



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00017**

(22) Data de depozit: **12/01/2012**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/06/2017** BOPI nr. **6/2017**

(41) Data publicării cererii:  
**30/07/2013** BOPI nr. **7/2013**

(73) Titular:  
• **SCARLAT MIHAI-ALIN, STR. RAMUREI NR. 2, PLOIEȘTI, PH, RO;**  
• **TĂMAȘ MIRCEA, STR. DRAPHELULUI NR. 2, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**  
• **ONIGA ILIOARA, STR. GRIGORE ALEXANDRESCU NR. 25, AP. 21, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**  
• **TOMUȚĂ IOAN, STR. NĂSĂUD NR. 22, AP. 19, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(72) Inventatori:  
• **SCARLAT MIHAI-ALIN, STR. RAMUREI NR. 2, PLOIEȘTI, PH, RO;**  
• **TĂMAȘ MIRCEA, STR. DRAPHELULUI NR. 2, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**  
• **ONIGA ILIOARA, STR. GRIGORE ALEXANDRESCU NR. 25, AP. 21, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**  
• **TOMUȚĂ IOAN, STR. NĂSĂUD NR. 22, AP. 19, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**CN 101347493 B; US 6004558 A**

(54) **PRODUS MEDICAMENTOS IMUNOSTIMULATOR ANTITUMORAL**



# RO 128607 B1

1 Invenția de față se referă la un produs medicamentos destinat tratamentului tumorilor  
neoplazice, care are la bază un extract uscat standardizat și stabil, obținut din inflorescențele  
3 de trifoi roșu (*Trifolium pratense* L, Fam. *Fabaceae*).

Trifoiul roșu (*Trifolium pratense* L) este o plantă erbacee perenă, răspândită în fânețe  
5 și pășuni din zona de câmpie și deal, dar este și cultivată în scopuri furajere. De la această  
specie se recoltează în scopuri medicinale inflorescențele (*Trifolii pratensis flos*) în timpul  
7 înfloririi (iunie-iulie). Acest produs se utilizează frecvent și intră în compoziția ceaiurilor anti-  
tusive, antiastmatice, contra colicilor și antireumatice. Inflorescențele de trifoi roșu conțin izo-  
9 flavonoide, acizi fenolici, ulei volatil, steroli, amidon și acizi grași. Izoflavonele din produsele  
vegetale (genisteina, formononetina, daidzeina, biochanina) prezintă efecte estrogenice și  
11 sunt indicate în tratamentul efectelor secundare din menopauză. Nu există însă cercetări  
farmacologice sau clinice în ce privește acțiunea extractelor.

13 **Grigorescu E. și colaboratorii, Index fitoterapeutic, editura Medicală, București,**  
**p. 374, p. 497 (1986, 2001)**, menționează pentru *Trifolii pratensis flos* utilizarea decoctului  
15 ca antitusiv și antiastmatic, pentru combaterea colicilor, precum și sub formă de băi tera-  
peutice, ca antireumatic. **Crăciun F. și colaboratorii, în Farmacia naturii, vol. 1, Editura**  
**Ceres, București, pp. 233, 234 (1976)**, citează utilizarea florilor de trifoi roșu în medicina  
17 populară, ca expectorant, diuretic și antidiareic, iar extern sub formă de cataplasme, ca  
emolient, iar în America ne informează că se folosește, tot empiric, contra scrofulozei și în  
19 tusea convulsivă. **Ciulei I. și colaboratorii, Plante medicinale, fitochimie și fitoterapie,**  
**vol. 2, Editura Medicală, p. 729 (1993)**, menționează utilizarea florilor de trifoi roșu ca anti-  
21 tusiv, antiastmatic, pentru combaterea colicilor și ca antireumatic. Nici tratatele străine con-  
sacrate nu acordă mai multă importanță acestui produs. Astfel, **Bruneton J.**  
**Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes medicinales, 2-e edit., Tec. Doc. Londres -**  
**Paris New York, p. 172 (1993)**, nu include florile de trifoi roșu sau trifoiul roșu integral între  
23 produsele vegetale medicinale. **Weiss R.F. și Fintelmann V. (2000)** includ frunzele de trifoi  
(rabbit-foot leaf) doar între produsele tonice pentru gargară în tratamentul afecțiunilor  
27 mucoaselor gingivală, bucală și faringiană, în caz de inflamații cronice ale acestor mucoase,  
alături de alte două produse vegetale. Nici **Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals,**  
**editată de Bisset N.G. și Wichtl M.(1994)**, nu citează *Trifolium pratense* între plantele  
31 medicinale.

Așadar, în legătură cu utilizarea florilor de trifoi roșu în tratamentul bolii canceroase,  
33 doar medicina populară românească și un autoexperiment efectuat de un medic neurochirurg  
din SUA au orientat cercetările spre utilizarea acestora în tratamentul cancerului.

35 Pentru analiza chimică a produsului vegetal și al extractelor, s-au utilizat tehnici  
cromatografice (CSS, HPLC) pentru identificarea flavonoidelor și antocianilor, în speciile de  
37 Leguminoase (*Fabaceae*) fiind citată prezența izoflavonoidelor. Determinarea cantitativă a  
flavonoidelor totale prezente în produsul vegetal și în extracte s-a efectuat după tehnica  
39 oficială prevăzută de Farmacopeea Română, ed. X (1993), și exprimarea conținutului total  
de flavonoide în rutozidă a fost în g%. De menționat că în trifoiul roșu sunt prezente, chiar în  
41 proporție mai mare, nu numai izoflavonoidele, ci și glicozide ale quercetolului, ceea ce  
justifică exprimarea în rutozidă.

43 Scopul invenției este valorificarea unui produs vegetal indigen în tratamentul unor  
afecțiuni pentru care există foarte puține remedii eficiente și specifice - tumorile neoplazice.

