(19) OFICIUL DE STAT
PENTRU INVENŢII ŞI MĂRCI
Bucureşti

ROMÂNIA

(11) RO 132471 A2
(51) Int.Cl.
A61K 36/02 (2006.01);
A61P 13/02 (2006.01)

(12) # CERERE DE BREVET DE INVENŢIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00769**

(22) Data de depozit: **31/10/2016**

(41) Data publicării cererii:
27/04/2018 BOPI nr. **4/2018**

(71) Solicitant:
• **HOFIGAL EXPORT - IMPORT S.A.**, *INTRAREA SERELOR NR.2, SECTOR 4, BUCUREŞTI, B, RO*

(72) Inventatori:
• **MANEA ŞTEFAN**, *CALEA MOŞILOR NR. 209, BL. 17, SC. A, ET. 2, AP. 6, SECTOR 3, BUCUREŞTI, B, RO;*
• **LUNTRARU CRISTINA-MIHAELA**, *STR. GH. C. MOISIL NR. 6, BL. 10, SC. 2, ET. 7, AP. 91, SECTOR 2, BUCUREŞTI, B, RO;*
• **TAMAŞ VIORICA**, *STR. DR. GRECESCU NR. 209, AP.5, SECTOR 5, BUCUREŞTI, B, RO;*
• **RIZEA GABRIELA DENISA**, *CALEA 13 SEPTEMBRIE NR.235, BL.V 3, SC.A, ET.2, AP.9, SECTOR 5, BUCUREŞTI, B, RO*

(54) # PRODUS NATURAL FITOTERAPEUTIC, PENTRU AFECŢIUNI ALE VEZICII URINARE ŞI ALE TRACTULUI RENO-URINAR, ŞI PROCEDEU DE OBŢINERE A ACESTUIA

(57) **Rezumat:**

Invenţia se referă la un produs natural fitoterapeutic şi la un procedeu de obţinere a acestuia utilizat pentru afecţiuni ale vezicii urinare şi tractului urinar. Produsul, conform invenţiei, este constituit din 18...42 părţi pulbere de fructe uscate de merişor/afin, 4...28 părţi pulbere de tuberculi uscaţi de topinambur, 5...29 părţi extract concentrat de frunze de afin/merişor, 9...33 părţi extract concentrat de sunătoare, 3...12 părţi extract concentrat de propolis/cimbru, 0,15...0,85 părţi uleiuri esenţiale de cimbru, rozmarin/pin, 2...6 părţi bicarbonat de sodiu, precum şi excipienţi de granulare acceptabili farmaceutic, părţile fiind exprimate în greutate la 100 g produs. Procedeul, conform invenţiei, constă în amestecarea separată a extractelor şi tincturilor care se pulverizează peste un amestec de material vegetal suport, omogenizarea şi uscarea, urmată de înglobarea bicarbonatului de sodiu şi a excipienţilor prin omogenizare timp de 15...30 min, după care se adaugă prin pulverizare uleiurile esenţiale, rezultând un produs sub formă de granule.

Revendicări: 2

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecţia conferită potrivit dispoziţiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepţia cazurilor în care cererea de brevet de invenţie a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecţiei conferite de cererea de brevet de invenţie este determinată de revendicările conţinute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).

RO 132471 A2

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2016 00 769
Data depozit 31-10-2016

PRODUS NATURAL FITOTERAPIC PENTRU AFECȚIUNI ALE VEZICII URINARE ȘI ALE TRACTULUI RENO-URINAR ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE AL ACESTUIA

Prezenta invenție se referă la un produs natural fitoterapic realizat ca supliment alimentar pentru afecțiuni ale vezicii urinare și ale tractului reno-urinar, în care varietatea compușilor fitoterapici specifici, atent selectați, asigură acestuia importante proprietăți antiseptice, antiinflamatoare, antioxidante, analgezice și calmante, concomitent cu nutrienții necesari stimulării capacității de apărare locală și generală și refacerii țesuturilor afectate, precum și procedeul de obținere a produsului.

