



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00285**

(22) Data de depozit: **25/04/2012**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/11/2017** BOPI nr. **11/2017**

(41) Data publicării cererii:
30/12/2013 BOPI nr. **12/2013**

(73) Titular:

- **IONIȚĂ ANA CORINA**,
STR. NICOLAE FILIMON NR. 32, BL. 16,
AP. 34, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- **MITITELU MAGDALENA**,
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA,
PH, RO;
- **MOROȘAN ELENA**,
STR. CONSTANTIN MARINESCU NR.10,
BL. A 38, SC. 1,
AP. 26, BUCUREȘTI, B, RO;
- **DOȘTEȚAN CORNELIA CARMEN**,
STR. LUPTEI NR. 33, SC. B, ET. 4, AP. 28,
SIBIU, SB, RO

(72) Inventatori:

- **IONIȚĂ ANA CORINA**,
STR. NICOLAE FILIMON NR. 32, BL. 16,
SC.1, AP. 34, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;
- **MITITELU MAGDALENA**,
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA,
PH, RO;
- **MOROȘAN ELENA**, STR. C. MARINESCU
NR.10, BL. A 38, SC. 1, AP. 26,
BUCUREȘTI, B, RO;
- **DOȘTEȚAN CORNELIA CARMEN**,
STR. LUPTEI NR. 33, SC. B, ET. 4, AP. 28,
SIBIU, SB, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 109701 B1; US 2003/0118597 A1

(54) **GEL ANTIINFLAMATOR CU PĂSTURĂ ȘI VENIN DE ALBINE**



RO 129063 B1

Invenția de față se referă la un gel cu principii active naturale (tinctură de păstură, tinctură de ardei iute, tinctură de untul pământului, tinctură de benzoe, ulei volatil de pin și venin de albine), destinat tratamentului afecțiunilor reumatismale și inflamatorii de altă origine, cu acțiuni antiinflamatoare, antiseptică, imunomodulatoare, calmantă și revulsivă.

Acest gel face parte din gama produselor farmaceutice cu principii active naturale, utilizate în tratamentul afecțiunilor reumatismale și inflamatorii de altă origine, precum și pentru îmbunătățirea circulației periferice.

Sunt cunoscute diverse geluri antiinflamatoare cu extracte naturale: ulei volatil de eucalipt, extract de gheara dracului, extract de aloe, apireven cu venin de albine și extracte naturale etc.

RO 109701 B1 se referă la un gel cu acțiuni antialgică, antiinflamatoare, antispastică și vasodilatatoare, constituit din: 2...50% extract de *Helleborus* având o concentrație în glicozide totale de 0,78...1,8 g%, și în helebrină de 0,1...0,4 g%, în asociere cu 0,09...1% nicotinat de metil, și până la 100% în greutate o bază hidrofilă, cum ar fi gel de carboximetil celuloză 2...4%, gel de carbopol 940 0,3...0,9%, gel de agaroză, gel de tiloză sau gel de celuloză modificată.

Problema tehnică pe care urmărește să o rezolve invenția constă în realizarea unui gel care acoperă toată gama de probleme legate de procesele inflamatorii: efect calmant, decongestionant, analgezic, relaxant, revulsiv, imunomodulator, precum și îmbunătățirea circulației periferice.

Invenția se referă la un gel antiinflamator destinat tratamentului afecțiunilor reumatismale și inflamatorii de altă origine, care constă în aceea că este constituit din asocierea carbopolului 940 cu glicerină 96%, soluție NaOH 10%, soluție conservantă de nipagin, nipasol, tinctură de păstură, tinctură de ardei iute, tinctură de untul pământului, tinctură de benzoe, ulei volatil de pin și venin de albine, într-un raport de asociere, părți în greutate, de: 1:3:3:93:2...3:2...2,5:1...2,5:0,2...0,5:0,2...0,5:0,05.

