



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2017 00954

(22) Data de depozit: 20/11/2017

(41) Data publicării cererii:  
30/05/2019 BOPI nr. 5/2019

(71) Solicitant:  
• TĂMAȘ MIRCEA, STR.DRAPELULUI  
NR.2, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:  
• TĂMAȘ MIRCEA, STR.DRAPELULUI  
NR.2, CLUJ-NAPOCA, JUDEȚUL CLUJ, RO;  
• VOȘTINARU OLIVIU, STR.FAGULUI  
NR.32, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;  
• DOBJANSCHI LUCIANA,  
STR.SF.APOSTOL ANDREI NR.46, BL.P17,  
AP.17, ORADEA, BH, RO;

• DINTE ELENA, STR.LUCEAFĂRULUI  
NR.7, AP.20, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;  
• MOGOȘAN CRISTINA IONELA,  
STR.MOGOȘOAIA NR.3, BL.J1, SC.9,  
AP.84, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;  
• GĂVAN ALEXANDRU DAN,  
STR.TRIFOIULUI NR.23A, CLUJ-NAPOCA,  
CJ, RO;  
• TOIU ANCA MARIA, STR.PASTEUR  
NR.76, ET.3, AP.10, CLUJ-NAPOCA, CJ,  
RO;  
• POPA HOREA, STR.TARNIȚA NR.4,  
BL.B4, AP.30, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) **PRODUS MEDICAMENTOS DE ORIGINE VEGETALĂ  
DESTINAT PREVENȚIEI ȘI TRATAMENTULUI GUTEI**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui produs medicamentos de origine vegetală destinat prevenției și tratamentului gutei. Procedeu, conform invenției, constă în aceea că o parte produs vegetal *Virgaureae herba*, adus la gradul de finețe al sitei II, se extrage cu 3 părți alcool etilic de 70°, extractul fluid hidroalcoolic (1:1) se transformă în extract uscat (3:1) folosind pulberi adsorbante de celuloză cristalină și

lactoză (1:3), după care extractul uscat, sub formă de pulbere omogenă, stabilizat în flavonoide, este condiționat în capsule având 0,35 g extract uscat, corespunzător la 1 g produs vegetal activ/capsulă.

Revendicări: 1  
Figuri: 2

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).



**PRODUS MEDICAMENTOS DE ORIGINE VEGETALĂ DESTINAT  
PREVENȚIEI ȘI TRATAMENTULUI GUTEI**

Autori : Tămaș Mircea, Voștinaru Oliviu, Dobjanschi Luciana, Dinte Elena,  
Mogoșan Cristina Ionela, Gâvan Alexandru Dan, Toiu Anca Maria, Popa Horea

**Rezumat.** Invenția se referă la un produs medicamentos nou, de origine vegetală, cu proprietăți hipouricemiantă de tip uricozuric, destinat prevenției și tratamentului gutei. Conform invenției, produsul este un extract uscat (3:1) obținut din *Virgaureae herba*, standardizat în flavonoide și condiționat în capsule operculate de 0,35 g.

**Revendicări: 1**

**Descriere Brevet**

Invenția de față se referă la un nou produs medicamentos de origine vegetală destinat prevenției și tratamentului gutei, având la bază un extract uscat (3:1), stabil și standardizat în flavonoide, obținut din *Virgaureae herba* (iarba înflorită de splinuță, *Solidago virgaurea*, Fam. Asteraceae) și condiționat sub formă de capsule operculate cu 0,35 g extract uscat.

*Solidago virgaurea* L., splinuța (Fam. Asteraceae) este o specie indigenă ierboasă, perenă, cu rizom, răspândită în flora spontană a României din regiunea de câmpie pînă în etajul alpin inferior [1]. Alte specii, *S. gigantea* Ait. și *S. canadensis* L., sinziene de grădină, sunt specii adventive în flora României, originare din America de Nord [2,3]. În scopuri medicinale se recoltează partea aeriană (herba) în timpul înfloririi (*Virgaureae herba* sau *Solidiginis virgaureae herba*). Produsul conține flavonoide, acizi polifenolcarboxilici, saponine triterpenice, glicozide fenolice (*virgaureosida* și *leiocarposida*), ulei volatil [4,5]. Este indicat ca avînd proprietăți diuretice, saluretice, antiinflamatoare, calculolitice, intră în Nomenclatorul (Lista) Plafar și este inclus în compoziția mai multor preparate medicamentoase de import destinate tratamentului afecțiunilor renale și ale prostatei, pentru acțiunea diuretică, saluretică și antiinflamatoare (ex. Prostamed, Uralyt, Cystinol, Nieron) [6].