Afecțiunile de mare frecvență ale vezicii urinare se știe că sunt favorizate în deosebi prin expunerea la frig sau la anumiți factori de contaminare microbiană, în special cu germeni patogeni, uneori E-coli, conducând și la scăderea imunității locale și generale [1]. Aceste afecțiuni ale vezicii urinare, însoțite de disconfort ușor sau sever, deseori recurente, beneficiază cu multă ușurință de tratament cu antibiotice în cure repetate. Abuzul de antibiotice crește rezistența microorganismelor patogene permițând proliferarea florei microbiene și reapariția infecțiilor urinare cu consecințe deseori grave asupra întregului organism.

Din aceste motive se recomandă, mai ales în forme mai puțin severe, folosirea preparatelor din anumite plante medicinale care și-au probat și dovedit proprietățile benefice de-a lungul timpului și asupra acestor afecțiuni.

În literatura de specialitate și în practica medicală există în prezent mai multe produse fitoterapice destinate afecțiunilor vezicii urinare și căilor reno-urinare, prezentate sub diferite forme farmaceutice. Acestea nu satisfac pe deplin atât necesarul de compuși cu proprietăți fitoterapice specifice, cât și acela de nutrienți esențiali pentru reechilibrarea imunitară, iar cele de sinteză chimică induc efecte secundare dăunătoare.

La realizarea produsului obținut s-a avut în vedere o anumită asociere de grupe de compuși fitoterapici, extrași din fructe și frunze, indicați pentru afecțiuni ale vezicii urinare și ale tractului reno-urinar.

Problema pe care o rezolvă invenția este realizarea unui produs cu efecte terapeutice în care principiile active sunt nutrienți esențiali imunostimulatori, cu un extract de propolis concentrat în anumiți polifenoli, inclusiv esterul fenil-etil-cafeic considerat antibiotic natural.

Astfel, produsul natural fitoterapeutic, sub formă de capsulă, conform invenției este constituit din: 18....42 părți pulbere de fructe uscate de merișor/afin, 4.....28 părți pulbere de tuberculi uscați de topinambur, 5.....29 părți extract concentrat de frunze afin/merișor, 9.....33 părți extract concentrat de sunătoare, 3.....12 părți extract concentrat de propolis/cimbru, 0,15....0,85 părți uleiuri esențiale de

cimbru, rozmarin/pin, 2.....6 părţi bicarbonat de sodiu, părţile fiind exprimate în greutate pe 100 g produs, împreună cu excipienţi acceptabili pentru industria farmaceutică.

Produsul astfel realizat asigură prezenţa în asociere, pentru a acţiona sinergic, a compuşilor bioactivi indicaţi şi necesari în afecţiunile vezicii urinare şi ale tractului urinar (polifenoli specifici, flavone, taninuri, arbutină, procianidine, hipericină, polizaharide, complexul din uleiurile esenţiale cu important efect bacteriostatic şi nutrienţi esenţiali) dozaţi astfel încât să asigure proprietăţi crescute antimicrobiene, antioxidante, antiinflamatoare, analgezice, calmante şi de stimulare şi creştere a imunităţii locale şi generale.

Procedeul de preparare a produsului, conform invenţiei, constă în aceea că se asigură stabilitatea tuturor componentelor bioactive din materialele vegetale folosite fără adaosuri de conservanţi, acest lucru realizându-se atât prin acţiunea bactericidă şi antiseptică a uleiurilor volatile adăugate cât şi prin proprietăţile puternic antioxidante ale compuşilor naturali, respectiv amestecului de ingrediente active.

Prin asocierea acestor ingrediente se obţine un produs fitoterapic eficient prin a cărui utilizare se evită riscul unor efecte secundare nedorite şi care asigură reducerea simptomatologiei diferitelor forme de infecţii ale vezicii urinare şi creşterea apărării imunitare locale şi generale prin proprietăţile sale antiseptice, antiinfecţioase, antioxidante, analgezice şi calmante. În paralel, compoziţia produsului asigură şi aportul unor nutrienţi esenţiali necesari atât pentru creşterea imunităţii cât şi pentru refacerea şi regenerarea ţesutului afectat.