Principalele avantaje ale gelului antiinflamator, conform invenției, sunt următoarele:
- prin asocierea principiilor naturale se obține o acțiune antimicrobiană și antifungică eficientă (tinctură de păstură, tinctură de benzoe și ulei volatil de pin, alături de soluția conservantă), ceea ce conferă preparatului o stabilitate bună;

- un efect antiinflamator și revulsiv semnificativ și rapid;
- efect imunomodulator prin mecanisme nespecifice;
- o acțiune calmantă și anestezică evidentă de la prima utilizare;
- o îmbunătățire a circulației periferice (uleiul volatil de pin și tinctura de ardei iute);
- asocierea unor produse apicole cu efect sinergic: tinctura de păstură și veninul de albine.

Acțiunea gelului antiinflamator este determinată în principal de principiile naturale care intră în compoziția sa.

Păstura sau "pâinea" albinelor este polenul depozitat în fagure și acoperit cu un strat de ceară. Păstura se obține prin fermentarea polenului în condițiile microflorei bacteriene a stupului. Polenul trece printr-o serie de transformări biochimice sub influența substanțelor adăugate de albine, a microorganismelor, a temperaturii și umidității din stup. **C. Mateescu**, în **Rev. Săptămâna medicală, nr. 82; 94; 102/2010**, susține că proprietățile tonifiante, imunostimulatoare și detoxifiante ale polenului sunt preluate și de păstură. Se pare chiar că acțiunea terapeutică a așa-numitei pâini a albinelor este mai rapidă și mai intensă decât acțiunea polenului. Proprietățile terapeutice ale păsturii se datorează conținutului ridicat de aminoacizi esențiali, enzime, vitamina K și zaharuri simple. Datorită cantității mari de acid lactic și proprietăților antibiotice, păstura poate fi păstrată timp îndelungat, fără a se observa

modificări majore, cantitative sau calitative. Acest produs se bucură în prezent de o atenție sporită din partea cercetătorilor, pentru efectele obținute prin aplicarea lui în diverse afecțiuni. În actualul stadiu de experimentare se pare că există suficiente premise care justifică afirmația specialiștilor că păstura este un produs natural apicol cu mari perspective de folosire în scopul sănătății omului.

Tinctura de păstură s-a obținut astfel: 30 g păstură s-au amestecat cu alcool etilic de 70° până la greutatea de 100 g, iar amestecul s-a lăsat la macerat la temperatura camerei și la întuneric, timp de 14 zile, după care s-a filtrat.

Tinctura de ardei iute este o soluție hidroalcoolică obținută prin preparare la rece din fructele plantei *Capsicum annuum*, aceasta fiind utilizată în medicina tradițională, pentru combaterea durerilor reumatice (în uz extern) și stimularea digestiei (în uz intern). S-a folosit tinctura de ardei iute produsă de Dacia Plant. Compoziție: alcaloizi (capsicină), carotenoizi, flavonozide, ulei volatil, vitamine (A, B, C, PP), macro- și microelemente (K, S, P, Mg, Na, Fe, Mn, Cu, Co). Prin acțiunea ușor revulsivă, de activare a microcirculației datorate capsi-cinei și componentelor din uleiurile esențiale, se absorb prin piele componentele vasculopro- tectoare (flavonozide, proantocianidine), antioxidante (carotenoide, tocoferoli, fitoestrogeni), ca și componentele hormono-mimetice (acid clorogenic etc.). Un rol deosebit în aceste pro- cese îl au sistemele enzimatică care se găsesc în extractele de plante utilizate. Totodată, produsul are acțiune relaxantă, decongestivă, tonic musculară.

Tinctura de untul pământului este un extract hidroalcoolic obținut prin preparare la rece, din rădăcina plantei *Tamus communis*. S-a folosit tinctura de untul pământului produsă de firma Faunus Plant. Untul pământului (*Tamus communis*) a fost folosit din cele mai vechi timpuri ca antireumatic cu acțiune rapidă și puternică. Compoziția biochimică a acestuia este: brioretină, hidrobrioretină, tanin, alantonină, amidon, zaharuri, acizi grași saturați și nesaturați, albumină, celuloză, săruri minerale etc.

