



MD 782 Z 2015.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **782** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61K 31/56* (2006.01)
A61K 35/76 (2006.01)
C07J 71/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2014 0008 (22) Data depozit: 2013.07.16 (67)* Nr. și data transformării cererii: a 2013 0047; 2014.01.21	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.06.30, BOPI nr. 6/2014
(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD (72) Inventatori: SPĂNU Constantin, MD; SCOFERȚA Petru, MD; SPANU Igor, MD; EDER Veronica, MD; DONOS Ala, MD (73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD	

(54) Metodă de vaccinare contra gripei

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină, în special la boli infecțioase, și poate fi utilizată pentru profilaxia gripei.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se administrează vaccinul gripal și concomitent se administrează un remediu ce include la o capsulă: (tomatozida-
5 α furostan-3 α , 22,26triol-3[O- β -

galactopiranozil(1 $\rightarrow$ 2) β -D-glucopirano-
zil(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopiranozid]-26-O- β -D
glucopiranozid) – 0,05 g; celuloză
microcristalină – 0,147 g; amidon de porumb –
0,100 g; stearat de magneziu – 0,003 g, cate o
capsulă, cu 30 min înainte de masă, timp de 30
zile.

Revendicări: 1

(54) Method for vaccination against influenza

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, in particular to infectious diseases and can be used for prophylaxis of influenza.

According to the invention, the claimed method consists in that it is administered the virus vaccine and concomitantly is administered a remedy comprising to a capsule: (tomatozide-5 α furostan-3 α ,22,26triol-3[O- β -galactopyranosyl(1 $\rightarrow$ 2) β -

2

D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopyranoside]-26-O- β -D glucopyranoside) – 0.05 g; microcrystalline cellulose – 0.147 g; corn starch – 0.100 g, magnesium stearate – 0.003 g, one capsule, 30 minutes before a meal, for 30 days.

Claims: 1

(54) Метод вакцинации против гриппа

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, в частности к инфекционным болезням, и может быть использовано для профилактики гриппа.

Согласно изобретению, заявленный метод состоит в том, что назначают противовирусную вакцину и одновременно назначают средство, включающее на одну капсулу: (томатозид-5 α фураностан-3 α , 22,26триол-3[О- β -галактопирано-

2

зил(1 $\rightarrow$ 2) β -D-глюкопиранозил(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-галактопиранозид]-26-О- β -D глюкопиранозид) – 0,05 г; микрокристаллическую целлюлозу – 0,147 г, кукурузный крахмал – 0,100 г, стеарат магния – 0,003 г, по одной капсуле, за 30 мин до еды, в течение 30 дней.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la boli infecțioase și poate fi utilizată pentru profilaxia gripei.

5 Gripa este una dintre cele mai răspândite maladii pe glob, manifestându-se prin epidemii anuale în urma variației antigenice minore (mutații punctiforme în genele care codifică hemaglutinina și neuraminidaza) și pandemii la un interval de 10...40 ani în urma variației antigenice majore (aparitia de noi subtipuri de virusuri gripale cu hemaglutinină sau neuraminidază complet noi).

10 Gripa reprezintă o problemă social-medicală la nivel mondial, manifestându-se prin epidemii anuale și pandemii. Vaccinarea anuală a populației împotriva gripei cu vaccin antigripal recomandat de OMS pentru sezonul viitor este cea mai eficientă modalitate de prevenire a îmbolnăvirilor de această maladie. Eficiența vaccinării la diferite grupe de populație variază de la 58,0 până la 90,0% [1].

15 Vaccinarea anuală a populației contra gripei reduce riscul de îmbolnăvire de la 58,0 până la 90,0%.

Dezavantajul metodei menționate constă în aceea că o bună parte a populației, de la 10,0 până la 42,0%, poate face gripă și după vaccinare.

20 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în sporirea eficacității imunizării contra gripei.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se administrează vaccinul gripal și concomitent se administrează un remediu ce include la o capsulă: (tomatozida-5 α furostan-3 α , 22,26triol-3[O- β -galactopiranozil(1 $\rightarrow$ 2) β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D glucopiranozil) – 0,05 g; celuloză microcristalină – 0,147 g; amidon de porumb – 0,100 g; 25 stearat de magneziu – 0,003 g, câte o capsulă, cu 30 min înainte de masă, timp de 30 zile.

30 Rezultatul tehnic constă în sporirea eficacității imunizării contra gripei datorită administrării vaccinului gripal și a unui remediu ce include la o capsulă: (tomatozida-5 α furostan-3 α , 22,26triol-3[O- β -galactopiranozil(1 $\rightarrow$ 2) β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D glucopiranozil) – 0,05 g; celuloză microcristalină – 0,147 g; amidon de porumb – 0,100 g; stearat de magneziu – 0,003 g (Pacoverină).

Avantajele metodei revendicate constau în intensificarea procesului de imunogeneză la persoanele vaccinate contra gripei, exprimat prin creșterea numărului de persoane cu titru de anticorpi protectori (87,5...92,5%) și a valorilor T-helper, unde raportul CD4/CD8 (Th/Ts) constituie 1,8%.