Nu există însă nici un preparat fitoterapeutic destinat tratamentului gutei care să fie obținut din *Virgaureae herba* dar nici din alte produse vegetale. Este menționată utilizarea produsului doar în medicina populară.

Guta este o afecțiune metabolică cauzată de hiperuricemie, ce se manifestă sub forma unei artrite inflamatorii. Boala afectează 1-2 % din populația generală, în special bărbații peste 40 de ani și femeile peste 65 de ani [7,8]. Date recente indică o creștere a incidenței bolii din cauza îmbătrânirii populației, a creșterii prevalenței sindromului metabolic și a unor modificări dietare. La ora actuală, hiperuricemia cu manifestarea ei clinică guta, nu mai este privită ca o afecțiune ce interesează strict articulațiile ci este considerată o afecțiune ce favorizează o serie de comorbidități precum hipertensiunea arterială sau afecțiunile cronice renale [9,10]. Astfel, reducerea nivelului plasmatic al acidului uric sub 6 mg/dL ar putea fi relevantă la categorii mai

largi de pacienți, producând și unele efecte benefice cardiovasculare de tipul reducerii valorilor presiunii arteriale și a microalbuminuriei.

Intervenția farmacologică în gută are ca obiectiv ameliorarea calității vieții pacienților prin reducerea nivelului seric al acidului uric cu ajutorul medicamentelor de sinteză uricoinhibitorii de tipul alopurinolului sau uricozurice utilizate în tratamentul de fond, însă utilizarea acestor substanțe este limitată la unii pacienți de numeroase reacții adverse precum diaree, reacții alergice cutanate sau chiar vasculite [11]. De aceea, dezvoltarea unor produse vegetale medicinale antigutoase pornind de la specii din flora spontană precum *Solidago virgaurea* L. cu proprietăți hipouricemiantă de tip uricozuric ar putea fi benefică multor categorii de pacienți, având și avantajul unui profil de siguranță potențial superior.

Pornind de la cercetările experimentale proprii, am semnalat pentru prima dată, efectul uricozuric superior al extractului din *Virgaureae herba*, comparativ cu alte plante medicinale sau ceaiuri diuretice [12]. Produsul prezintă, pe lângă acțiunea hipouricemiantă de tip uricozuric și o acțiune antihipertensivă [13] și de asemenea un efect diuretic la animalele de laborator [14]. Au mai fost efectuat și studii comparative, morfo-anatomice și fitochimice ale celor 3 specii de *Solidago* din flora României, ce au semnalat prezența derivaților de acid benzoic doar în specia *S. virgurea* care reprezintă un criteriu de diferențiere a speciilor de *Solidago* și care explică și efectele specifice doar pentru această specie [15,16,17,18].

Acțiunea hipouricemiantă de tip uricozuric a extractului din *Virgaureae herba* s-a demonstrat la șobolani de laborator Crl:WI, utilizând modelul experimental al hiperuricemiei induse de oxonatul de potasiu [19]. Au fost utilizate 5 loturi de animale (n=8): un lot martor, tratat doar cu oxonat de potasiu 250 mg/kg, un lot control tratat cu oxonat de potasiu și un uricozuric de referință, probenecid în doza de 125 mg/kg și 3 loturi tratate cu oxonatul de potasiu și cu extractul uscat (3:1) standardizat în flavonoide, obținut din *Virgaureae herba*, în dozele de 125, 250, respectiv 500 mg/kg. La 24 h de la administrarea substanțelor, animalele li s-au recoltat probe de sange și urină. Acidul uric a fost dozat în ser și urina printr-o metodă spectrofotometrică, utilizând analizatorul automat de biochimie VITROS 250 Chemistry System (Johnson and Johnson). Rezultatele, prezentate în **Figura 1**, au evidențiat pentru extractul din *Virgaureae herba* (ESV) un efect hipouricemiant de tip uricozuric semnificativ statistic și superior atât lotului martor cât și lotului control tratat cu uricozuricul de referință, probenecidul.

