



MD 3772 F1 2008.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3772** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.: *A61K 33/24* (2006.01)
A61K 36/05 (2006.01)
A61P 35/00 (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 2008 0125 (22) Data depozit: 2008.05.12	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.12.31, BOPI nr. 12/2008
(71) Solicitant: INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL ONCOLOGIC, MD (72) Inventatori: SOFRONI Dumitru, MD; CLIPCA Ivana, MD; RUDIC Valeriu, MD; GULEA Aurelian, MD; BULAT Iurie, MD; GHINDA Serghei, MD; SOFRONI Larisa, MD (73) Titular: INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL ONCOLOGIC, MD	

(54) Metodă de tratament al cancerului glandei mamare cu metastaze

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oncologie și poate fi utilizată în tratamentul cancerului glandei mamare cu metastaze, și anume pentru diminuarea complicațiilor chimioterapiei.

Esența invenției constă în aceea că se efectuează tratament citostatic cu Cisplatină 75 mg/m² în prima zi de tratament și Etopozid 120 mg/m² în prima, a

2
5 3-a și a 5-a zi de tratament și concomitent cu soluție BioR 0,5% intramuscular, zilnic, câte 2 ml o dată pe zi, după care se administrează BioR 5 mg, câte o capsulă de 2 ori pe zi timp de 23 de zile.

Revendicări: 1

10

MD 3772 F1 2008.12.31

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la oncologie și poate fi utilizată în tratamentul cancerului glandei mamare cu metastaze, și anume pentru diminuarea complicațiilor chimioterapiei.

5 Este cunoscută metoda de tratament al cancerului glandei mamare care constă în aceea că se administrează soluție de metotrexat 30 mg/m² i/v în prima și a 8-a zi, 5-fluorouracil 500 mg/m² i/v în a 2-a și a 9-a zi, ciclofosamidă 200 mg i/m timp de zece zile. Seria de tratament este de 10 zile [1].

Dezavantajul metodei constă în aceea că după efectuarea chimioterapiei acțiunii nocive sunt supuse nu doar celulele maligne, ci și cele sănătoase, de aceea chimioterapia deseori este însoțită de efecte adverse sau chiar de complicații. Cele mai frecvente din acestea sunt mielosupresia, sindromul dispeptic (greață, vomă, diaree), alopeție, efecte neurotoxice (neurite, atonie intestinală, encefalopatii, psihoze toxice), hepatotoxice (hepatite toxice, ciroze), cardiotoxice, afecțiuni pulmonare, etc. Acestea pot împiedica efectuarea tratamentului complex adecvat, deoarece dereglează considerabil funcționarea adecvată a organelor și organismului în general, deci este nevoie de a sista tratamentul atât de important de efectuat la timp și în dozele necesare.

15 Este cunoscută metoda de restabilire și stimulare a sistemului imun, sporire a rezistenței organismului la acțiunea diferiților factori - iradiere, chimioterapie intensivă și, de asemenea, normalizare a homeostazei hormonale în cazul cancerului glandei mamare, unde se administrează odată cu chimioterapia un preparat care conține extracte de vâsc-alb, iarbă de rostopască, rădăcină de stevie, muguri de castan-sălbatic, muguri de pin, rădăcină de lemn-dulce, mei-pășăresc, ceagă, rodiola roza, nuci verzi și propolis, iar în calitate de extragent se folosește soluție hidroalcoolică [2].

Dezavantajul metodei constă în aceea că acțiunea preparatului menționat este orientată asupra activizării sistemului imun nespecific, sistemului endocrin și nu poate acționa asupra tuturor verigilor homeostazei dereglate în cazul cancerului glandei mamare la femei, și anume asupra metabolismului hepatic, metabolismului mușchiului cardiac etc.

25 Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode de tratament al cancerului glandei mamare complicat cu metastaze regionale și la distanță, care ar permite efectuarea chimioterapiei concomitente fără agravarea stării generale a pacientei, stimularea imunității și cu restabilirea concomitentă a homeostazei, anume restabilirea metabolismului celulelor organelor vitale.

