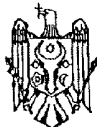




MD 2764 G2 2005.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2764** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 35/64

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2004 0185 (22) Data depozit: 2004.07.28	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.05.31, BOPI nr. 5/2005
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GHICAVĂI Victor, MD; CIUHRII Mircea, RO; BACINSCHI Nicolae, MD; CIUHRII Veaceslav, MD; GHICAVĂI Vitalie, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD	

(54) Preparat hepatoprotector entomologic

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la hepatologie.

5
Esența invenției constă în aceea că preparatul hepatoprotector entomologic, obținut din ouă de insecte ordinul *Lepidoptera*, genul *Lymantria* prin mărunțirea lor până la formarea unei mase omogene, filtrarea acesteia și eliminarea apei prin liofilizare, conține următoarele ingrediente:

2
proteine – 412,0...628,0 mg/g, lipide – 320,0 mg/g, colesterol – 1,2 mg/g, trigliceride – 102,5 mg/g, amilază – 59,1 UI/g, lipază – 30,0 mUI/g, antioxidanți – 9,0 mg/g, aminoacizi esențiali și semiesențiali – 373,5 mg/g.
Revendicări: 1

10

MD 2764 G2 2005.05.31

MD 2764 G2 2005.05.31

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la un preparat ce conține ingrediente organice, care posedă activitate hepatoprotectoare și poate fi utilizat în medicină pentru tratamentul și profilaxia afecțiunilor hepatice.

Printre preparatele folosite în tratamentul și profilaxia afecțiunilor hepatice de diferită origine putem menționa: silimarina (de origine vegetală), trofoparul (de origine animală), ademetionina (de origine organică), esențialele (de origine vegetală).

Silimarina instant – reprezintă un extras semisintetic din plante (*Silybum marianum*) cu o combinație a izomerilor silibininei, silicristinei și silidiaminei. Este un bioflavonoid ce manifestă o acțiune membranostabilizatoare și hepatoprotectoare (menținerea structurii celulare a ficatului, restabilirea și refacerea hepatocitelor lezate), lipotropă (previne degenerarea lipidică a ficatului) și de stimulare a metabolismului hepatic (sinteza proteică, nivelul glicoproteinelor și glicogenului). Acesta contribuie la normalizarea indicilor digestivi și ai ficatului, sporește pofta de mâncare și restabilește masa corporală. Se administrează în hepatite acute și cronice, steatoza hepatică, ciroza hepatică, distrofiile hepatice toxico-metabolice, afecțiunile hepatice provocate de medicamente, irradiație, toxine, alcool etc. Preparatul este contraindicat în hipersensibilitate la silimarină. Poate provoca reacții adverse cu exacerbarea tulburărilor vestibulare preexistente, dereglări dispeptice, alopecie la persoanele predispuse [1].

Dezavantajele silimarinei constau în absența acțiunii imunomodulatoare, antioxidante, antivirale și de substituție a componentelor biologice active. În dependență de doza preparatului sunt necesare cantități variate de forme medicamentoase. În unele cazuri reacțiile adverse pot limita utilizarea preparatului la unele categorii de pacienți.

Ademetionina (heptal). Componentul activ este S-adenozil-L-metionina ce reprezintă un substrat fiziologic al multor reacții biologice, țesuturi și medii ale organismului. Preparatul se consideră ca donator de grupe metil, participând la reacțiile de transmetilare. Se consideră că în leziunile ficatului se creează un deficit de ademetionină. Ca sursă exogenă de ademetionină contribuie la prevenirea acumulării metaboliților toxici în hepatocite și la menținerea viscozității normale a membranelor celulare, precum și a activității enzimelor membranodependente. Ademetionina se implică în sinteza catecolaminelor, creșterea concentrației serotoninei în creier. Preparatul este un predecesor al compușilor tiolici și este indicat în stările preciroitice sau ciroitice cu colestază intrahepatică. Este contraindicat în sensibilitate la preparat, graviditate (primele 6 luni). Poate provoca reacții adverse, și anume reacții alergice, discomfort în epigastriu [2].