Acțiunea antihipertensivă a extractului din *Virgaureae herba* (ESV) a fost demonstrată la șobolani de laborator Crl:WI, la care hipertensiunea arterială a fost provocată de hiperuricemia cronică indusă de oxonatul de potasiu, utilizând o metodă non-invazivă de măsurare a tensiunii arteriale sistolice (TAS) cu ajutorul dispozitivului Ugo Basile Blood Pressure Recorder 58500 [20]. Au fost utilizate 5 loturi de animale (n=8): un lot martor, tratat doar cu oxonat de potasiu 250 mg/kg, un lot control tratat cu oxonat de potasiu și un uricozuric de referință, probenecid în doza de 125 mg/kg și trei loturi tratate cu oxonatul de potasiu și cu extractul uscat (3:1) obținut din *Virgaureae herba*, în dozele de 125, 250 și 500 mg/kg. Animalele au fost tratate cu substanțele menționate timp de 3 săptămâni, presiunea arterială fiind monitorizată constant. Rezultatele, evidențiate în **Figura 2**, au demonstrat un efect antihipertensiv, semnificativ statistic pentru extractul din *Virgaureae herba* (ESV) la doza de 500 mg/kg, superior atât lotului martor cât și lotului control tratat cu uricozuricul de referință, probenecidul.

*[Handwritten signatures and initials]*

De asemenea, acțiunea hipouricemiantă a extractului din *Virgaureae herba* a fost demonstrată într-un studiu clinic pilot ce a inclus 13 pacienți, cu vârsta medie de 68 ani cu diagnosticul de guta. Aceștia le-a fost administrat extractul din *Virgaureae herba* în doza de 1-3 caps./zi timp de 1 săptămână. Uricemia a fost determinată înainte de începerea tratamentului, respectiv la finalizarea acestuia. Rezultatele au arătat o scădere a uricemiei de la  $8.73 \pm 1.38$  mg/dl, la  $6.67 \pm 0.83$  mg/dl ( $p=0.003$ ). Se recomandă 1-3 caps./zi în criza de gută, apoi 1 caps./zi timp de 1 săptămână. În cazul reapariției simptomelor de gută se administrează 1 caps./zi timp de 1 săptămână.

**Scopul invenției** este obținerea unui produs medicamentos vegetal cu proprietăți hipouricemiante de tip uricozuric ridicate, care determină scăderea acidului uric seric și eliminarea lui prin urină, pentru tratarea bolnavilor cronici de gută. Se valorifică astfel o resursă vegetală naturală indigenă iar produsul are potențialul unui profil de siguranță superior medicamentelor de sinteză antigutoase. Cercetările noastre experimentale, fitochimice, și farmacologice au demonstrat că produsul medicamentos crește de cca 3 ori acidul uric eliminat prin urină, față de martor și de cca 2 ori față de medicamentul de referință (probenecid) în modelul experimental al hiperuricemiei induse de oxonatul de potasiu.

**Invenția propusă** oferă un nou produs medicamentos natural cu efect antigutos, lipsit de toxicitate, reacții adverse și contraindicații. Produsul propus de noi are și alte efecte benefice în tratamentul gutei și este ușor/comod de administrat. Medicamentul propus conține extract uscat (3:1), stabil și standardizat în substanțe active, obținut din *Virgaureae herba* (iarba de splinuță, *Solidago virgaurea*, Fam. Asteraceae) condiționat în capsule operculate cu 0,35 g extract uscat.

