



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00888**

(22) Data de depozit: **23/11/2016**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/11/2021** BOPI nr. **11/2021**

(41) Data publicării cererii:  
**30/05/2018** BOPI nr. **5/2018**

(73) Titular:  
• **UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE  
AGRONOMICE ȘI MEDICINĂ VETERINARĂ  
DIN BUCUREȘTI, BD.MĂRĂȘTI NR.59,  
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE  
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF,  
CALEA VITAN NR.112, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:  
• **IONIȚĂ LUCIAN, STR. MICȘUNELELOR  
BR. 318A, COMUNA  
DRAGOMIREȘTI-VALE, IF, RO;**  
• **GRIGORE ALICE ELENA, BD.UVERTURII  
NR.43, BL.1, AP.131, SECTOR 6,  
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **NEAGU GEORGETA,  
STR. MUNȚII MEHEDINȚI NR. 4,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **DOBRE NICOLETA, ALEEA IANCA NR. 2,  
BL. V18, SC. 2, AP. 64, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **IONIȚĂ CARMEN, STR. MICȘUNELELOR  
NR. 318A, COMUNA DRAGOMIREȘTI  
-VALE, IF, RO;**  
• **BOBIT DANA, STR. FÂNTÂNIȚEI NR. 15,  
BRAȘOV, BV, RO;**  
• **IANȚA CALIN, STR. CEAHLĂU NR. 36,  
BRAȘOV, BV, RO;**  
• **MATEI FLORENTINA, STR. 23 AUGUST  
NR. 9, BL. U4, SC. 3, AP. 22, OTOPENI, IF,  
RO;**  
• **DIGUTA CAMELIA,  
STR. TÂRGU DIN VALE NR. 68, BL. P20,  
SC. C, AP. 1, PITEȘTI, AG, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**CN 105596818 A; RO 130097 A2**

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI PRODUS  
FITOTERAPEUTIC CU ACȚIUNE IMUNOMODULATOARE,  
DESTINAT TERAPIEI PARODONTOZEI LA ANIMALE  
DE COMPANIE**



# RO 132537 B1

1 Inventția se referă la un produs fitoterapeutic de uz veterinar, eficient în afecțiuni  
2 inflamatorii microbiene ale cavității bucale și la procedeul de fabricare al acestuia prin  
3 extracția principiilor active din părțile aeriene ale speciei *Eupatorium cannabinum* și rădăcina  
4 de *Inula helenium*.

5 Sunt cunoscute mai multe produse pe bază de extracte vegetale pentru prevenirea  
6 și/sau tratarea parodontozei care sunt brevetate: extract de *Coptidis rhizoma* singur sau în  
7 combinație cu *Pharbitidis semen* cu efect antiinflamator, de diferențiere a osteoblastelor și  
8 de regenerare a osului alveolar (**CN 102665745 (A)** - 2012-09-12); extracte, pulbere, pastă  
9 de dinți cu compoziția 20-25% din *Coptis chinensis* Franoh, 20-25% din *Lycium chinense*  
10 Mill, 15-20% din *Tribulus terrestris* L., 30-35% din *Taraxacum mongolicum* Hand. Hazz, 4-7%  
11 din *Glycyrrhiza uralensis* Fei cu efect antiinflamator (**KR 101150309 (B1)** - 2012-06-08);  
12 amestec de extracte de *Pleurotus eryngii*, *Acanthopanax cortex* și *Notoginseng radix*  
13 (**US 2008038212 (A1)** - 2008-02-14); extracte de *Rubi fructus*, *Puerariae flos*, *Salviae radix*,  
14 *Cinnamomi cortex*, *Cassiae semen*, *Reynoutriae radix*, *Lycii fructus* and *Houttuyniae herba*  
15 (0,01-10% în hexan, cloroform sau acetat de etil) sub formă de pastă de dinți lichidă, apă de  
16 gură și unguent oral cu acțiune asupra bacteriilor și proteazelor implicate în inducerea  
17 parodontozei. (**KR 100431170 (B1)** - 2004-04-30); pastă de dinți antiinflamatoare și  
18 hemostatică pe bază de *Dendrobium officinale*, *Isatidis folium* și *Scutellariae radix*  
19 (**CN 103977264 (A)** - 2014-08-13).

