



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2022 00734

(22) Data de depozit: 16/11/2022

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

(71) Solicitant:
• HOFIGAL EXPORT- IMPORT S.A.,
INTRAREA SERELOR NR.2-4, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;
• UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI,
ȘOS.PANDURI, NR.90-92, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• MANEA CRISTINA, INTRAREA CĂTINEI
NR.6, BREAZA, PH, RO;
• RAICIU ANCA DANIELA, STR.LEREȘTI
NR.5, BL.A1, SC.4, ET.2, AP.52, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• ZALARU CHRISTINA MARIE,
STR.TINCANI, NR.4, BL.F7, SC.C, ET.1,
AP.41, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
• TOMESCU JUSTINIAN- ANDREI,
PIAȚA PACHE PROTOPOPESCU, NR13,
ET.1, AP.2, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE AL EXTRACTULUI
GLICERINOHIDROALCOOLIC 1DH DIN PĂRȚI AERIENE
DE HEDERA HELIX L.**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui extract glicerino hidroalcoolic de *Hedera helix L.* (iederă) cu proprietăți imunostimulatoare și antiinflamatoare. Procedeu, conform invenției, constă în etapele: mărunțirea materialului vegetal constând din părți aeriene de iederă proaspătă, menținere la macerare timp de 4 zile, ferit de lumină în alcool etilic farmaceutic de concentrație 96% v/v, adăugarea unui amestec de apă purificată și glicerină în raport 1 : 1, cu menținere la macerare timp de încă 24 zile, separare extract

vrac prin decantare, urmată de presare și în final filtrare, diluare gemoderivat mamă cu un amestec de glicerină, alcool și apă purificată, rezultând extractul glicerino hidroalcoolic din părți aeriene de iederă având un conținut în procente masice de 10% gemoderivat mamă, 45% glicerină, 27% etanol 96% (v/v) și 18% apă purificată,

Revendicări: 1

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 obținere al extractului glicerinohidroalcoolic 1DH din părți aeriene de *Hedera helix* L.

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr.	a 2022 00734
Data depozit	16-11-2022

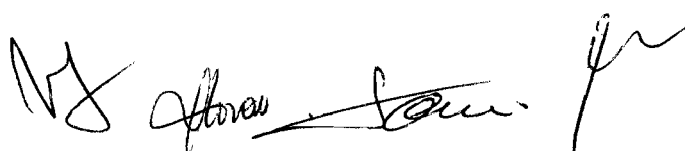
Propunerea de invenție se referă la un procedeu de obținere al unui extract glicerinohidroalcoolic 1DH din părți aeriene de *Hedera helix* L. (Iederă), în formă de monodoză 1,5 mL, care datorită principiilor active, majoritare, pe care le posedă, saponine, glucide, flavonoide are proprietăți biocompatibile, imunostimulatoare și antiinflamatoare.

Iedera aparține familiei *Araliaceae* (Y. Lutsenko et al. *Herba Polonica*, **56, 8395, 2010**), fiind o specie indigenă, de tip liană, care crește agățată cu ajutorul rădăcinilor scurte adventive pe trunchiuri de copaci, ziduri, garduri, care prezintă frunze persistente, de culoare verde închis cu nervurile radiale de culoare mai deschisă, iar suprafața inferioară de culoare verde spre gri. Florile sunt mici și grupate în inflorescențe dense de culoare verde-gălbui, bogate în nectar, care înfloresc vara târziu până spre mijlocul toamnei, iar fructele au formă de bace globuloase, care la maturitate devin negre-violacee suculente (J. Ackerfield et al. *ADANSONIA*, Ser. 3, **24 (2002), 197-212, 2002**).

Iedera este bogată în compuși cu efect terapeutic, ca saponine triterpenice, de tipul glicozidelor bidesmoidice: Hederacozid C, Hederacozid D, glicozide monodesmoidice: Hederacozid B, α -hederin (E. Bedir et al., *Phytochemistry*, **53, 905909, 2000**; R. Elias et al., *J. Nat. Prod.*, **54, 98-103, 1991**.; I. Gulcin et al., *Planta Med.*, **70, 561-563, 2004**), precum și alți compuși identificați ca, flavonoide, poliacetilene, glucide.

Componenta principală din frunze de *Hedera helix* L. este Hederacozidul C care, împreună cu α -Hederinul și agliconul lor Hederageninul sunt fitocompuși cu importantă activitate biologică, antimicrobiană, antiinflamatoare, antivirală, antioxidantă, antitumorală (Rodríguez-Hernandez D. et al., *Eur. J. Med. Chem.* **10, 57, 2015**; Al-Snafi A.E., *IOSR J. Pharm.*, **8, 41, 2018**; Barnes L.A.J. et al., *Adv. Integr. Med.*, **7, 222, 2020**).

