



## BREVET DE INVENȚIE

(12)

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată  
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **148237**

(22) Data de depozit: **12.08.91**

(30) Prioritate:

(41) Data publicării cererii:  
BOPI nr.

Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:  
**29.12.95 BOPI nr. 12/95**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:  
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:  
Nr.

(62) Divizată din cererea:  
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:  
Nr.

(87) Publicare internațională:  
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**RO 69547**

(71) Solicitant: (72)

(73) Titular: (72)

(72) Inventatori: **Lupu Aurel, București, RO**

### (54) Medicament anticanceros și procedeu de preparare a acestuia

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la un medicament anticanceros, obținut din sânge, utilizat în terapia tumorilor maligne, la animale și la om și la procedeul acestuia de preparare. Medicamentul are în compoziție 70 ml sânge precipitat, uman sau de vițel, 10 ml cyclofosfamidă, 5 ml vitamina C, 3 ml vitamina K, 4 ml metotrexat și 8 ml thio-tepa. Procedeul de preparare cuprinde două faze și anume: prima fază este cea în care se obține sângele precipitat, care reprezintă componenta de

bază a medicamentului, urmând ca, în faza a 2-a, să se realizeze medicamentul propriu-zis, prin adăugarea la sângele precipitat, a celorlalte componente, urmând liofilizarea amestecului. Se obține produsul finit, sub formă de pudră de culoare brună, care se ambalează în flacoane de 10 ml și care are valabilitatea de până la 2 ani.

Revendicări: 2

RO 110301 B1



Invenția se referă la un medicament anticanceros, obținut din sânge, utilizat în terapia tumorilor maligne, la animale și la om, și la procedeul de preparare al acestuia.

Sunt cunoscute o serie de preparate cu acțiune anticanceroasă, dintre acestea cea mai importantă clasă fiind cea cu activitate citostatică, endoxanul, sarcolizina, tio-tepa, vincristin, methotrexatul, IO B<sub>2</sub> și altele (*Vademecum therapeutic*, Editura Medicală, 1973, București).

Aceste preparate prezintă o serie de neajunsuri: nu dau regresiiune totală, a tumorilor sau metastazelor, ci numai o remisiune temporară; sunt foarte toxice pentru organism, la scurt timp după tratament, declanșând acea zisă boală citostatică, cu acțiune distructivă, asupra sistemului hematopoetic, aparatului digestiv, sistemului nervos, aparatului endocrin, mezenchimului.

Este cunoscut, de asemenea, un produs medicamentos, anticanceros, sub formă de soluție injectabilă, constituit din asocierea sinergică, de preferință a 0,16 g clorhidrat de 4-amino-benzoil-*di*-etilamino-etanol cu 0,1 ... 0,5 g acid boric și 1 g acid ascorbic, în soluție de clorură de sodiu 8,5 ... 9%0, având un pH final, cuprins între limitele 5 și 6, precum și procedeul de preparare a produsului, în care se prevede solubilizarea acidului boric cristalizat în soluție de clorură de sodiu, după care se adaugă, în soluția astfel obținută, 2 ml soluție 8% clorhidrat de 4-amino-benzoil-*di*-etilamino-etanol și 10 ml soluție 10% acid ascorbic, completându-se apoi la 1000 ml cu apă distilată; soluția obținută se încălzește la 100°C, timp de 20 ... 60 min, după care se filtrează, se sterilizează și se înfiolează, după procedee cunoscute (RO 72294).

Produsul medicamentos, conform brevetului RO 72294, prezintă neajunsul că, la începutul tratamentului cu acesta, se constată în diverse zone ale corpului afectate de neoplasm, senzații de furnicături, înțepături, prurit sau usturimi, iar în timpul tratamentului, este indicat să se urmărească permanent proteinuria.

Problema tehnică, pe care o rezolvă invenția, constă în tratarea tumorilor maligne la animale și la om, cu ajutorul unui medicament obținut din sânge, printr-un procedeu ușor de realizat, mai puțin toxic și

mai bine tolerat de organismele bolnave.

Medicamentul conform invenției înlătură neajunsurile preparatelor cunoscute și se deosebește de acestea prin faptul că este alcătuit din 70 ml sânge precipitat, uman sau de vițel, 10 ml cyclophosfamidă, 5 ml vitamina C, 3 ml vitamina K, 4 ml metrotrexat, 8 ml thio-tepa. Procedeul de preparare a medicamentului implică 2 faze, și anume, faza în care se obține sângele precipitat și faza de realizare propriu-zisă, a acestuia.

