



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2015 00179**

(22) Data de depozit: **10/03/2015**

(41) Data publicării cererii:
30/09/2016 BOPI nr. **9/2016**

(71) Solicitant:

- INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU CHIMIE ȘI PETROCHIMIE - ICECHIM, SPL. INDEPENDENȚEI NR. 202, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatorii:

- COROBEA MIHAI COSMIN, BD. ION MIHALACHE NR. 47, BL. 16A, SC. A, ET. 4, AP. 9, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;

• VULUGA ZINA,

ALEEA DEALUL MĂCINULUI NR.7, BL.D 34, SC.B, ET.2, AP.22, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;

• FLOREA DOREL, STR. EMIL RACOVITĂ NR. 2 BL. R18 AP. 9 SECT. 4, BUCUREȘTI, B, RO;

• IORGA MICHAELA DOINA, STR. AGATHA BÂRSESCU NR. 10, BL.V 19, AP.8, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;

• PANAITESCU DENIS MIHAELA, PIAȚA MIHAIL KOGĂLNICEANU NR.8, SC.B, AP.35, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;

• ALBU MĂDĂLINA GEORGIANA, BD. TINERETULUI NR. 21, BL. Z6, SC. 1, AP. 48, ET. 7, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO

(54) COMPOZIȚIE ANTIBACTERIANĂ ȘI ANTIFUNGICĂ PENTRU SPECII REZISTENTE LA ACȚIUNEA ANTIBIOTICELOR, ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compozitie antibacteriană și antifungică, pentru specii rezistente la acțiunea antibioticelor, și la un procedeu de obținere a acesteia. Compoziția conform inventiei este constituită dintr-un amestec ternar dintr-un component A pe bază de particule coloidale solide, alese dintre illit, montmorilonit, particule hibride montmorilonit-silice, un component B de tip ser fiziologic, și un component C de tip ulei esențial de cimbru, mirt sau rozmarin. Procedeul

conform inventiei constă în amestecarea, în procente masice, a 0,1...15% component A cu componentul B, după care, la dispersia rezultată, se adaugă componentul C în raport gravimetric 1,1...1,6 față de componentul B, din care se obține o emulsie cu proprietăți antibacteriene superioare.

Revendicări: 4

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 inventie a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de inventie este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



**COMPOZIȚIE ANTIBACTERIANĂ ȘI ANTIFUNGICĂ PENTRU SPECII
REZISTENTE LA ACȚIUNEA ANTIBIOTICELOR ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE
A ACESTEIA**

Invenția se referă la o compoziție pe bază de particule anorganice condiționate sub formă de dispersie coloidală în ser fiziologic și diferite uleiuri esențiale pentru tratamente externe și interne de uz uman sau veterinar, în aplicații farmaceutice, cosmetice, alimentare și de decontaminare și la un procedeu de obținere a acesteia.

Utilizarea compozițiilor pe baza antibioticelor de sinteză este de multe ori o soluție eficientă împotriva unor patogeni larg răspândiți atât în etiologia bolilor umane cât și în a celor animale. Însă această cale de tratament are și multiple dezavantaje cum ar fi toxicitatea ridicată la nivel hepatic, creșterea rezistenței patogenilor, scăderea imunității organismului în anumite cazuri.

Compozițiile antibacteriene conțin în general substanțe chimice de sinteză cu impact negativ asupra mediului și cu toxicitate relativ ridicată asupra organismelor vii. Utilizarea unor compoziții naturale atât în cazul componentului activ cât și în cazul sistemului de transport/eliberare permite reducerea drastică a acestor inconveniente. Atât în domeniul utilizării de uz uman, cât și în a celui animal biotoleranța este mult mai ridicată față de compușii naturali, ciclul de adaptare dezvoltându-se într-un spectru temporal extins.

În acest sens interesul tehnico-științific pentru soluții alternative a crescut și s-a reorientat către sistemele naturale de combatere existente în metabolismul plantelor. O serie de extracte au fost studiate până acum în acest sens însă dezavantajele legate de reproductibilitate, dar și de concentrațiile relativ reduse ale speciilor active afectează negativ durata planului de tratament, iar eficiența este de multe ori scăzută pentru bacteriile rezistente la acțiunea antibioticelor de sinteză. O serie de brevete subliniază însă, pentru uleiurile esențiale, o eficiență mult mai mare împotriva agenților patogeni, de exemplu WO2013/083393A1, US2013/259959A1, EP2368547B1. și prezenta invenție descrie în compozițiile menționate uleiuri esențiale izolate din plante, sisteme bogate în substanțe antibacteriene și antifungice cu acțiune superioară bioextractelor primare.