Tehnologia de preparare a produsului fitoterapeutic realizat conform invenţiei este una complexă şi cuprinde mai multe etape. Prima etapă constă în prepararea amestecului de extracte concentrate şi a tincturilor. Pentru aceasta se prepară mai întâi extractele şi tincturile astfel încât să se obţină concentraţia necesară de compuşi activi necesari scopului propus.

În continuare sunt prezentate sumar materiile prime folosite pentru obţinerea produsului, utilizând în acest scop atât extractele din frunze recoltate în anumite perioade, cât şi conţinutul integral al fructelor coapte şi uscate, de la aceleaşi specii.

Fructele de merişor (*Vaccinum vitis idaea*) prezintă în compoziţia lor vitamina A, vitamina C, arbutină, metilarbutozidă, hidrochinonă liberă, procianidine, taninuri, flavonoide, mucilagii, un conţinut redus de proteine şi lipide şi relativ scăzut de zaharuri (8-11%), acizi liberi (2-3%), minerale [2,3]. Datorită acestei compoziţii chimice fructele de merişor au numeroase efecte benefice atât în menţinerea unui tract urinar sănătos cât şi în prevenţia şi ameliorarea infecţiilor vezicii urinare şi în întărirea imunităţii organismului [4].

Numeroase studii au demonstrat faptul că fructele de merişor, indiferent sub ce formă sunt consumate – proaspete, suc, ceai, forme predozate – pot diminua riscul recurenţei infecţiilor urinare [5].

Frunzele de merişor sunt foarte bogate în taninuri (substanţe puternic antibacteriene şi antimicotice) şi în flavonoide (substanţe cu efect antioxidant), fiind principalele „responsabile" de acţiunea antiinfecţioasă a plantei. Se recoltează tot timpul anului, ele fiind mereu verzi, dar cele mai puternice efecte le au înainte de fructificare (adică la sfârşitul primăverii şi la începutul toamnei). Conţin 6-7% uneori şi 12% arbutozidă (arbutină) şi metilarbutină, 2,5- 5% tanin format din acid galic şi elagic, pigmenţi flavonici, acid ursolic, acid oleanolic, uvaol, glucide şi ceară. Arbutina şi metilarbutina sub acţiunea arbutazei pun în libertate glucoză şi hidrochinonă sau respectiv metilhidrochinonă [2,3].

Extractele din frunze au acţiune diuretică, dezinfectantă şi antiinfecţiosă pe tractul renal şi urinar foarte puternică, sunt un antibiotic bun (acţionează mai ales contra stafilococilor), antidiareic şi astringent, antiinflamator, calculolitic foarte bun (dizolvă pietrele la rinichi), acţionând asupra litiazei urice, fosfatice, mixte şi de alte tipuri, detoxifiant şi depurativ mediu, sudorific, antireumatic mai slab [3].

Fructele de afin *(Vaccinium myrtillus)* prezintă în compoziţia lor taninuri, pectine, mirtilină, zaharuri, provitamina A, vitaminele: B1, B2, C, E, F, PP, acizi: citric, benzoic, malic, oxalic, tartric, succinic, lactic, principii bacteriostatice. Flavonoidele din fructe sunt antioxidanţi de excepţie, bacteriostatice şi antidiabetice. De asemenea conţin o serie de minerale: potasiu, fosfor, magneziu, fier şi sulf [2,3].

Fructele au proprietăţi astringente cât şi proprietăţi antibiotice, antiseptice, bacteriostatice, antidiareice, diuretice, antiseptice urinare şi intestinale, antihelmintice, cresc acuitatea vizuală, adjuvant în tratarea diabetului. Sunt un mijloc excelent pentru întărirea organismului [3,6]. Sunt un antioxidant de excepţie datorită flavonoidelor specifice.

Frunzele de afin conţin arbutină, taninuri, derivaţi flavonici, derivaţi antocianici, hidrochinonă, mirtilină, ericolină, neomirtilină, etc [2,3]. Principiile active din frunze au rol antibacterian, astringent şi antioxidant, ceea ce le face să fie foarte eficiente în infecţiile vezicii urinare [3,6].

