceptive orale, dieta) și alte boli cu transmitere sexuală inclusiv infecțiile herpetice cu HSV-2 (Corey et al. 1986a, 1986b).
- În această direcție, rolul posibil al virusului papilloma uman (=HPV) și al virusului hepes simplex tip-2 (HSV-2) în etiologia virală a carcinomului de col uterin a fost investigat pe o serie de leziuni cervicale prin analiza prezenței secvențelor de ADN HPV și HSV-2, precum și antigene HPV și HSV-2 prin tehnici virusologice moderne. Diferența raportului pozitiv între carcinomul de col uterin și grupurile cu cervicită a fost semnificativ statistic. Rezultatele indică faptul că etiologia virală a carcinomului de col uterin poate fi multifactorială. Atât HSV-2 cât și HPV pot fi asociate în cancerul de col uterin, dar mecanismele implicate sunt diferite. Aceste două virusuri pot acționa sinergic în dezvoltarea carcinomului de col uterin, iar în procesul de cancerizare să acționeze printr-un mecanism de cooperare (Clinton Jones, 1995):
- terapia biologică, modalitate terapeutică de combatere a infecțiilor virale, de prevenire și inhibare a modificărilor maligne și/sau asigurarea controlului efectelor adverse

produse de alte opțiuni de tratament, cum ar fi chimioterapia (J. Galvao et al., 2007, National Cancer Institute, USA, 2004):

- pe baza rezultatelor obținute de colectivul nostru de cercetare (confirmate și de literatura de specialitate) cercetările au fost concentrate asupra proprietăților farmacologice ale unor produse ale stupului (produse importante ale stupului, colectate de albine din surse vegetale diferite și metabolizate) și/sau plante aromatice și medicinale ca opțiune sigură și eficientă pentru terapia biologică și prevenirea transformării maligne a modificărilor unor țesuturi determinate de infecția cu HPV, tipuri virale cu risc de malignizare ridicat.
- studii efectuate în multe părți ale lumii au scos în evidență de exemplu că unele produse ale stupului sunt puternice inhibitoare ale enzimei ciclooxigenaza (COX-2) datorită acțiunii antiinflamatorii, posedă efecte importante imunomodulatoare (susține capacitatea de apărare naturală și creșterea imunității organismului), acționează ca un antibiotic natural, are proprietăți antivirale (virusul herpetic, gripal, adeno-, rino-, papiloma etc.), antitumorale (de prevenire și inhibare a carcinogenezei), ajută în procesul de reepitelizare și vindecare a țesuturilor lezate, are proprietăți analgezice. De exemplu, prin întărirea sistemului imunitar, produsele stupului susțin îmbunătățirea stării generale a organismului, motiv pentru care sunt folosite sub diferite forme farmaceutice (capsule, comprimate, extracte, tincturi, supozitoare sau ovule, creme sau unguente) cu aplicabilitate în ginecologie (herpes, vaginită, cervicită), dermatologie (herpes cutaneo-mucos, Zona Zoster), urologie, oro-rino-laringologie (diverse procese inflamatorii virale sau bacteriene) și oftalmologie (keratită herpetică, conjunctivite de etiologie virală și bacteriană) în tratamentul unor afecțiuni de etiologie virală, bacteriană sau fungică:
- în multe țări, produsele stupului sunt utilizate în combaterea infecțiilor cauzate de virusurile ADN pentru stimularea și întărirea imunității în infecțiile cu HPV și HSV:
- comparativ cu folosirea în practica terapeutică curentă numai a agenților antivirali, **clinic, este mult mai eficientă, combinarea unui chimioterapie de sinteză** (agentul antiviral aciclovir), care vizează direct reducerea multiplicării virusului și a șanselor de dezvoltare locală a leziunilor, cu un **produs natural activ antiviral din produse ale stupului** care, prin proprietățile pe care le posedă, poate împiedica multiplicarea virală, dezvoltarea locală a leziunilor, reepitelizarea lor, dar și să manifeste o influență pozitivă asupra mecanismelor de apărare nespecifică împotriva agresiunii agentului viral:

- substanțele antivirale de sinteză disponibile în prezent acționează numai pe virusul aflat în replicare și puțin probabil ca ele să afecteze și infecția latentă, cunoscută în cazul acestor virusuri, motiv pentru care imunomodularea adecvată trebuie și poate fi completată de folosirea acestor noi materii prime active naturale din produse ale stupului obținute de colectivul nostru;
- efectele biologice ale produselor stupului acționează în mod sinergic cu medicamentele chimioterapice antivirale convenționale;
- evitarea apariției recidivelor se poate realiza numai prin supraveghere medicală permanentă și prelungită a infecțiilor cu HPV și prin întărirea sistemului imunitar.

Cele prezentate constituie motive suficiente de susținere a fabricării unor produse medicamentoase și suplimente alimentare noi conform invenției, care folosesc ca materie primă activă un amestec (în diverse proporții) de extracte concentrate din produse ale stupului și/sau din plante aromatice și medicinale, bogate în polifenoli de tip flavonoid și un chimioterapic de sinteză, un inhibitor activ față de multiplicarea virusurilor ADN.