Invenția constă în diferite compoziții pe baza uleiurilor esențiale formulate în sisteme de administrare de tip emulsie stabilizate de anumite particule solide coloidale, de origine naturală sau sintetică.

Invenția aduce o serie de avantaje în comparație cu emulsiile cunoscute pe bază de uleiuri esențiale ce presupun molecule de tip emulgator sau surfactant US2013/259959A1. Deși

domeniul emulgatorilor sau surfactanților de uz farmaceutic s-a dezvoltat intensiv în ultimii ani, o serie de compuși sunt încă suspectați pentru implicațiile negative asupra sănătății. Majoritatea compușilor de sinteză binecunoscuți din clasa conservanților chimici au fost interzisi pentru formulări farmaceutice sau alimentare. Acțiunea acestora a fost dovedită atât în studii clinice cât și de laborator cu privire la agresivitatea hepatică sau renală. Reducerea agenților de formulare cu potențial toxic sau alergen atât în domeniul farmaceutic cât și în cel alimentar a fost identificată ca fiind o prioritate în domeniu.

Utilizarea și în cazul agenților de formulare în principal a unor compuși naturali sau care suferă condiționări fizico-chimice minore reprezintă un avantaj major pentru biotoleranță în aplicațiile biomedicală și alimentare.

Utilizarea uleiurilor esențiale ca substitut pentru agenții chimici de sinteză în cadrul invenției aduce avantaje nu numai în privința toxicității. În ceea ce privește efectul antibacterian, verificat în cultura populară de-a lungul a sute de ani, acestuia i se poate aduce pe post de contraargument cauzistica clinică mai puțin elaborată din punct de vedere al metodologiilor actuale. În acest context însă, trebuie considerată natura acestor uleiuri care stau la baza mecanismului de apărare al plantelor împotriva stresului patogenic natural. Procesele biologice de adaptare și de evoluție ale fiecărei specii de plante suferă schimbări permanente și permit o acțiune eficientă împotriva patogenilor, similar adaptării continue a sistemului imunitar uman sau animal.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în selectarea unor uleiuri esențiale și obținerea unor compozиii sub formă de emulsiile stabilizate prin intermediul unor particule solide anorganice. Uleiurile esențiale prezintă un puternic caracter hidrofob din punct de vedere fizico-chimic, astfel utilizările în sisteme apoase pentru industria alimentară sau farmaceutică impun momentan anumite limitări. În același timp costurile obținerii uleiurilor esențiale sunt relativ ridicate, existând un real interes pentru reducerea consumurilor necesare în aplicațiile practice. În cazul prezentei invenții aceste limite pot fi depășite prin sistemul de condiționare prezentat care presupune obținerea de dispersii apoase.

Sistemele de condiționare (microîncapsulare) utilizate în prezent WO2004098767A1 se bazează pe polimeri sintetici care necesită utilizarea ca intermediari sau agenți finali de poliizocianați sau poliamine care au un potențial toxic mult mai ridicat decât particulele coloidale naturale utilizate de prezentă invenție. Sistemele de încapsulare cunoscute pe bază de lipozomi DE199922193A1 prezintă de asemenea dezavantajele încărcării cu o cantitate redusă de agent bioactiv hidrofob și utilizării solvenților organici pentru obținerea lipozomilor. Invenția de față înlătură aceste dezavantaje prin utilizarea particulelor coloidale,

în principal naturale cu suprafață specifică foarte mare, condiționarea având loc pe suprafață și nu prin metode de încapsulare. În acest fel și eliberarea principiului bioactiv este îmbunătățită, desorbția la locul țintă realizându-se de pe suprafață agentului de condiționare și nu prin permeație.

Prezenta invenție constă în utilizarea de diferite formulări cu acțiune antibacteriană, antifungică și antiinflamatoare, ce presupun formarea de emulsii stabilizate prin intermediul particulelor solide anorganice. Compoziția presupune un sistem heterogen care permite eliberarea eficientă a compusului bioactiv curativ. Prin utilizarea acestui sistem se poate obține rezultate superioare pentru inhibarea agenților patogeni, în comparație cu compusul bioactiv pur. Invenția aduce avantaje atât în privința consumurilor specifice de administrare cât și în ce privește efectul antibacterian sau antifungic (după caz).

Emulsiile descrise în această invenție au o structură similară cu emulsiile de tip Pickering. Acestea constau în dispersii cu aspect macroscopic omogen, formate plecând de la două lichide nemiscibile ce conțin particule coloidale solide capabile să asigure pentru o anumită durată de timp stabilizarea amestecului.

