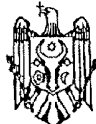




MD 3121 F1 2006.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3121** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.: **A61K 31/56** (2006.01)
A61K 39/29 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2005 0280 (22) Data depozit: 2005.09.15	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2006.08.31, BOPI nr. 8/2006
(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: SPÎNU Constantin, MD; RÎMIȘ Constantin, MD; IAROVIOI Petru, MD; SPÂNU Igor, MD; CHINTEA Pavel, MD (73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) Metodă de profilaxie a hepatitei virale B

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la
bolile infecțioase și poate fi utilizată pentru pro-
filaxia hepatitei virale B.

Esența invenției constă în aceea că se adminis-
trează vaccinul contra hepatitei virale B și prepa-

2
5 ratul Pacovirin în pastile, în doză de 50,0 mg de
substanță activă, timp de 90 zile din ziua adminis-
trării vaccinului.

Revendicări: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la bolile infecțioase și poate fi utilizată pentru profilaxia hepatitei virale B.

5 Hepatitele virale și sechelele lor, care includ hepatitele cronice (Hcr), cirozele hepatice (CH) și cancerul primar hepatic (CPH) reprezintă o problemă social – medicală la nivel mondial. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) circa 2 mlrd persoane au contractat infecția cu virusul hepatic B (HVB), circa 350 mln de indivizi au rămas purtători cronici de AgHBs, care pot servi ca sursă de infecție cu HVB și au un risc potențial de a se infecta cu virusul hepatic D (HVD). În urma complicațiilor acestor maladii în fiecare an decedează circa 1 mln de persoane.

10 Este cunoscută metoda de vaccinare a persoanelor din grupele de risc, care este cea mai efektivă măsură profilactică în combaterea și prevenirea HVB. Factorii care influențează răspunsul imun la vaccin sunt: locul administrării vaccinului, genul, vârsta avansată, obezitatea, supresia și deficitul imun ca urmare a diverselor patologii, în special, de genăză infecțioasă, care se înregistrează la o parte considerabilă din pacienții spitalizați în secțiile de hemodializă, hematologie etc. Conform standardelor internaționale titrul protectiv de anticorpi anti-HBs este de 10 UI/l și mai mare. De menționat că persoanele care răspund cu un titru de anticorpi mai mic de 10 UI/l rămân susceptibile la infectarea cu HVB. Mai este cunoscut că circa 5...10% din indivizii sănătoși și 15 30...35% din persoanele cu deficit imun, nu răspund sau au un nivel redus de anticorpi specifici față de HVB (anti-HBs) la administrarea vaccinului contra HVB [1].

20 Dezavantajele metodei cunoscute constau în aceea că după administrarea vaccinului contra HVB 5...10% din indivizii sănătoși și 30...35% din persoanele cu deficit imun, nu răspund sau au un nivel redus de anticorpi specifici față de HVB și pot face o hepatită virală.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în utilizarea unui imunomodulator natural autohton, care intensifică procesul de imunogeneză la persoanele cu deficit imun vaccinate contra hepatitei virale B, exprimat prin majorarea semnificativă a titrului de anticorpi protectivi.

25 Esența invenției constă în aceea că se administrează vaccinul contra hepatitei virale B și preparatul Pacovirin în pastile, în doză de 50,0 mg de substanță activă, timp de 90 zile din ziua administrării vaccinului.

Rezultatul invenției constă în utilizarea unui imunomodulator natural autohton, care intensifică procesul de imunogeneză la persoanele cu deficit imun vaccinate contra hepatitei virale B, exprimat prin majorarea semnificativă a titrului de anticorpi protectivi.

30 Pentru evaluarea răspunsului imun la vaccinul contra HVB în funcție de administrarea preparatului Pacovirin au fost antrenate două loturi de persoane cu status imun normal – experimental (n = 155) și martor (n = 315), și două loturi de persoane cu deficit imun – experimental (n = 75) și martor (n = 95). Toate persoanele incluse în studiu au fost vaccinate contra HVB conform instrucțiunii de utilizare a vaccinului (administrare intramusculară, în mușchiul deltoid, în doză de 1,0 ml (20 μg de AgHBs) după schema de vaccinare, apoi revaccinarea peste 1 și 6 luni a persoanelor cu status imun normal și în doză de 2,0 ml (40 μg de AgHBs) după 35 schema de vaccinare, apoi revaccinarea peste 1, 2 și 6 luni a persoanelor cu deficit imun.