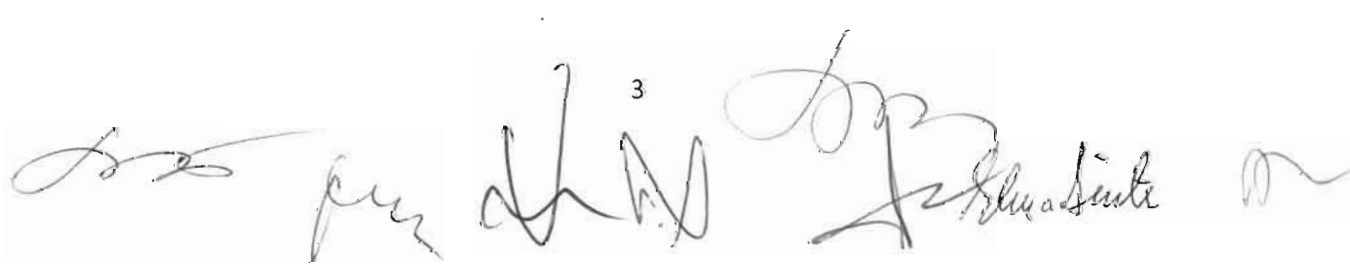
#### Exemplu de obținere a produsului

1 p produs vegetal (*Virgaureae herba*) adus la gradul de finețe al sitei II se extrage cu 3 p alcool etilic de 70°, prin tehnica repercolării după Squib, obținând un extract fluid hidroalcoolic (1:1). Acesta se transformă apoi într-un extract uscat (3:1), folosind ca pulberi adsorbante celuloza microcristalină și lactoza (1:3), într-un aparat de pat-fluid (Strea Aeromatic). Extractul uscat se condiționează în capsule operculate „0” cu un conținut de 0,35 g extract uscat, ceea ce corespunde la 1 g produs vegetal/capsulă.

Extractul uscat trebuie să corespundă următoarelor caracteristici:

Aspect	pulbere omogenă
Culoare	gălbuie
Miros	aromat caracteristic
Gust	slab astringent
Pierdere prin uscare:	max. 5 %
Conținut în flavonoide:	min 2,5 % (în rutozidă)
Termen de valabilitate:	2 ani

3



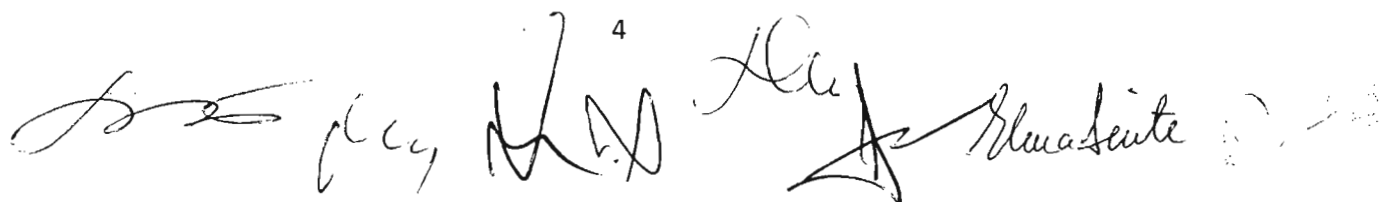
Extractul uscat se păstrează în recipiente bine închise, ferite de lumină, căldură și umiditate. Capsulele cu extract uscat se ambalează câte 50 în flacoane de material plastic de culoare închisă, prevăzute cu peliculă și bușon.

### Revendicare

Produs medicamentos nou, destinat prevenției și tratamentului gutei, caracterizat prin aceea că se prezintă sub forma unui extract uscat (3:1) obținut din iarba de splinuță (*Virgaureae herba*), stabil și standardizat în substanțe active și condiționat sub formă de capsule operculate de 0,35 g extract uscat.

