



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2022 00754**

(22) Data de depozit: **22/11/2022**

(41) Data publicării cererii:
30/05/2024 BOPI nr. **5/2024**

(71) Solicitant:
• **POPESCU VIOLETA CARMEN**,
STR. SOLDAT ENE MODORAN NR. 14,
BL. M185, SC. 1, AP. 11, ET. 2, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• **CRIȘAN 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

(72) Inventatori:
• **POPESCU VIOLETA CARMEN**,
STR. SOLDAT ENE MODORAN NR. 14,
BL. M185, SC. 1, AP. 11, ET. 2, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• **CRIȘAN 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

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI PRODUS PE BAZĂ
DE PROPOLIS, MĂCEȘ ȘI ACICLOVIR DESTINAT
INFECȚIILOR CAUZATE DE VIRUSURILE PAPILOMA
UMANE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui produs medicamentos destinat tratamentului infecțiilor cauzate de virusurile *Papilloma Umane* (HPV). Procedeu, conform invenției, constă în etapele: preparare a unei soluții active din propolis prin extracția dublă în soluție apoasă și hidroalcoolică 60%, preparare a unui extract glicerino hidroalcoolic din mlădițe de cireș prin macerarea materialului vegetal în etanol 90%, respec-

tiv, soluție de alcool-apă-glicerină, amestecarea extractului final de propolis cu maceratul glicerinic de bază și aciclovir pulbere, rezultând o soluție finală de propolis-măceș-aciclovir cu biodisponibilitate farmacologică specifică infecțiilor cu HPV cu risc crescut oncogen.

Revendicări: 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).



PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI PRODUS PE BAZĂ DE PROPOLIS, MĂCEȘ ȘI ACICLOVIR DESTINAT INFECȚIILOR CAUZATE DE VIRUSURILE PAPILOMA UMANE

Invenția de față se referă la obținerea unui produs medicamentos destinat tratamentului infecțiilor cauzate de virusurile Papilloma Umane (HPV), obținut prin asocierea unei materii prime biologic active naturale din propolis, bogat în polifenoli de tip flavonoid, un extract glicerinhidroalcoolic din mlădițe de măceș și un agent antiviral de sinteză – aciclovir.

Realizarea acestui preparat conform invenției se bazează, pe de o parte

a) pe **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 și, pe de altă parte

b) pe **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 substanțe chimice de sinteză.

Procedeul de obținere al acestui produs pe bază de propolis, extract glicerinhidroalcoolic din mlădițe de măceș și aciclovir se referă, în primul rând, la prepararea unui extract natural bogat în polifenoli de tip flavonoid, componente hidrosolubile și hidroalcoolice din propolis și, în al doilea rând, la crearea unor condiții optime de combinare a acestora cu aciclovirul (chimioterapic de sinteză cu activitate antivirală cunoscută), în vederea fabricării unor forme farmaceutice cu acțiune puternic antivirală (față de virusurile ADN), antitumorală, imunomodulatoare, antiinflamatoare, reepitelizantă și analgezică.

Fabricarea acestui produs sub diferite forme farmaceutice (comprimate, capsule, unguente, ovule, supozitoare) urmărește asigurarea unor proprietăți optime și a biodisponibilității farmacologice specifice infecțiilor cu HPV, cu risc crescut oncogen, care se pot dezvolta în deosebi în zona genitală și ano-rectală, dar și la nivelul oro-faringelui.

Invenția de față a avut în vedere următoarele:

- obținerea unei materii prime active naturale din propolis, bogată în polifenoli de tip flavonoid;
- materia primă activă obținută să aibă o concentrație cât mai redusă de substanțe alergogene pentru diminuarea riscului de apariție a unor reacții de hipersensibilitate, dar și siguranța administrării produsului finit în cazul unor diferite categorii de pacienți;
- utilizarea unui extract glicerinhidroalcoolic din mlădițe de măceș (*Rosa canina*) recomandat pentru revigorarea și tonifierea organismului și stimularea imunității;

