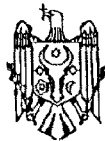




MD 772 Y 2014.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **772** (13) **Y**
(51) Int.Cl: **A61B 10/00** (2006.01)
A61K 36/87 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: s 2013 0156 (22) Data depozit: 2013.09.18	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.05.31, BOPI nr. 5/2014
(71) Solicitant: ȚURCAN Vitalie, MD (72) Inventatori: TIGHINEANU Ion, MD; MEREUȚĂ Ion, MD; ȚURCAN Vitalie, MD (73) Titular: ȚURCAN Vitalie, MD	

(54) **Metodă de tratament al stărilor precanceroase și al cancerului neinvaziv al vezicii urinare**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oncologie și poate fi utilizată pentru tratamentul stărilor precanceroase și al cancerului neinvaziv al vezicii urinare.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că după golirea completă a vezicii urinare se instilează 150 ml de un amestec ozonat, pe bază de ulei din semințe de struguri, ce conține nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de 10^{-9} ... 10^{-10} g/L, și 0,15 ml de sol. *Paclitaxel*, cu concentrația ozonului

2
de 6000...8000 $\mu\text{g/L}$, care se administrează de 2 ori pe săptămână, concomitent, *per os*, se administrează 200 ml de o emulsie ozonată, pe bază de sol. fiziologică, ce conține 20 ml de sol. vitamina E de 30% și nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de 10^{-9} ... 10^{-10} g/L, cu concentrația ozonului de 6000...10000 $\mu\text{g/L}$, care se administrează de 3 ori pe zi, cu 20 min înainte de masă, seria de tratament constituie 3 luni.

Revendicări: 1

MD 772 Y 2014.05.31

(54) Method for treating precancerous conditions and noninvasive urinary bladder cancer

(57) Abstract:

¹
The invention relates to medicine, particularly to oncology and can be used for treating precancerous conditions and noninvasive urinary bladder cancer.

According to the invention, the claimed method consists in that after the complete emptying of the urinary bladder is instilled 150 ml of an ozonated mixture, based on grapeseed oil, containing nanodiamonds of 4...10 nm, in a concentration of 10^{-9} ... 10^{-10} g/L, and 0.15 ml of *Paclitaxel* sol., with ozone concentration of 6000...8000 µg/L, which is administered two

²
times a week, concomitantly, *per os*, is administered 200 ml of an ozonated emulsion, based on saline, containing 20 ml of 30% sol. of vitamin E and nanodiamonds of 4...10 nm, in a concentration of 10^{-9} ... 10^{-10} g/L, with ozone concentration of 6000...10000 µg/L, which is used 3 times a day, 20 minutes before a meal, the course of treatment is 3 months.

Claims: 1

(54) Метод лечения предраковых состояний и неинвазивного рака мочевого пузыря

(57) Реферат:

¹
Изобретение относится к медицине, в частности к онкологии и может быть использовано для лечения предраковых состояний и неинвазивного рака мочевого пузыря.

Согласно изобретению, заявленный метод состоит в том, что после полного опорожнения мочевого пузыря инстилируют 150 мл озонированной смеси, на основе масла виноградных косточек, содержащей наноалмазы 4...10 нм, в концентрации 10^{-9} ... 10^{-10} г/л и 0,15 мл р-ра

²
Paclitaxel, с концентрацией озона 6000...8000 мкг/л, которую применяют 2 раза в неделю, одновременно *per os* назначают 200 мл озонированной эмульсии, на основе физиологического р-ра, содержащей 20 мл 30%-ного р-ра витамина Е и наноалмазы 4...10 нм, в концентрации 10^{-9} ... 10^{-10} г/л, с концентрацией озона 6000...10000 мкг/л, которую применяют 3 раза в день, за 20 мин до еды, курс лечения составляет 3 месяца.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la oncologie și poate fi utilizată pentru tratamentul stărilor precanceroase și al cancerului neinvaziv al vezicii urinare.

