



MD 3144 F1 2006.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3144** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.: *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 43/00 (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 0112 (22) Data depozit: 2006.04.03	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2006.09.30, BOPi nr. 9/2006
(71) Solicitant: MORDVINOV Ghenadie, MD (72) Inventator: MORDVINOV Ghenadie, MD (73) Titular: MORDVINOV Ghenadie, MD	

(54) Remediu pentru tratamentul artritei reumatoide

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină și este destinată
tratamentului bolnavilor cu afecțiuni reumatoide.

Remediul propus conține imunoglobulină G
umană modificată fragmentată, un preparat nesteroid
antiinflamator, cum ar fi diclofenac, dimetil-
sulfoxid și apă, în următorul raport al consti-
tuentelor, mg/ml:

Imunoglobulină G 2,2...3,5 10

preparat nesteroid antiinflamator 0,006...0,018
dimetilsulfoxid 300... 500
apă restul.

Este un remediu pentru aplicare locală, care
prezintă în același timp efecte antiinflamatoare și
de inhibare specifică a factorului reumatoid.

Revendicări: 2

MD 3144 F1 2006.09.30

MD 3144 F1 2006.09.30

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină și este destinată tratamentului bolnavilor cu afecțiuni reumatoide.

Este cunoscut remediul pentru tratamentul artritei reumatoide, care conține imunoglobulină G umană agregată termic. Acest remediu se administrează subcutanat în formă de soluție apoasă de 10% [1].

Dezavantajul acestui remediu constă în faptul că în afară de acțiunea de inhibare a sintezei factorului reumatoid, el nu elimină alte simptome ale artritei reumatoide, cum ar fi reacția inflamatoare, din care motiv administrarea acestui remediu este de obicei combinată cu aplicarea locală a altor preparate antiinflamatorii. Un alt dezavantaj este forma de administrare a remediului, în formă de injecție subcutanată, care necesită deseori asistența unui lucrător medical, pacientul nefiind în stare singur să efectueze seria de tratament.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este crearea unui remediu pentru tratamentul specific al artritei reumatoide, care posedă atât o acțiune inflamatoare, cât și o acțiune specifică de inhibare a sintezei factorului reumatoid și care poate fi aplicat prin metode neinvazive.

Invenția înlătură dezavantajele susmenționate prin aceea că se propune un remediu pentru tratamentul artritei reumatoide, care conține imunoglobulină G umană modificată fragmentată, un preparat nesteroid antiinflamator, cum ar fi diclofenac, dimetilsulfoxid și apă, în următorul raport al constituenților, mg/ml:

Imunoglobulină G	2,2...3,5
preparat nesteroid antiinflamator	0,006...0,018
dimetilsulfoxid	300... 500
apă	restul.

Este cunoscut faptul că factorul reumatoid reprezintă o imunoglobulină a serului sanguin uman, de regulă, din clasa IgM, care reacționează cu anumiți receptori situați pe fragmentele Fc ale imunoglobulinelor clasei IgG. Astfel, factorul reumatoid reprezintă un anticorp contra propriilor imunoglobuline G. Factorul reumatoid reacționează cu imunoglobulina G, formând niște complexe, care produc schimbări patologice în capilare, activează procesele inflamatorii, manifestând efectele chimice ale afecțiunilor reumatoide. Este cunoscut faptul că introducerea în organism a unui antigen suprimă sinteza anticorpilor specifici acestui antigen. Imunoglobulina G modificată termic are capacitatea de a lega factorul reumatoid, inhibând sinteza lui. Fragmentarea imunoglobulinei G modificate termic până la dimensiunea particulelor de 10...100 KDalton permite penetrarea acestuia prin țesutul cutanat, cu producerea acelorași efecte ca și la administrarea injectabilă a imunoglobulinei G. Dimetilsulfoxidul și preparatele antiinflamatorii dizolvate în ea posedă o acțiune antiinflamatoare locală și generală, care contribuie la reducerea manifestărilor clinice ale artritei reumatoide. Astfel, pentru prima dată se propune un remediu pentru aplicare locală, care prezintă totodată efecte antiinflamatorii, precum și efecte de îmbibare specifică a factorului reumatoid, fapt ce lichidează cauza apariției simptomelor artritei reumatoide.