35

- materia primă activă din propolis și măceș să poată constitui baza optimă necesară asocierii cu antiviralul de sinteză - aciclovir, 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 să aibă o biodisponibilitate optimă și, să producă o diminuare rapidă a simptomatologiei dureroase, o reducere a proceselor inflamatorii și, în final, pentru prevenirea transformării neoplazice a modificărilor benigne, precanceroase ale țesuturilor infectate cu HPV, cu potențial oncogen cunoscut;
- activitatea sinergică obținută din asocierea propolisului, măceșului și a aciclovirului urmărește, pe de o parte, o inhibare puternică a dezvoltării infecției cu HPV și a multiplicării HSV- tip 2, cofactor important în procesul de proliferare malignă de la nivelul colului uterin și, pe de altă parte, susținerea mecanismelor de apărare nespecifică ale organismului uman împotriva agenților patogeni virali;
- realizarea unor diverse forme farmaceutice cu efecte benefice, specifice pentru tratarea eficientă și la timp a displaziilor (celule anormale localizate cel mai frecvent la nivelul cervixului) în vederea vindecării și stoparea posibilității de transformare în cancer;
- instituirea unui tratament eficient și eficace, preventiv și profilactic al infecțiilor cu HPV, mai ales, atunci când diagnosticul este stabilit la timp, lucru important și necesar pentru îndepărtarea pericolului transformării tumorale în cazul verucilor genitale;
- realizarea unor produse farmaceutice finite eficace, dar non-distructive și non-invazive.

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; în special, prin utilizarea unor substanțe chimice există riscul ca în timpul și imediat după tratament să apară unele complicații și/sau reacții adverse.

În practica terapeutică curentă sunt obligatorii și tratamentele adjuvante (tratament distructiv în combinație cu cel de întărire a imunității) pentru stimularea imunității, terapie combinată care în decursul timpului și-a dovedit eficacitatea. Vaccinul folosit împotriva infecției cu anumite tipuri de HPV nu tratează propriu-zis infecția virală și nu poate asigura o protecție crescută în toate cazurile și nu poate preveni infecția cu alte tipuri de HPV decât numai cu cele conținute în vaccinul propriu-zis.

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 al unor plante sub formă de decoct, ca mărul lupului, mușetelul, florile de salcâm, laptele câinelui, tuia - practice uzitate în medicina tradițională. Produsele cu acțiune antivirală folosite în prezent în chimioprofilaxie sunt compuși de sinteză, în majoritate analogi nucleozidici de tipul iododezoxiuridinei, a aciclovirului, famciclovirului, ganciclovirului etc., cu eficacitate ridicată, dar cu dezavantajul că prezintă și un grad ridicat de toxicitate și de apariție destul de rapidă a fenomenului de farmacorezistență (Adrian Petre Muțiu, Nina Zahnazarov, Iuliana Crișan - Rom.J.Virol., 1998, 49, 1-4, pag.27-42; Eșanu Vladimir – 1990, Chimioterapie antivirală; Tratat de Virusologie medicală, vol.I, edit.Cajal Nicolae și colab., Ed. Medicală, București). Literatura de specialitate indică procedee de extragere a propolisului cu diverși solvenți organici (Amoros M., J. of Natural Products, 1994, 57,5, pag.644-647; Bankova V., Popov S., Acta Microbiol., 1988, 23; Decampos R. et al., J.of Pharmacy and Pharmacology, 1998, 50, 10), produsele obținute având diferite recomandări în practica terapeutică.

Materia primă activă naturală din propolis obținută conform invenției are un conținut bogat de polifenoli de tip flavonoid, componente cu proprietăți puternic antivirale (HPV, HSV-tip 2), imunomodulatoare, antioxidante, antiinflamatoare, antitumorale și care sunt lipsite de toxicitate.

Așa cum reiese și din stadiul tehnicii sunt cunoscute procedee de extracție în apă și soluții hidroalcoolice ale propolisului, fiind cunoscută compoziția acestuia precum și activitatea biologică.

În cazul produsului nostru, realizat conform invenției s-a folosit un amestec de extract apos și extract hidroalcoolic de propolis, utilizând ca materie primă propolis brut, recoltat în județele Mureș, Sălaj și Cluj, deoarece s-a demonstrat că propolisul din aceste zone geografice a evidențiat o activitate antivirală crescută.

Amestecul de cele două extracte – apos și hidroalcoolic – conține, față de ceea ce găsim în literatura de specialitate despre propolis, principii active cu efecte benefice antivirale.