5 Profilaxia tumorilor maligne prezintă un proces laborios și foarte complicat. Există trei tipuri de profilaxii:

- profilaxia primară care preconizează înlăturarea factorilor (fizici, chimici, biologici etc.) ce ar putea favoriza apariția unui cancer;
- 10 - profilaxia secundară presupune un tratament etiopatogenetic, pe fundalul stărilor precanceroase ar putea apărea un cancer (polipi solitari, maladii cronice inflamatorii, dereglări hormonale);
- profilaxia terțiară include supravegherea bolnavilor după tratamentul radical.

Prevenirea maladiilor oncologice este mai simplă și mai ușoară decât tratamentul lor. A preveni apariția unei tumori maligne prezintă un proces mult mai complicat și cere efort suplimentar în comparație cu maladiile somatice (Ghidirim Nicolae, Artă medicală Nr. 1, 2007, p. 22).

Leucoplachia, polipii și papiloamele vezicii urinare reprezintă stările precanceroase tipice cu un risc sporit de malignizare. Printre altele, înlăturarea chirurgicală a leucoplachiei, polipilor sau a papiloamelor nu reprezintă o metodă definitivă de tratament, deoarece formațiunile noi apar după tratamentul chirurgical al vezicii urinare în locurile din mucoasă, care vizual sunt intacte.

20 Urina se acumulează la nivelul vezicii urinare până în momentul eliminării acesteia din organism și prezintă un reziduu lichid rezultat în urma filtrării sângelui la nivelul rinichilor.

25 De la acest nivel urina ajunge în vezica urinară prin două tuburi numite uretere. În momentul urinării vezica urinară se golește, urina fiind eliminată din corp printr-un tub numit uretră.

Există trei tipuri de cancere de vezică urinară care se dezvoltă din celulele peretelui vezical. Aceste cancere sunt denumite în funcție de tipul celulelor din care se dezvoltă celulele maligne (canceroase):

- tumori ale celulelor de tranziție: se dezvoltă din celule ale stratului intern al vezicii urinare; aceste celule au capacitatea de a-și modifica forma în funcție de dimensiunea vezicii, indiferent dacă aceasta este plină sau goală, păstrându-și integritatea (cele mai multe tipuri de cancere ale vezicii urinare se dezvoltă din celulele de tranziție);
- 35 - tumori ale celulelor scuamoase: (acestea se dezvoltă din celulele scuamoase care sunt subțiri, plate, luând naștere în peretele vezicii urinare după infecții sau iritații frecvente);
- adenocarcinoame: acestea se dezvoltă din celulele glandulare (secretorii);
- 40 celulele glandulare se află în peretele vezicii urinare fiind responsabile de secreția unor fluide, ca de exemplu mucus.

Este cunoscută o metodă de tratament al cancerului incipient al vezicii urinare, care constă în aceea că se efectuează combinat polichimioterapia după următoarea schemă: 1 zi – 5-fluoruracil, a 2-a zi – ciclofosfan și vinblastin până în ziua a 14-a, din ziua a 14-a – metatrexat, a 15-a zi – doxorubicină, a 16-a zi – cisplatin, și chimioterapia intraveziculară cu doxorubicină 40 mg timp de 2 ani, primele 2 proceduri odată la 7 zile, apoi procedura în aceeași doză se efectuează odată la 30 zile timp de 11 luni, după care în al doilea an se fac lavajuri veziculare cu 20 mg de doxorubicină odată în lună [1].

50 Dezavantajul metodei expuse mai sus constă în aceea că este de lungă durată, în cadrul căreia se utilizează remedii medicamentoase toxice, care provoacă reacții de intoxicare, metoda este anevoioasă în executare, deseori apar recidive.

