

**ROMÂNIA**  
OFICIUL DE STAT  
PENTRU  
INVENȚII ȘI  
MĂRCI

**BREVET DE INVENȚIE <sup>(19)</sup> RO <sup>(11)</sup> 72659**

**<sup>(12)</sup> DESCRIEREA INVENȚIEI**

(21) Cerere de brevet nr: **95110**  
(22) Data înregistrării: **05.09.1978**  
(61) Complementară la invenția  
brevet nr:  
(45) Data publicării: **28.06.2002**

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>: **A 61 K 35/78**

(86) Cerere internațională(PCT)  
nr.: data:  
(87) Publicarea cererii internaționale  
nr.: data:  
(89)

(30) Prioritate:  
(32) Data:  
(33) Țara:  
(31) Certificat nr.

(71) Solicitant: **CENTRUL DE CHIMIE, TIMIȘOARA, JUDEȚUL TIMIȘ, RO**  
(73) Titular: **ÎNTRERINDEREA DE MEDICAMENTE TERAPIA , CLUJ-NAPOCA,  
JUDEȚUL CLUJ, RO**  
(72) Inventator: **BOICI VASILE, TIMIȘOARA, JUDEȚUL TIMIȘ, RO; BORTOȘ TIBERIU  
IOAN, CLUJ-NAPOCA, JUDEȚUL CLUJ, RO; KEREK FRANCISC IOSIF,  
TIMIȘOARA, JUDEȚUL TIMIȘ, RO; PETRI ADRIANA GEORGETA,  
TIMIȘOARA, JUDEȚUL TIMIȘ, RO**

**(54) PROCEDU DE OBȚINERE A PRINCIPIILOR ACTIVE CU  
ACȚIUNE ANTIALGICĂ, ANTIREUMATICĂ, SPASMOLITICĂ,  
VASOREGULATORIE ȘI ANABOLIZANTĂ, DIN PLANTELE  
APARTINÂND GENULUI *HELLEBORUS***

(57) **Rezumat:** Invenția de față se referă la un procedeu de obținere, în stare pură, a principiilor active cu acțiune antialgică, anti-reumatică, spasmolitică, vasoregulatorie și

anabolizante, din plantele aparținând genului *Helleborus* (familia *Ranunculaceae*), principii active de natură glicolipidică și glicozidică.

**RO <sup>(11)</sup> 72659**

Invenția de față se referă la un procedeu de obținere în stare pură a principiilor active cu acțiune antialgică, antireumatică, spasmolitică, vasoregulatorie și anabolizante, din plantele aparținând genului *Helleborus* (familia *Ranunculaceae*), principii active de natură glicolipidică și glicozidică.

Se cunoaște folosirea în scopuri analgezice a numeroase clase de compuși, cum sunt derivații de acid acetilsalicilic, de fenacetină, de pirazolone etc. Acțiunea lor este de regulă limitată la estomparea senzației dureroase, prin micșorarea generală a sensibilității sistemului nervos. Produc o inhibiție generală, iar dozele ridicate, care trebuie să fie administrate, produc efecte secundare nedorite, cum sunt tulburări gastrointestinale, stări depresive și fenomene de obișnuință.

Este cunoscut un procedeu de prelucrare a principiilor active din plantele aparținând genului *Helleborus*, conform căruia, extractul alcoolic este tratat cu acid clorhidric concentrat și filtratul obținut după îndepărtarea precipitatului este neutralizat cu hidroxid de sodiu, acest procedeu prezintă dezavantajul că provoacă o degradare parțială a principiilor active, scăzând randamentul extracției.

Invenția de față înlătură dezavantajele arătate, realizând obținerea principiilor active cu randamente mărite și în stare pură, prin aceea că pulberile degradate de rădăcini de *Helleborus* se supun extracției cu amestec de solvenți cloroform-metanol sau etanol-apă prin percolare sau extragere succesivă la temperaturi de circa 40 ... 50°C, după care soluția extractivă, eventual, se supune îndepărtării saponinelor prin tratare cu hidroxid de plumb, se tratează cu cărbune activ sau kiselgur, se evaporă și se reia cu etanol apă sau se desoarbe cu etanol fierbinte, după care extractul brut concentrat se supune purificării pe coloană de silicagel sau prin dializă prin membrane

semipermeabile de celofan sau de alt tip, față de apă distilată, iar fracțiunile obținute se supun concentrării, apoi se folosesc la obținerea formelor farmaceutice.

Se dau, mai departe, 4 exemple de realizare a invenției.