Anterior s-au raportat diverse procedee de obținere a unor forme farmaceutice, care conțin extract de iederă. În brevetul **RO121583 (B1)/ 2007** a fost descris un procedeu de obținere al unui gel pentru întreținere corporală, cu efect anticelulitic, revulsiv, antiinflamator, vasodilatator, care conține în compoziția sa în principal extract de iederă (*Hedera helix*), alături de extract de castan (*Aesculus hippocastanum*), tinctură de ardei iute (*Capsicum annum*) și uleiuri volatile.



Un alt exemplu se referă la obținerea unui gel revulsiv pe bază de tinctură obținută din mai multe plante: iederă, sunătoare, coada șoricelului, tătăneasă, rădăcină, muguri de plop, jaleș de grădină, pătlagină și brusture. (RO133547(A2) / 2019).

Brevetul RO126636 (A0) /2011 descrie o compoziție cosmetică de cremă anticelulitică formată dintr-un amestec de extracte de iederă (*Hedera helix*), ienupăr (*Aetheroleum Juniperi*), luminița nopții (*Oenothera biennis*) și excipienți necesari.

În brevetul RO126370 (A2) / 2011 este prezentată descrierea unui unguent terapeutic vasodilatator și dermatologic obținut dintr-o compoziție diversă formată din ulei de măsline, ceară de albine, extract de iederă, extract de ardei roșu iute, extract de centella, extract de castan, extract de ghimpe, extract de arnică, ulei de mentă, extract de hamei, extract de joboba, mentol, cofeină și pulbere de fructe de soc.

În brevetul RO125149 (A2) / 2010 se descrie un procedeu de obținere al unei creme pentru igiena tenului, prin tratarea termică, în apă dedurizată, la temperatura de 100...110°C, timp de 30 min, a unui amestec de extracte de plante format din cantități mici de rostopască, soc, gălbenele, pătlagină, iederă și cimbrisor, în care se încorporează ceară de albine, ceară de molid și ulei de floarea-soarelui rezultând un produs de culoare alb-gălbuie, cu miros de conifere.

Un alt punct de vedere îl constituie obținerea unor gemoderivate cu activitate imunostimulatoare, antiproliferativă.

De exemplu a fost prezentată în brevetul (RO134092 (A2) / 2020) obținerea unui extract total concentrat de rostopască (*Chelidonium majus*) cu activitate antimicrobiană, antivirală, antitumorală și imunomodulatoare.

A fost descrisă obținerii unui extract total concentrat de cătină roșie (*Tamarix gallica*), cu un conținut ridicat în polifenoli, care are activitate antimicrobiană, antivirală, imunomodulatoare și antiproliferativă (RO134091 (A2) / 2020).

Un alt brevet RO130100 (A2) / 2015 prezintă un procedeu de obținere al unui preparat fitoterapeutic constituit din extract din scoarță de salcie, extract de rozmarin, extract de sovârv și excipienți de condiționare acceptabili farmaceutic, ce are activitate antiinflamatoare și antioxidantă.

Alte exemple se referă la descrierea unor procedee de obținere a unor gemoderivate.

Brevetul RO123161 (B1) / 2011 se referă la descrierea obținerii unui gemoderivat din extracte din plante, obținute din substanțe vegetale proaspete, de origine embrionară, destinată protecției și regenerării părului. Compoziția conține extracte glicerohidroalcoolice din muguri proaspeți de: *Populus nigra* L., *Betula pubescens* Ehrh.,

Ulmus campestris L., *Aesculus hippocastanum* L. și *Rosmarinus officinalis* L., înglobate într-o bază de balsam.

De asemenea brevetul **RO123179 (B1) / 2011** descrie un procedeu de obținere al unui gemoderivat a cărei compoziție cuprinde coenzima Q10, extract din tulpini și ramuri tinere acoperite cu frunze, terminate cu sau fără inflorescență de *Ocimum basilicum* extract din părțile aeriene de *Thymus vulgaris*, extract din frunze de *Salvia officinalis*, extract din părțile aeriene ale *Origanum vulgare* introduse într-o bază de săpun ce are ca utilizare curățarea, îngrijirea și refacerea epidermei.

Brevetul **RO122435 (B1) / 2009** descrie un procedeu de obținere al unei compoziții farmaceutice sub formă de gel, în care s-au înglobat extracte glicerinohidroalcoolice, din muguri proaspeți de viță de vie (*Vitis vinifera*), mlădițe proaspete de piersic (*Persica vulgaris*), și mlădițe proaspete din afin (*Vaccinium myrtillus*), destinat îngrijirii și întreținerii pielii, utilizat în special la tratarea pielii cuperozice.