Gama de forme farmaceutice diversificate ale acestor produse medicamentoase și/sau suplimente alimentare, conform brevetului de invenție, poate elimina dezavantajele practicii terapeutice actuale a infecțiilor cu HPV menționate mai sus.

#### **Avantajele acestor produse medicamentoase și/sau suplimente alimentare pentru prevenirea și completarea tratamentului infecțiilor cu HPV, conform invenției:**

Realizarea unei strategii noi terapeutice în infecțiile virale, conform brevetului de invenție, se propune fabricarea unor produse medicamentoase și/sau suplimente alimentare, în forme farmaceutice diferite, pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor genitale și non-genitale cu HPV.

Această strategie se bazează pe numeroase date științifice din literatura de specialitate și pe rezultatele experimentale obținute de noi, cu ajutorul unor preparate pe bază de produse ale stupului ca atare, precum și în asociere cu agenți antivirali confirmați în literatura de specialitate ca având efecte benefice privind terapia unor infecții de etiologie virală.

Produsele stupului și unele plante medicinale, produse naturale biologic activ, sunt cunoscute ca fiind agenți chemopreventivi eficienți, cu efecte antitumorale, de scavenger de radicali liberi superoxidici și cu efecte imunomodulatoare, având proprietatea de a preveni sau inhiba una sau mai multe etape (inițiere, dezvoltare, proliferare) ale procesului de carcinogeneză.



Ca urmare:

1. tratamentul/tratamentele antivirale propuse, conform brevetului de invenție, contribuie la completarea schemei actuale de tratament deficitară și traumatizantă a infecțiilor genitale și non-genitale cauzate de HPV:

2. asocierea unor agenți antivirali de sinteză cu o materie primă activă naturală cu proprietăți multiple duce la realizarea unor preparate medicamentoase cu acțiune farmacologică complexă:

3. realizarea unor produse medicamentoase care reduc sau stopează dezvoltarea la nivel local a infecțiilor HPV, este mult mai eficientă din punct de vedere clinic decât practica terapeutică curentă:

4. obținerea unei game de forme farmaceutice cu activitate antivirală față de virusurile papilloma umane (HPV) și herpetice (HSV):

5. acțiunea puternic antiinflamatorie pe care o manifestă este benefică în terapia antivirală:

6. activitatea antioxidantă a produselor stupului și/sau a plantelor aromatice și medicinale contribuie la blocarea și eliminarea radicalilor liberi nocivi organismului, împiedicându-i să producă deteriorări sau modificări ireversibile la nivel celular, evenimente care se asociază cu transformarea și proliferarea neoplazică.

7. activitatea imunomodulatoare deosebită și necesară pentru stimularea și întărirea imunității nespecifice a organismului este o însușire importantă și obligatorie în strategia de prevenire și stopare a procesului de malignizare a celulelor afectate de infecția virală.

8. noua strategie teapeutică propusă conduce, în cazul infecțiilor asimptomatice sau în infecția latentă (întâlnite curent în infecțiile cu ambele virusuri) la îmbunătățirea procesului de prevenție a infecțiilor provocate de HPV și a cofactorului său HSV-2 și la reducerea recidivelor și a fenomenului de farmacorezistență.

9. formele farmaceutice pentru administrare orală sau aplicare topică, conform brevetului de invenție, prezintă o bună toleranță, fără efecte adverse locale și la distanță și îndeplinesc condițiile de calitate și siguranță cerute de legislația în vigoare privind aceste categorii de produse finite.

### **Procedeeul de obținere al unor materii prime active pentru prepararea unei game de produse antivirale de uz topic și uz oral**

Se dă mai jos un exemplu de realizare al invenției:

Materia primă activă din propolis se obține în trei faze:

- a. - în faza I-a obținerea unui extract natural cu un conținut bogat în componente cu activitate antioxidantă crescută, antiinflamatoare și antivirală;
- b. - în faza a II-a obținerea unui extract natural bogat în flavonoizi și acizi fenolici, componente cu activitate antitumorală, imunomodulatoare bine cunoscută;
- c. - în faza a III-a cele două produse intermediare se amestecă și omogenizează, prin agitare continuă, pentru obținerea materiei prime active finale standardizate de propolis.
- d. - în faza a IV-a cele două componente (de origine naturală și chimică de sinteză) se amestecă și omogenizează, prin agitare continuă, pentru obținerea materiei prime active finale standardizate.

#### **Modul de lucru:**

O cantitate de până la 30 g propolis brut, dispersată mecanic, este introdusă într-un balon prevăzut cu un refrigerant ascendent și se acoperă cu apă purificată, până la cel mult 100 ml; conținutul balonului se fierbe cel mult 2 ore; produsul rezultat este separat prin filtrare și se reduce la un volum corespunzător de apă purificată introdusă în balon.