Proprietatea imunoglobulinei G fragmentate de a penetra țesutul cutanat intact s-a demonstrat prin experimentări efectuate pe iepuri.

Până la începutul experimentărilor de la fiecare iepure s-a prelevat sânge în cantitate de 4 ml, serul obținut se păstra în frigider. Pe o porțiune de piele epilată s-a aplicat imunoglobulina G modificată termic, fragmentată, dizolvată în dimetilsulfoxid, pentru o oră timp de 5 zile. La 16 zile s-a prelevat din nou sângele de la iepuri, serurile obținute au fost cercetate la titrul de anticorpi la imunoglobulina G. Rezultatele testelor sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Modificarea titrului de anticorpi la imunoglobulina G umană fragmentată în serul sanguin la iepuri

Testul serologic	Până la aplicarea IgG	După
Refă-TeX	1 :8	1 :16
Refă-Cont	1 :16	1 :32
Nab-Dac	1 :4	1 :4
Waller-Rose	0	0
Refă-Dac	0	1 :2

Rezultatele cercetărilor demonstrează că în 70% cazuri a avut loc creșterea titrului de anticorpi specifici la imunoglobulina G fragmentată, ceea ce demonstrează că aplicarea imunoglobulinei G pe țesutul cutanat intact provoacă reacția imunologică specifică.

Remediul revendicat se obține în modul următor.

MD 3144 F1 2006.09.30

4

- Imunoglobulina G umană nativă se modifică termic, după cum este descris în brevetul MD 1505 G2, publicat la 31.07.2000. După aceasta imunoglobulina G se dizolvă de 2 ori cu apă bidistilată. Masa obținută se amestecă cu dodecilsulfat de sodiu și cu ditiotretitol, apoi se fragmentează până la dimensiunea particulelor de 10...100 KDalton, după care se efectuează dializa într-o soluție-tampon fosfato-salină timp de 3 zile la temperatura camerei. La preparatul obținut se adaugă soluție de preparat nesteroid antiinflamator (de exemplu, diclofenac) și soluție de dimetilsulfoxid. Preparatul obținut are componența revendicată în revendicarea 1 și reprezintă un lichid puțin opac, de culoare albă. Se păstrează în fiole la temperatura de 18...22°C, la păstrare îndelungată poate apărea un sediment de culoare albă. Durata păstrării este de 1 an. Preparatul din fiolă prezintă o concentrație de 30 de ori, la utilizare extemporaneu fiind dizolvat în apă bidistilată. Se aplică local în formă de aplicări, poate fi utilizat pentru electroforeză și ionoforeză.
- Remediul se utilizează în modul următor. Bandajul de tifon se udă cu remediul dizolvat, se aplică pe suprafața afectată și se fixează cu un emplastru. Se aplică pentru o oră, de 1...2 ori pe zi, seria de tratament fiind de 2...3 săptămâni. După caz, tratamentul poate fi repetat peste 2...3 săptămâni.
- Remediul a fost utilizat la tratamentul a peste 30 bolnavi cu artrita reumatoidă, eficiența tratamentului fiind testată prin reacții serologice de determinare a titrului factorului reumatoid. Tabelul de mai jos demonstrează scăderea titrului factorului reumatoid după tratamentul cu remediul propus, care s-a determinat prin intermediul mai multor teste de diagnostic.