Mai este cunoscută o metodă de tratament al cancerului neinvaziv, care constă în aceea că în vezica urinară se introduce un cateter, prin care se administrează fotoditazină în cantitate de 5 mg la 20 ml de soluție fiziologică, apoi se efectuează cistoscopia fluorescentă a porțiunilor afectate. Tumoarea se iradiază cu o putere de 100 mW, 60...80 J/cm² și lungimea de undă de 402 nm, după care se rezeacă porțiunile de mucoasă afectată [2].

Dezavantajul metodei cunoscute constă în aceea că este invazivă, deseori apar recidive.

Este cunoscută o metodă complexă de tratare a cancerului neinvaziv al vezicii urinare, care constă în aceea că se efectuează rezecția transuretrală și se introduce prin cateterul FOLI o compoziție care conține: furacilină în doză de 10 mil. UI și interferonul $\alpha 2 \dots 2\beta$, timp de 3...5 zile după intervenția chirurgicală [3].

Dezavantajul metodei expuse constă în aceea că deseori apar recidive și nu poate fi utilizată la pacienții ce suferă de patologii hematologice.

Este cunoscută de asemenea o metodă de tratament al cancerului incipient neinvaziv al vezicii urinare, care constă în aceea că se efectuează chimio- și/sau radioterapia, suplimentar se administrează celule mezenchimale stem autologice în cantitate de 1 mil. de celule la 1 kg greutate timp de 20 zile, iar în cazul radioterapiei timp de 15...20 zile după radioterapie [4].

Dezavantajul metodei cunoscute constă în aceea că este de lungă durată, în cadrul căreia se utilizează remedii medicamentoase toxice, care provoacă reacții de intoxicare, la fel este posibilă apariția recidivelor.

În calitate de cea mai apropiată soluție servește metoda de tratament conservativ al leucoplachiei vezicii urinare, care reprezintă o stare precanceroasă și deseori se malignizează dacă nu se intervine cu un tratament adecvat. Metoda dată constă în aceea că se cateterizează vezica urinară și prin ea se introduce o compoziție care conține heparină 25 000 U, soluție de lidocaină de 2% - 2 ml și 13 ml de soluție fiziologică de 0,9%. Procedura menționată se repetă de 2...3 ori pe săptămână, timp de 3 luni [5].

Dezavantajul metodei expuse constă în aceea că deseori apar recidive și nu poate fi utilizată la pacienții ce suferă de patologii hematologice și la cardiaci.

În ultimul deceniu au fost efectuate mai multe cercetări în domeniul structurilor de carbon ale nanodiamantelor de 1...10 nm. Pentru prima dată nanodiamantele au fost sintetizate în 1963 și au fost aplicate în tehnologii și industrie. Diamantele naturale sunt cunoscute ca pietre scumpe. Ele fiind dure, rezistente, posedă o capacitate înaltă de conductibilitate termică și sunt durabile. După al II-lea război mondial a fost posibil tehnologic de sintetizat diamantele, în așa fel a apărut industria de fabricare a diamantelor sintetice. Semnificativ este faptul că în procesul activității nanodiamantelor are loc degajarea de căldură.

O particularitate semnificativă a nanodiamantelor este că ele pătrund în membrana celulară și pot precipita la suprafața sferică mai multe celule de substanțe biologice active, medicamente, polimere etc. Aceste caracteristici au stat la baza aplicării nanodiamantelor în scopul dezintoxicării și în calitate de conductor. În așa fel în anul 2000 nanodiamantele au fost utilizate la pacienții oncologici care au fost supuși la radio- și chimioterapie.

