



MD 3446 F1 2007.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3446** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.: *A61K 31/56* (2006.01)
A61K 31/7028 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2006 0233 (22) Data depozit: 2006.09.21	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2007.12.31, BOPI nr. 12/2007
(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ, MD (72) Inventatori: SPINU Constantin, MD; PANTEA Victor, MD; COJUHARI Lilia, MD; LUCA Lucia, MD; CHINTEA Pavel, MD; SPANU Igor, MD (73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ, MD	

(54) Metodă de tratament al infecției HIV

(57) Rezumat:

1 Invenția se referă la medicină, și anume la 5 2
bolile infecțioase. 50 mg de 2 ori pe zi *per os*, timp de 6 luni.
Metoda de tratament al infecției HIV constă în Revendicări: 1
aceea că se administrează pacovirină în doză de

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la boli infecțioase.

Este cunoscută metoda de tratament al infecției HIV, care include: spitalizarea pacientului, inițierea tratamentului antiretroviral (ARV), terapia patogenetică, care include tratamentul de detoxicare (soluție fiziologică, glucoză, hemodez, hepasol, etc.) și de corecție a proceselor metabolice.

Tratamentul de consens modern al infecției HIV constă în aplicarea unei terapii ARV combinate, care include: inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRT)-zidovudina, lamivudina, didanozina, stavudina, etc.: inhibitori nucleotidici ai reverstranscriptazei-tenofovir; inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)-efavirenz, neverapina; inhibitori ai proteazei HIV (IP)-nelfinavir, lopinavir/ritonavir, indinavir/ritonavir, etc. [1]. Tratamentul ARV se aplică numai persoanelor care corespund anumitor criterii de selectare: I categorie: pacienții simptomatici sunt tratați la orice valoare a celulelor CD₄ sau ARN HIV; a II-a categorie: pacienții asimptomatici sunt tratați dacă nivelul celulelor CD₄ este mai mare de 350 celule/cm³ la orice valoare a ARN HIV; a III-a categorie: pacienții asimptomatici cu CD₄ mai mare de 350 celule/cm³, sunt tratați în funcție de nivelul ARN HIV (mai mare de 50 000 copii/ml).

Terapia ARV permite reducerea numărului de complicații și prelungirea vieții persoanelor infectate cu HIV, dar nu duce la eliminarea virusului din organism. Cauza acestui fenomen este variabilitatea genetică a HIV, care duce la apariția cvasispeciilor, fenomen care permite să se sustragă supravegherea imunologică a gazdei, dar și să crească virulența și imunodeficiența prezentă la bolnav, care se exprimă prin deficitul mecanismelor celulare de eliminare a virusului. Ca rezultat, maladia evoluează trenant cu persistarea virusului în organism. În această metodă de tratament lipsește tratamentul de imunocorecție.

Problema pe care o rezolvă invenția este de a spori eficacitatea tratamentului infecției cu HIV, a accelera normalizarea indicilor clinici, imunologici și reducerea maximală a încărcăturii virale, adică a nivelului ARN HIV.

Problema se soluționează prin aceea că se administrează pacovirină în doză de 50 mg de 2 ori pe zi *per os*, timp de 6 luni.

A fost utilizată pacovirina (comprimate) - R.2003.158.6901 cu seria 021105, obținută după o tehnologie modificată - MD 2700 C2 2005.02.28, unde procentul substanței biologice active constituie 81,8%, conform certificatului de calitate nr. 22599 din 14.11.2005 eliberat de Laboratorul pentru Controlul Calității Medicamentelor, în comparație cu seriile de Pacovirină precedente, unde acest indice constituia 66,0%.

Utilizarea pacovirinei în tratamentul infecției cu HIV demonstrează, că pe lângă mecanismele cunoscute (capacitatea de a induce interferoni, activitatea imunomodulatoare asupra subclaselor de T-Limf. ocite CD₄ și CD₈) include și alte mecanisme, care asigură activitatea antivirală în această patologie. Probabil în baza de inițiere a acestei infecții glicozidele steroide (componente de bază ale pacovirinei) blochează receptorii CD₄ ai T-Limf. ocitelor, astfel împiedicând atașarea virusului HIV prin glicoproteina gp 120 la acești receptori și fuziunea lui prin membrana plasmatică și celula-gazdă. Ulterior acești compuși chimici imitează unele unități structurale proprii virusului și concurează cu ele la etapa de transformare a ARN în ADN prin transcripție cu participarea reverstranscriptazei, astfel blocând procentul de integrare a ADN – viral în ADN – celulei-gazdă. Nu este exclusă posibilitatea participării acestui compus chimic în stoparea procesului de sintetizare a proteazei – ferment necesar pentru obținerea proteinelor structurale ale virusului HIV. Întru aprobarea metodei propuse de tratament a infecției HIV s-au efectuat investigații clinice și paraclinice prin metoda dublu orb-randomizată pentru aprecierea eficacității variantei noi de tratament în IMSP Dispensarul Dermato-Venerologic Republican al MS PS din Republica Moldova.