Prezentăm mai jos caracteristicile propolisului utilizat în produsul conform invenției.

Nr. crt.	Caracteristici	Limite de admisibilitate	Rezultate
1	Descriere - aspect - culoare - miros	-masă compactă, cu structura neomogenă, aspect marmorat, consistență dură, lipicioasă -brun-cafenie, cu nuanțe verzui -plăcut, caracteristic de rășină și balsamuri	corespunde corespunde corespunde
2	Solubilitate	solubil în etanol și eter, insolubil în apă	corespunde
3	Identificare: A: flavonoide (reacție chimică)	pozitiv	pozitiv
4	Materie străină: -fragmente de țesuturi vegetale de pe mugurii plantelor, perișori de pe corpul albinelor, impurități mecanice încorporate la recoltare de către apicultor), %, max.	1,0	0,06
5	Metale grele, (Pb), ppm, max.	10,0	<10
6	Pierdere prin uscare, % max.	10,0	3,56
7	Cenușa totală %, max.	3,0	2,12
8	Conținut în: - polifenoli totali exprimați în acid cafeic, %, min	5,0	7,62
9	Denumire parametru microbiologic: Contaminare microbiană	Conform BA CCM 5557/ 07.12.2021	corespunde

Experimental, am putut demonstra că, materia primă activă naturală din propolis 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*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella sp.*, *Shigella flexneri*);

c). - acțiune virulicidă și inhibitorie asupra multiplicării virale, potențată în urma asocierii materiei prime naturale din propolis - cu **agentul antiviral aciclovir**.

Activitățile experimentale au fost efectuate la Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau” și la Institutul de Cercetare al Universității București unde s-a demonstrat activitatea antioxidantă, antivirală și bactericidă a propolisului.

În ultimele decenii, propolisul a făcut obiectul unor studii experimentale și clinice, o atenție deosebită fiind acordată proprietăților sale antivirale, antibacteriene și antimicotice.

Rezultatele pozitive obținute privind efectele antivirale ale unor flavonoide specifice prezente în propolis (chrizina, kaempferolul, acacetina, galangina și quercetina) au evidențiat

activitatea inhibitorie a extractelor de propolis asupra unor infecții experimentale cu diferite virusuri animale (virusul gripal, vaccinal, Herpes simplex tip 1 și 2) etc.

De asemenea, în urma unor studii *in vitro* s-a identificat acțiunea inhibitorie dependentă de doza inoculată asupra multiplicării unor tulpini de virus herpetic, adenovirus, coronavirus și rotavirus.

S-a observat că propolisul este activ față de virusurile polio și herpes, obținând inhibarea procesului de replicare virală și reducerea numărului de unități formatoare de plaje (ufp).

Alte studii experimentale *in vitro* și *in vivo* asupra activității antiherpetice a propolisului (atât în fracțiuni hidrosolubile, cât și hidroalcoolice) asupra virusului Herpes simplex (tip-1 și tip-2) au evidențiat că **acțiunea antiherpetică** se manifestă, atât prin scăderea titrului infectant al virusului herpetic, cât și prin acțiunea virulicidă și efectele inhibitorii asupra multiplicării virale [Crișan și colab. (1976)].

Legat de **proprietățile antibacteriene ale propolisului** și ale constituenților săi, au fost comparate cu unii agenți chimioterapici cu acțiune antibacteriană cunoscută [Król W. și colab. (1993)].

Aceste studii au arătat că, proprietățile antimicrobiene pot fi atribuite galanginei, pinocembrinei, chrizinei, tectochrizinei pinobanksinei, esterului benzil al acidului p-coumaric, precum și ale amestecurilor de esteri ai acidului cafeic [Villanueva V.R. și colab.(1964, 1970)].

Există și studii care menționează că propolisul este un **antibiotic natural eficient**, cu proprietăți antivirale, antibacteriene și antifungice semnificative datorită conținutului în flavonoide și acizi fenolici, componente active farmacologic, ce acționează direct asupra bacteriilor, ciupercilor și virusurilor [Kujumgiev A. și colab.(1999)].