Dezavantajele ademetioninei constituie absența acțiunii imunomodulatoare antioxidante, antivirale, de stimulare a metabolismului și de substituție a mai multor componente biologice active. Tratamentul necesită efectuarea unei cure intensive prin administrarea intramusculară sau intravenoasă cu administrarea ulterioară enterală a comprimatelor enterosolubile (între mese fără a fi strivite). Se indică preponderent în prima jumătate a zilei (în nici un caz înainte de somn) din cauza efectului tonifiant asupra sistemului nervos central.

Trofoparul reprezintă un extras din splină de bovine, ce conține un factor hepatoprotector al membranelor celulare. Preparatul restabilește activitatea funcțională a hepatocitelor prin normalizarea proceselor enzimactice, diminuează procesul inflamator mezinchemal, restabilește și normalizează sinteza proteinelor (albuminei), metabolismul lipidic și energetic. Se administrează în hepatite cronice și acute de diferită geneză, ciroza hepatică, afecțiunile hepatice, precum și în diverse maladii sau stări patologice (diabet zaharat, ulcer gastric și duodenal, malnutriție) [3].

Dezavantajele trofoparului constituie absența acțiunii imunomodulatoare, antioxidante, antivirale, de dezintoxicare și de substituție a unor componente biologice active. Preparatul se utilizează numai parenteral sub formă de pulbere liofilizată, ceea ce prezintă o incomoditate pentru pacient la tratamentul de durată (30 zile).

Esențialele reprezintă un extras din boabe de soia. Principiul activ îl constituie fosfolipidele esențiale, necesare pentru construcția și funcționarea normală a membranelor celulare și organelor hepatocitelor. Acestea contribuie la acțiunea membranostabilizatoare, hepatoprotectoare (menținerea structurii celulare a ficatului, restabilirea și refacerea hepatocitelor lezate), antiproliferativă (inhibă formarea țesutului conjunctiv) și de stimulare a metabolismului hepatic și funcției de dezintoxicare a ficatului (menținerea și activarea sistemelor enzimactice fosfolipid-dependente), iar vitaminele ca parte componentă a coenzimelor ce participă la aceste procese. Esențialele sunt administrate în lipodistrofia hepatică de diferită geneză, hepatice acute și cronice, ciroza hepatică, coma hepatică, afecțiunile hepatice medicamentoase și toxice, complicațiile hepatice provocate de diverse boli. Preparatul este contraindicat în caz de hipersensibilitate la preparat. Poate provoca senzații neplăcute în regiunea epigastrică [4].

MD 2764 G2 2005.05.31

4

Dezavantajele esențialelor constituie absența acțiunii imunomodulatoare, antioxidante, antivirale și de substituție a unor componente biologice active. Tratamentul e necesar de inițiat cu formele parenterale și continuat cu cele enterale cu folosirea unor doze mari de preparat.

Dezavantajele soluțiilor apropiate constau în absența proprietăților imunomodulatoare, antioxidantă, antivirală și de substituție a unor produse biologice active, care de rând cu cele hepatoprotectoare, membranostabilizatoare, lipotropă, de dezintoxicare, de stimulare a proceselor metabolice sunt foarte importante și necesare în tratamentul patologiilor indicate. Tratamentul necesită o durată similară sau mai mare cu asocierea administrării la unele preparate a formelor injectabile și enterale în doze destul de mari.

Problema pe care o rezolvă invenția propusă constă în elaborarea unui preparat hepatoprotector de origine organică cu acțiune complexă și proprietăți noi, așa ca imunomodulatoare, antioxidantă și antivirală.