30 Esența invenției constă în aceea că se efectuează tratament citostatic cu Cisplatină 75 mg/m² în prima zi de tratament și Etopozid 120 mg/m² în prima, a 3-a și a 5-a zi de tratament și concomitent cu soluție BioR 0,5% intramuscular, zilnic, câte 2 ml o dată pe zi, după care se administrează BioR 5 mg, câte o capsulă de 2 ori pe zi timp de 23 de zile.

35 Rezultatul invenției constă în tratamentul eficient concomitent cu seria de chimioterapie, fără agravarea stării generale a pacientei, cu stimularea imunității celulare și umorale, cu restabilirea echilibrului de oxido-reducere, care duce la stabilizarea membranelor celulare și lizozomale, îndeosebi ale organelor vitale.

40 Chimioterapia este metoda de tratament al maladiilor oncologice cu preparate citostatice, care stopează proliferarea sau distrug celulele canceroase. Datorită dezvoltării industriei farmaceutice în ultimul timp, chimioterapia ocupă un rol deosebit de important în tratamentul cancerului, îndeosebi în stadiul metastatic.

45 Cancerul glandei mamare este o tumoare sensibilă la majoritatea preparatelor citostatice, utilizate în prezent, îndeosebi la Doxorubicină (eficacitate la 40%), Ciclofosamid (35%), Metotrexat (28%), Fluorouracil și Tegafur (25%). În anii '90, în lume au început a fi utilizate citostatice noi: Paclitaxel 56...60%, Docetaxel 57...75%, Vinorelbina 41...51% (Launchbury A.P., 1993, Gianni L., Munzone E., 1995, Valero V., 1993).

50 Se cunosc un număr considerabil de scheme de tratament citostatic al cancerului mamar metastatic, cu includerea remediilor medicamentoase menționate: CAF, FAC, CMF, Cooper, FEC. Aceste scheme de tratament permit obținerea efectului clinic în până la 50...60% cazuri cu durata de remisiune de 6...14 luni, iar durata medie de viață de la începutul tratamentului constituind 2 ani. Din păcate, la unele paciente se dezvoltă rezistență către tratamentul chimioterapic inițial, ce se manifestă nu doar prin lipsa efectului către administrarea citostaticelor, dar și prin progresia evidentă sub acest tip de tratament. Aceasta ne determină să abandonăm schemele de tratament de linia I, căutând noi combinații efective de citostatice.

Schemele de linia II trebuie să includă preparate fără rezistență încrucișată.

Derivații sărurilor de platină prezintă rate destul de semnificative pentru tratamentul cancerului mamar metastatic (Smith I.E., Talbot D.C., 2002), deși rolul lor nu este definit până în prezent.

Preparatul BioR este constituit din alge *Spirulina platensis* și posedă acțiune complexă - efect citoprotector, antiinflamator, hepatoprotector, imunomodulator, antiviral la paciențele cu tumori maligne. Remediu are acțiune antioxidantă și de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale prin normalizarea metabolismului glutatonic (induce sinteza glutatonicului redus, sporește enzimele ciclului glutatonic - glutatireductazei, glutatireperoxidazei, glutatire-S-transferazelor și γ -glutatiretransferazei), menține la un nivel optim echilibrul dintre sistemele de oxidare peroxidică a lipidelor și cel antioxidant (reduce radicalii liberi ai oxigenului și crește potențialul antioxidant), restabilește conținutul catalazei, tocoferolului, glutatireului redus, SH-grupele. Prezența în componența lui a aminoacizilor, oligopeptidelor și a microelementelor Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr, etc. stimulează procesele de regenerare a țesuturilor și influențează pozitiv asupra imunității celulare și umorale. Este imunocorector al reactivității imunologice și rezistenței naturale prin acțiunea sa asupra metabolismului celulelor imunocompetente: normalizează schimbul energetic al limfocitelor și funcțiile enzimelor oxido-reductoare ale neutrofilelor. Posedă acțiune antivirotică, determinată de prezența polizaharidelor sulfatate, care stopează pătrunderea virusului în celulă.