35 Întru sporirea eficacității vaccinării contra unor infecții se utilizează diferite produse medicamentoase de origine vegetală (MD 3120 G2 2006.08.31 și MD 4177 C1 2013.02.28). La fel se cunoaște și utilizarea remediei medicamentos Pacoverină (MD 3120 G2 2006.08.31) pentru sporirea răspunsului imun cu un titru de anticorpi protectori > 100UI/l până la 92,1% față de 80,2% în lotul martor.

40 În studiul dat sunt prezentate rezultatele aplicării remediei medicamentos Pacoverină în procesul de vaccinare contra gripei sezoniere. Studiul s-a efectuat pe un lot experimental (40 persoane – 18 bărbați și 12 femei) și lotul martor (40 persoane – 18 bărbați și 12 femei) cu vârsta între 20 și 30 ani. S-a utilizat vaccinul antigripal Vaxigrip (cu un conținut de 15 μ g de HA a tulpinilor virusurilor gripale A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, A/Victoria/361/2011 (H3N2) și 45 B/Wisconsin/1/2010), produs de firma Sanofi Pasteur, Franța, recomandat de OMS pentru sezonul 2012/2013 și remediu medicamentos Pacoverină (tomatozida-5 α furostan-3 α , 22,26triol-3[O- β -galactopiranozil(1 $\rightarrow$ 2) β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D glucopiranozil) – 0,05 g; celuloză microcristalină – 0,147 g; amidon de porumb – 0,100 g; stearat de magneziu – 0,003 g), câte o capsulă de 50 mg, produs de Î .M. Farmaco S.A., 50 Republica Moldova.

La persoanele din lotul experimental s-au administrat 0,5 ml de vaccin în mușchiul deltoid și pe parcursul a 30 zile câte o capsulă de Pacoverină (50 mg) pe zi cu 30 min înainte de masă. La persoanele din lotul martor s-a administrat numai vaccinul Vaxigrip în mușchiul deltoid în doză de 0,5 ml. La persoanele din lotul experimental și lotul martor până și după vaccinare (peste 30 55 zile) a fost determinat titrul de anticorpi hemaglutinoinhibanți în testul de hemaglutinoinhibare după metoda descrisă (Serological diagnosis of influenza by haemagglutination inhibition testing. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Heat

Organization 2011, p. 59-62) și numărul celulelor cu proprietăți imunoregulatorie (T-helper și T-supresoare) prin testul Capcellia (Capcellia CD4/CD8 whole/sang total (quantitativ immunoassay for CD4 and CD8 T-lymphocytes by immunocapture), BIO-RAD, France, 2000, 28p).

- 5 Rezultatele testării persoanelor din lotul experimental și lotul martor la prezența anticorpilor hemaglutinoinhibanți și a numărului de celule imunoregulatorie (T-helper și T-supresoare) sunt prezentate în tabelele 1 și 2.

Tabelul 1

Titlul de anticorpi hemaglutinoinhibanți în ser la persoanele din lotul experimental și martor până la vaccinare

Contingentele examinate	Nr. de persoane	Grupe de vârstă	Antigenii virusurilor gripale		
			A(H1N1)pdm	A(H3N2)	B
			< 1:40 [□]	< 1:40	< 1:40
Lot experimental	40	20...30 ani	40	40	40
Lot martor	40	20...30 ani	40	40	40

10

Legendă : □ - titlul anticorpilor hemaglutinoinhibanți în ser.

Conform standardelor internaționale titlul protector de anticorpi hemaglutinoinhibanți constituie $\geq 1:40$. Astfel la inițierea studiului persoanele din lotul experimental și martor nu dispuneau de anticorpi protectori față de infecția gripală.

15

Tabelul 2

Rezultatele răspunsului imun la persoanele din lotul experimental și martor până la vaccinare

Contingentele examinate	Nr. de persoane	Grupa de vârstă	T-limfocite		
			Th CD4	Ts CD8	Th/Ts CD4/CD8
Lot experimental (persoanele până la vaccinare contra gripei cu aplicarea Pacoverinei)	40	20...30 ani	785 ±272	530±231	1,5
Lot martor (persoanele până la vaccinare numai cu vaccin antigripal)	40	20...30 ani	780±270	530±231	1,5

- 20 Numărul de celule imunoregulatorie (T-helper(CD4) și T-supresoare(CD8)) și raportul CD4/CD8 era în limitele caracteristice pentru această vârstă. Peste 30 zile de la imunizare persoanele din loturile experimental și martor au fost din nou testate la prezența anticorpilor hemaglutinoinhibanți și a numărului de celule imunoregulatorie. Rezultatele sunt expuse în tabelele 3 și 4.

