



MD 2053 C2 2002.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **2053** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) **Int. Cl.⁷**: A 61 K 31/56, 31/702,
31/7028;
A 61 P 31/00, 31/12, 37/04

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2001 0215 (22) Data depozit: 2001.07.10	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2002.12.31, BOPI nr. 12/2002
(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: SPÂNU Constantin, MD; STAMATI Adela, MD; SCOFERȚA Petru, MD; HOLBAN Tiberiu, MD; MAGDEI Mihai, MD; SPÂNU Igor, MD; BÎRCA Ludmila, MD (73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) Remediu cu acțiune interferonogenă

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină.
Esența invenției constă în utilizarea tomatozidei
-5 α furostan-3 β ,22,26-triol-3[O- β -galactopiranozil]
(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranozil (1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopira-

nozil]-26-O- β -D-glucopiranozid (pacovirină) în
calitate de remediu cu acțiune interferonogenă.
Revendicări: 1

MD 2053 C2 2002.12.31

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la substanțele biologice active interferonogene.

Sunt cunoscute unele substanțe chimico-sintetice toș-4 [1], polinucleotidele macromoleculare [2], amixina [3] etc., care posedă acțiune interferonogenă la administrarea lor *per os* animalelor de

Unele substanțe (polinucleotidele macromoleculare) pot fi utilizate *per os* ca remediu interferonogen numai fiind încorporate în liposome, astfel fiind protejate de enzimele tractului digestiv. Concomitent trebuie de menționat că acțiunea interferonogenă a preparatelor nominalizate a fost demonstrată numai pe animale de laborator, fără a fi examinată și evaluată în condiții clinice. Pe lângă circumstanțele enumerate, remediile chimice sintetice menționate sunt costisitoare, prepararea lor implică o gamă extinsă de etape tehnologice care necesită mult timp, pe lângă faptul că nu sunt cunoscute efectele adverse ale acestor preparate.

Esența invenției constă în utilizarea tomatozidei-5 α furostan-3 β ,22,26-triol-3[O- β -galactopiranozil] (1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranozil (1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D-glucopiranozid (pacovirină) în calitate de remediu cu acțiune interferonogenă.

Pacovirina se utilizează în calitate de remediu cu acțiune interferonogenă, activitate imunomodulatoare (MD 670, 1997.01.31) și antivirală (MD 1473, 2000.05.31).

Acțiunea interferonogenă a fost demonstrată atât în condiții de laborator, cât și la bolnavii cu hepatită virală acută B, tratați cu pacovirină. Preparatul este de proveniență vegetală, larg accesibil, cu un preț de cost redus și lipsit de efecte adverse – toxicitate, acțiune cumulativă, alergizantă.

Tomatozida reprezintă o substanță biologică activă extrasă din semințe de tomate, celuloza microcristalină și stearatul de magneziu sunt utilizate pentru a-i da preparatului forma de pastilă, iar amidonul de porumb reduce gradul de absorbție a preparatului în organism, prelungind astfel acțiunea terapeutică a medicamentului.

Rezultatul constă în extinderea arsenalului de remedii cu acțiune interferonogenă.

Acțiunea interferonogenă a pacovirinei a fost apreciată și evaluată pe șoareci albi cu masa de 16...18 g. Au fost utilizate 2 loturi de animale: lotul experimental și lotul martor (câte 25 animale). La animalele din lotul experimental zilnic timp de 15 zile se administrau *per os* câte 1,0 mg (0,1 ml) pacovirină, iar în lotul martor – câte 1,0 mg "Placebo".

Peste 1, 3, 5, 10 și 15 zile de la 5 animale de laborator (loturile experimental și martor) a fost colectat sânge pentru aprecierea și evaluarea interferonului în ser și inducția de α - și β -interferon *in vitro*.

Inducția α -interferonului s-a efectuat cu virusul bolii NEWCASTLE (1 UCP/ml), iar a β -interferonului – cu fitohemaglutinină (5 μ g/ml) – firma "Difco", SUA. Concentrația interferonului în ser, cât și a interferonului indus (α și β) a fost apreciată pe culturi de celule L-20. În calitate de test – virus a fost utilizat virusul stomatitei veziculare (VSV) – 100 UCP50/0,01 ml. Ca unitate de activitate a interferonului a fost considerată valoarea inversă a diluției maxime care inhibă distrucția monostratului celular inoculat cu VSV în proporția de 50%. În calitate de referință a fost utilizat interferonul uman leucocitar în titru 1×10^6 UI/fiolă.

Acțiunea interferonogenă a pacovirinei este demonstrată de datele expuse în tabelul 1.

Tabelul 1

Statusul interferonic la șoareci după administrarea *per os* a pacovirinei
(1 mg/șoarece)

	Tipul de interferon	Titrul interferonului UA/ml (zile)				
		1	3	5	10	15
Lotul experimental (nr.=25)	În ser	128	256	256	512	512
	α	64	128	128	256	256
	β	32	64	64	128	128
Lotul martor (nr.=25)	În ser	<8	<8	<8	<8	<8
	α	32	32	32	32	32
	β	16	16	16	16	16

Notă: UA – unitatea de activitate.

Rezultatele prezentate demonstrează că după primele 3 zile de la administrarea *per os* a pacovirinei titrul de interferon în ser crește esențial, iar capacitatea leucocitelor de a induce α -interferon se majorează de 2...4 ori. Datele prezentate în continuare denotă că pacovirina are o acțiune interferonogenă vădită, confirmată prin sporirea inducției de α - și β -interferon de 8 ori de

MD 2053 C2 2002.12.31

4

5 aceeași indici la șoarecii din lotul martor la finisarea administrării preparatului. Rezultatele obținute pe animale de laborator au servit ca bază pentru a aprecia și a evalua capacitatea interferonogenă a pacovirinei la bolnavii cu hepatită virală acută B. Este bine cunoscut că în urma îmbolnăvirii de hepatită virală acută B au loc dereglări esențiale în sistemul interferonogenic (o creștere neînsemnată a concentrației de interferon în ser și o reducere esențială a capacității leucocitelor de a induce α - și β -interferon).