20 Este cunoscut faptul că flavonoidele exercită efect antiinflamator, așa cum este  
21 descris în cazul speciilor *Eupatorium arnottianum* (Clavin et al., 2007) și *E. perfoliatum* (Maas  
22 et al., 2011). *Eupatorium cannabinum* conține, de asemenea, flavone precum: heterozide ale  
23 eupatorinei, hispidulinei, kampferolului și quercetolului; astragalin; kampferol-3-rutinozida,  
24 hiperozida; izoquercitrin și rutin (Elema et al., 1989).

25 *Eupatorium aschembornianum* (Sch.) este utilizată în medicina tradițională din Mexic  
26 pentru tratarea ulcerelor orale (Monroy și Castillo, 2000).

27 Rădăcinile speciei *Inula helenium* L. (iarbă mare), familia *Asteraceae*, conțin inulina  
28 (40-50%) și alți polimeri ai levulozei, ulei volatil, alantolactone, substanțe fitoncide, fridelina,  
29 stigmateri, acetat de damaradienil etc. Frunzele conțin alantopicrina, vitamina C, săruri,  
30 mierale, iar florile conțin în principal helenina (Parvu 1997). Din extractul hexanic obținut din  
31 rădăcini de *Inula helenium* s-au obținut 7 sesquiterpene dintre care una germacrana (4 $\beta$ ,  
32 5- $\alpha$ -epoxi-1(10), 11(13)-germacradiena-8, 12-olid), una elemanica (igalanica) și 5  
33 eudesmanice (alantolactona, isoalantolactona, 5-epoxialantolactona) (Konishi et al., 2002).  
34 Este cunoscut faptul că diverși compuși precum tomentosin, izolată din *Inula viscosa*, alanto-  
35 lactona și izoalantolactona, izolată din *Inula racemosa*, și 4 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -epoxialantolactona, izolată  
36 din *Inula helenium*, exercită efecte antiseptice și antimicrobiene certe (Seca et al., 2014). De  
37 asemenea, a fost semnalată și potențialul antiinflamator al unor specii de *Inula*: *Inula japonica*  
38 părți aeriene (Wang et al., 2006), *Inula cuspidata* frunze (Thapliyal et al., 2011).

39 Cele două genuri - *Inula* și *Eupatorium* - intră în compoziția unor preparate de îngrijire  
40 orală, așa cum este descris în brevetele: **CN 104873418 (A)** - 2015-09-02 (combinație de  
41 plante printre care *Eupatorium* soluție de îngrijire orală pentru reducerea inflamației, curățare  
42 și reîmprospătarea respirației); **CN103816319 (A)** - 2014-05-28 (compoziție de plante din  
43 medicina tradițională chineză pentru tratarea stomatitei cu *Eupatorium fortunei* printre cele  
44 14 specii); **CN 104622954 (A)** - 2015-05-20 (soluție de îngrijire orală pe bază d euleiuri  
45 volatile de *Eupatorium* și *Elsholtzia*); **CN 103638408 (A)** - 2014-03-19 (unguent pentru  
46 tratarea parodontozei pe bază de 11 plante printre care *Eupatorium fortunei*); **CN 103110926**  
47 **(A)** - 2013-05-22 (*Inula britannica chinensis* și *Eupatorium lindleyanum* într-o compoziție  
48 complexă pentru tratarea parodontozei); **CN 104587113 (A)** - 2015-05-06 (*Inula herba* într-o  
49 compoziție de 9 plante eficientă în gingivită și parodontoză).

# RO 132537 B1

Este cunoscut că boala parodontală este cea mai frecventă afecțiune orală la animalele mici; în cazul câinelui, până la 80% din animale fiind afectate (Riggio et al., 2011), și 85% din câinii peste 4 ani (Roman et al., 1995). Această statistică face din boala parodontală cea mai prevalentă afecțiune la câini (Harvey et al., 1994). Și în cazul speciei umane, studiile arată că parodontita severă afectează 5-20% din populația adultă a globului, fiind cauză majoră a pierderii dinților, atât în țările dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare. Se estimează că peste 50% din populația Europei suferă de o formă de parodontită și peste 10% au dezvoltat forma severă a bolii, cu creșterea prevalenței la 70-85% din populația în vârstă de 60-65 ani (Patel, 2012).