Esența invenției constă în aceea că preparatul hepatoprotector entomologic, obținut din ouă de insecte ordinul *Lepidoptera*, genul *Lymantria* prin mărunțirea lor până la formarea unei mase omogene, filtrarea acesteia și eliminarea apei prin liofilizare, conține următoarele ingrediente: proteine – 412,0 ... 628,0 mg/g, lipide – 320,0 mg/g, colesterol – 1,2 mg/g, trigliceride – 102,5 mg/g, amilază – 59,1 UI/g, lipază – 30,0 mUI/g, antioxidanți – 9,0 mg/g, aminoacizi esențiali și semiesențiali – 373,5 mg/g.

Rezultatul invenției constă în obținerea unui preparat hepatoprotector cu acțiune imunomodulatoare, antioxidantă și antivirală eficace în diferite afecțiuni hepatice.

Preparatul propus este o lipoproteină din ouă de insecte ordinul *Lepidoptera*, genul *Lymantria* cu un conținut bogat în substanțe biologice active (proteine, lipide, antioxidanți hidrosolubili, aminoacizi esențiali și semiesențiali etc.) care de rând cu acțiunea hepatoprotectoare, membranostabilizatoare, lipotropă, antiproliferativă și de stimulare a metabolismului, posedă și proprietăți noi ca antioxidantă, antivirală, imunomodulatoare și de substituție a unor substanțe biologice active.

Preparatul reprezintă o pulbere sau granule de culoare brună închisă, cu miros caracteristic, fără gust, parțial solubil în apă, acetonă, acid formic, umiditatea 6...8%.

Preparatul a fost obținut din ouă de insecte conform unei tehnologii speciale ce include: creșterea insectelor în laboratoarele entomologice pe medii artificiale și naturale; mărunțirea ouălor; obținerea unei mase omogene; eliminarea apei prin liofilizare.

Conținutul cantitativ de substanțe biologice active s-a determinat prin metode chimico-analitice. Preparatul conține o gamă largă de substanțe biologice active (proteine – 412,0 ... 628,0 mg/g (52 mg/g); lipide – 320 mg/g; colesterol – 1,200 mg/g; trigliceride – 102,5 mg/g; amilază – 59,1 UI/g; lipază – 30 mUI/g; antioxidanți – 9,048 mg/g; aminoacizi esențiali și semiesențiali (acid glutamic, asparagic, lizină, leucină, treonină, alanină, prolină, cisteină, 3-metilhistidină, arginină) – 373,5 mg/g.

Pentru cercetările clinice preparatul este propus sub formă de capsule.

Cercetările s-au efectuat *in vivo* pe animale cu modele experimentale de afecțiuni hepatice. Rezultatele experimentelor demonstrează că preparatul provoacă o reducere mai esențială a nivelului transaminazelor, menține la un nivel adecvat concentrația glucozei, colesterolului, ureei, proteinelor totale, creatininei.

Exemplul 1

Acțiunea hepatoprotectoare a fost studiată în cazul hepatitei toxice provocate prin administrarea unimomentană a paracetamolului în doză unică de 500 mg/kg. La animalele cu hepatită provocată s-a depistat atât după 7 zile, cât și după 14 zile o creștere a nivelului aspartataminotransferazei (AsAT) de la 164,2±10,9 până la 325,0±34,9 ($P<0,05$) și, respectiv, 251,5±28,6 ($P<0,05$) și al alaninaaminotransferazei (A1AT) de la 56,7±2,8 până la 150,7±19,4 ($P<0,05$) și, respectiv, 114,5±7,9 ($P<0,05$). Preparatul administrat în doză de 500 mg/kg a determinat o diminuare a transaminazelor după 7 zile (AsAT până la 296,6±21,1) ($P>0,05$) și A1AT până la 105,8±14,1 ($P<0,05$) și după 14 zile (AsAT până la 207,5±9,3 ($P<0,05$) și A1AT până la 90,7±6,1 ($P<0,05$)) față de animalele din lotul de control. Rezultatele obținute ne-au permis să presupunem că preparatul nu înlătură perturbațiile provocate de hepatotoxic (paracetamol), dar contribuie la o ameliorare mai rapidă a dereglărilor survenite în hepatita toxică.