Evaluarea *in vitro* a activității antibiotice și antifungice a propolisului a demonstrat inhibarea puternică a unor microorganisme Gram-pozitive (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Diplococcus pneumoniae*), Gram-negative (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyph*, *Shigella flexneri*) și a unor micoze la nivelul țesutului cutanat sau mucoaselor (*Candida albicans*), în comparație cu martori - control pozitivi: penicilina, streptomicina, tetraciclina, griseofulvina, metronidazol, fenil-butazona, fluorbiprofen și acetatul de hidrocortizon.

Cercetătorii Crișan I., Dorobăț G., Cajal N.(1995) au demonstrat *in vitro* că propolisul posedă atât efecte bacteriostatice cât și efecte bactericide semnificative față de tulpinile bacteriene Gram-pozitive (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* și *pneumoniae*, *Enterococcus sp.*) și Gram-negative (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella Bo*).

Extractul glicerinohidroalcoolic de măceș a fost ales în asocierea cu propolis și aciclovir pentru calitățile lui în revigorarea și tonifierea organismului și stimularea imunității.

Măceșele au fost folosite de om din totdeauna. Culoarea acestora roșie, extrem de vie, cu un gust dulce-acrișor, au inspirat și inspiră multă sănătate. Despre efectele lor vindecătoare există dovezi scrise datate în urmă cu mii de ani. Medicii antici din Grecia, din Imperiul Roman, din India și China au elogiato virtuțile lor terapeutice în tratate păstrate până în zilele noastre.

S-a dovedit că acest fruct mic, este un „adevărat combinat chimic care furnizează o cantitate mare de vitamina C”, adică aproximativ 40 - 50 miligrame la 100 g măceșe.

De luat aminte că „măceșă” este, de fapt, „un real rezervor de vitamine pentru organismul uman”, iar bioflavonoidele pe care le conține ajută la refacerea colagenului.

Bogăția în substanțe bioactive antioxidante, acțiunea de potențare antivirală a interferonului face ca măceșul să fie deosebit de eficace în stimularea imunității; asigură buna funcționare a aparatului digestiv, a sistemului cardiovascular; protejează circulația coronariană și circulația periferică; previne procesele de îmbătrânire precoce; ajută la activarea și îmbunătățirea funcțiilor metabolismelor glucidic, protidic și lipidic; are un efect hipoglicemiant, de stabilizare a nivelului de glucoză în sânge, de stimulare a biosintezei de colagen și a hormonilor steroizi; are un rol antiinflamator.

De asemenea este tonifiant, un excelent energizant și vitaminizant care posedă proprietăți de revigorare și remineralizare a organismului, fiind benefic în unele tulburări funcționale cauzate de carența unor vitamine, în convalescență după boli infecto-contagioase, în intervenții chirurgicale, în chimio- și radioterapie sau în alte boli care slăbesc organismul, atât la persoanele în vârstă, cât și la copii.

S-a preferat utilizarea gemoterapiei în cazul extractului de măceș (*Rosa canina*) – o terapie naturală, care utilizează extracte obținute din țesuturi embrionare vegetale, aflate în fază de creștere.

Gemoterapia ca ramură a bioterapiei este o metodă de tratament al cărei specific este folosirea extractelor din țesuturi vegetale embrionare proaspete - țesuturi meristemice (muguri, ramuri tinere, scoarța ramurilor tinere, amentii, semințe, radicele, plantule).

Administrarea acestor preparate realizează și un ”drenaj biologic” prin care se elimină substanțele nocive produse în țesuturi sau introduse în organism și astfel se restaurează echilibrul biologic perturbat al organismului uman. Această metodă de terapie, puțin utilizată până în urmă cu câțiva ani, dar astăzi în plină ascensiune în întreaga lume, s-a născut în Franța prin opera medicului belgian Pol Henry, care a preconizat utilizarea acestor preparate, bazându-se pe presupunerea că plantele, în faza lor inițială de creștere, conțin substanțe cu caracteristici particulare esențiale procesului de dezvoltare, atât din punct de vedere calitativ, cât și cantitativ.

Ca urmare, studiile sale au fost aprofundate, iar aplicarea lor în patologia umană a fost evaluată experimental și clinic de diverși cercetători printre care îi amintim pe cercetătorii francezi: Tetau (1989), Bergeret (1983).