Clorhexidina pare a avea cea mai mare eficacitate în inhibarea plăcii bacteriene (Hennet, 2002), având activitate antiseptică bună împotriva patogenilor orali (Harvey și Emily, 1993), însă prezintă însă efecte neplăcute la terapia prelungită, cum ar fi pierderea simțului gustului, pigmentarea smalțului, senzație de arsură sau chiar ulcerării ale mucoasei bucale (Zanini et al., 1995), ceea ce justifică tratamentul limitat la câteva zile și, implicit, imposibilitatea de administrare preventivă pentru prevenirea bolii parodontale. De asemenea, xilitolul, indulcitor natural, a fost introdus ca produs de uz veterinar care se adaugă în apa de băut. De asemenea, uleiul de copaiba aplicat topic la câine are aceleași efecte precum clorhexidina (Pieri et al., 2012).

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unui produs fitoterapeutic, eficient atât în profilaxia cât și în terapia afecțiunilor parodontale la animalele de companie. Boala parodontală include gingivita (inflamația gingiilor) și parodontita, inflamația țesutului nongingival al parodontiului, rezultând din combinarea periodontopatogeniilor bacterieni și răspunsul imunitar al gazdei care împreună distrug țesutul de susținere al dinților.

Un produs pe bază de extracte vegetale cu acțiune imunomodulatoare și antimicrobiană este în măsură să asigure atât terapia cât și prevenția bolii parodontale la animalele de companie, datorită lipsei de toxicitate și efectelor adverse, putând fi administrat pe perioade mai lungi de timp comparativ cu substanțele de sinteză.

Produsul fitoterapeutic eficient în prevenția și terapia afecțiunilor parodontale conform invenției este constituit din extract de *Eupatorium cannabinum* și *Inula helenium* 0,25 g/ml, sub formă de soluție orală opacă, de culoare brună, cu gust amar și miros aromat conținând alantolactonă 7,2...10,8 mg%, acid cafeic 9,76...14,64 mg%, acid clorogenic 82,1...123,12 mg%, rutin 114,4...171,6 mg% iar procedeul de obținere conform invenției constă în acela că se extrag substanțele active dintr-un amestec 1/1 m/m din speciile *Eupatorium cannabinum* și *Inula helenium* cu solvent hidroalcoolic 70% etanol, raport planta:solvent =1:10 m/v prin macerare timp de 10 zile la temperatura camerei cu agitare ocazională, se concentrează la presiune redusă soluția extractivă obținută până la reziduu spiss care se reia în alcool etilic 20% (raport reziduu:solvent = 1:3,2 m/v...1:4,8 m/v).

Produsul fitoterapeutic și procedeul de obținere prezintă următoarele avantaje:

- se diversifică gama de produse eficiente atât în prevenirea cât și în terapia afecțiunilor parodontale cu un produs natural, de origine vegetală;
- produsul are o toxicitate redusă, se administrează topic;
- se utilizează o materie primă vegetală accesibilă, plantele fiind obținute din cultura;
- tehnologia are un număr redus de faze;
- tehnologia este nepoluantă, nu rezultă deșeuri toxice sau ape reziduale;
- produsul poate fi aplicat în terapia umană cât și în cea veterinară.

# RO 132537 B1

## 1 Mod de realizare

Într-un vas de inox de capacitate 100 L prevăzut cu gura de alimentare, stut de  
3 evacuare și sistem de agitare se introduc 2,5 kg material vegetal uscat și măcinat  
(*Eupatoriae herba* și *Inulae radix* 1:1 m/m) și 25 L alcool etilic 70% (raport planta/solvent  
5 -1/10 m/v). Se macerează amestecul timp de 10 zile la temperatura camerei cu agitare  
ocazională. Soluția extractivă se filtrează prin stutul de evacuare. Se obțin 17 L soluție  
7 extractivă care se concentrează la presiune redusă (150 mm Hg și temperatura de maximum  
50°C până la eliminarea solventului. Se obțin 292 g de reziduu spiss de culoare brună care  
9 se reia în 1168 ml alcool etilic 20% pentru a obține o soluție topică, orală cu concentrația de  
0,25 g/ml a substanței active.