În Republica Moldova în ultimii 6 ani cancerul mamar ocupă locul I în structura generală a morbidității prin tumori maligne. Circa 25% din bolnave sunt depistate tardiv și pot fi atribuite grupei clinice IV.

Tratamentul cancerului mamar este complex și include chimioterapia, radioterapia și intervenția chirurgicală. Și dacă cu câțiva ani în urmă tratamentul chirurgical era etapa de bază, atunci, cu dezvoltarea vertiginoasă a farmacologiei și elaborarea unor noi citostatice, chimioterapia obține noi posibilități.

Din păcate, cum a fost menționat anterior, tratamentul chimioterapic întotdeauna este însoțit de reacții adverse specifice. Mai mult ca atât, chimioterapia poate induce reactivarea virusului hepatitei B la pacienții ce au suportat această boală anterior și are un spectru larg de manifestări clinice: de la creșterea nivelului transaminazelor până la hepatite fatale fulminante. În Republica Moldova numărul de persoane cu hepatite virale B, C, D este în continuă creștere, de aceea posibilitatea apariției complicațiilor hepatice este destul de mare. Având drept scop diminuarea efectelor toxice ale administrării preparatelor citostatice, am aplicat remediul medicamentos în calitate de tratament de suport la paciențele cu cancer mamar metastatic, ce urmează tratament chimioterapic cu preparate de platină. Monitorizarea eficacității acestuia a fost evaluată prin efectuarea hemogramei, testelor biochimice - bilirubina, ALT, AST, testelor imunologice.

În studiu au fost incluse 27 paciențe cu cancer mamar metastatic, rezistent la antraciclina, ce urmau tratament chimioterapic după schema Cisplatină 75 mg/m² (prima zi de tratament) cu Etopozid 120 mg/m² (prima, a 3-a, a 5-a zi de tratament). Paciențele au urmat tratament după schema menționată până la avansarea procesului tumoral. Prin randomizare oarbă au fost divizate în 2 loturi:

I lot - 18 bolnave, ce au efectuat în total 48 serii de polichimioterapie, cu administrarea concomitentă a remediului medicamentos. La începutul și la finele seriei de tratament au fost prelevate probe sangvine cu efectuarea testelor clinice, biochimice și imunologice.

Lotul II (de control) a inclus 9 paciențe cu același diagnostic, ce au urmat 23 serii de tratament chimioterapic similar, însă fără includerea remediului medicamentos. La fel au fost prelevate testele sangvine la începutul și finele seriei de tratament.

Administrarea remediului medicamentos BioR a fost efectuată intramuscular câte 2 ml, o dată în zi, pe parcursul administrării seriei de tratament citostatic, apoi s-au administrat capsule de același remediu la domiciliu, 1 capsulă de 2 ori/zi, până la 23 de zile. Pacienților din grupul de control li s-a administrat placebo.

Rezultatele cercetării s-au prezentat astfel:

Semnele clinice

S-a observat că în lotul de studiu nu a sporit rata bolnavelor ce acuzau dureri până la și după tratament, pe când în lotul de control acest indice a crescut de la 30% la 39%.

Grețurile în lotul de studiu au fost observate în 72% cazuri. În lotul de control grețuri au fost la 100% bolnave.

MD 3772 F1 2008.12.31

5

Voma a fost prezentă la 19,7% din paciente din grupul de studiu și la 87% din grupul de control.

5 Sindromul asteno-vegetativ a fost prezent la 81% din lotul de studiu și la 100% din paciente din lotul de control.

Probele hepatice

Media bilirubinei totale s-a modificat de la $11,52 \pm 3,57$ mmol/l până la $11,01 \pm 2,93$ mmol/l în grupul de studiu, și respectiv de la $10,28 \pm 3,01$ mmol/l până la $11,95 \pm 3,2$ mmol/l.