Puritatea uleiului esențial este de 99 %. Mineralele argiloase sunt structuri stratificate de filosilicați utilizate ca atare fără modificări cu agenți de intercalare compuși organici sau de altă natură. Particulele hibride montmorilonit-silice sunt structuri anorganice filamentare (de peste 1 micron lungime) atașate covalent pe structuri lamelare de montmorilonit natural.

Compoziția antibacteriană și antifungică pentru specii rezistente la acțiunea antibioticelor conform invenției înălătură dezavantajele menționate mai sus prin aceea că este constituită din următoarele componente, exprimate în procente gravimetrice: (A) 0,1 – 15% particule coloidale solide alese dintre illit, montmorillonit, particule hibride montmorilonit-silice, (B) restul până la 100% soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 g/l (soluție fiziologică) și (C) între 110 - 160 %, față de componentul (B), ulei esențial, ales dintre uleiurile esențiale de cimbru, mirt și rozmarin.

Procedeul de obținere a compoziției antibacteriane și antifungice pentru specii rezistente la acțiunea antibioticelor constă în aceea că, în prealabil, componentul A se purifică prin spălări succesive cu apă distilată și centrifugare, pulberea rezultată fiind supusă sterilizării. Între 0,1-15 % grav. din componentul A sterilizat se omogenizează cu componentul B (soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 g/l) prin agitare mecanică și ultrasonare timp de 30 min, în baie de ultrasunete, cu termostatare. Din dispersia omogenă astfel obținută se prelevează între 100 - 250 ml după care se supune agitării utilizând un agitator magnetic termostatat la turăție înaltă (900 rpm). Sub agitare la turăția menționată se adăugă în picătură componentul C. După

încorporarea întregii cantități de C, se continuă agitarea între 10 - 20 min. Se utilizează un raport gravimetric între 1,1 și 1,6 component C față de componentul B. Emulsia astfel obținută se sigilează în recipiente sterile și se poate utiliza ca atare.

Invenția prezintă următoarele avantaje generale:

- permite obținerea unor compozиii cu proprietăți antibacteriene superioare uleiurilor esențiale ca atare;
- permite obținerea unor compozиii prin utilizarea integrală sau parțială a compușilor naturali;
- îmbunătățește forma de administrare în medii apoase;
- permite reducerea consumului de uleiuri esențiale în aplicații antibacteriene;
- permite atingerea unor performanțe superioare antibioticelor de sinteză pentru etiologia implicată de următorii patogeni : Aspergillus spp., C. Albicans, Enterobacter, Enterococcus faecalis, E. Coli, P. Aeruginosa și S. Aureus.

În continuare se prezintă următoarele exemple:

Exemplul 1

Componentul A este un mineral argilos de tip ilit. Aceasta se purifică prin spălări succesive cu apă distilată și centrifugare, pulberea rezultată fiind supusă sterilizării. Între 1 și 40 grame din componentul A sterilizat se omogenizează cu 1 litru component B (solutie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 g/l) prin agitare mecanică și ultrasonare timp de 30 min, în baie de ultrasunete cu termostatare. Din dispersia omogenă astfel obținută se preleveză o cantitate de 160 ml după care se supune agitării utilizând un agitator magnetic termostatat la turație înaltă 900 rpm. Sub agitare la turația menționată are loc adăugarea în picătură a componentului C. Componentul C este ulei esențial de Thymus vulgaris. După încorporarea întregii cantități de component C, se continuă agitarea timp de 15 min. Se utilizează un raport gravimetric între 1 și 1,5 component C față de dispersia omogenă. Emulsia astfel obținută se sigilează în recipiente sterile și se poate utiliza ca atare. Utilizând această compozиie se obține un efect antibacterian mărit cu peste 30 % (față de uleiul concentrat) împotriva Aspergillus spp., C. Albicans, Enterobacter, Enterococcus faecalis, E. Coli, P. Aeruginosa și S. Aureus.

Exemplul 2

Compoziția a fost obținută ca în procedeul descris în Exemplul 1, cu excepția faptului că uleiul folosit a fost Myrtus communis.

Utilizând această compozиie se obține un efect antibacterian mărit cu peste 30 % (față de uleiul concentrat) împotriva Aspergillus spp., C. Albicans, Enterobacter, E. Coli, și S. Aureus.