### Bibliografie

1. \*\*\*Flora RPR. (1964). vol. IX, Ed. Academiei RPR, p. 176.
2. Sârbu I., Ștefan N., Oprea A. (2013). Plante vasculare din România, Ed. Victor B. Victor, București, p. 772.
3. Sîrbu C., Oprea A. (2011). Plante adventive în flora României, Ed. Ion Ionescu de la Brad, Iași, p. 488-89.
4. Bisset N.G., Wichtl M. (1994). Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals, Medpharm Sci. Publ. Stuttgart, p. 530-533.
5. Hăncianu M, Stănescu U, Aprotosoiaie C. (2008). Bazele Farmaceutice, Farmacologice și Clinice ale Fitoterapiei vol. III, Ed. Gr. T. Popa, Iasi, p.289.
6. Tămaș M. (2000). Solidago species in Phytotherapy, *Acta Phytother Rom*, 6(1-2), 43-44.
7. Roddy E, Mallen CD, Doherty M. (2013). Gout, *British Medical Journal*, 347:f5648.
8. Gustafsson D, Unwin R. (2013). The pathophysiology of hyperuricemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality, *BMC Nephrology*, 14:164.
9. Agarwal VHN, Messerli FH. (2013). Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review, *J Clin Hypertens*, 16(6):435-442.
10. Borghi C, Verardi FM, Pareo I, Bentivenga C, Cicero AF. (2014). Hyperuricemia and cardiovascular disease risk, *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 12(10):1219-1225.
11. Ryu HJ, Song R, Kim HW, Kim JH, Lee EY, Lee YJ, Song YW, Lee EB. (2013). Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users, *J Clin Pharmacol*, 53(2):211-216.
12. Voștinaru O. (2007). Studiul comparativ al acțiunii diuretice a unor plante medicinale, Teză de Doctorat, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.
13. Racz-Kotilla E., Majer M., Racz G. (1977). Acțiunea hipotensivă și sedativă a extractelor de *Solidago virgaurea*, *Note Bot.(Tg.Mureș)*, 104-107.
14. Tămaș M., Toader S. (1989). Acțiunea diuretică a unor specii de *Solidago*, *Clujul Medical* 62(1), 75-79.
15. Dobjanschi L., Voștinaru O., Tămaș M. (2005). Criteria for *Solidago* species differentiation, *Acta Univ Cibiniensis, Seria F Chimia*, 8(1), 41-44.

4  


16. Dobjanschi L. (2006). Cercetări farmacobotanice asupra unor specii vegetale indigene cu saponine triterpenice, Teză de Doctorat, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.
17. Dobjanschi L., Antonescu A., Zdrîncă M. și colab. (2012). HPLC-MS Analysis of Flavonoids from *Solidago* sp. (Asteraceae), *Anal. Univ. Oradea Fasc. Prot. Med*, 19, 75-79.
18. Tămaș M., Roșca M. (1988). Cercetări asupra saponinelor din speciile indigene de *Solidago*, *Farmacia* 36(3), 167-172.
19. Sugino H, Shimada H. (1995). The uricosuric effect in rats of E5050, a new derivative of ethanolamine, involves inhibition of the tubular postsecretory reabsorption of urate. *Jpn J Pharmacol*, 68:297-303.
20. Gouda MA et al. (2011). Synthesis and anti-hypertensive activity of novel sulphadimidine derivatives, *Med. Chem Res.*: 21(11): 3902-3906.