Din studiul de literatură de specialitate reiese că nu s-au obținut extracte glicerinohidroalcoolice din părți aeriene de *Hedera helix* L. Prin urmare, prezenta propunere de invenție constă în obținerea unui extract glicerinohidroalcoolice 1DH din părți aeriene de *Hedera helix* L. ambalat primar, în formă de monodoză 1,5 mL. cu proprietăți imunostimulatoare și antiinflamatoare.

Iedera (*Hedera helix* L.) cunoscută pentru proprietățile sale fitoterapeutice a fost utilizată încă din Grecia Antică, sub formă de macerat, infuzie, decoct. Frunzele sale erau macerate în vin și folosite pentru tratarea intoxicațiilor. Infuzia obținută din frunze tinere de iederă era utilizată pentru ameliorarea episoadelor de tuse și a spasmelor de la nivelul bronhiilor, ca expectorant. Decoctul a fost folosit extern pentru proprietățile sale antimicotice datorate falcarinolului și a falcarinonei existente în frunze de iederă.

Efectele terapeutice variate ale acestei plante se datorează conținutului în compoziția sa în special al saponinelor triterpenice (Hederacozid C, Hederacozid B, α și β -hederin, hederagenin, dar și a altor fitocompuși ca fitosteroli, flavonoide, acizi fenolici, aminoacizi, vitamine, carbohidrați, uleiuri volatile.

Problema pe care invenția actuală o rezolvă este rezistența la medicamente, o temă arzătoare, care necesită soluții imediate în tratamentul bolilor infecțioase și tumorale. Este știut că bolile infecțioase reprezintă astăzi o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial din cauza emergenței rapide a rezistenței la agenții antimicrobieni și antivirali, amplificată, în cazul infecțiilor microbiene, de formarea biofilmelor microbiene și de numărul foarte limitat de noi substanțe antimicrobiene.

În plan mondial se fac eforturi pentru combaterea afecțiunilor oncologice,. Mai mult decât atât, pe parcursul ultimului deceniu, noii agenți chimioterapeutici de sinteză pentru a fi utilizați în clinică, n-au reușit să își dovedească o eficiență mai bună, în ciuda costurilor considerabile și a perioadei lungi de dezvoltare a acestora. Însă, numeroși compuși naturali de origine vegetală studiați cu precădere în ultimele două decenii au demonstrat un potențial efect antimicrobian, antiviral și antitumoral [RO134092 (A2 / 2020)].

Soluția pe care o propune prezenta invenție este folosirea *in vitro* a extractului glicerinohidroalcoolic din părți aeriene de *Hedera helix* L., ca efect imunostimulator și antiinflamator, ca strategie pentru tratamentul afecțiunilor tumorale și inflamatorii, rezistente la tratamente convenționale.

Avantajele invenției se pot rezuma astfel:

- extractul glicerinohidroalcoolic din părți aeriene de *Hedera helix* L. este un produs natural, care poate fi utilizat în tratamentul afecțiunilor inflamatorii, poate fi imunostimulator, dar și în infecțiile virale, microbiene rezistente la tratamente convenționale, care ar reduce semnificativ timpul și costurile de introducere pe piață a unor noi medicamente.
- este un procedeu simplu de obținere.
- solvenții utilizați pentru extracție sunt neagresivi pentru organism.
- datorită compoziției sale extractul nu este toxic pentru organism, fitocompușii au un grad relativ mare de stabilitate.
- compușii bioactivi sunt biocompatibili, stimulează creșterea celulelor sistemului imunitar și prezintă activitate antiinflamatoare.
- este un produs natural, cu un statut relativ sigur și larg acceptat.
- prezintă un risc scăzut de selectare a mecanismelor de rezistență, datorită compoziției complexe în compuși bioactivi.

Propunerea de brevet este descrisă prin următorul exemplu.

Exemplul 1. Elaborarea tehnologiei de obținere a extractului glicerinohidroalcoolic 1DH din părți aeriene de iederă.

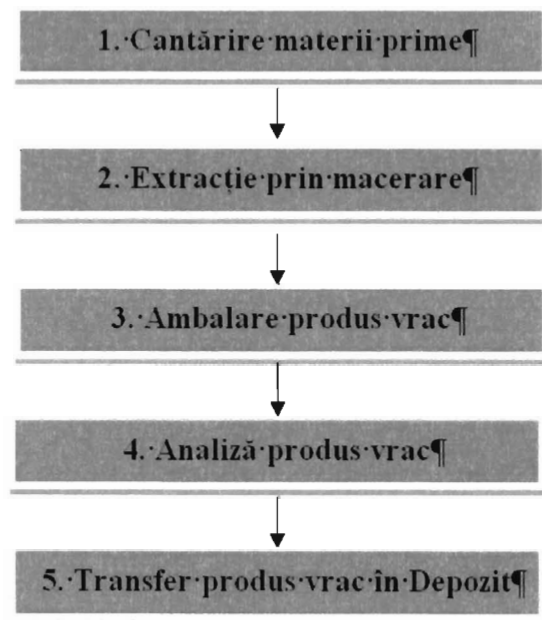
Tehnologia de fabricație a produsului extract glicerinohidroalcoolic 1 DH din părți aeriene de iederă se desfășoară în baza unor proceduri și instrucțiuni de operare.