Arborele de benzoe (*Styrax benzoin*) se cultivă în Java, Sumatra și Thailanda. Guma (rășina) nu se produce natural, ci se formează în urma inciziilor adânci în trunchiul arborelui. În incizie se produce o exsudație lentă, care este colectată atunci când devine suficient de tare, consistentă. Această rășină este de culoare gri, cu dungi de culoare roșie, o nuanță închisă. Substanța de culoare roșie conține cea mai mare parte a substanțelor aromatice. Tinctura benzoe se obține prin macerare în alcool a rezinei benzoe, are acțiune calmantă, dar se folosește în special pentru acțiunea conservantă, datorită acidului benzoic pe care-l conține.

S-a folosit uleiul volatil de pin, produs de firma Hofigal. Uleiul esențial de pin (*Pini aetheroleum*) este obținut prin antrenarea cu vapori de apă a uleiurilor eterice din frunzele de pin (*Pinus silvestris*, Fam. *Pinaceae*). Deoarece are o acțiune hormonală de tip cortizonic, și activează circulația sângelui în zona unde este aplicat, este util în dureri osteoarticulare și musculare, în boli reumatismale, artrite, periartrite, gută, scleroză în plăci, circulație perife- rică deficitară (mâini și picioare reci), entorse și întinderi de ligamente, precum și în alergii (conține pinen, limonen, silvestren, borneol și terpineol).

Poate fi folosit în hiperhidroza plantară (transpirația excesivă a picioarelor), fiind antiseptic balsamic și antifungic.

Veninul de albine este un produs de secreție al albinelor lucrătoare, ce este stocat în punga de venin, și eliminat la exterior în momentul înțepării, care în fapt reprezintă un act reflex de apărare. Virtuțile terapeutice ale veninului de albine sunt cunoscute de foarte multă vreme, aceste informații apărând chiar din antichitate. Ele au fost semnalate de crescătorii de albine, care au observat că articulațiile dureroase reumatismale deveneau indolore ca urmare a înțepăturilor de albine. Astfel s-a descoperit că veninul de albine exercită evidente

RO 129063 B1

acțiuni antireumatice. Veninul are în componența sa acidul formic, clorhidric, ortofosforic, săruri minerale, acizi organici volatili, un important ferment (fosfataza), unele antibiotice, histamina, hialuronidaza, și aminoacizi bogați în sulf, ca metionina și cistina. Aceștia din urmă stimulează secreția de cortizon de către glandele suprarenale. De asemenea, veninul este bactericid. Veninul albinelor producătoare de miere conține cel puțin 18 substanțe active. Melitina, cea mai importantă substanță, este unul dintre cei mai puternici agenți anti-inflamatori cunoscuți (de 100 de ori mai puternică decât hidroclortizonul). Adolapinul este un alt antiinflamator puternic, ce inhibă ciclooxygenazele, având și un rol analgezic.

Asocierea veninului de albine cu extractele naturale din formula gelului antiinflamator determină apariția unui efect antiinflamator puternic și rapid.

Veninul de albine recoltat se prezintă sub forma unei pulberi alb-gălbui ușor solubilă în apă. În tabelul 1 se prezintă buletinul de analiză al veninului de albine.

Tabelul 1

Denumire parametru	Cerința	Rezultat analiză	Concluzia
Aspect	Pulbere microcristalină	Pulbere microcristalină	Corespunde
Culoare	Alb până la bej	Alb gălbui	Corespunde
Solubilitate	Ușor solubil în apă	Ușor solubil în apă	Corespunde
Aspect soluție	Soluție ușor opalescentă	Soluție ușor opalescentă	Corespunde
Conținut proteine (Lowry)	75-88%	79,29%	Corespunde
Electroforeza (Analiza pe chip "Protein 230")	Aspect specific, prezența markerilor, benzi bine definite	Aspect specific, prezența markerilor, benzi bine definite	Corespunde

Caracteristici venin de albine:

- aspect: pulbere microcristalină;
- culoare: alb-gălbui;
- solubilitate: ușor solubil în apă;
- aspect soluție: ușor opalescent;
- conținut în proteină: 79,23%.

