



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00821**

(22) Data de depozit: **14/11/2012**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/12/2017** BOPI nr. **12/2017**

(41) Data publicării cererii:  
**30/05/2014** BOPI nr. **5/2014**

(73) Titular:  
• **SCARLAT MIHAI ALIN, STR. RAMUREI  
NR. 2, PLOIEȘTI, PH, RO;**  
• **SCARLAT CRISTINA FELICIA,  
STR. RAMUREI NR. 2, PLOIEȘTI, PH, RO**

(72) Inventatori:  
• **SCARLAT MIHAI ALIN, STR. RAMUREI  
NR. 2, PLOIEȘTI, PH, RO;**  
• **SCARLAT CRISTINA FELICIA,  
STR. RAMUREI NR. 2, PLOIEȘTI, PH, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**CN 101468185 (A); RO 99-00246 A;  
DE 102005053926 (B3)**

(54) **PRODUS MEDICAMENTOS ANTIVIRAL  
HEPATOPROTECTOR**



# RO 129432 B1

1 Inventția de față se referă la un nou produs medicamentos, destinat tratamentului  
hepatitelor cronice cu virus B și/sau virus C hepatic.

3 În literatura de specialitate sunt menționate diverse formule de produse fitofarma-  
ceutice prescrise pentru tratarea bolilor infecțioase, în special hepatitele virale.

5 Produsul medicamentos obținut conform invenției are la bază un extract fluid  
standardizat și stabil, obținut dintr-o combinație de 8 plante medicinale. Acestea sunt:  
7 *Gentiana asclepiadea*, *Carthamus tinctorius*, *Calendula officinalis*, *Rumex patientia*, *Citrus*  
*limon*, *Berberis vulgaris*, *Morus alba*, *Malus communis*.

9 *Gentiana asclepiadea* L. (lumânărica pământului) - fam. *Gentianaceae*. Se folosesc  
rizomii și rădăcinile. Se recoltează în lunile august-octombrie. Rădăcina de gențiană conține  
11 amarogentină tot de natură glicozidică, un alcaloid gentianină în proporție de 0,6...0,8%,  
substanțe colorate, gentizina (dihidroxi-metoxi-xantonă), numită și acid gentizic sau acid  
13 gențianic. Are acțiune tonic amară, stomahică, coleretică, antipsihotică, antihelmintică, anti-  
hemoragică, antitermică.

15 *Carthamus tinctorius* L. (șofrănel) - fam. *Asteraceae*. Planta este cultivată încă din  
antichitate. Este o plantă erbacee anuală, care înflorește în lunile iulie-august. Organele  
17 vegetale utilizate sunt florile și fructul. Conține: flavonoide, calchona, ulei volatil, etc. Este  
expectorant, bacteriostatic, cicatrizant. Inflorescențele de *Carthamus tinctorius* (șofrănel sau  
19 șofrănaș) fam. *Asteraceae* *Carthami flos* au proprietăți tinctoriale, infuzia se folosește în  
tratamentul tusei, iar maceratul, în ulei ca cicatrizant. Uleiul gras obținut din achenele de  
21 șofrănel conține gliceride ale acidului linoleic și se folosește ca sursă pentru obținerea  
vitaminei F (**Grigorescu E. și colab. 2001**).

23 *Carthami flos* este format numai din florile tubuloase, de culoare portocaliu-roșu, ale  
inflorescențelor. Specia este cultivată încă din antichitate ca plantă oleaginoasă și tinctorială,  
25 în Egipt, Africa de Nord și Asia de Sud. În Europa a fost adusă de arabi prin Spania, de unde  
s-a răspândit în restul Europei și apoi în America Centrală și de Nord, unde se și cultivă. În  
27 România, se cultivă în sud-est (inclusiv Insula Mare a Brăilei). Produsul este format numai  
din corolele (petalele) tubuloase, recoltate prin smulgere din inflorescențe, la deplină matu-  
29 ritate (înflorire). Florile conțin ulei volatil, substanțe din clasa flavanonele care dau culoarea  
portocaliu-roșcat (cartamidina) și o calconă (cartamina), ulei gras nesaturat, având în com-  
31 poziție acid linoleic (75...80%) și acid oleic (10...15%), substanțe proteice, săruri minerale.  
Florile de șofrănel au proprietăți tinctoriale și se folosesc ca și colorant alimentar, iar uleiul  
33 gras, ca sursă de vitamina F. (**Istudor V. (2001): Farmacognozie, Fitochimie, Fitoterapie,**  
**vol. II. Edit. Medicală București, p. 337**);