Prin aplicarea invenției, se obțin următoarele avantaje:

- medicamentul este un produs biochimic, în stare liofilizată sau lichidă, creat în scopul de a fi mai puțin toxic, în limitele de dozaj, prevăzute de invenția de față, și deci mai bine tolerat de organismele bolnave;

- modul de administrare al medicamentului (inoculări intratumorale, peritumorale, intramusculare, intracavitare și pe cale orală) conferă acestuia mari avantaje practice, în clinica veterinară;

- efectul terapeutic al medicamentului este foarte bun, iar conservabilitatea lui este de 1 ... 2 ani, pentru preparatul liofilizat și 2 ... 4 luni, la cel lichid, dacă sunt păstrate la temperatură de 4 ... 6°C;

- folosirea preoperatorie a medicamentului ajută la restrângerea și mobilizarea tumorii, iar aplicarea lui intraoperatorie oprește hemoragia, evită infecțiile și rărește mult recidivele și metastazele, în comparație cu martorii;

- tratamentul este bine suportat chiar de animale în vârstă înaintată, doza terapeutică la acestea putând fi fracționată, iar inoculările repetate la 2 zile;

- majoritatea reactivilor folosiți se pot procura din țară, ceea ce constituie un mare avantaj;

- ameliorează și crește durata de supraviețuire a bolnavului.

Se prezintă, în continuare, două exemple de realizare a invenției:

**Exemplul 1.** Compoziția medicamentului, conform invenției, pentru obținerea a 100 ml produs liofilizat este următoarea:

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| - sânge precipitat, uman | 70 ml |
| - cyclophosfamidă        |       |
| (2 fl/ 200 mg)           | 10 ml |
| - vitamina C             | 5 ml  |

- vitamina K (Fitometadion) 3 ml  
 - metotrexat (Antifolan) 20 mg 4 ml  
 - thio-tepa (Giostan) 8 ml  
 Pentru obținerea produsului lichid (neliofilizat), se adaugă 0,5 ml vitamina A uleioasă de 300.000 u.i.

**Exemplul 2.** Compoziția medicamentului, conform invenției, pentru obținerea a 100 ml produs este următoarea:

- sânge precipitat, uman sau de vițel 70 ml  
 - cyclophosfamidă (2 fl a 0,200 mg) 10 ml  
 - vitamina C 8 ml  
 - vitamina K (Fitometadion) 4 ml  
 - metotrexat (Antifolan) 20 mg 4 ml  
 - melfalan (Levofalan) 4x10mg 4 ml  
 - vitamina A uleioasă a 300.000 u.i./0,5 ml 0,5 ml  
 (se folosește numai pentru produsul lichid neliofilizat)

Procedeul de preparare a medicamentului implică două faze, și anume: faza în care se obține sângele precipitat, care reprezintă componenta de bază a medicamentului și faza a 2-a de realizare propriu-zisă, a acestuia.

În cazul în care se folosește sânge de vițel, procedeul este următorul: într-un flacon de 250 ... 300 ml, tip, steril, se pun 6,25 g soluție saturată, sterilă, de bicarbonat de sodiu ( $\text{CO}_3\text{Na}$  chimic pur), apoi se recoltează sânge direct din vena jugulară a vițelului, după care acesta se adaugă în flacon (300 ml), sub agitare ușoară, până la umplerea flaconului.

Într-un balon de 3 l, se sterilizează apă distilată, se adaugă 4 ml acid sulfuric chimic, pur, și se încălzește la 35 ... 40°C. Sângele din flacon, încălzit la 20 ... 30°C, se varsă ușor în balonul de 3 l, agitându-se continuu.

În acest mod, sângele precipită, iar în partea de sus, se formează o spumă cărămie.

Balonul se menține 24 h, la temperatura obișnuită din boxă, după care supernatantul se reduce la jumătate, prin decantare, printr-o pâlnie cu tifon steril sau centrifugare, obținându-se astfel o pastă moale de proteină totală.

Conținutul rămas în balon se transvazează în alte două baloane sterile, de câte 750 ml, în care se adaugă câte 2 ml penicilină 200.000 și 2 ml streptomycină, în

fiecare balon.

Dintr-unul din baloane, se ia cantitatea de 70 ml sânge de vițel precipitat peste care se adaugă 10 ml cyclophosfamidă (2 fl/200 mg), 8 ml thio-tepa, 4 ml metotrexat, 5 ml vitamina C și 3 ml vitamina K.