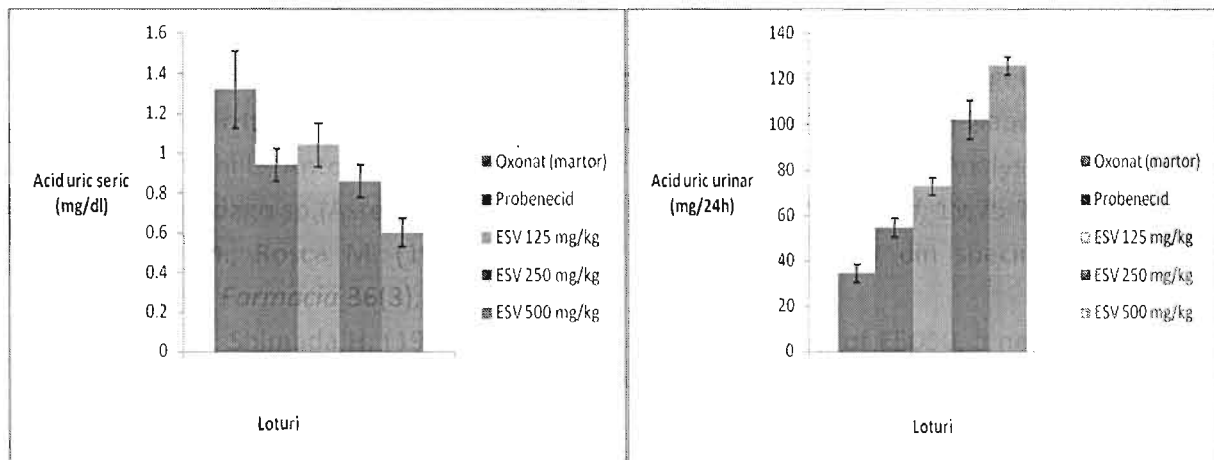


Figura 1: Efectul hipouricemiant de tip uricozuric al extractului din *Virgaureae herba* (ESV), evidențiat la șobolani de laborator Crl:WI, în modelul experimental al hiperuricemiei induse de oxonatul de potasiu.

5

so  
 [Handwritten signatures and marks]

Extractul uscat se păstrează în recipiente bine închise, ferite de lumină, căldură și umiditate. Capsulele cu extract uscat se ambalează câte 50 în flacoane de material plastic de culoare închisă, prevăzute cu peliculă și bușon.

### Revendicare

Produs medicamentos nou, destinat prevenției și tratamentului gutei, caracterizat prin aceea că se prezintă sub forma unui extract uscat (3:1) obținut din iarba de splinuță (*Virgaureae herba*), stabil și standardizat în substanțe active și condiționat sub formă de capsule operculate de 0,35 g extract uscat.

### Bibliografie

1. \*\*\*Flora RPR. (1964). vol. IX, Ed. Academiei RPR, p. 176.
2. Sârbu I., Ștefan N., Oprea A. (2013). Plante vasculare din România, Ed. Victor B.Victor, București, p. 772.
3. Sîrbu C., Oprea A. (2011). Plante adventive în flora României, Ed. Ion Ionescu de la Brad, Iași, p. 488-89.
4. Bisset N.G., Wichtl M. (1994). Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals, Medpharm Sci.Publ. Stuttgart, p. 530-533.
5. Hăncianu M, Stănescu U, Aprotosoiaie C. (2008). Bazele Farmaceutice, Farmacologice și Clinice ale Fitoterapiei vol. III, Ed. Gr. T. Popa, Iasi, p.289.
6. Tămaș M. (2000). Solidago species in Phytotherapy, *Acta Phytother Rom*, 6(1-2), 43-44.
7. Roddy E, Mallen CD, Doherty M. (2013). Gout, *British Medical Journal*, 347:f5648.
8. Gustafsson D, Unwin R. (2013). The pathophysiology of hyperuricemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality, *BMC Nephrology*, 14:164.
9. Agarwal VHN, Messerli FH. (2013). Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review, *J Clin Hypertens*, 16(6):435-442.
10. Borghi C, Verardi FM, Pareo I, Bentivenga C, Cicero AF. (2014). Hyperuricemia and cardiovascular disease risk, *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 12(10):1219-1225.
11. Ryu HJ, Song R, Kim HW, Kim JH, Lee EY, Lee YJ, Song YW, Lee EB. (2013). Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users, *J Clin Pharmacol*, 53(2):211-216.
12. Voștinaru O. (2007). Studiul comparativ al acțiunii diuretice a unor plante medicinale, Teză de Doctorat, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.
13. Racz-Kotilla E., Majer M., Racz G. (1977). Acțiunea hipotensivă și sedativă a extractelor de *Solidago virgaurea*, *Note Bot.(Tg.Mureș)*, 104-107.
14. Tămaș M., Toader S. (1989). Acțiunea diuretică a unor specii de *Solidago*, *Clujul Medical* 62(1), 75-79.
15. Dobjanschi L., Voștinaru O., Tămaș M. (2005). Criteria for *Solidago* species differentiation, *Acta Univ Cibiniensis, Seria F Chemia*, 8(1), 41-44.