35 Mai sunt citate poliholozide acide cu proprietăți imunomodulatoare (**Ciulei I.,**  
**Grigorescu E., Stînescu U. (1993): Plante Medicinale, Fitochimie, Fitoterapie, vol. 2,**  
37 **Edit. Medicală, București p. 716**). Pe lângă flori se mai folosesc, în medicină, fructele  
(achenele) (*Carthami fructus*) și uleiul gras (*Carthami Oleum*), extras încă din sec. al XIX-lea.  
39 În America de Nord, florile de șofrănel erau indicate pentru a induce transpirația (sudorific),  
menstruația (de aceea nu se va administra la gravide) și pentru tratamentul rujeolei (poja-  
41 rului). În medicina chineză, florile se indicau pentru stimularea menstruației și calmarea durer-  
rilor abdominale, ca cicatrizant și pentru tratamentul stărilor febrile și a eczemelor. Uleiul brut  
43 din semințe este purgativ. Cercetări chinezești recente au arătat că florile de șofrănel sunt  
eficiente în tratamentul afecțiunilor arteriale coronariene și, de asemenea, scad nivelul coles-  
45 terolului. Polizaharidele izolate din flori stimulează funcția imună la șoareci, iar uleiul gras  
scade nivelul colesterolului (**Chevallier A. (1996): The Encyclopedia of Medicinal Plants**  
47 **DK Publ. Inc. New-York p. 181**). Unele Tratate de Fitoterapie nu includ produsul ca fitotera-  
peutic, ci îl citează doar pentru valoarea tinctorială sau ca sursă de ulei gras cu vitamina F.

# RO 129432 B1

<i>Calendula officinalis</i> L. (gălbenele), fam. <i>Asteraceae</i> , este o plantă erbacee anuală, cultivată în regiunile temperate din toată lumea. De la specie se recoltează, în scopuri medicinale: florile ( <i>Calendulae flos</i> ) de culoare portocaliu (iunie-septembrie) sau partea aeriană ( <i>Calendulae herba</i> ). Inflorescențele conțin saponine triterpenice, carotenoide, ozonă galbenă, ulei volatil, flavonozide, acizi polifenolici, alcooli triterpenici, glicozide amare, polizaharide imunostimulatoare, etc. Se utilizează frecvent în tratamentul afecțiunilor hepatice și inflamatorii ale tubului digestiv, în dismenoree, tulburări nervoase. <i>Calendulae flos</i> reprezintă inflorescențele de <i>Calendula officinalis</i> L. (gălbenele, filimică) din fam. <i>Asteraceae</i> . Uneori se folosesc numai florile ligulate, fără receptacul și bractee ( <i>Calendulae flos sine receptaculis</i> ). Această specie erbacee, anuală sau bienală, se cultivă ca plantă medicinală sau ornamentală. Inflorescențele se recoltează manual pe toată durata înfloririi. Inflorescențele de gălbenele conțin saponozide triterpenice heterozide ale unor agliconi triterpenici (acizi, alcooli, în principal acidul olenolic), fitosteroli, flavonoide, acid clorogenic și alți acizi polifenolcarboxilici, substanțe amare, rezine, mucilagii, urme de ulei volatil, polizaharide imunomodulatoare. Se utilizează ca cicatrizantă, antiinflamatoare, antibacteriană, antifungică, coleretică, antispastică, antiinflamatoare imunomodulatoare, iar extern, în tratamentul plăgilor, ulcerului de gambă, arsurilor, pentru degerături, înțepături de insecte, infecții cutanate (comprese). Aceleași indicații fitoterapeutice pentru florile de gălbenele sunt citate și de <b>Bisset N. G., Wichtl M. (1994): <i>Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals</i>, Medpharm Sci. Publ. Stuttgart pp.118-120</b> . În dozele terapeutice nu au fost semnalate efecte toxice sau reacții adverse la administrarea preparatelor din flori de <i>Calendula</i> , fie intern, fie extern. De asemenea, extractele de gălbenele se utilizează în cosmetică pentru acțiunea lor cicatrizantă, emolientă, hidratantă. <b>Istudor V. 1998, Grigorescu E. și colab., 2001, Rusu M. A. și colab., 2007</b> , au testat acțiunea unui extract de <i>Calendula</i> asupra intoxicației cu alcool etilic și tetraclorură de carbon, constatând că acest extract diminuează efectele nocive ale celor două substanțe, manifestate la nivel structural și funcțional. Tămaș M. și colab. ( <b>Tămaș M., Roșea M., Târnoveanu D. Meșter A. (1997), "Repartizarea principiilor active în inflorescențele de <i>Calendula officinalis</i>", Clujul Medical 70(1), pp. 73-77</b> ) au studiat repartizarea principiilor active din inflorescențele de <i>Calendula</i> , constatând că cele mai bogate sunt florile ligulate, de aceea recomandă utilizarea varietăților horticole cu flori „bătute” care conțin numai flori ligulate ca sursă de materie primă vegetală. <i>Calendulae flos</i> este un produs oficial în Farmacopeea Română Ed. X (1993), care prevede un total de minimum 23% substanțe extractibile cu alcool diluat și este indicat ca antiinflamator local.	1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 33
<i>Rumex patientia</i> L. (ștevia) - fam. <i>Polygonaceae</i> . Produsul utilizat - rizomii (rădăcina de ștevie) - sunt plante dioice ce cresc spontan în regiunile de șes, de deal și de munte, prin fânețe și pășuni. Rădăcina se recoltează toamna sau primăvara, conține antracenozide, taninuri, flavonozide, glucide, poliholozide, combinații ale acizilor organici cu Fe. Are acțiune laxativă tonică și antianemică.	35 37
<i>Rumex patientia</i> L, ssp. <i>patientia</i> , ștevia de grădină (Fam. <i>Polygonaceae</i> ), este o specie de ștevie răspândită în locuri rurale, unde este uneori cultivată, și de unde s-a răspândit ca buruiiană în alte culturi. Are rizomul vertical sau oblic, de culoare brun în exterior și galben în interior, și, fiind o specie perenă, dimensiunea rizomului și rădăcinilor crește cu vârsta. Rizomii cu rădăcinile se recoltează toamna, se taie în fragmente mici și se usucă la umbră. Rădăcinile de ștevie de grădină conțin tanin, oximetilantrachinone (crisofnol, emodină), săruri minerale (fier). Au acțiune tonică, antianemică (prin conținutul de fier), astringentă, laxativ-purgativă în funcție de doză, prin mărirea peristaltismului intestinal ( <b>Istudor V. 1998, Grigorescu E. și colab. 2001</b> ). Este utilizată mai puțin în fitoterapia de azi,	39 41 43 45 47