După adăugarea tuturor componentelor, se procedează la liofilizarea amestecului obținându-se astfel produsul finit, un preparat în stare liofilizată, sub formă de pudră, de culoare brună, care se ambalează în flacoane de 10 ml și care are perioada de valabilitate de la 1 până la 2 ani.

În cazul în care se folosește plasmă sau ser de vițel sau uman, preparatul are culoarea alb-gălbuie.

Dacă se folosește sânge uman, procedeul este asemănător, cu deosebirea că soluția sterilă de bicarbonat de sodiu se amestecă bine, prin rotație, cu sângele din flacon, după care conținutul încălzit la 20 ... 30°C se toarnă în balonul cu apă acidulată.

După ce s-au luat cei 70 ml sânge precipitat, din primul balon de 750 ml, restul cantității rămasă, împreună cu conținutul celui de al 2-lea balon, se conservă la temperatura de 4 ... 6°C, într-un frigider, aceste cantități constituind rezerva de sânge precipitat, gata preparat, necesară realizării unei noi doze de medicament.

Această masă de sânge precipitat poate fi folosită, în urma unui control bacteriologic, micologic și chimic, timp îndelungat (2 ani).

Preparatul poate fi realizat și sub formă lichidă, caz în care, la componentele inițiale, se adaugă 0,5 ml vitamina A uleioasă a 300.000 u.i.

Valabilitatea preparatului lichid este de 4 luni.

Medicamentul are aplicabilitate intratumorală, peritumorală, intramusculară și intracavitară, se folosește și intraoperator ca hemostatic, bacteriostatic, cicatrizant și antitumoral (rărește sau evită recidivele).

Tratamentul se efectuează prin 3 inoculări, una la 6 zile, apoi până la maximum 10 zile, se intervine chirurgical.

Se recomandă o intervenție conservatoare la carnasiere, limitată la mamela afectată și ganglionii respectivi.

Tumorile mai mici vor fi inoculate, exclusiv, cu produsul medicamentos.

În evoluția ulterioară, acestea stagnează sau regresează rapid până la dispariție.

La reactivarea procesului tumoral (recidive și metastaze), se reia tratamentul antitumoral, asociat cu imunomodulatori nespecfici (C.parvum, Polidin), vitamina C, antibiotice etc.

La animalele în vârstă înaintată doza terapeutică poate fi fracționată, iar inoculările repetate la 2 zile.

### Revendicări

1. Medicament anticanceros, obținut din sânge, utilizat în terapia tumorilor maligne, la animale și la om, având în compoziție methotrexat și thio-tepa, caracterizat prin aceea că este constituit din 70 ml sânge precipitat, uman sau de vițel, 10 ml cyclophosfamidă, 5 ml vitamina C, 3 ml vitamina K, 4 ml metrotrexat și 8 ml thio-tepa.

2. Procedeu de preparare a unui medicament, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că, într-un flacon de 250 ... 300 ml steril, se pun 6,25 g soluție saturată sterilă, de bicarbonat de sodiu ( $\text{CO}_3\text{Na}$  chimic pur), peste care se adaugă 300 ml

sânge recoltat direct din vena jugulară a vițelului, supus agitării ușoare, până la umplerea flaconului, în timp ce, separat, într-un balon de 3 l se sterilizează apă distilată, se adaugă 4 ml acid sulfuric chimic pur, se încălzește amestecul la 35 ... 40°C, peste care se varsă apoi ușor, agitându-se continuu sângele din flacon, încălzit, astfel acesta precipită în partea de sus și formează o spumă cărămie, balonul menținându-se 24 h, la temperatura obișnuită din boxă, după care supernatantul se reduce la jumătate, prin decantare, obținându-se astfel o pastă moale de proteină totală (sânge precipitat), care se transvazează în alte două baloane sterile, de câte 750 ml, adăugându-se la fiecare balon câte 2 ml penicilină și 0,5 g streptomycină, urmând ca în faza următoare să se ia, dintr-unul din baloane, 70 ml sânge de vițel, precipitat, peste care se adaugă cyclophosfamidă, thio-tepa, metrotrexatul, vitamina C și vitamina K, se procedează apoi la liofilizarea amestecului, iar restul de sânge precipitat, rămas în baloane, se conservă la 4 ... 6°C, timp de 2 ani, urmând să fie folosit, gata preparat, pentru o nouă doză de medicament.

Președintele comisiei de examinare: **dr.ing.Paraschiv Adriana**

Examinator: **ing.Burcă Dana**