Tuberculii de topinambur *(Helianthus tuberosus)* conţin substanţe extractive neazotate sub formă de inulină (60-70%) şi cantităţi mici de proteine şi grăsimi, săruri minerale [2]. Are acţiune dezinfectantă şi antiseptică, prebiotică, dată de conţinutul mare de inulină [3]. Prin aceasta ajută la creşterea florei bacteriene benefice în colon şi vezica urinară, reducând astfel populaţia de bacterii E-coli [7,8].

Părţile aeriene ale Sunătoarei *(Hypericum perforatum)* conţin ulei volatil, derivaţi polifenolici, flavonoide, circa 10% taninuri catehice (procianidine), rezine, vitaminele A, B şi C, saponine, iar principiul cel mai important este hipericina [2]. Datorită acestei compoziţii fitochimice are acţiune astringentă, antiseptică şi antiinflamatoare [3]. Unele studii au arătat că prezintă acţiune antibacteriană asupra germenilor Gram pozitivi şi Gram negativi precum Esterichia coli, Proteus vulgaris, pseudomonas aerginosa, Streptococus mutans, prezenţi şi în afecţiunile vezicii urinare [9].

Tinctura de propolis are în compoziţie importanţi compuşi chimici activi ca polifenoli specifici şi flavonoide în cantităţi impresionante [10]. Aceştia îi conferă tincturii importante proprietăţi antiseptice, antibacteriene, antifungice, antiparazitare, antivirale şi antioxidante [11].

Cercetările au arătat că tinctura de propolis are acţiune antibacteriană pronunţată inclusiv asupra bacteriilor Gram negative ca E-coli [11].

Cimbrul *(Thymus vulgaris)* conţine substanţe amare: serpilină, ulei eteric (timol, cineol, carvacrol,), hidrocarburi terpenice (cimen, pimen, felandren, terpine, cariophilen, cardinen, mircen, terpinolen) saponine, compuşi oxigenaţi, alcooli, ulei gras, glicozizi flavonici, acizii cafeic şi rozmarinic, tanin [3]. Printre acţiunile farmacologice se numără: antiseptic intestinal, coleretic, colagog, stomahic, expectorant, antiseptic al căilor respiratorii, ameliorează funcţiile ficatului, rinichilor şi vezicii urinare, antihelmintic, reduce spasmele intestinale, fiind şi antiseptic intestinal [2].

Tinctura de cimbru este recomandată în tusea convulsivă, procesele pulmonare febrile, inflamaţiile bronhiale purulente, emfizemul pulmonar, afecţiunile căilor urinare, bolile infecţioase ale tractului gastrointestinal [2].

Cimbrul administrat sub orice formă poate să distrugă stafilococul şi streptococul şi din această cauză este foarte util în toate infecţiile cu aceşti microbi [3].

Uleiul volatil de cimbru *(Thymus vulgaris)* are ca principale componente chimice: α-Tujone, α-pinene, camphene, β-pinene, p-cymene, o-terpinene, linalool, borneol, β-caryophyllene, timol şi carvacrol [3]. Datorită acestei compoziţii are proprietăţi antireumatice, antiseptice, antispastice, bactericide, cardiace, carminative, cicatrizante, diuretice, expectorante, hipertensive, insecticide, stimulente, tonice şi vermifuge [3].

Este benefic pentru stimularea sistemul imunitar şi poate ajuta în lupta împotriva răcelii, gripei, infecţiilor şi frisoanelor, fiind şi un antiseptic urinar foarte util pentru cistită şi uretrită [12,13].

Uleiul volatil de rozmarin *(Rosmarinus officinalis)* are ca principale componente chimice: α-pinen, β-pinen, camfen, limonen, dipenten, mircen, p-cimen, cariofilen, humulen, santen, α-tujen, fenechen, α- şi γ-terpinen, α- şi β- felandren, tansocimen, borneol, verbenol, α- şi β- terpineol, camfor, verberona, octanona [2]. Datorită acestei compoziţii are următoarele proprietăţi terapeutice:

stimulent, purificator, revigorant, expectorant, antioxidant, antiseptic, antispastic, astringent, cicatrizant, digestiv, fungicid, sudorific, reconstructiv, digestiv, tonic muscular, tonic al sistemului nervos [3, 14].