Extractul glicerinohidroalcoolic din mlădițe de măceș (*Rosa canina*) utilizat conform invenției sprijină sistemul imunitar, susține apărarea naturală a organismului și mărește efectul celorlalte componente în acțiunea de imunostimulare.

Motivațiile care au stat la baza experimentelor noastre au fost următoarele:

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

- 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 perioadă lungă 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;
- tratamente adjuvante (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 cele cu HYSV-2 (Corey et al., 1986a, 1986b). În această direcție, atât HPV cât și HSV-2 pot fi asociate în cancerul de col uterin și pot acționa sinergic în

dezvoltarea acestuia prin mecanisme diferite, iar în procesul de cancerizare să acționeze printr-un mecanism de cooperare (Clinton Jones, 1995).

- studiile efectuate în multe țări au scos în evidență că propolisul este un inhibitor puternic al enzimei ciclooxygenaza (COX-2) datorită acțiunii antiinflamatorii, posedă efecte importante imunomodulatoare (susțin apărarea naturală și creșterea rezistenței nespecifice a organismului), acționează ca un antibiotic natural, are proprietăți antivirale (virusul herpetic, gripal, adeno-, rino-, papilloma etc.), antitumorale (de prevenire și inhibare a carcinogenezei), ajută la reepitelizarea și vindecarea țesuturilor lezate, are proprietăți analgezice, întărește imunitatea și îmbunătățește starea generală de bine a organismului; este folosit sub diferite forme farmaceutice, ca de exemplu: 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 sau bacteriană) în tratamentul unor afecțiuni de etiologie virală, bacteriană sau fungică.
- comparativ cu folosirea în practica terapeutică curentă numai a agenților antivirali, este mult mai eficientă clinic combinarea unui agent antiviral **aciclovir**, care vizează direct reducerea multiplicării virusului și a șanselor de dezvoltare locală a leziunilor, cu un produs activ antiviral natural din propolis, 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 trebuie și poate fi completată prin folosirea acestei materii prime active naturale din propolis obținută de colectivul nostru;
- evitarea apariției recidivelor se poate realiza numai printr-o supraveghere medicală permanentă și prelungită a infecțiilor cu HPV și prin întărirea sistemului imunitar.

Cele prezentate mai sus sunt motive suficiente de susținere a fabricării unui produs conform invenției, care folosește ca materie primă un amestec de materie primă activă, naturală din propolis, extract glicerinohidroalcoolic din mlădițe de măceș și aciclovir, în diferite proporții.

Avantajele produsului conform invenției, destinat prevenirii și tratării infecțiilor cu HPV

Realizarea unei strategii noi terapeutice în infecțiile virale, conform invenției, propune fabricarea unui produs medicamentos în diferite forme farmaceutice pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor genitale și non-genitale cu HPV.

Produsul realizat conform invenției conține un extract antiviral din propolis, un extract glicerinhidroalcoolic de măceș cu rol de creștere a imunității și **agentul antiviral aciclovir**, cu rol important în terapia unor infecții de etiologie virală.

De asemenea, produsul antiviral propus, conform invenției, contribuie la tratarea și așa deficitară și traumatizantă a infecțiilor genitale și non-genitale cauzate de virusurile HPV. Pe de altă parte, **asocierea unui agent antiviral de sinteză - aciclovir** cu o materie primă naturală activă, cu proprietăți multiple, conduce la realizarea unui preparat cu acțiune farmacologică complexă.

Noua strategie terapeutică propusă, conform invenției, conduce în cazul infecțiilor asimptomatice sau în infecția latentă [întâlnită curent în infecțiile ambelor virusuri - **Papilloma umane (HPV)** și **virusurile herpetice (HSV-2)**] la îmbunătățirea procesului de prevenție a infecțiilor provocate de HPV și al cofactorului său HSV-2, precum și la reducerea recidivelor și a fenomenului de farmacorezistență.

Produsul, conform invenției, poate fi folosit în forme farmaceutice și prezintă o bună toleranță, fără efecte adverse.

Se dă mai jos un exemplu de realizare a invenției:

a) Extracția dublă a propolisului (apoasă și hidroalcoolică 60%)

Într-un balon de 250 ml se introduc 20-50 g propolis brut, dispersat mecanic, peste care se adaugă 120-150 ml apă purificată.