Cantitatea de propolis rămasă în balon, după ce este ușor încălzită până devine o masă cleioasă, omogenă, se acoperă treptat, prin agitare, cu o soluție hidroalcoolică, cel mult 100 ml; soluția obținută se ține la macerat timp de cel mult trei zile la temperatura camerei; apoi se filtrează și se concentrează la jumătate volum soluție.

Cele două produse intermediare obținute se amestecă și omogenizează, prin agitare continuă, pentru obținerea materiei prime active finale de propolis.

Extractul final obținut se folosește pentru condiționare în diferite forme farmaceutice și suplimente, după cum urmează:

- o capsulă/ un comprimat conțin materie primă activă din propolis în asociere cu un agent chimioterapie antiviral în proporție de cel puțin 2:1 sau cel mult 3:1;
- 100 g produs semisolid cu aplicare topică (unguente, geluri, creme) care conține extract de propolis (produs bioactiv al stupului) în asociere cu un agent chimioterapie cu acțiune antivirală în proporție de cel puțin 2:1.

Extractul final standardizat obținut se folosește pentru condiționare în diferite forme farmaceutice de uz oral sau topic sau suplimente alimentare, în proporțiile indicate de

legislația în vigoare referitoare la cerințele acelei forme farmaceutice sau supliment alimentar intenționat să se obțină.

Invenția de față prezintă avantajul realizării unor produse medicamentoase (diverse forme farmaceutice legate de țesutul afectat) și/ sau suplimente alimentare, obținute prin asocierea unor materii prime active din produse ale stupului cu un agent antiviral de sinteză, ușor de condiționat pentru prepararea unor forme farmaceutice sau suplimente (comprimate, capsule, unguente, geluri, creme, ovule sau supozitoare) pentru tratamentul și/sau prevenția infecției cu HPV cu risc ridicat oncogen.

**Revendicări:****Procedeu de obținere al unor produse medicamentoase și suplimente alimentare destinate infecțiilor cauzate de virusurile papilloma umane (=HPV)**

Se dă mai jos un exemplu de realizare a invenției:

Materia primă activă din propolis și agent chimioterapic cu acțiune antivirală se obține printr-un proces tehnologic în patru faze:

- a. - în faza I-a obținerea unui extract natural cu un conținut bogat în componente cu activitate antioxidantă crescută, antiinflamatoare și antivirală;
- b. - în faza a II-a obținerea unui extract natural bogat în flavonoizi și acizi fenolici, componente cu activitate antitumorală, imunomodulatoare bine cunoscută;
- c. - în faza a III-a cele două produse intermediare se amestecă și omogenizează, prin agitare continuă, pentru obținerea materiei prime active finale de propolis;
- d.- în faza a IV-a cele două componente ( de origine naturală și chimică de sinteză) se amestecă și omogenizează, prin agitare continuă, pentru obținerea materiei prime active finale standardizate.

**Modul de lucru:**

O cantitate de până la 30 g propolis brut, dispersată mecanic, este introdusă într-un balon prevăzut cu un refrigerant ascendent și se acoperă cu apă purificată, până la cel mult 100 ml: conținutul balonului se fierbe cel mult 2 ore; produsul rezultat este separat prin filtrare și se readuce la un volum corespunzător de apă purificată introdusă în balon.

Cantitatea de propolis rămasă în balon, după ce este ușor încălzită până devine o masă cleioasă, omogenă, se acoperă treptat, prin agitare, cu o soluție hidroalcoolică, cel mult 100 ml: soluția obținută se ține la macerat timp de cel mult 3 zile la temperatura camerei: apoi se filtrează și se concentrează la jumătate volum soluție.

Cele două produse intermediare obținute se amestecă și omogenizează, prin agitare continuă, pentru obținerea materiei prime active finale de propolis.

Extractul final obținut se folosește pentru condiționare în diferite forme farmaceutice, după cum urmează:

- o capsulă, un comprimat conțin materie primă activă din propolis și un agent chimioterapic antiviral în proporție de cel puțin 2:1 sau cel mult 3:1;
- 100 g produs semisolid cu aplicare topică (unguente, geluri, creme) care conține extract de propolis (produs bioactiv al stupului) în asociere cu un agent chimioterapic cu acțiune antivirală în proporție de cel puțin 2:1.

Extractul final standardizat obținut se folosește pentru condiționare în diferite forme farmaceutice de uz oral sau topic sau suplimente alimentare, în proporțiile indicate mai sus și de legislația în vigoare referitoare la cerințele acelei forme farmaceutice sau supliment alimentar intenționat să se obțină.

Invenția de față prezintă avantajul realizării unor produse medicamentoase (diverse forme farmaceutice legate de țesutul afectat) și/sau suplimente alimentare, obținute prin asocierea unor materii prime active de produse ale stupului cu un agent antiviral de sinteză, ușor de condiționat pentru prepararea unor forme farmaceutice sau suplimente (comprimate, capsule, unguente, geluri, creme, ovule sau supozitoare) pentru tratamentul și/sau prevenția infecției cu HPV cu risc ridicat oncogen.