Soluția conservantă este un amestec de nipaesteri, nipagin:nipazol 3:1, și are rolul de a asigura o stabilitate îndelungată preparatului. Se prepară conform FR IX. La 1000 ml apă distilată încălzită aproape de fierbere se dizolvă 0,75 g nipagin și 0,25 g nipazol.

Asocierea extractelor naturale duce la obținerea unui efect sinergic antimicrobian, antiinflamator și imunomodulator.

Se prezintă în continuare trei exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1

Compoziția pentru 100 g gel este următoarea:

Carbopol 940	1 g;
Glicerină	3 g;
Soluție NaOH 10%	3 g;
Tinctură de păstură	3 g;
Tinctură de ardei iute	2 g;
Tinctură de untul pământului	1 g;
Tinctură de benzoe	0,5 g;
Ulei volatil de pin	0,5 g;
Venin de albine	0,05 g;
Soluție conservantă	93 g.

RO 129063 B1

Carbopolul se triturează cu glicerina, după care se adaugă 90 g soluție conservantă, și se omogenizează. Amestecul se neutralizează cu 3 g soluție de hidroxid de sodiu 10%, adăugată treptat. Se lasă în repaus 24 h, pentru gelificare completă.

În baza de carbopol preparată s-au încorporat tincturile pe rând, prin triturare la mojar (tinctură de păstură, tinctură de ardei iute, tinctură de untul pământului, tinctură de benzoe), apoi uleiul volatil de pin. Separat, veninul de albine s-a dizolvat în 3 g soluție conservantă, după care soluția obținută s-a adus peste amestecul din mojar, și s-a omogenizat prin triturare.

Exemplul 2

Compoziția pentru 100 g gel este următoarea:

Carbopol 940	1 g;	11
Glicerină	3 g;	
Soluție NaOH 10%	3 g;	13
Tinctură de păstură	2 g;	
Tinctură de ardei iute	2,5 g;	15
Tinctură de untul pământului	2 g;	
Tinctură de benzoe	0,3 g;	17
Ulei volatil de pin	0,2 g;	
Venin de albine	0,05 g;	19
Soluție conservantă	93 g.	
Procedeul de obținere este cel descris la exemplul 1.		21

Exemplul 3

Compoziția pentru 100 g gel este următoarea:

Carbopol 940	1 g;	23
Glicerină	3 g;	25
Soluție NaOH 10%	2 g;	
Tinctură de păstură	2 g;	27
Tinctură de ardei iute	2 g;	
Tinctură de untul pământului	2,5 g;	29
Tinctură de benzoe	0,2 g;	
Ulei volatil de pin	0,3 g;	31
Venin de albine	0,05 g;	
Soluție conservantă	93 g.	33
Procedeul de obținere este cel descris la exemplul 1.		

Caracteristicile gelului antiinflamator preparat sunt:

- aspect omogen;
- culoare brun-roșcat;
- miros aromat-caracteristic;
- pH 5,5...6.

Înainte de utilizarea gelului antiinflamator, pacienții trebuie să-și facă testul de toleranță, pentru a fi siguri că nu apare vreo reacție alergică. Testele întreprinse pe animale de laborator (șobolani rasa Wistar), precum și pe voluntari au evidențiat o bună toleranță cutanată, însă, pentru o mai bună siguranță, se recomandă testarea toleranței individuale la prima utilizare a preparatului.

În continuare sunt prezentate studiile clinice întreprinse pentru testarea acțiunii antiinflamatoare a preparatului.

Testările au fost efectuate prin două metode experimentale de inflamație acută: edemul indus în laba de șobolan cu suspensie de caolin 10%, și cu soluție de dextran 6% (1, 2, 3, 4).