și mai mult în medicina populară, alături de *R. confertus* Willd. și *R. conglomeratus* Murray. La noi în țară s-au studiat speciile *Rumex conglomeratus* (Niculescu Gh., Constantinescu E., Aurati L (1959), "Valorificarea plantei *Rumex conglomeratus* Murray. Farmacia 7(4), 361-65); și *Rumex alpinus* L, *ștevia stânelor* (Adam L. (1964), "Contribuții la studiul farmacognostic al plantei *Rumex alpinus* L.", Teză de doctorat IMF Cluj), urmărindu-se înlocuirea reventului asiatic cu un extract uscat din rizomii acestei specii.

*Citrus limon* L (lămâie), fam. *Rutoceae*, este un arbust spinos, pretențios la căldură și sensibil la temperaturi scăzute, răspândit în regiunea mediteraneană. Coaja conține ulei volatil, sexviterpene, linalool, acetat de linalil, citronelol, aldehide. Coaja fructului are proprietăți stomahice, carminative, antiseptice, bactericide, diuretice, digestive.

*Citri limonii pericarpium*, cojile de fructe de lămâie (*Citrus limonum* L.), arbore originar din India și China, cultivat în toate zonele cu climat cald, pentru fructele sale. După detașarea de partea cărnosă (endocarp) a fructului, se îndepărtează partea albă (mezocarpul), iar partea externă, galbenă, flavedo, se usucă la temperaturi moderate. Cojile de fructe de lămâi conțin ulei volatil (circa 6%), substanțe amare, flavonoide, cumarine, furanocumarine, steride, acizi polifenolcarboxilici, săruri ale acidului limonic, care, în mediu acid, se transformă în limonoide ce dau gustul amar. Uleiul volatil conține 54...80% limonen, 3...14% terpinen, 2,5...4% bisabolen, alcoolii alifatici, aldehide. Flavonoidele care dau culoarea galbenă a cojilor sunt reprezentate de hesperidozidă, eriodictiozidă, diosmină, limocitrină, apigenină, luteolină, quercetol, izorhamnetol. Cojile de lămâie servesc pentru obținerea tincturii și a uleiului volatil. Tinctura de coji de lămâie se utilizează ca aromatizant, corector de gust în preparatele farmaceutice, și ca tonic amar în anorexii. Uleiul volatil imprimă o acțiune antibacteriană (mai ales față de streptococi) și antiseptică față de bacteriile sporulate, acțiune antivirală, litolică, sedativă, carminativă, iar prin flavonoide are rol de factor sau vitamină P. Este indicat în infecții respiratorii, insuficiență hepatică, afecțiuni digestive și renale. Pe lângă utilizarea uleiului volatil de lămâie în cosmetică și parfumerie, uleiul volatil de lămâie se folosește și pentru dezinfectia aerului în localuri publice și spitale, cabinete medicale. Nu se recomandă aplicarea preparatelor cu ulei volatil de lămâie pe tegumente, putând produce fotosensibilizare prin prezența furanocumarinelor conținute.