Problema pe care o soluționează invenția constă în elaborarea unei metode de tratament conservativ, care să poată fi aplicată și la pacienții care suferă de patologii hepatice, cardiace și coagulopatii, să fie mai eficientă, simplă în efectuare, puțin costisitoare, care să permită tratarea atât a stărilor precanceroase ale vezicii urinare cât și a cancerului incipient neinvaziv fără a recurge la chimio- sau radioterapie, sau la intervenții chirurgicale și să nu provoace recidive.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că după golirea completă a vezicii urinare se instilează 150 ml de un amestec ozonat, pe bază de ulei din semințe de struguri, ce conține nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de $10^{-9} \dots 10^{-10}$ g/L, și 0,15 ml de sol. *Paclitaxel*, cu concentrația ozonului de 6000...8000 $\mu\text{g/L}$, care se administrează de 2 ori pe săptămână, concomitent, *per os*, se administrează 200 ml de o emulsie ozonată, pe bază de sol. fiziologică, ce conține 20 ml de sol. vitamina E de 30% și nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de $10^{-9} \dots 10^{-10}$ g/L, cu concentrația ozonului de 6000...10000 $\mu\text{g/L}$, care se administrează de 3 ori pe zi, cu 20 min înainte de masă, seria de tratament constituie 3 luni.

Soluția ozonată pentru instilările vezicii urinare se obține în felul următor: într-un vas de 15 L se toarnă 10 L de ulei din semințe de struguri, apoi se adaugă praf de nanodiamante $10^{-9} \dots 10^{-10}$ g/L de ulei și 10,0 ml de soluție de *Paclitaxel*, după care soluția se malaxează până la omogenizare, apoi se ozonează până la conținutul de 6000...8000 $\mu\text{g/L}$. Nanodiamantele de 4...10 nm se obțin conform brevetului RU

2465376 C1 2012.10.27 și sunt accesibile pentru procurare în Federația Rusă, sol. *Paclitaxel* este disponibilă spre procurare în farmaciile Republicii Moldova, la fel și uleiul din semințe de struguri este accesibil spre procurare în rețeaua de farmacii.

5 Soluția ozonată pentru administrare *per os*, se prepară în felul următor: într-un vas de 15 L se toarnă 9,0 L de soluție fiziologică de 0,9%, se adaugă soluție de vitamina E de 30% în cantitate de 1,0 L, apoi praf de nanodiamante 10^{-9} - 10^{-10} g/L de soluție, după care soluția se malaxează până la omogenizare, se ozonează până la conținutul de 6000...10000 μ g/L. Soluția de vitamina E de 30% și soluția fiziologică sunt accesibile spre procurare în farmaciile Republicii Moldova.

10 Rezultatul invenției constă în aceea că metoda elaborată de tratament conservativ poate fi aplicată și la pacienții cu patologii hepatice, cardiace și coagulopatii, este mai eficientă, simplă în efectuare, puțin costisitoare și permite tratarea atât a stărilor precanceroase ale vezicii urinare cât și a cancerului incipient neinvaziv fără a recurge la chimio- sau radioterapie, sau la intervenții chirurgicale, nu provoacă recidive.

15 Avantajele constau în aceea că pe lângă tratament se produce și o detoxicare semnificativă a organismului, metoda de tratament este inofensivă, poate fi indicată adulților, copiilor și bolnavilor oncologici care concomitent suferă de ciroză și hepatite virale, medicamentoase, tuberculoză.

20 Metoda revendicată se efectuează în felul următor: se pregătesc soluțiile pentru instilarea vezicii urinare și soluția pentru administrare *per os* conform metodei menționate mai sus, apoi pacientului i se catererizează vezica urinară și se instilează soluția ozonată ce conține nanodiamante de 4...10 nm, sol. *Paclitaxel* și ulei din semințe de struguri, în doză de 150 ml, de 2 ori pe săptămână, totodată se administrează *per os* soluția ozonată, care conține nanodiamante, soluție de vitamina E de 30% și
25 soluție fiziologică de 0,9%, câte 200 ml zilnic, de 3 ori pe zi, cu 20 min înainte de masă. Cura de tratament se efectuează pe parcursul a 3 luni. După tratament s-a efectuat cistoscopia și stări precanceroase nu s-au depistat. Pacienții au fost monitorizați pe parcursul a 2 ani, recidive nu s-au depistat. Conform metodei revendicate au fost tratați 58 de pacienți, reacții adverse și recidive nu s-au depistat.