Prin injectarea de caolin în laba de șobolan, este stimulată formarea de prostaglandine, cu provocarea inflamației și a edemului local. Edemul indus de dextran se datorează în principal eliberării de histamină și serotonină, și poartă denumirea de edem anafilactoid.

1 Edemul a fost indus prin injectarea intraplantară a 0,1 ml suspensie de caolin 10%
și 0,2 ml soluție de dextran.

3 S-au utilizat, pentru fiecare agent edemogen, câte trei loturi de 10 șobolani masculi,
rasa Wistar, în greutate de 170 ± 15 g. Un lot a constituit lotul martor, un lot a fost tratat cu
5 gelul antiinflamator, și un lot a fost tratat cu gelul cu fenilbutazonă 4% în aceeași bază (gel
de carbopol 1%).

7 Prin testarea acțiunii antiinflamatoare a gelului preparat, s-a constatat că acesta
prezintă efecte antiinflamatoare semnificative atât asupra edemului produs de suspensie de
9 caolin 10%, cât și asupra edemului produs de soluția de dextran 6%. Aceasta se datorează
compoziției complexe a gelului.

11 S-a investigat acțiunea antiinflamatoare a gelului antiinflamator prin două metode
experimentale, care au vizat modul în care acestea influențează exudatul inflamator din
13 modelul experimental al edemului indus în laba de șobolan cu diferite substanțe edemogene,
cu posibilitatea orientării asupra mecanismului de acțiune a acestora (1, 2).

15 *Materiale și metode*

Testările au fost efectuate prin două metode experimentale de inflamație acută:
17 edemul indus în laba de șobolan cu suspensie de caolin 10%, și cu soluție de dextran 6%
(1, 2, 3, 4).

19 Prin injectarea de caolin în laba de șobolan, este stimulată formarea de prostaglan-
dine, cu provocarea inflamației și a edemului local. Edemul indus de dextran se datorează
21 în principal eliberării de histamină și serotonină, și poartă denumirea de edem anafilactoid.

Edemul a fost indus prin injectarea intraplantară a 0,1 ml suspensie de caolin 10%
23 și 0,2 ml soluție de dextran.

S-au utilizat, pentru fiecare agent edemogen, câte trei loturi de 10 șobolani masculi,
25 rasa Wistar, în greutate de 170 ± 15 g. Un lot a constituit lotul martor, un lot a fost tratat cu
gelul antiinflamator, și un lot a fost tratat cu gelul cu fenilbutazonă 4% în aceeași bază (gel
27 de carbopol 1%).

29 Animalele aduse din crescătorie au fost ținute în condițiile laboratorului timp de 2 zile,
pentru a se obișnui cu noul habitat și cu regimul de hrană.

La toate animalele a fost administrat agentul edemogen. Pe laba în care a fost indus
31 edemul a fost aplicat preparatul de testat (aplicare uniformă, în strat subțire, ~0,25 g gel).

Evaluarea efectului antiinflamator al gelului luat în studiu s-a făcut față de preparatul
33 cu fenilbutazonă 4% (în bază similară), aplicat pe laba cu edem, în aceleași condiții expuse
anterior.

35 Determinările s-au făcut față de loturi martor (indivizi netratați).

Volumul labei de șobolan s-a măsurat pletismometric, după injectarea intraplantară
37 a agentului edemogen, fiind efectuate în continuare măsurări pletismometrice, la intervalele:
2 h, 4 h, 6 h, 24 h (pentru agentul edemogen suspensie de caolin 10%) și la intervale:
39 30 min, 60 min, 90 min, 120 min de la inducerea edemului (pentru agentul edemogen soluție
de dextran 6%).