Ambele loturi experimentale au primit fitoremediul autohton cu acțiune imunomodulatoare 5α-fuorostan-3β,22,26-triol-3-[O-β-D-glucopiranozil (1→2)-β-D-glucopiranozil (1-4)-β-D-galactopiranozil]-26-O-β-D-glucopiranozidă (Pacovirin) în doză de 50,0 mg în pastile, câte o pastilă pe zi, dimineața, cu 30 min înainte de 40 masă, timp de 90 zile, începând cu prima zi de administrare a vaccinului contra HVB. Loturile martor au fost selectate randomizat conform aceluiași criterii ca și grupele experimentale. Astfel în primul experiment au fost selectate persoane sănătoase, anti-HBs negative, cu vârsta între 21...60 ani, iar în al doilea experiment – persoanele cu deficit imun, anti-HBs negative, cu vârsta între 21...60 ani.

45 Au fost obținute următoarele rezultate: în ambele loturi experimentale, aplicarea preparatului Pacovirin, pentru stimularea răspunsului imun la vaccinul contra HVB, a avut o acțiune benefică, mai accentuat fiind efectul la persoanele cu deficit imun.

Exemplul 1

50 În tab. 1 sunt prezentate rezultatele determinării răspunsului imun al persoanelor cu status imun normal, vaccinate contra HVB – I grupă, și al persoanelor cu status imun normal, vaccinate contra HVB cu administrarea Pacovirinului – grupa a II-a.

60 Rezultatele obținute demonstrează că răspunsul imun prin producerea de anticorpi anti-HBs în urma vaccinării contra HVB, precum și valorile indicilor de T limfocite practic au fost egale în ambele loturi luate în studiu. Astfel la I grupă răspunsul imun la vaccin a fost de 88,3%, iar la grupa a II-a de 89,7% respectiv (p>0,05). Există diferență statistică autentică la indicii cantitativi privind titrul de anticorpi ca răspuns la vaccin. Astfel la persoanele din grupa a II-a s-a constatat un răspuns semnificativ prin producerea unui titru mai sporit de anti-HBs. Ca rezultat s-a demonstrat că la administrarea concomitentă a vaccinului contra HVB și a produsului medicamentos Pacovirin în lotul experimental procentul celor care au răspuns cu un titru de anti-HBs mai mare de 100 UI/l este de 91,2% comparativ cu lotul martor – 80,2% (p<0,05).

Exemplul 2

MD 3121 F1 2006.08.31

4

În tab. 2 sunt prezentate rezultatele determinării răspunsului imun la persoane cu deficit imun. În I grupă au fost incluse persoanele cu deficit imun, vaccinate contra HVB, iar în grupa a II-a - persoanele cu deficit imun, vaccinate contra HVB cu administrarea Pacovirinului.

5 Rezultatele expuse în tabelul 2 demonstrează că procentul celor care au răspuns la vaccinul contra HVB prin producerea de anticorpi specifici anti-HBs a fost mai mare în grupa a II-a, constituind 89,3%, iar în I grupă - 64,2%. De asemenea, este de menționat faptul că și nivelul titrului de anti-HBs și valorile T – helper limfocitelor s-au dovedit a fi mai sporite în grupa pacienților care au primit Pacovirin ($p < 0,05$). Astfel s-a constatat că în urma administrării Pacovirinului în grupa a II-a ponderea persoanelor care au răspuns cu un titru de anti-HBs mai mare de 100 UI/l a constituit 79,1%, iar în I grupă astfel de valori au fost înregistrate numai la 10 49,2% din persoanele vaccinate.