Pentru aceasta au fost selectați 32 bolnavi cu infecție HIV, cu vârstele cuprinse între 20 și 40 ani, care nu sufereau de alte boli cronice importante. Acestui grup de bolnavi i s-a inițiat tratamentul cu pacovirină 50 mg de 2 ori/zi, cu 30 min înainte de masă, timp de 6 luni, iar în lotul martor (32 bolnavi) pacovirina a fost substituită cu "Placebo", aplicat după aceeași schemă.

Rezultatele metodei de tratament a infecției HIV au fost analizate după 3 luni de tratament și la finele tratamentului (după 6 luni).

MD 3446 F1 2007.12.31

4

Tabelul 1

Evaluarea comparativă a semnelor clinice la bolnavii cu infecția HIV, care au primit pacovirină după o perioadă de 3 și 6 luni de la inițierea tratamentului

5

Semne clinice	Lotul experimental n=32						Lotul martor n=32						P
	Inițierea tratamen- tului		După 3 luni de tratament		La sfârșitul tratanen- tului		Inițierea tratamen- tului		După 3 luni de tratament		La sfârșitul tratamentului		
	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%	
Astenie fizică	30	93,7	16	50,0	5	15,6	31	96,9	25	78,1	22	68,7	<0,05
Cefalee	16	50,0	8	25,0	2	6,2	16	50,0	14	43,7	12	37,5	<0,05
Grețuri	24	75,9	12	37,5	4	12,4	25	78,1	22	68,7	20	62,5	<0,05
Subfebrilitate	18	56,2	10	31,2	3	8,3	20	62,5	18	56,2	15	46,8	<0,05
Anorexie	24	75,0	12	37,5	4	12,4	25	78,1	23	71,8	20	62,5	<0,05

Analiza și evaluarea datelor prezentate în tabelul 1, demonstrează că administrarea pacovirinei a avut o acțiune benefică asupra evoluției principalelor semne clinice la sfârșitul tratamentului. În special, merită atenție evoluția asteniei fizice, care a dispărut la 25 bolnavi din 30 și a grețurilor și anorexiei, care au rămas să persiste după tratament la 4 din 24 bolnavi.

10

Tabelul 2

Evaluarea comparativă a indicilor de laborator (imunologici și virusologici), la bolnavii cu infecție HIV care au primit pacovirină

15

Indici de laborator	Lotul experimental n=32			Lotul martor n=32			P
	Inițierea tratam.	După 3 luni de tratam.	La sfârșitul tratam.	Inițierea tratam.	După 3 luni de tratam.	La sfârșitul tratam.	
Leuc.ocite x10 ⁹ /l	2,8±0,3	3,4±0,9	4,8±1,2	2,6±0,26	2,9±0,5	3,2±0,6	<0,05
Limf.ocite x10 ⁹ /l	45,4±5,5	40,2±5,2	34,0±4,2	46,1±5,7	41,5±5,4	42,3±5,2	<0,05
CD ₄ celule/mm ³	380±5,0	430±7,0	490±8,0	385±5,0	380±5,0	350±4,5	<0,001
CD ₈ celule/mm ³	1400±120	1000±100	700±85	1350±115	1400±120	1550±125	<0,001
CD ₄ /CD ₈	0,3±0,04	0,4±0,03	0,7±0,05	0,3±0,04	0,3±0,04	0,2±0,03	<0,001
ARN HIV copii/ml	45000±1250	40000±1100	32000±980	45000±1250	47000±1300	50000±1450	<0,001

Conform rezultatelor înregistrate, în lotul experimental s-a depistat o tendință clară spre scăderea numărului total de Limf.ocite în sânge, ceea ce denotă acțiunea imunomodulatoare a preparatului. O dovadă importantă a eficacității preparatului este creșterea CD₄ până la 490±8,0 celule/mm³ și scăderea ARN HIV până la 32000 copii/ml în comparație cu lotul martor.

20

Rezultatele prezentate denotă acțiunea benefică a preparatului asupra evoluției principalelor semne clinice, imunologice și virusologice la pacienții cu infecție HIV, confirmate cu date clinice și paraclinice, inclusiv prin rezultatele investigațiilor de laborator, care determină un pronostic mai favorabil al maladiei. Toți bolnavii au suportat bine administrarea pacovirinei, nesemnalandu-se reacții adverse.

25

Exemplul 1

Pacienta B., 30 ani, depistată HIV pozitivă în anul 2005. A fost luată la evidență cu diagnosticul infecția HIV asimptomatică, stadiul A2. La momentul inițierii tratamentului prezenta următoarele acuze: slăbiciune generală, cefalee periodică, oboseală. Obiectiv: starea generală satisfăcătoare. Tegumentele și mucoasele vizibile de culoare obișnuită, erupții lipsesc. Din partea sistemului respirator și cardiovascular fără modificări.

30

Pe 27.02.2006 Hb-116 g/l, Er-te-3,1x10¹²/l; Ind. de cul-0,90; Tromb.-305x10⁹/l; Leuc.-4,0x10⁹/l; N-4,0%; S-71%; E-2%; Limf.-18%; M-5,0%; VSH-19 mm/h; CD₄-814 celule/mm³; CD₄/CD₈-0,45; ARN HIV-83700 copii/ml.