Uleiul volatil de pin *(Pinus sylvestris L.)* are ca principale componente chimice: α-pinen, β-pinen, I-β-felandren, limonen, Δ3-caren, acetat de bornil, mici cantităţi de aldehide anisică şi proică, alcoli secundari monociclici, aldehide şi cetone sesquiterpenice, alcoli, terpeni terţiali etc [2]. Datorită acestei compoziţii are următoarele proprietăţi terapeutice: antigripal, antilitiazic, antiinflamator urinar, antiseptic al căilor urinare, antiseptic puternic al căilor respiratorii, antiseptic hepatic, antitusiv, bacteriostatic, bronhodilator, calmant, stimulent al corticosuprarenalelor, tonic general, tonic al sistemului nervos, afrodisiac, antiasmatic, anxiolitic, calmant, elimină stresul/inhibiţiile, rubefiant [3].

Bicarbonatul de sodiu alcalinizează urina, astfel încât să amplifice acţiunea antiseptică a arbutinei şi hidrochinonei prezente în frunzele şi fructele de merişor şi în frunzele de afin [15].

Extractul concentrat de frunze de afin/merişor se prepară pornind de la materialul vegetal uscat în condiţii menajate la 40°C şi măcinat, care se tratează, într-un raport optim, cu un amestec hidroalcoolic de concentraţie alcoolică 30-50%. Extracţia se face prin macerare în vas închis, la temperatură de 20-30°C, cu agitare periodică, timp de 5-7 zile. După această perioadă extractul este filtrat prin pânză filtrantă, apoi este concentrat de 2-5 ori, sub vid, cu recuperarea solventului.

Extractul concentrat de sunătoare se prepară pornind de la materialul vegetal (părţi aeriene) uscat în condiţii menajate la 40°C şi măcinat, care se tratează, într-un raport optim, cu un amestec hidroalcoolic de concentraţie alcoolică de cel puţin 70%, astfel încât să se asigure extracţia unei cantităţi cât mai mari de hipericină. Extracţia şi concentrarea se fac la fel ca în cazul extractului concentrat de frunze de afin/merişor.

Tinctura concentrată de propolis/cimbru se prepară pornind de la propolisul care în prealabil a fost supus unui procedeu de îndepărtare a cerii sau de la părţile aeriene de cimbru uscat în condiţii menajate la 40°C şi măcinat. Extracţia se face prin metoda Squibb de percolare, utilizând ca solvent alcool etilic de concentraţie 70-96%. Tinctura astfel obţinută se filtrează prin pânză filtrantă, se păstrează 7 zile în vas închis, la întuneric pentru a se matura, apoi este concentrată de 1,5-3 ori, sub vid, cu recuperarea solventului.

Extractele şi tincturile astfel obţinute se amestecă într-o ordine bine stabilită, ţinându-se cont de compatibilitatea solvenţilor şi a solubilităţii compuşilor activi, şi într-un raport stabilit în funcţie de cantităţile date în reţetă.

În cea de a doua etapă se prepară amestecul de materiale vegetale uscate, ce vor fi folosite ca suport activ pentru extracte. Pentru aceasta, cantităţile necesare, conform reţetei de preparare, de

fructe de merişor/afin şi tuberculi de topinambur uscate în condiţii menajate la 40°C şi măcinate la aceeaşi granulaţie se introduc în granulator şi sunt omogenizate 15-30 minute, în condiţii optime astfel încât să nu se piardă pulbere de plantă pe elementele componente ale granulatorului şi să se asigure o amestecare uniformă.

Amestecul de extracte şi tincturi concentrate, obţinut în prima etapă este pulverizat peste amestecul de material vegetal folosit ca suport, obţinut în a doua etapă, asigurându-se în acelaşi timp o omogenizare uniformă şi uscarea amestecului obţinut. După această operaţie, granula rezultată se completează cu bicarbonatul de sodiu şi excipienţii de condiţionare, în cantităţile necesare conform reţetei şi se omogenizează timp de 15-30 min. La compoziţia rezultată se adaugă apoi prin pulverizare, într-o ordine bine stabilită, uleiurile volatile de cimbru, rozmarin sau pin şi se setează parametrii granulatorului pentru a asigura o omogenizare uniformă fără încălzire, astfel încât să nu se piardă din componentele volatile cu proprietăţi importante pentru produs.