4



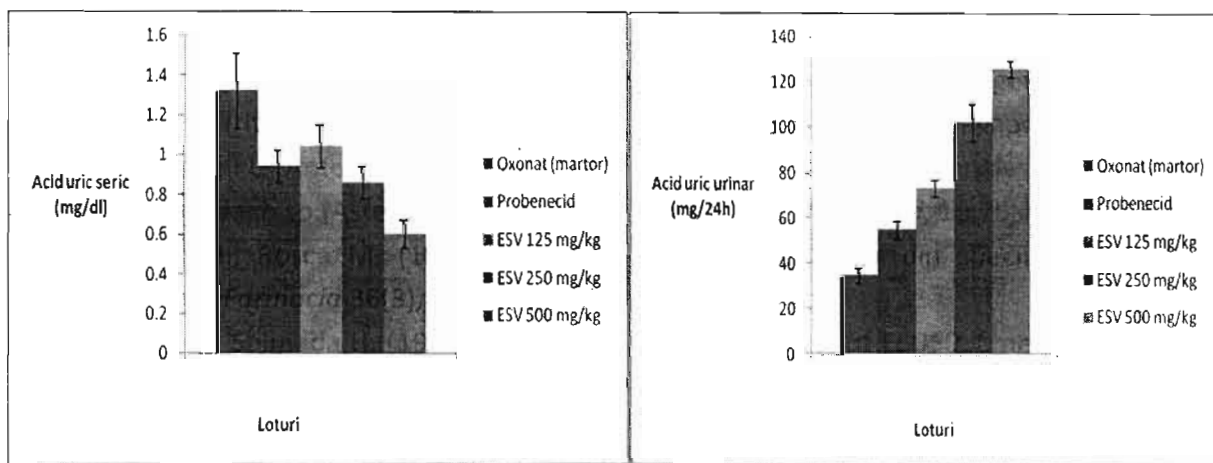


Figura 1: Efectul hipouricemiant de tip uricozuric al extractului din *Virgaureae herba* (ESV), evidențiat la șobolani de laborator Crl:WI, în modelul experimental al hiperuricemiei induse de oxonatul de potasiu.

Handwritten signatures and a small number '5' are present at the bottom of the page.



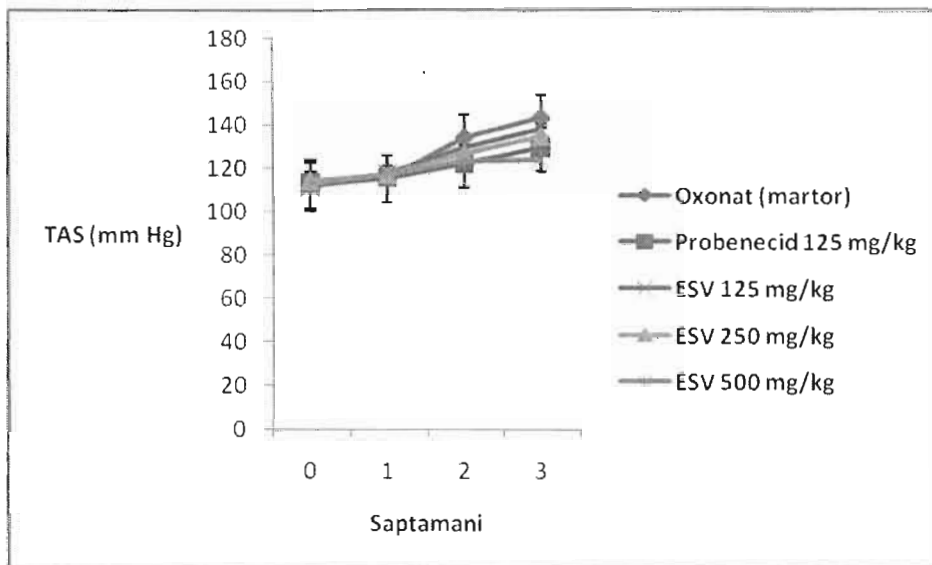


Figura 2: Efectul antihipertensiv al extractului din *Virgaureae herba* (ESV), evidențiat la șobolani de laborator Crl:WI, în modelul experimental al hipertensiunii arteriale provocate de hiperuricemia indusa de oxonatul de potasiu.

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*