Tabelul 1

Rezultatele determinării răspunsului imun la vaccinul contra hepatitei virale B a persoanelor cu status imun normal în dependență de aplicarea Pacovirinului

Nr. d/o	Contingentul examinat	Numărul de persoane	Grupa de vârstă, ani	Până la imunizare			După imunizare			Rezultatele imunizării				p				
				Prezența anti-HBs* (UI)	T - limfocitele		Prezența anti-HBs (UI)	%	p	T - limfocitele			<10-100 UI/l		>100 UI/l			
					Th (CD 4/ μl)	Ts (CD 8/ μl)				Th/Ts	Th	Ts	Th/Ts		Abs**	%	Abs.	%
1.	Persoanele cu status imun normal vaccinate contra HVB	315	21...60	0	785±272	530±231	1,5	278	88,3	>0,05	790 ±273	535 ±233	1,5	55	19,8	223	80,2	>0,05
2.	Persoanele cu status imun normal vaccinate contra HVB cu administrarea Pacovirinului	155	21...60	0	780±270	530±231	1,5	139	89,7		835 ±289	530 ±231	1,6	11	6,9	128	92,1	
	Total	470		0				417	88,7					66		352		

15

* Anti-HBs – anticorpi specifici față de antigenul de suprafață a virusului hepatitei B

**Abs – numărul absolut de persoane care au răspuns la vaccinul contra HVB prin titru respectiv de anticorpi Anti-HBs

Tabelul 2

20

Rezultatele determinării răspunsului imun la vaccinul contra hepatitei virale B a persoanelor cu deficit imun în dependență de aplicarea Pacovirinului

Nr. d/o	Contingentul examinat	Numărul de persoane	Grupa de vârstă, ani	Până la imunizare				După imunizare				Rezultatele imunizării				p		
				Prezența anti-HBs* (UI)	T - limfocitele			Prezența anti-HBsAg (UI)	%	p	T - limfocitele			10-100 UI/l			>100 UI/l	
					Th	Ts	Th/Ts				Th	Ts	Th/Ts	Abs**	%		Abs.	%
1.	Persoanele cu deficit imun normal vaccinate contra HVB	95	21...60	0	380±132	750±327	0,5	61	64,2	<0,05	480 ±1663	750 ±327	0,6	31	53,4	30	44,6	<0,05
2.	Persoanele cu deficit imun normal vaccinate contra HVB cu administrarea Pacovirinului	75	21...60	0	383±133	775±338	0,5	67	89,3		630 ±218	553 ±241	1,1	14	20,9	53	79,1	
	Total	170		0				128	75,3					45		83		

25

* Anti-HBs – anticorpi specifici față de antigenul de suprafață a virusului hepatitei B

**Abs – numărul absolut de persoane care au răspuns la vaccinul contra HVB prin titru respectiv de anticorpi Anti-HBs

30

MD 3121 F1 2006.08.31

5

Concomitent a sporit esențial și valoarea indicelui T – helper limfocite de la $383 \pm 132,5$ la 630 ± 218 celule $\times 10^6/l$, unde raportul CD4/CD8 a sporit de 0,5...1,1 ori.

5 Așadar, administrarea concomitentă a vaccinului contra HVB și a Pacovirinului, în special la persoanele imunocompromise, semnificativ sporește eficacitatea imunizării, reducând la minimum riscul de apariție a cazurilor de HVB la persoanele cu deficit imun.

(57) Revendicare:

10 Metodă de profilaxie a hepatitei virale B, care include administrarea vaccinului contra hepatitei virale B, **caracterizată prin aceea că** suplimentar se administrează preparatul Pacovirin în pastile, în doză de 50,0 mg de substanță activă, timp de 90 zile din ziua administrării vaccinului.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. Engerix B. Instrucțiune de utilizare a vaccinului contra hepatitei virale B. Smith Kline Beecham Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, Belgium, 2002

Director adjunct Departament:

GUȘAN Ala

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2005 0280		
(22) Data depozit: 2005.09.15		
(51) : Int.Cl: <i>A61K 31/56</i> (2006.01) <i>A61K 39/29</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul : Metodă de profilaxie a hepatitei virale B (71) Solicitantul : CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : pacovirin		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.		
(MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”)		
MD 1994-2005		
EA 1995-2005		
SU 1970-1991		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 670 G2 1997.01.31	1
A	MD 1875 G2 2002.03.31	1
A	MD 2053 C2 2002.12.31	1
A	MD 2549 G2 2004.09.30	1
☐ 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		2006-06-14
Examinatorul		GROSU Petru