*Berberis vulgaris* L (Dracila), fam. *Berberidaceae*, crește spontan pe soluri aride, însorite, în toată țara, frecvent în tufărișuri în regiunea de deal. Produsul medicinal - frunzele, scoarța de pe rădăcină, scoarța de pe tulpină și fructele.

Scoarța conține alcaloizi, acid chelidonic, tanin, gume, rezine, grăsimi.

Are acțiuni, antispastică, bacteriostatică, citostatică, hemostatică, colagogă, coleretică, stomahică, diuretică, laxativă și antivirală.

Se utilizează în tratamentul colecistelor, hepatitelor, icterelor, litiarei biliare sau renale, cancerului hepatic și colorectal.

*Morus alba* L. (dudul alb), fam. *Moraceae*, este răspândit în zonele de câmpie și de deal. Dudul are următoarele calități: este laxativ, depurativ, tonic, astringent și antidiabetic.

Scoarța se folosește în boli de ficat, icter, scorbut, tenie, laxativ, adjuvant în diabet, constipație, sub formă de infuzie, decoct.

Dudul alb (*Morus alba* L.) originar din China și dudul negru (*Morus nigra* L.) originar din Iran sunt arbori cultivați de mai bine de 5000 ani în scop ornamental, dar mai mult pentru frunzele lor, care constituie hrana de bază a larvelor fluturilor de mătase (*Bombyx mori*), crescuți la scară industrială pentru obținerea fibrelor de mătase naturală. Fructele de dud sunt comestibile și se folosesc în unele țări în tratamentul tusei, constipației, afecțiuni bucale, nevroze, insomnii, iar frunzele se utilizează în fitoterapie pentru efectele lor hipoglicemizante (în combinație cu alte produse, niciodată singure), deși nu se cunoaște principiul activ responsabil pentru această acțiune. Frunzele de dud conțin steroli, triterpene, flavonoide, cumarine, alcani (Grigorescu E. și colab.,(2001), "Index fitoterapeutic", Edit. Cantes Iași, 2001 pp. 332-333).

# RO 129432 B1

Din scoarța de dud alb (rădăcina sau tulpina nu se menționează în prospect), SC Ropharma a realizat un extract uscat, condiționat în capsule a 300 mg ca preparat de primă intenție în tratamentul prediabetului și a sindromului X-metabolic (Glycofit). Acest extract inhibă enzima alfa-glicozidază și împiedică astfel absorbția glucozei la nivel intestinal la pacienții cu risc de diabet și la cei cu diabet zaharat în fază incipientă. Un studiu analitic asupra flavonoidelor din frunzele și scoarța de dud alb și dud negru a fost efectuat de **Munteanu D., Imre S., Avrigeanu V., Csedo C. (2002), "Studiul fizico-chimic al compușilor flavonoidici din frunzele și scoarța speciilor *Morus alba L.* și *Morus nigra L.*, Farmacia 50(5), pp. 97-103.**

*Malus communis L* (Măr) - fam. *Rosaceae*. Arborele se cultivă în toată țara, conține acizi organici, protide, taninuri și săruri minerale. Se recomandă în ateroscleroză, litiază urică, hepatită acută și cronică, diabet zaharat și hipertensiune arterială. *Malus communis*, mărul comun, cultivat în mai multe soiuri și varietăți (Familia *Rosaceae*, subfamilia *Maloideae*). Fructele sale se folosesc în alimentație pentru glucidele și vitaminele pe care le conțin. Prin presare, se obține sucul de mere, care se pasteurizează și se consumă ca băutură răcoritoare. Din reziduul (mracul) rezultat după presarea fructelor, se extrag pectinele cu apă fierbinte, apoi, prin concentrare, se obține geloza sau pectina vegetală brută, sau, prin precipitare în alcool, pectina pură. Aceste pectine se extrag industrial și servesc la prepararea unor specialități de patiserie (rahat, jeleuri). Pectinele sunt considerate în același timp și un pansament gastric și intestinal, ele adsorb unele substanțe toxice și lubrifiază bolul fecal, și de aceea se recomandă în constipații și afecțiuni iritative intestinale. Merele uscate și mărunțite intră și în compoziția unor ceaiuri aromate și dietetice. Despre utilizarea scoarței tulpinii și ramurilor există însă mai puține informații. Despre frunze se cunoaște că ele conțin florizină, o glicozidă a unei dihidrocalcone, cu proprietăți de inhibare a reabsorbției glucozei în tubii urinari și eliminarea ei prin urină, și de aceea ele produc glicozurie. Florizina este prezentă și în scoarța (coaja) tulpinii, unde ea a fost identificată pentru prima dată (**Harborne J. B., Mabry T. J., Mabry H. (1975); The Flavonoids, Chapman and Hall, London, 493-497**). O tehnică cromatografică de identificare a florizinei din frunzele de măr, păr și gutui a fost publicată de **Tămaș M., Pop C., Acatincăi S., (2006), "Prezența florizinei, flavonoidă cu acțiune glicozurică în produse vegetale", (Rev. Med. Chir. Med. Nat. Iași 109 (4-supl. 1), pp. 335-338**. Florizina este absentă în frunzele de păr și gutui.