25

Tabelul 3

Rezultatele determinării titrului de anticorpi hemaglutinoinhibanți contra gripei la persoanele din lotul experimental și martor

Contingentele examinate	Nr. de persoane examinate	Grupe de vârstă	Antigenii virusurilor gripale											
			A(H1N1)pdm				A(H3N2)				B			
			<1:40		>1:40		<1:40		>1:40		<1:40		>1:40	
			Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Lot experimental (persoanele vaccinate contra gripei cu aplicarea Pacoverinei)	40	20...30 ani	3	7,5	37	92,5	4	10,0	36	90,0	5	12,5	35	87,5
Lot martor (persoanele vaccinate contra gripei numai cu vaccin)	40	20...30 ani	10	25,0	30	75,0	11	27,5	29	72,5	11	27,5	29	72,5

- 5 In lotul experimental la persoanele vaccinate contra gripei cu aplicarea Pacoverinei titrul de anticorpi protectori $\geq 1:40$ a fost determinat la 37 (92,5%) persoane față de virusul gripal A(N1N1)pdm, la 36 (90,0%) – față de virusul A(H3N2) și la 35 (87,5%) persoane față de virusul gripal de tip B, pe cand in lotul martor titrul protector de anticorpi la 30 (75,0%) persoane față de virusul gripal A(H1N1)pdm, la 29 (72,5%) – față de virusul A(H3N2) și la 29 (72,5%) persoane față de virusul gripal de tip B. Datele prezentate denotă că aplicarea Pacoverinei stimulează procesul de imunogeneză și sporește numărul persoanelor cu titru protector de anticorpi față de infecția gripală, date confirmate prin intervalul de încredere: valoarea $p=0,05$.

Tabelul 4

- 15 Rezultatele răspunsului imun la persoanele din lotul experimental și martor după vaccinare contra gripei cu și în absența Pacoverinei

Contingentele examinate	Nr. de persoane	Grupa de vârstă	T-limfocite		
			Th CD4	Ts CD8	Th/Ts CD4/CD8
Lot experimental (persoanele vaccinate contra gripei cu aplicarea Pacoverinei)	40	20...30 ani	963 $\pm$ 272	535 $\pm$ 231	1,8
Lot martor (persoanele vaccinate numai cu vaccin antigripal)	40	20...30 ani	853 $\pm$ 270	533 $\pm$ 231	1,6

- 20 Menționăm că numărul de celule limfocite T-helper s-a dovedit a fi mai mare in grupa persoanelor care concomitent cu vaccinul antigripal au primit Pacoverină. Valoarea T-helper a avansat in acest lot de la 785 $\pm$ 272 la 963 $\pm$ 272 celule $\times 10^6/L$. Valoarea markerului T-supresoare

în ambele loturi pe parcursul studiului a rămas nemodificată. La finele studiului raportul CD4/CD8 a constituit 1,8 în lotul experimental față de 1,6 în lotul martor.

Tabelul 5

5 Eficacitatea vaccinului gripal și a vaccinului gripal cu aplicarea Pacoverinei în profilaxia gripei

Vaccinul gripal	Pacoverină	Vaccinul gripal cu aplicarea Pacoverinei
72,5-75,0% *	74,0%^	87,5-92,5%*

10 * - ponderea persoanelor vaccinate contra gripei cu titru protector ($>1:40$) de anticorpi
 ^ - indicele eficacității epidemiologice

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Alexandrescu V., Matei D., Sbâcea C. Ghid de diagnostic, tratament și prevenire a gripei. București, 2009, Editura Almatea, p. 59

(57) Revendicări:

Metodă de vaccinare contra gripei care constă în aceea că se administrează vaccinul gripal și concomitent se administrează un remediu ce include la o capsulă: (tomatozida- 5α furostan- 3α , 22,26triol-3[O- β -galactopiranozil(1 $\rightarrow$ 2) β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D glucopiranozil) – 0,05 g; celuloză microcristalină – 0,147 g; amidon de porumb – 0,100 g; stearat de magneziu – 0,003 g, câte o capsulă, cu 30 min înainte de masă, timp de 30 zile.

Director adjunct Departament:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2014 0008 (22) Data depozit: 2013.07.16 (67)* Nr. și data transformării cererii: a 2013 0047, 2014.01.18 (71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD (54) Titlul: Metodă de vaccinare contra gripei (32) Data de prioritate recunoscută: Raport de documentare internațională: ☐ da		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>A61K 31/56</i> (2006.01) <i>A61K 35/76</i> (2006.01) <i>C07J 71/00</i> (2006.01)		
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): Vaccinare, tomatozidă, pacoverin, gripă Int.Cl: <i>A61K 31/56, A61K 35/76, C07J 71/00</i> EA, CIS (Eapatis): Прививка, томатыд, паковерин, грип Int.Cl: <i>A61K 31/56, A61K 35/76, C07J 71/00</i> SU (nonpublic): Прививка, томатыд, паковерин, грип Int.Cl: <i>A61K 31/56, A61K 35/76, C07J 71/00</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, D, C	Alexandrescu V., Matei D., Sbacea C. Ghid de diagnostic, tratament și prevenire a gripei. București, 2009, Editura Almatea, p. 59	1
A	MD 3120 G2 2006.08.31	1
A	MD 4177 C1 2013.02.28	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 evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit 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	2014.04.04
Examinator	IUSTIN Viorel