35

După 3 luni de tratament cu pacovirină: Hb-125 g/l, Er-te-3,4x10¹²/l; Ind. de cul-0,95; Tromb.-350x10⁹/l; Leuc.-4,6x10⁹/l; N-4,0%; S-68%; E-2%; Limf.-20%; M-5,0%; VSH-15 mm/h; CD₄-356 celule/mm³; CD₈-929 celule/mm³; CD₄/CD₈-0,38; ARN HIV-30400 copii/ml.

MD 3446 F1 2007.12.31

5

La finele tratamentului: Hb-130 g/l, Er-te-3,6x10¹²/l; Ind. Cul-0,95; Tromb.-360x10⁹/l; Leuc.-4,8x10⁹/l; N-4,0%; S-68%; E-2%; Limf.-20%; M-5,0%; VSH-15 mm/h; CD₄-420 celule/mm³; CD₈-868 celule/mm³; CD₄/CD₈-0,48; ARN HIV-25000 copii/ml.

Exemplul 2

5 Pacientul G., 37 ani, depistat HIV pozitiv în 1998. A fost luat la evidență cu diagnosticul infecție HIV asimptomatică, stadiul A2. La momentul inițierii tratamentului prezenta următoarele acuze: slăbiciune generală, cefalee periodică, oboseală, scădere ponderală moderată, disconfort în abdomen. Obiectiv: starea generală satisfăcătoare. Tegumentele și mucoasele vizibile de culoare obișnuită, erupții lipsesc. Din partea sistemului respirator și cardiovascular fără modificări. Ficatul depășește rebordul costal cu 2 cm, semidur.

10 Pe 03.03.2006 Hb-140 g/l, Er-te-4,6x10¹²/l; Ind. cul-0,98; Tromb.-270x10⁹/l; Leuc.-5,5x10⁹/l; N-2,0%; S-78%; E-1%; Limf.-15%; M-4,0%; VSH-20 mm/h; CD₄-284 celule/mm³; CD₈-1370 celule/mm³; CD₄/CD₈-0,21; ARN HIV-36300 copii/ml.

15 După 3 luni de tratament cu pacovirină: Hb-135,5 g/l, Er-te-3,6x10¹²/l; Ind. Cul-0,95; Tromb.-348x10⁹/l; Leuc.-4,8x10⁹/l; N-4,0%; S-68%; E-2%; Limf.-22%; M-5,0%; VSH-15 mm/h; CD₄-320 celule/mm³; CD₈-1210 celule/mm³; CD₄/CD₈-0,26; ARN HIV-33100 copii/ml.

La finele tratamentului: Hb-138 g/l, Er-te-3,8x10¹²/l; Tromb.-352x10⁹/l, Leuc.-5,2x10⁹/l; N-4,0%; S-68%; E-2; Limf.-25%; M-5,0%; VSH-13 mm/h; CD₄-360 celule/mm³; CD₈-960 celule/mm³; CD₄/CD₈-0,36; ARN HIV-28600 copii/ml.

20

25 (57) Revendicare:

Metodă de tratament al infecției HIV care include administrarea unui preparat antiretroviral de 2 ori pe zi *per os*, **caracterizată prin aceea că** în calitate de preparat antiretroviral se administrează pacovirină în doză de 50 mg, timp de 6 luni.

30

(56) Referințe bibliografice:

1. Munteanu N., Andriuță C., Rusu G. Protocoale naționale privind acordarea asistenței și tratamentului în infecția HIV și SIDA, 2005, p. 20-29

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2006 0233		
(22) Data depozit: 2006.09.21		
(51) : Int.Cl: <i>A61K 31/56</i> (2006.01) <i>A61K 31/7028</i> (2006.01) <i>A61P 31/18</i> (2006.01) <i>A61P 37/02</i> (2006.01) Titlul : Metodă de tratament a infecției HIV (71) Solicitantul : CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ, MD Termeni caracteristici : pacovirină		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.		
(MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”) (MD) Baza de date naționale: 1994-2007 (EA)) Baza de date: http://www.eapo.org/private/ (SU) colecția de certificate de autor la BRTȘ		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	Munteanu N., Andriuță C., Rusu G. Protocoale naționale privind acordarea asistenței și tratamentului în infecția HIV și SIDA, 2005, p. 20-29	1
A	Супотнический Михаил Васильевич. Стратегически мыслящий вирус. http://www.bio.su/press_2004dec_029r.htm , creat 26.07.2006	1
A	MD a 2005 0015 A 2006.08.31	1
A	MD 2700 C2 2005.10.31	1
A	Э. Фаучи, К. Лэйн. 308 глава из книги Внутренние болезни по Тинсли Р.Харрисону, ВИЧ ИНФЕКЦИЯ И СПИД p. 19-21 < http://www.afew.org/russian/AIDS1.pdf >, 78 стр., 2002 г.	1
A	Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, p. 978	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării: 20.09.2007		
Examinatorul		TIMONIN Alexandr