După omogenizare se sitează compoziţia rezultată prin site de inox conform specificaţiilor de lucru. Granula se supune unei analize riguroase pentru a se stabili că este corespunzătoare calitativ şi apoi se supune încapsulării, blisterizării şi ambalării.

În continuare sunt prezentate două exemple de realizare a invenţiei:

Exemplul 1

Se introduc în granulator 42 g fruct de merişor/afin uscat în condiţii menajate la 40°C şi măcinat, 4 g tubercul topinambur uscat în condiţii menajate la 40°C şi măcinat şi se omogenizează. În continuare se pulverizează peste masa solidă obţinută un amestec format din 29 g extract concentrat de frunze de afin/merişor, 9 g extract concentrat de sunătoare şi 12 g tinctură concentrată de propolis/ cimbru, care au fost obţinute separat. Se setează condiţiile specifice operaţiei de omogenizare şi uscare. După terminarea timpului de omogenizare şi uscare a amestecului rezultat, acesta se completează cu 2 g bicarbonat de sodiu, 1,85 g excipienţi de condiţionare (stearat de magneziu) şi 0,15 g ulei volatil de cimbru, rozmarin sau pin.

După omogenizare se sitează compoziţia rezultată prin site de inox conform specificaţiilor de lucru. Granula obţinută, analizată şi corespunzătoare calitativ se supune încapsulării, blisterizării şi ambalării.

Exemplul 2

Se introduc în granulator 18 g fruct de merişor/afin uscat în condiţii menajate la 40°C şi măcinat, 28 g tubercul topinambur uscat în condiţii menajate la 40°C şi măcinat şi se omogenizează. În continuare se pulverizează peste masa solidă obţinută un amestec format din 5 g extract concentrat de frunze de afin/merişor, 33 g extract concentrat de sunătoare şi 3 g tinctură concentrată de propolis/

cimbru, care au fost obţinute separat. Se setează condiţiile specifice operaţiei de omogenizare şi uscare. După terminarea timpului de omogenizare şi uscare a amestecului rezultat, acesta se completează cu 6 g bicarbonat de sodiu, 6,15 g excipienţi de condiţionare (stearat de magneziu) şi 0,85 g ulei volatil de cimbru, rozmarin sau pin.

După omogenizare se sitează compoziţia rezultată prin site de inox conform specificaţiilor de lucru. Granula obţinută, analizată şi corespunzătoare calitativ se supune încapsulării, blisterizării şi ambalării.

Revendicări

1. Produs natural fitoterapeutic, sub formă de capsule, destinat menţinerii sănătăţii vezicii urinare şi a tractului reno-urinar, **caracterizat prin aceea că**, este constituit din: 18....42 părţi pulbere de fructe uscate de merişor/afin, 4.....28 părţi pulbere de tuberculi uscaţi de topinambur, 5.....29 părţi extract concentrat de frunze afin/merişor, 9.....33 părţi extract concentrat de sunătoare, 3.....12 părţi extract concentrat de propolis/cimbru, 0,15....0,85 părţi uleiuri esenţiale de cimbru, rozmarin/pin, 2.....6 părţi bicarbonat de sodiu, părţile fiind exprimate în greutate pe 100 g produs, împreună cu excipienţi acceptabili pentru industria farmaceutică.

2. Procedeu de preparare a produsului conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, obţinerea separată a amestecului de extracte şi tincturi concentrate – după prepararea fiecăruia prin tehnologia specifică, obţinerea separată a amestecului de material vegetal activ utilizat ca suport şi amestecarea acestora prin pulverizarea amestecului de extracte şi tincturi concentrate peste suport, omogenizarea lor însoţită de uscare, urmată de înglobarea bicarbonatului de sodiu şi a excipienţilor de condiţionare prin omogenizare din nou timp de 15-30 minute şi apoi adăugarea uleiurilor esenţiale prin pulverizare şi omogenizare, în condiţii menajate, astfel încât să nu se piardă din componentele volatile.