45 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția este valorificarea unui produs vegetal  
standardizat și stabil, în timp eficient în tratamentul acestor afecțiuni.

# RO 128607 B1

Produsul medicamentos imunostimulator antitumoral înlătură dezavantajele de mai sus prin aceea că este constituit dintr-un extract uscat, obținut din inflorescențe de trifoi roșu și un amestec de celuloză cristalină-lactoză, într-un raport extract de inflorescențe de trifoi roșu: amestec de celuloză cristalină-lactoză de 1:3, extractul având un conținut de minimum 3% flavonoide.

Medicamentul conține un extract uscat de trifoi roșu (3:1), condiționat în capsule operculate a 0,35 g extract uscat pe capsulă, și care corespunde la 1 g produs vegetal uscat.

Ca tehnică de extracție, s-a utilizat procedeul de extracție prin repercolare, ce presupune extracția la temperatura ambiantă 20°C, și realizarea unui extract concentrat (1:1 raportul între produsul vegetal uscat și extractul obținut), și care permite apoi o raportare exactă la produsul vegetal inițial, pentru extractul uscat 3:1 (adică din 3 părți extract fluid se obține 1 parte extract uscat, respectiv, 0,33 părți extract uscat se obțin/corespund la 1 g produs vegetal sau la 1 g extract fluid 1:1).

Mai departe, transformarea extractului fluid/lichid în extract uscat, pretabil la comprimare sau încapsulare, s-a realizat într-o instalație de pat fluidizat, care în final conduce la obținerea unei pulberi fine, cu proprietăți reologice optime, și în care principiile active din trifoiul roșu sunt adsorbite pe pulberi celuloză microcristalină-lactoză.

Se prezintă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

*Trifolii flos*, inflorescențele de trifoi roșu, se aduc prin măcinare la gradul de finețe al sitei IV (FR X) astfel: 10 părți produs vegetal se umectează cu 2,5 părți alcool etilic 70°, se lasă în repaus 30 min, pentru îmbibare, apoi se repartizează în cele trei percolatoare. În primul percolator se introduc 5 părți, în al doilea, 3 părți, iar în al treilea, 2 părți. Extracția se realizează cu 25 părți alcool de 70° introdus numai în primul percolator, după tehnica repercolării indicată de Squibb. După 3 zile de la adăugarea celor 25 părți alcool în primul percolator, se deschide robinetul percolatorului I, se reglează curgerea după FR X, recoltând separat 2 părți extract, iar surplusul de extract scurs din percolatorul I se trece în percolatorul II. După 3 zile de contact al solventului cu extractul se vor recolta 3 părți extract din percolatorul II, restul de extract scurs se va introduce în percolatorul III, din care, după 3 zile, se vor recolta 5 părți extract. Se reunesc cele 3 fracțiuni, realizând astfel un extract fluid 1:1 (sau din 10 părți produs vegetal se obțin 10 părți extract).

Acesta trebuie să prezinte următoarele caracteristici:

- aspect . . . . . lichid limpede;
- culoare . . . . . brun-gălbuie;
- miros . . . . . ușor aromat;
- gust . . . . . ușor astringent;
- reziduu prin uscare . . . . . minimum 5% (determinat cf. FR X);
- conținut în flavonoide . . . . . minimum 1% (determinat cf. FR X);
- testul pentru antociani . . . . . pozitiv;
- conținut în alcool . . . . . minimum 60% (cf. FRX);
- identificare . . . . . CSS pentru flavonoide (FRX).

Extractul fluid 1:1 care se încadrează în limitele prevăzute mai sus se transformă într-un extract uscat, într-o instalație/aparat de pat fluidizat, folosind 0,25 părți amestec celuloză microcristalină-lactoză (70:30) pentru 1 parte extract fluid. Astfel, din 1 parte extract fluid se obțin circa 0,330 părți extract uscat (3:1), ceea ce înseamnă că 1 g extract uscat corespunde la 3 g produs vegetal uscat mărunțit. Extractul uscat de trifoi roșu se introduce în capsule operculate în cantitate de 0,33...0,35 g.

Extractul uscat trebuie să corespundă următoarelor caracteristici:

- aspect . . . . . pulbere omogenă;
- culoare . . . . . galbenă;
- miros . . . . . aromat;

# RO 128607 B1

- 1 - gust ..... ușor astringent;  
- pierdere prin uscare ..... maximum 5% (cf. FR X);
- 3 - conținut în flavonoide ..... minimum 3% (cf. FR X);  
- testul pentru antociani ..... pozitiv.
- 5 Extractul uscat se păstrează în recipiente bine închise, ferite de lumină și căldură, având un termen de păstrare (valabilitate) de 2 ani.
- 7 Capsulele operculate a 0,35 g extract uscat de trifoi roșu se ambalează câte 50 în flacoane de material plastic cu peliculă și bușon.
- 9 Medicamentul se recomandă în 5 doze zilnice, durată de tratament - 90 de zile, efecte scontate.

# RO 128607 B1

## Revendicări

1. Produs medicamentos imunostimulator, antitumoral, pe bază de extract de trifoi roșu, **caracterizat prin aceea că** este constituit dintr-un extract uscat, obținut din inflorescențe de trifoi roșu și un amestec de celuloză cristalină-lactoză, într-un raport, extract de inflorescențe de trifoi roșu:amestec de celuloză cristalină-lactoză de 1:3, extractul având un conținut de minimum 3% flavonoide. 3 5 7
2. Produs medicamentos conform cu revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se prezintă sub formă de capsule operculate, care conțin 0,33...0,35 g extract uscat din inflorescențe de trifoi roșu. 9



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 278/2017