20

Tabelul 2

Modificarea titrului factorului reumatoid în serul sanguin în urma utilizării remediului revendicat

Testul serologic	Lotul experimental		Lotul de control	
	Până la	După	Până la	După
Refa-Tex	1:256	1:2	1:128	1:128
Refa-Cont	0	0	0	0
Nab-Dac	1:16	1:16	1:16	1:16
Vaaler-Rose	1:8	1:2	1:8	1:8
Refa-Dac	1:8	0	1:8	1:8

25

Peste 1,5 luni au fost efectuate testări repetate, pentru verificarea păstrării efectului după tratament. Rezultatele testelor s-au menținut la aceleași niveluri care sunt indicate în tabelul de mai sus.

- Datele prezentate ne demonstrează cert eficiența remediului revendicat, atât la nivel de diminuare a manifestărilor clinice ale artritei reumatoide, cât și la nivel de acțiune specifică de inhibare a producerii factorului reumatoid de către celulele sistemului imun uman. Mai mult, remediul este practic inofensiv, nu a fost înregistrată nici o reacție adversă la nici un pacient.

- Exemplu.** Bolnava M., 56 ani, suferă de artrită reumatoidă timp de 12 ani, cu artralgie pronunțată. Reacțiile serologice demonstau prezența factorului reumatoid, cu titrul de 1:32 (determinat cu ajutorul antigenului-test Refa-Dac, ce conține imunoglobulina G umană agregată și imunoglobulina G de iepure orientată în spațiu – PTM/I 13-15796482-013-96).

- După aplicarea locală în regiunea articulațiilor afectate, în particular ale genunchiului, a remediului conform invenției, de 2 ori pe zi timp de 3 săptămâni, reacția serologică repetată a demonstrat un titru de 1:8, fără a fi administrate alte preparate antireumatoidale specifice. Testările repetate peste 2 luni au demonstrat menținerea titrului la același nivel, bolnava semnalând o remisiune deplină.

- Rezumând cele expuse, remediul propus extinde semnificativ gama preparatelor antireumatoidale de uz extern, care manifestă o acțiune specifică direcționată la inhibarea sintezei factorului reumatoid.

MD 3144 F1 2006.09.30

5

(57) Revendicări:

- 5 1. Remediu pentru tratamentul artritei reumatoide, care include imunoglobulină G umană modificată termic, **caracterizat prin aceea că** imunoglobulina G este fragmentată și remediul conține suplimentar un preparat nesteroid antiinflamator și dimetilsulfoxid, în următorul raport al constituenților, mg/ml:
- | | |
|-----------------------------------|---------------|
| imunoglobulină G | 2,2...3,5 |
| preparat nesteroid antiinflamator | 0,006...0,018 |
| dimetilsulfoxid | 300... 500 |
| 10 apă | restul. |
2. Remediu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** preparatul nesteroid antiinflamator este diclofenacul.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 1505 G2 31.07.2000

Director Departament:

JOVMIR Tudor

Examinator:

BORDEIANU Rita

Redactor:

UNGUREANU Mihail

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2006 0112	(85) Data fazei naționale PCT:	
(22) Data depozit: 2006.04.03	(86) Cerere internațională PCT:	
Prioritatea invocată : (31) nr.: 32) data : 33) țara : (51) : Int.Cl: A61K 39/395 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul : Remediu pentru tratamentul artritei reumatoide (71) Solicitantul : MORDVINOV Ghenadie, MD Termeni caracteristici : imunoglobulina G, artrită reumatoidă		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. ⁸)		
(MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”)		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	EP0448075 Immunoglobulin G and process for the production thereof	1,2
A	Method and materials for treatment of rheumatoid arthritis	1, 2
A	MD 1226 G2 31.10. 1999	1, 2
A	MD 948 G2 05.11. 1997	1, 2
A	MD 672 G2 31.07.1997	1,2
A	MD 1505 G2 31.07.2001	1,2
☐ 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 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 când 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
A - document care definește stadiul anterior general		
Data finalizării documentării 21.06.2006		
Examinatorul, BORDEIANU Rita		

RAPORT DE DOCUMENTARE

Informația referitoare la brevete paralele		(21) Nr depozit:	
Date de identificare ale documentelor citate in raport	Data publicării	Brevete paralele	Data publicării
1	2	3	4