10 Acțiunea interferonogenă a pacovirinei a fost apreciată și evaluată la 20 bolnavi cu hepatită virală acută B în vârstă de 28...35 ani. Bolnavilor din lotul experimental la internare le-a fost indicat următorul tratament: regim nr. 2, dieta nr. 5, polivitamine, băuturi abundente, Sol. NaCl 0,9% – 500,0 ml și pacovirină (300,0 mg) cu un conținut de tomatozidă de 50,0 mg, câte o pastilă 2 ori/zi, timp de 15 zile.

Lotul martor a constituit 22 bolnavi cu hepatită virală acută B tratați după aceeași schemă ca și bolnavii din lotul experimental, însă remediul medicamentos pacovirină a fost substituit cu "Placebo".

15 Statusul interferonic a fost apreciat și evaluat la internare și după terminarea tratamentului la bolnavii din ambele loturi.

Aprecierea și evaluarea statusului interferonic la bolnavi s-a efectuat conform procedeelelor descrise mai sus.

20 Datele referitor la aprecierea capacității pacovirinei de a induce interferon la bolnavii cu hepatită virală acută B sunt expuse în tabelul 2.

Tabelul 2

Statusul interferonic la bolnavii cu hepatită virală acută B după administrarea *per os* a pacovirinei

	Tipul de interferon	Concentrația de interferon în UA/ml	
		La spitalizare	După tratament
Lotul experimental (nr.=20)	În ser	8	32
	α	64	512
	β	16	64
Lotul martor (nr.=22)	În ser	16	8
	α	64	64
	β	8	16

25 Utilizarea pacovirinei în tratamentul bolnavilor cu hepatită virală B acută a dus la o creștere a concentrației de interferon în ser și la majorarea capacității leucocitelor de a induce α - și β -interferon în comparație cu aceeași indici la bolnavii din lotul martor. Datele expuse denotă că pacovirina pe lângă acțiunea antivirală și imunomodulatoare posedă o activitate interferonogenă.

30 Aceste rezultate ne permit a recomanda pacovirina în calitate de remediu interferonogenic în tratarea bolnavilor cu hepatită virală acută B.

Pacovirina poate fi utilizată în formă de pastile de 0,3 g cu următoarea componență:

1. Tomatozidă-5 α furostan-3 β ,22,26-triol-3[O- β -galactopiranozil] (1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranozil (1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D-glucopiranozid - 0,05 g.
2. Celuloză microcristalină – 0,147 g.
- 35 3. Amidon de porumb – 0,100 g.
4. Stearat de magneziu – 0,003 g.

40 Invenția extinde spectrul de remedii cu acțiune interferonogenă. Administrarea pacovirinei *per os* la animalele de laborator și la bolnavii cu hepatită virală acută B duce la o creștere esențială a interferonului în ser, iar capacitatea leucocitelor de a induce α - și β -interferon se majorează de 2...8 ori. Preparatul autohton de origine vegetală manifestă activitate interferonogenă, imunomodulatoare și antivirală, nu posedă acțiuni adverse, poate fi obținut în cantități suficiente și este accesibil pentru toată populația cu un preț de cost semnificativ redus.

MD 2053 C2 2002.12.31

5

(57) Revendicare:

- 5 Utilizarea tomatozidei-5 α furostan-3 β ,22,26-triol-3[O- β -galactopiranozil] (1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranozil (1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D-glucopiranozid în calitate de remediu cu acțiune interferonogenă.

(56) Referințe bibliografice:

1. Ершов Ф. И. и др. Новый индуктор интерферона, активный при пероральном введении. Вопросы вирусологии, 1986, № 3, т. 31, с. 335-338
2. Григорян С.С. и др. Индукция интерферона при пероральном введении высокомолекулярных полинуклеотидов. Вопросы вирусологии, 1986, № 3, т.31, с. 338-342
3. Григорян С.С. и др. Противовирусная активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус при гепатите мышей. Вопросы вирусологии, 1990, № 2, т. 35, с. 138-140

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2001 0215	
(22) Data depozit: 2001.07.10	
(51)⁷ : A 61 K 31/56, 31/702, 31/7028; A 61 P 31/00, 31/12, 37/04 (54) Titlul : Remediu cu acțiune interferonogenă (71) Solicitantul : CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : a) limba română: remediu, inductor, interferon b) limba engleză: medication, inductor, interferon	
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)	
Int. Cl. ⁷ A 61 K 31/56, 31/702, 31/7028; A 61 P 31/00, 31/12	
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)	
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)	
http://www.fips.ru/russite/ http://ipdl.wipo.int/ http://ep.espacenet.com/ http://www.nal.usda.gov/bic/Biotech_Patents/ Baza de date naționale: 1994-2002 Revista Euroasiatică: 1996-2002 Colecția de certificate de autor la BRIT http://www.aport.ru	

IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 97 0276 A	1
A	MD a 2001 0217	1
A	MD 670 G2	1
A	MD 1051 C2	1
A	MD 1473 G2	1
A	MD 1875 G2	1
A	EP 0593868 B1	1
A	EP 0767178 B1	1
A	RU 2146526 C1	1
A	RU 2141777 C1	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
E - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau 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 divulgare		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării: 2002.10.01		
Examinatorul: Timonin Alexandr		