Materialul vegetal proaspăt este curățat cu atenție, sortat și supus unei mărunțiri pentru înlesnirea operației extractive de către solvent. Pentru a se obține 9 kg de extract glicerinohidroalcoolic se cântărește materia primă necesară (iederă proaspătă – părți aeriene) mărunțite, se măsoară volumele de alcool etilic farmaceutic de concentrație 96% V/V, glicerină și apă purificată.

Extracția principiilor active vegetale constă în menținerea materialului vegetal încă proaspăt, curățat și mărunțit, la macerare, timp de 4 zile ferit de lumina, în alcool etilic farmaceutic de concentrație 96% V/V. După această primă fază de extracție, se adaugă în recipient un amestec de apă purificată și glicerină (1:1) și se continuă macerarea părților aeriene de iederă încă 24 zile, în soluția de alcool, apă și glicerină. Extractul vrac obținut prin macerare se separă de materia primă vegetală, inițial prin decantare, apoi prin presarea rezidului vegetal și în final prin filtrare, extractul obținut reprezentând tinctura mamă, ce urmează a fi diluată. Materia primă vegetală epuizată se predă ca deșeu de țesut vegetal.

Extractul este depozitat în recipiente curate, de sticlă, și analizat, de către laboratorul de control, prin prelevare de probă din extractul glicerinohidroalcoolic vrac, aflat în spațiul de CARANTINĂ. Analiza se efectuează conform Specificației Tehnice a produsului vrac.

În **Schema 1** se prezintă etapele procesului tehnologic de fabricație a extractului.



Schema 1. Procesul tehnologic de obținere al extractului glicerinohidroalcoolic din părți aeriene de iederă.

În final extractul este diluat în etanol de 96% și glicerină, și apoi ambalat în formă de monodoză cu volum de 1,5 mL.

În **Tabelul 1** este prezentată formula de fabricație pentru 100 g extract glicerinohidroalcoolic 1 DH din părți aeriene de iederă.

Tabelul 1. Formula de fabricație pentru 100 g

Extract glicerinohidroalcoolic 1DH din părți aeriene de iederă

Denumire materie primă	Cantitate (g)
Extract glicerinohidroalcoolic de iederă	10
Glicerină	45
Etanol 96% (v/v)	27
Apă purificată	18
TOTAL	100

În Figura 2 este prezentat blisterul cu 5 monodoze de extract glicerinohidroalcoolic de iederă 1DH din părți aeriene de iederă.

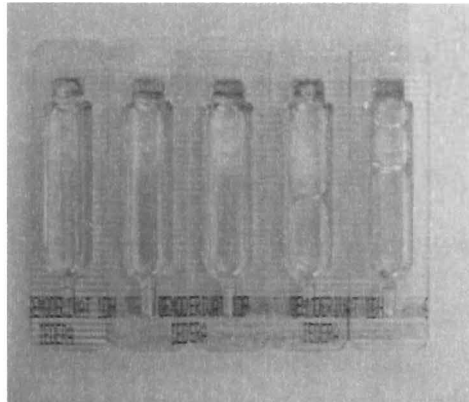


Figura 2. Extract glicerinohidroalcoolic 1DH din părți aeriene de iederă ambalat primar în formă de monodoză 1,5 mL.

Handwritten signatures and initials: A. J. J. J. J.

Revendicare

Procedeul de obținere al extractului glicerinohidroalcoolic 1DH din părți aeriene de iederă (*Hedera helix* L.), **caracterizat prin aceea că** într-o primă etapă se macerează 2,43 kg material vegetal de iederă, proaspăt, curățat, sortat și mărunțit pentru facilitarea procesului extractiv cu alcool etilic farmaceutic, timp de 4 zile și ulterior se adaugă un amestec format din glicerină și apă purificată în raport 1:1, și se continuă macerarea părților aeriene de iederă încă 24 zile după care se separă materia primă vegetală, inițial prin decantare, apoi prin presarea rezidului vegetal și în final prin filtrare, extractul obținut reprezentând gemoderivatul mamă.

NG Alina.

Jan Jc