Nu există cercetări farmacologice sau clinice în ceea ce privește acțiunea extractului fluid din amestecul de plante menționat.

Invenția se alătură altor forme de tratamente nemedicamentoase, cum ar fi tratamentul ayurvedic, dar valorifică un produs vegetal standardizat și stabil în timp, eficient în tratamentul acestor afecțiuni.

Scopul invenției este valorificarea acțiunii benefice a acestui produs vegetal obținut dintr-o combinație de plante indigene în tratamentul unor forme de hepatite cronice virale care nu pot beneficia de tratamentul antiviral alopatic specific, în tratamentul unor hepatopatii cronice și ciroze hepatice nonvirale.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unor forme farmaceutice cu utilizare în tratamentul hepatitelor cronice cu virus B sau virus C, pentru obținerea unor efecte antivirale îmbunătățite.

Produsul medicamentos înlătură dezavantajele de mai sus, prin aceea că este constituit din 14,1% *Gentiana asclepiadea*, 14,1% *Carthamus tinctoris*, 14,1% *Calendula officinalis*, 14,1% *Rumex patientia*, 14,1% *Berberis vulgaris*, 14,1% *Morus alba*, 14,1% *Malus communis*, 1,3% *Citrus limon*, în procente masice.

# RO 129432 B1

1 Medicamentul conține un extract fluid standardizat și stabil 1:1, obținut din cele  
8 plante medicinale în proporțiile descrise în exemplul următor.

3 Se prezintă, în continuare, un exemplu de realizare al produsului medicamentos:

*Gentiana asclepiadea* - radix - 1 p;

5 *Carthamus tinctorius* - flos - 1 p;

*Calendula officinalis* - flos - 1 p;

7 *Rumex patientia* - radix - 1 p;

*Berberis vulgaris* - cortex - 1 p;

9 *Morus alba* - cortex - 1 p;

*Malus communis* - cortex - 1 p;

11 *Citrus limon* - cortex - 1/10 p.

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

23 Acesta trebuie să prezinte următoarele caracteristici:

25 Aspect - lichid limpede; Culoare - brun maroniu; Miros - ușor aromat; Gust - ușor  
astringent-amar; Reziduu prin uscare - minimum 5% (determinat cf FR X); Conținut în flavo-  
noide - minimum 0,5% în rutozida (determinat cf FR X); Conținut în alcool - minimum 60%  
27 (cf FR X); Identificare - CSS pentru flavonoide (FR X).

29 Extractul fluid se păstrează în recipiente bine închise din sticlă, de culoare închisă,  
ferite de lumină și căldură. Extractul fluid are un termen de păstrare (valabilitate) de 2 ani.

31 Extractul fluid se distribuie în sticluțe de 50 ml din sticlă de culoare închisă, cu bușon  
din plastic cu peliculă (și pipetă).

# RO 129432 B1

## Revendicări

1

1. Produs medicamentos antiviral hepatoprotector obținut dintr-un extract fluid din 8 plante medicinale, destinat tratamentului hepatitelor cronice cu virus B și/sau virus C hepatic, **caracterizat prin aceea că** este constituit din 14,1% *Gentiana asclepiadea*, 14,1% *Carthamus tinctoris*, 14,1% *Calendula officinalis*, 14,1% *Rumex patientia*, 14,1% *Berberis vulgaris*, 14,1% *Morus alba*, 14,1% *Malus communis* și 1,3% *Citrus limon*, procente masice.

2. Produs medicamentos conform cu revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** are un conținut de alcool de minimum 60%, un reziduu prin uscare de minimum 5% și un conținut de flavone de minimum 0,5% în rutozidă.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 605/2017