Balonul se atașează la un refrigerent ascendent, se așază pe baia de apă și se aduce la fierbere timp de aproximativ 2 ore. Soluția apoasă obținută se separă prin filtrare, rezultând o cantitate de 110-140 ml.

Cantitatea de propolis rămasă în balon, după ce este ușor încălzită până devine o masă cleioasă omogenă, se acoperă treptat, prin agitare, cu 100 ml soluție hidroalcoolică 60%. Balonul cu soluția hidroalcoolică de propolis se ține la macerat timp de cel mult 3 zile, la temperatura camerei; apoi, se filtrează și se concentrează prin fierbere pe baia de apă, cu refrigerent ascendent până la jumătate volum soluție și se filtrează, obținându-se 40-50 ml extract hidroalcoolic.

Cele două produse intermediare obținute (cea apoasă și cea hidroalcoolică 60%) se amestecă prin agitare continuă pentru obținerea soluției active din propolis (**extractul final**).

b) Obținerea extractului glicerohidroalcoolic din mlădițe de măceș

Într-un vas de culoare închisă, prevăzut cu capac de inox se amestecă 4,76 g mlădițe proaspete de măceș (spălate și curățate) și 48 g etanol 90% (v/v). Materia primă vegetală este pusă la macerare timp de 4-5 zile.

După această primă fază se adaugă la alcool un amestec de apă și glicerină (1:1) care este calculat astfel încât produsul final să aibă o greutate de 20 ori mai mare decât materia primă (47,2 ml amestec apă și glicerină), rezultând 95,2 ml soluție finală.

Această soluție a fost aleasă pentru că puterea de dizolvare a glicerinei este mai mare decât a altor solvenți non-tonici și permite solubilizarea produselor insolubile pe alte căi.

Soluția alcool-apă-glicerină devine un solvent capabil să extragă din muguri și țesuturi vegetale embrionare toate principiile active conținute.

Macerarea în această soluție de alcool-apă-glicerină se continuă încă 21 de zile, după care se trece la decantare și filtrare. Soluția obținută se lasă în repaus 48 de ore după care se filtrează din nou.

În acest mod se obține maceratul glicerinic de bază, care se va folosi în produsul conform invenției.

c) În final se amestecă 15-20 g extract final din propolis cu 15-20 g extract glicerohidroalcoolic din mlădițe de măceș, iar în soluția obținută se adaugă 20-25 g aciclovir pulbere (agent antiviral), rezultând o soluție care prin proprietățile pe care le posedă poate împiedica multiplicarea virală, dezvoltarea locală a leziunilor, reepitelizarea lor, dar să manifeste și o influență pozitivă asupra mecanismelor de apărare a organismului.

Soluția finală propolis-măceș-aciclovir poate fi utilizată pentru obținerea unor forme farmaceutice (comprimate, capsule, unguente, ovule supozitoare) care asigură proprietăți optime și o biodisponibilitate farmacologică specifică infecțiilor cu HPV, cu risc crescut oncogen, care se pot dezvolta îndeosebi în zona genitală și ano-rectală, dar și la nivelul oro-faringelui.

REVENDICĂRI

1. Procedeu de obținere a unui produs pe bază de propolis, extract glicerinohidroalcoolic de măceș și aciclovir destinat infecțiilor cauzate de virusurile Papilloma umane, *caracterizat prin aceea că*, se amestecă 15-20 g extract final din propolis cu 15-20 g extract glicerinohidroalcoolic din mlădițe de măceș, iar în soluția obținută se adaugă 20-25 g aciclovir pulbere (agent antiviral), rezultând o soluție care poate fi utilizată pentru obținerea unor forme farmaceutice (comprimate, capsule, unguente, ovule supozitoare) care asigură proprietăți optime și o biodisponibilitate farmacologică specifică infecțiilor cu HPV.
2. Soluție activă de propolis (extract final), conform Revendicării 1, obținută printr-o extracție dublă, *caracterizată prin aceea că*, este formată dintr-un amestec de 110-140 ml soluție apoasă de propolis și 40-50 ml extract hidroalcoolic 60% de propolis.