11 Produsul fitoterapeutic de uz topic, oral 0,25 g/mL se prezintă sub formă de soluție  
opacă de culoare brună, cu gust amar și miros aromat conținând alantolactona  
13 7,2...10,8 mg%, acid cafeic 9,76...14,64 mg%, acid clorogenic 82,1...123,12 mg%, rutin  
114,4...171,6 mg%.

15 Testări farmaco-toxicologice pentru evidențierea siguranței și eficacității produsului  
imunomodulator destinat terapiei afecțiunilor parodontale.

17 Produsul fitoterapeutic - o suspensie de concentrație 0,25 g/ml - testat sub aspectul  
toxicității după doza unică, administrat ca atare pe cale subcutanată (s.c.) la șobolani Wistar  
19 femele, în doza de 1,25 g/kgc (în volum de 5 ml/kgc - volum maxim administrabil pentru  
calea s.c. la șobolan) nu a indus fenomene neurotoxice sau letalitate la animalele tratate.

21 Activitatea antimicrobiană a produsului fitoterapeutic a fost testată prin metoda  
difuzimetrică cu discuri (Kirby-Bauer), utilizând ca martor soluția de etanol 20%. Testarea a  
23 fost realizată la 28°C pentru drojdii, și 37°C pentru bacterii, timp de 24-48 h. Activitatea  
inhibitorie a fost testată pe 5 specii bacteriene Gram pozitive (*Bacillus cereus*, *Bacillus*  
25 *megaterium*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus licheniformis*, *Staphylococcus aureus*), 3 specii  
bacteriene Gram negative (*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* și *Pseudomonas*  
27 *aeruginosa*) și 3 specii de drojdii potențial patogene (*Candida albicans*, *Candida*  
*guilliermondii*, *Candida parapsilosis*). Rezultatele obținute au condus la concluzia ca produsul  
29 are activitate inhibitorie ridicată asupra speciei *Staphylococcus aureus*, iar asupra speciilor  
*Bacillus pumilus* și *Pseudomonas aeruginosa* activitatea antimicrobiană este moderată. Nu  
31 s-a constatat activitate inhibitorie asupra drojdiilor cu potențial patogen.

Studiile clinice au demonstrat că administrarea produsului la animale de companie  
33 (câini, pisici) cu patologie orală specifică - gingivite, stomatite, glosite, alte infecții bucale în  
doză de o picătură/kg/zi timp de 30 de zile conduce la remisia simptomelor și cicatrizare  
35 locală, neînregistrându-se recidive.

### Aplicabilitate industrială

37 Invenția poate fi aplicată atât în industria farmaceutică veterinară cât și în cea umană,  
pentru producția de soluții topice, orale eficiente în prevenirea și terapia afecțiunilor  
39 parodontale.

# RO 132537 B1

## Revendicări

1. Produs fitoterapeutic eficient în prevenția și terapia afecțiunilor parodontale, **caracterizat prin aceea că**, este constituit din extracte de *Eupatorii herba* și *Inulae radix* de concentrație 0,25 g/ml, sub formă de soluție orală, opacă, de culoare brună, cu gust amar și miros aromat conținând alantolactonă 7,2... 10,8 mg%, acid cafeic 9,76...14,64 mg%, acid clorogenic 82,1...123,12 mg%, rutin 114,4...171,6 mg. 1
2. Procedeu de obținere a unui produs fitoterapeutic eficient în prevenția și terapia afecțiunilor parodontale, **caracterizat prin aceea că**, se amesteca 2,5 kg material vegetal uscat și măcinat *Eupatorii herba* și *Inulae radix* 1:1 m/m cu 25 L alcool etilic 70%, macerarea amestecului timp de 10 zile la temperatura camerei cu agitare ocazională; filtrarea soluției extractive prin stutul de evacuare, concentrarea a 17 L soluție extractivă rezultată la presiune redusă 150 mm Hg și temperatura de maximum 50°C până la eliminarea alcoolului, obținându-se 292 g de reziduu spiss de culoare brună care se reia în 1168 ml alcool etilic 20% pentru a obține o soluție orală cu concentrația de 0,25 g/ml a substanței active. 3 5 7 9 11 13 15



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 515/2021