Exemplul 3

Compoziția a fost obținută ca în procedeul descris în Exemplul 1, cu excepția faptului că uleiul folosit a fost Rosmarinus officinalis. Utilizând această compozиie se obține un efect antibacterian mărit cu peste 30 % (față de uleiul concentrat) împotriva Aspergillus spp., C. Albicans, Enterobacter, E. Coli, și S. Aureus.

Exemplul 4

Compoziția a fost obținută ca în procedeul descris în Exemplul 1, cu excepția faptului că pentru Componentul A se utilizează un mineral argilos de tip montmorilonit, iar Componentul C este ulei esențial de Thymus vulgaris. Utilizând această compozиie se obține un efect antibacterian mărit cu peste 50 % (față de uleiul concentrat) împotriva Aspergillus spp., C. Albicans, Enterobacter, Enterococcus faecalis, E. Coli, P. Aeruginosa și S. Aureus.

Exemplul 5

Compoziția a fost obținută ca în procedeul descris în Exemplul 4, cu excepția faptului că uleiul folosit este ulei esențial de Rosmarinus officinalis. Utilizând această compozиie se obține un efect antibacterian mărit cu peste 40 % (față de uleiul concentrat) împotriva Aspergillus spp., C. Albicans, Enterobacter, E. Coli și S. Aureus.

Exemplul 6

Compoziția a fost obținută ca în procedeul descris în Exemplul 1, cu excepția faptului că pentru Componentul A se folosesc particule hibride montmorilonit-silice, iar componentul C este ulei esențial de Thymus vulgaris. Utilizând această compozиie se obține un efect antibacterian mărit cu peste 40 % (față de uleiul concentrat) împotriva Aspergillus spp., C. Albicans, Enterobacter, Enterococcus faecalis, E. Coli, P. Aeruginosa și S. Aureus.

Exemplul 7

Compoziția a fost obținută ca în procedeul descris în Exemplul 1, cu excepția faptului că pentru Componentul A se folosesc particule hibride montmorilonit-silice, iar Componentul C este ulei esențial de Thymus vulgaris. Utilizând această compozиie se poate obține un efect antibacterian mărit cu peste 40 % (față de uleiul concentrat) împotriva Aspergillus spp., C. Albicans, Enterobacter, Enterococcus faecalis, E. Coli, P. Aeruginosa și S. Aureus.

**COMPOZIȚIE ANTIBACTERIANĂ ȘI ANTIFUNGICĂ PENTRU SPECII
REZISTENTE LA ACȚIUNEA ANTIBIOTICELOR ȘI PROCEDEU DE OBTINERE
A ACESTEIA**

REVENDICĂRI

1. Compoziție cu rol antibacterian și antifungic pentru aplicații farmaceutice de uz uman și veterinar, cosmetice, alimentare și de decontaminare **caracterizată prin aceea că** este alcătuită din următoarele componente, exprimate în procente gravimetrice: (A) 0,1 – 15 % particule coloidale solide, alese dintre illit, montmorillonit, particule hibride montmorilonit-silice, (B) restul până la 100% soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 g/l (ser fiziologic) și (C) este ulei esențial ales dintre uleiurile esențiale de cimbru, utilizat între 110 - 160 %, față de componentul (B).
2. Compoziție cu rol antibacterian și antifungic pentru aplicații farmaceutice de uz uman și veterinar, cosmetice, alimentare și de decontaminare conform revendicării 1 caracterizată prin aceea că C este ulei esențial de mirt.
3. Compoziție cu rol antibacterian și antifungic pentru aplicații farmaceutice de uz uman și veterinar, cosmetice, alimentare și de decontaminare conform revendicării 1 caracterizată prin aceea că C este ulei esențial de rozmarin.
4. Procedeul de obținere a compozиție cu rol antibacterian și antifungic conform revendicărilor 1, 2 și 3, **caracterizat prin aceea că** în prealabil, componentul A se purifică prin spălări succesive cu apă distilată și centrifugare, pulberea rezultată fiind supusă sterilizării. Între 0,1 - 15 % gravimetric din componentul A sterilizat se omogenizează cu B (soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 g/l) prin agitare mecanică și ultrasonare timp de 30 min, în baie de ultrasunete cu termostatare. Din dispersia omogenă astfel obținută se prelevează între 100 - 250ml după care se supune agitării utilizând un agitator magnetic termostatat la turație înaltă 900 rpm. Sub agitare la turația menționată are loc adăugarea în picătură a componentului C. După încorporarea întregii cantități de component C, se continuă agitarea între 10 - 20 min. Se utilizează un raport gravimetric între 1,1 și 1,6 grav. component C față de componentul B. Emulsia astfel obținută se sigilează în recipiente sterile și se poate utiliza ca atare.