**Exemplul 1.** 100 părți pulbere de rădăcini de *Helleborus* se supun extracției prin percolare timp de 6...8 h cu 1000 părți amestec cloroform-metanol 2:1, la temperatura de circa 50°C; soluția obținută se filtrează peste cărbune activ sau kiselgur și se va evapora la sec sub vid, iar reziduul se reia cu 100 părți etanol-apă 1:1, obținând o soluție cu un conținut de 0,8...3,2% amestec de principii active.

Soluția purificată se extrage cu un volum dublu de acetat de butil sau etil în 3...5 porțiuni. Soluțiile esterice se concentrează la sec, iar reziduul se reia cu 150 părți etanol apă 1:1. Concentrația se determină prin cromatografie lichidă la înaltă presiune.

**Exemplul 2.** 100 părți pulbere de rădăcini de *Helleborus* se extrag de 3 ori la 50°C, timp de câte 2 h, cu câte 800 părți soluție etanol-apă 4:1. Extractul obținut după îndepărtarea saponinelor cu hidroxid de plumb se concentrează la un volum de 200 părți, se tratează cu cărbune activ și acesta se supune apoi desorbției selective cu porțiuni de câte 100 părți alcool fierbinte. Frațiunile alcoolice cu conținut mare de principii active, determinate prin probe, se împreunează și se dozează componentele prin cromatografie lichidă la înaltă presiune. Se obțin 0,1...2,5 g amestec de principii active, reprezentând un randament de 0,1 ... 2,5%.

**Exemplul 3.** Pentru purificare, se procedează astfel : pe o coloană umplută cu 100 părți silicagel activat, se introduc 20 părți extract brut concentrat de *Radix Helleborus*. Se eluează cu amestec de metanol-clorură de metilen de la raportul 1:2 până la raportul de 1:1, folosind în total circa 800 părți eluent. Frațiunile cu

principii active se evaporă la sec sub presiune redusă și se dizolvă apoi în 100 părți amestec etanol-apă 1:1. Soluția etanolică se încălzește la reflux timp de 1...2 h, cu un adaos de 1 g cărbune activ pentru clarificare. Concentrația se determină prin cromatografie lichidă la înaltă presiune.

**Exemplul 4.** Din 250 părți soluție hidroalcoolică concentrată, obținută prin extracția rădăcinilor de *Helleborus* conform exemplelor 1 sau 2, se îndepărtează impuritățile prin dializă, folosind o membrană semipermeabilă de celofan față de apă.

Soluțiile astfel obținute, care conțin principiile active pure din toate plantele aparținând genului *Helleborus*, se împreunează și se concentrează de 5...10 ori. Principiile active se dozează cromatografic și se condiționează în diferite forme medicamentoase, cum ar fi : injecții "loco dolenti" sau intravenoase, unguente, comprimate, supozitoare etc.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- realizează un procedeu simplu cu randamente mărite pentru obținerea principiilor active și cu un grad avansat de puritate, evitând degradarea principiilor active prin procese de hidroliză;

- realizează forme farmaceutice deosebit de eficiente pentru tratarea afecțiunilor algice, reumatice, de natură spastică, precum și în insuficiențe circulatorii, astm bronșic neintricat, enuresis nocturn.

### Revendicare

Procedeu pentru obținerea principiilor active cu acțiune antialgică, antireumatică, spasmolitică, vasoregatoare și anabolizantă, în stare pură, din plantele aparținând genului *Helleborus*, **caracterizat prin aceea că** pulberile de rădăcini de *Helleborus* se supun extracției cu amestec de solvenți cloroform - metanol sau etanol-apă prin percolare sau extragerea succesivă, la temperaturi de circa 40...50°C, după care soluția extractivă, eventual, se supune clarificării prin tratare cu hidroxid de plumb, se filtrează peste cărbune activ sau kiselgur, se evaporă și se reia cu etanol-apă sau se desoarbe cu alcool fierbinte, după care extractul concentrat se supune purificării pe coloană de silicagel sau cărbune activ, prin membrane semipermeabile de celofan, față de apă distilată, iar fracțiunile obținute se supun concentrării până la un conținut de 0,01...5,0% principii active, principiile active putându-se condiționa.

### Referințe bibliografice:

Brevete: RO 57377/1973; US 4.012 505/1977;  
RO 65115/1975;  
65116/1975;  
60451/1975

Președintele comisiei de invenții: **chim. Tenea Georgeta**

Examinator: **farm. Corâci Aurica**