Exemplul 2

Efectul hepatoprotector a fost studiat în cazul hepatitei ischemice, provocate prin administrarea fenilefrinei în doză sumară de 125 mg/kg. La animalele cu hepatită provocată s-a constatat atât după 7 zile, cât și după 14 zile o majorare a conținutului de aspartataminotransferază (AsAT) de la 164,2±10,9 până la 200,8±11,6 ($P<0,05$) și, respectiv, 200,7±28,6 ($P<0,05$) și de alaninaaminotransferază (A1AT) de la 56,7±2,8 până la 90,3±8,4 ($P<0,05$) și, respectiv, 74,0±8,5 ($P<0,05$). Preparatul administrat în doză de 500 mg/kg a determinat o diminuare a transaminazelor după 7 zile (AsAT până la 179,4±12,2 ($P>0,05$) și A1AT până la 70,4±2,6 ($P<0,05$)) și după 14 zile (AsAT până la 190,6±11,9 ($P<0,05$) și A1AT până la 78,1±7,0 ($P<0,05$)) față de animalele din lotul

MD 2764 G2 2005.05.31

5

de control. Preparatul cercetat a diminuat nivelul lactatdehidrogenazei ($1988,1 \pm 191,0$ în lotul de control față de $1710,1 \pm 125,6$ ($P > 0,05$) la cel intact) atât după 7 zile ($1712,7 \pm 213,0$ față de $1988,1 \pm 191,0$ în lotul de control ($P < 0,05$), cât și după 14 zile ($1775,7 \pm 216,7$ față de $1862,7 \pm 225,2$ la cel cu fenilefrină ($P > 0,05$)). Conținutul gamaglutamiltransferazei la animalele cu hepatită ischemică s-a majorat de la $2,12 \pm 0,35$ la $3,86 \pm 0,51$ ($< 0,05$) după 7 zile și de la $2,12 \pm 0,35$ la $2,83 \pm 0,54$ ($P > 0,05$) după 14 zile. Hepatoprotectorul a micșorat nivelul enzimei, îndeosebi după 14 zile de utilizare (până la $2,24 \pm 0,063$ ($P > 0,05$)).

Exemplul 3

Acțiune hepatoprotectoare și antivirală a fost constatată la administrarea preparatului propus la 60 de pacienți cu hepatită virală cronică C; s-a observat o ameliorare a simptomelor clinice (dureri în rebordul costal drept, fatigabilitate, meteorism, astenie, hepatomegalie); normalizarea sau ameliorarea considerabilă a nivelului transaminazelor (majorat la 68 pacienți), creșterea nivelului albuminelor (la toți 15 pacienți cu hipoalbuminemie) cu reducerea proteinelor totale (la 17 erau majorate), micșorarea încărcării virale (ARN-VHC a dispărut la 15 din 20 pacienți, iar la 5 concentrația virusului s-a micșorat considerabil).

Utilizarea hepatoprotectorului la 54 pacienți cu hepatită virală cronică B a permis să constatăm o ameliorare a simptomelor clinice (dureri în rebordul costal drept, fatigabilitate, meteorism, astenie, hepatomegalie); normalizarea sau ameliorarea considerabilă a nivelului transaminazelor (majorate la 45 pacienți), micșorarea încărcării virale (ARN-VHB a dispărut la toți cei 18 pacienți, iar la 39 nu s-a depistat AgHBs care inițial era prezent).

A fost studiată eficacitatea preparatului la 13 pacienți cu asocierea hepatitei virale cronice B+C după un tratament de la 4 la 13 luni. De rând cu ameliorarea simptomelor clinice s-a mai constatat ameliorarea nivelului transaminazelor, albuminelor, au dispărut AgHBs, ADN-VHB și ADN-VHC, iar anti-HVC nu s-a depistat la 2 din 9 pacienți.