41 S-a calculat valoarea medie a edemului antiinflamator (exprimat în ml), eroarea
standard și procentul de inhibare a edemului pentru fiecare lot, conform formulei:

43 Inhibare edem, % = $(1 - X_{\text{substanță}} / X_{\text{martor}}) \times 100$, unde:

X substanță reprezintă valoarea medie a edemului produs de substanță testată;

45 X martor reprezintă valoarea medie a edemului produs la martor în același interval
de timp de la administrarea agentului edemogen.

47 Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut prin testul t (Student) (5, 6).

49 *Rezultate și discuții*

Gelul antiinflamator a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 2 h de la
inducerea edemului, inflamația produsă cu suspensie de caolin 10% fiind scăzută cu
51 52,85%.

RO 129063 B1

Gelul cu fenilbutazonă a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 2 h de la inducerea edemului, inflamația produsă cu suspensie de caolin 10% fiind scăzută cu 68,57% (tabelul 2).

Tabelul 2

Efectul antiinflamator al gelului preparat, asupra edemului inflamator, produs cu suspensie de caolin 10%

Produs testat	Edem 2 h (ml) (x ± SD)	Edem 4 h (ml) (x ± SD)	Edem 6 h (ml) (x ± SD)	Edem 24 h (ml) (x ± SD)
Martori	0,238 ± 0,01	0,276 ± 0,03	0,340 ± 0,02	0,293 ± 0,01
Gel antiinflamator	0,116 ± 0,04**	0,143 ± 0,01**	0,184 ± 0,03**	0,172 ± 0,02**
Efect %	- 52,85	- 47,31	- 42,64	- 41,39
Gel cu fenilbutazonă	0,118 ± 0,01**	0,081 ± 0,03**	0,095 ± 0,02**	0,104 ± 0,04**
Efect %	- 68,57	- 62,65	- 60,05	- 64,50

x ± SD = media ± deviație standard; **p < 0,05.

În modelul experimental al edemului produs cu soluție de dextran 6%, gelul antiinflamator a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 90 min de la inducerea edemului (53,84%).

Gelul fenilbutazonă a prezentat efectul antiinflamator cel mai intens după 30 min de la inducerea edemului, inflamația produsă cu soluție de dextran 6% fiind scăzută cu 72,41% (tabelul 3).

Tabelul 3

Efectul antiinflamator al gelului preparat, asupra edemului inflamator, produs cu soluție de dextran 6%

Produs testat	Edem 30 min (ml) (x ± SD)	Edem 60 min (ml) (x ± SD)	Edem 90 min (ml) (x ± SD)	Edem 120 min (ml) (x ± SD)
Martori	0,203 ± 0,02	0,227 ± 0,02	0,252 ± 0,03	0,265 ± 0,03
Gel antiinflamator	0,109 ± 0,01**	0,110 ± 0,01**	0,131 ± 0,01**	0,141 ± 0,01**
Efect %	- 53,84	- 53,61	- 46,82	- 43,01
Gel cu fenilbutazonă	0,056 ± 0,04**	0,065 ± 0,01**	0,076 ± 0,02**	0,074 ± 0,01**
Efect % inițial	- 72,41	- 71,36	- 70,63	- 72,07

x ± SD = media ± deviație standard; **p < 0,05.

Prin testarea acțiunii antiinflamatoare a gelului preparat, s-a constatat că acesta prezintă efecte antiinflamatoare semnificative atât asupra edemului produs de suspensia de caolin 10%, precum și asupra edemului produs de soluția de dextran 6%. Aceasta se datorează compoziției complexe a gelului.

Gel antiinflamator, destinat tratamentului afecțiunilor reumatismale și inflamatorii de altă origine, **caracterizat prin aceea că** este constituit din asocierea carbopolului 940 cu glicerină 96%, soluție NaOH 10%, soluție conservantă de nipagin, nipasol, tinctură de păstură, tinctură de ardei iute, tinctură de untul pământului, tinctură de benzoe, ulei volatil de pin și venin de albine, într-un raport de asociere, părți în greutate, de: 1:3:3:93:2...3:2...2,5:1...2,5:0,2...0,5:0,2...0,5:0,05.