30 Exemplu concret de realizare

Pacientul A, 52 ani, s-a adresat la medic acuzând dureri în regiunea pubiană cu iradiere în uretră care se intensifică după micțiune, micțiune mai mult de 12 ori pe zi, în analiza generală a urinei s-au depistat 100 de leucocite în câmpul vizual, la cistoscopie s-au depistat 2 focare de tipul „topirii zapezii”, în centrul focarelor
35 mucoasa este îngroșată, rugoasă, la periferie are o centură hiperimiată. S-a efectuat biopsia, unde s-a depistat o leucoplachie a vezicii urinare (metaplazie scuamoasă cu keratinizare). Pacientului i s-a administrat tratamentul conform metodei revendicate utilizându-se nanodiamante de 4 nm. Peste 3 luni pacientul a fost investigat, durerile au dispărut complet, în urină s-au depistat 5...6 leucocite în câmpul vizual, la
40 cistoscopie semne de leucoplachie nu s-au depistat.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. RU 2457846 C2 2012.01.10
2. RU2448745 C2 2011.12.10
3. RU 2257912 C1 2005.08.10
4. RU 2257219 C1 2005.07.27
5. RU 2390341 C1 2010.05.27

(57) Revendicări:

Metodă de tratament al stărilor precanceroase și al cancerului neinvaziv al vezicii urinare, care constă în aceea că după golirea completă a vezicii urinare se instilează 150 ml de un amestec ozonat, pe bază de ulei din semințe de struguri, ce conține nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de $10^{-9}...10^{-10}$ g/L, și 0,15 ml de sol. *Paclitaxel*, cu concentrația ozonului de 6000...8000 $\mu\text{g/L}$, care se administrează de 2 ori pe săptămână, concomitent, *per os*, se administrează 200 ml de o emulsie ozonată, pe bază de sol. fiziologică, ce conține 20 ml de sol. vitamina E de 30% și nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de $10^{-9}...10^{-10}$ g/L, cu concentrația ozonului de 6000...10000 $\mu\text{g/L}$, care se administrează de 3 ori pe zi, cu 20 min înainte de masă, seria de tratament constituie 3 luni.

Director adjunct Departament:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2013 0156 (22) Data depozit: 2013.09.18 (67)* Nr. și data transformării cererii: , (71) Solicitant: ȚURCAN Vitalie, MD (54) Titlul: Metodă de tratament al stărilor precanceroase și al cancerului neinvaziv al vezicii urinare (32) Data de prioritate recunoscută: Raport de documentare internațională: ☐ da		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>A61B 10/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/355</i> (2006.01) <i>A61K 36/87</i> (2006.01) <i>A61K 31/337</i> (2006.01) <i>B82Y 5/00</i> (2011.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): „Stări precanceroase”, „ulei din struguri”, „vitamina E”, „cancer neinvaziv” Int.Cl: <i>A61B 10/00, A61K 31/355, A61K 36/87, A61K 31/337, B82Y 5/00,</i> EA, CIS (Eapatis): „Предраковые состояния”, „масло косточек винограда”, „витамин E”, „неинвазивный рак” Int.Cl: <i>A61B 10/00, A61K 31/355, A61K 36/87, A61K 31/337, B82Y 5/00,</i> SU (nonpublic): „Предраковые состояния”, „масло косточек винограда”, „витамин E”, „неинвазивный рак” Int.Cl: <i>A61B 10/00, A61K 31/355, A61K 36/87, A61K 31/337, B82Y 5/00,</i>		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorია*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 3972 G2 2010.08.31	1
A, D	RU 2457846 C2 2012.01.10	1
A, D	RU2448745 C2 2011.12.10	1
A, D	RU 2257912 C1 2005.08.10	1
A, D	RU 2257219 C1 2005.07.27	1
A, D, C	RU 2390341 C1 2010.05.27	1
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
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 evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția	E – document anterior dar publicat la data depozit	

revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	2014.03.17
Examinator	IUSTIN Viorel