Exemplul 4

Acțiunea imunomodulatoare a preparatului a fost studiată la investigarea a 28 pacienți, și anume a fost analizată influența preparatului administrat asupra T și B-limfocitelor, T-helperilor și T-supresorilor. Testările au demonstrat că preparatul reduce semnificativ conținutul T și B-limfocitelor și T-helperilor și sporește esențial conținutul T-supresorilor după indicele de modulare. Concomitent preparatul hepatoprotector majorează activitatea funcțională a neutrofilelor, îndeosebi la pacienții cu parametrii reduși ai testelor respective.

Acțiunea antioxidantă a preparatului hepatoprotector este determinată de compușii antioxidanți hidrosolubili ce se manifestă prin inhibarea peroxidării lipidelor.

Pentru modelarea hepatitelor au fost folosiți șobolani masculi cu masa de 160...220 g, (crescuți în vivariul USMF "Nicolae Testemițanu"). Animalele erau selectate cu o zi înainte de începutul experimentelor. Ulterior ele erau repartizate în celule separate, și supravegheate până ce ingerau bolul alimentar, în care era introdus preparatul.

Fracțiile cu diverși gradienti de zahăr obținute după filtrarea suspensiei au fost folosite în procesul studiului și în analiza spectrală a componenței preparatului.

În calitate de produs farmaceutic pentru cercetările preclinice și clinice s-a folosit preparatul obținut din ouă după liofilizare (conservarea preparatului). PBA obținut sub formă de pulbere era folosit la prepararea capsulelor.

Rezultatele experimentelor au demonstrat o eficacitate a preparatului propus în hepatitele provocate, îndeosebi de origine toxică.

Preparatul obținut, după compoziția sa, este mai superior prin conținutul de antioxidanți hidrosolubili, aminoacizi esențiali și semiesențiali, enzime.

Se recomandă a se păstra în loc uscat, rece și ferit de lumină.

Proprietățile stabilite și compoziția permit de a considera că preparatul poate fi utilizat la tratamentul și profilaxia afecțiunilor hepatice de origine diferită.

MD 2764 G2 2005.05.31

6

(57) Revendicare:

Preparat hepatoprotector entomologic, obținut din ouă de insecte ordinul *Lepidoptera*, genul *Lymantria* prin mărunțirea lor până la formarea unei mase omogene, filtrarea acesteia și eliminarea apei prin liofilizare, și care conține următoarele ingrediente: proteine – 412,0...628,0 mg/g, lipide – 320,0 mg/g, colesterol – 1,2 mg/g, trigliceride – 102,5 mg/g, amilază – 59,1 UI/g, lipază – 30,0 mUI/g, antioxidanți – 9,0 mg/g, aminoacizi esențiali și semiesențiali – 373,5 mg/g.

(56) Referințe bibliografice:

1. Bacinschi N., Gonciar V. Medicamentele utilizate în maladiile tubului digestiv. Chișinău, 1997, p. 32-33
2. Bacinschi N., Gonciar V. Medicamentele utilizate în maladiile tubului digestiv. Chișinău, 1997, p. 35-36
3. Bacinschi N., Gonciar V. Medicamentele utilizate în maladiile tubului digestiv. Chișinău, 1997, p. 34-35
4. Bacinschi N., Gonciar V. Medicamentele utilizate în maladiile tubului digestiv. Chișinău, 1997, p. 37-38

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2004 0185		
(22) Data depozit: 2004.07.28		
(51)⁷ : A 61 K 35/64 Alți indici de clasificare: Titlul : Preparat hepatoprotector entomologic (71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : ouă, insecte, ordinul Lepidoptera, genul Lymantria Яйца, насекомые, отряд Lepidoptera, род Lymantria		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
(MD) Baza de date naționale: 1994-2005 (EA)) Baza de date: http://www.eapo.org/private/ (SU) colecția de certificate de autor la BRIT Int. Cl.⁷: A 61 K 35/64		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
☐ 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: 15.03.2005		
Examinatorul:		TIMONIN Alexandr