10 Indicele mediu al ALT a fost $31,27$ UI/L ($\pm 16,08$) până la tratament și $32,0$ UI/L ($\pm 15,46$) la finalizarea acestuia în lotul de studiu. În lotul de control a fost $31,28$ UI/L ($\pm 12,07$) și a devenit $38,68$ UI/L ($\pm 11,37$) la finele seriei de tratament.

Media indicelui AST inițial era $30,28$ UI/L ($\pm 13,79$), apoi $34,95 \pm 11,18$ UI/L la sfârșitul seriei de tratament. În lotul de control a fost $29,27$ UI/L ($\pm 8,76$) și a devenit $38,81$ UI/L ($\pm 10,97$) la finele seriei de tratament.

15 În hemogramă indicii studiați au fost hemoglobina și leucocitele.

Media hemoglobinei în grupul de bază inițial avea valoarea $117 \pm 13,92$ mg/l, iar după tratament a fost $123,9 \pm 17,5$ mg/l ($p = 0,059$), pe când în lotul de control a fost $112,1 \pm 18,55$ mg/l, apoi $110,1 \pm 15,51$ mg/l.

20 Media leucocitelor la debutul tratamentului constituia $5,98 \pm 1,87 \cdot 10^9$, apoi $6,19 \pm 2,02 \cdot 10^9$ în grupul de bază, iar în lotul de control valorile inițiale erau $6,05 \pm 2,45 \cdot 10^9$, apoi $5,83 \pm 2,69 \cdot 10^9$.

Datele prezentate demonstrează oportunitatea utilizării remediului medicamentos BioR prin dinamica pozitivă a sindroamelor clinice – asteno-vegetativ, dolor, simptomului de greață și vomă, prin ameliorarea funcției hepatice, prin tolerabilitatea mai înaltă a tratamentului citostatic, prin ameliorarea calității vieții pacienților.

25 Analiza reactivității imunologice în toate grupurile de pacienți demonstrează prezența modificărilor vădite ale indicilor imunității celulare și umorale. În urma aplicării tratamentului citostatic concomitent cu remediul medicamentos la majoritatea pacienților se observă dinamică pozitivă, care nu se atestă la pacienții din grupul de control, care au administrat doar tratament citostatic. La etapa actuală a studiului efectuat putem menționa efectul pozitiv la pacienții, care au administrat tratament specific concomitent cu remediul medicamentos, fapt demonstrat prin obținerea unui număr mai mare de 2 ori a rezultatelor pozitive – regresii parțiale și complete.

35

MD 3772 F1 2008.12.31

6

(57) Revendicări:

- 5 Metodă de tratament al cancerului glandei mamare cu metastaze, care constă în aceea că se efectuează tratament citostatic cu Cisplatină 75 mg/m^2 în prima zi de tratament și Etopozid 120 mg/m^2 în prima, a 3-a și a 5-a zi de tratament și concomitent cu soluție BioR 0,5% intramuscular, zilnic, câte 2 ml o dată pe zi, după care se administrează BioR 5 mg, câte o capsulă de 2 ori pe zi
- 10 timp de 23 de zile.

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 1569 G2 2000.12.31
2. MD 743 G2 1997.06.30

Director adjunct Departament:

GUȘAN Ala

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2008 0125	(	
(22) Data depozit: 2008.05.12		
(51) : Int.Cl: A61K 33/24 (2006.01) A61K 36/05 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul : Metodă de tratament al cancerului glandei mamare cu metastaze (71) Solicitantul : INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL ONCOLOGIC, MD Termeni caracteristici : cancer glanda mamară		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.		
(MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”) MD 1994-2008 EA 1995-2008 SU 1970-1991		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	1. MD 1569 G2 2000.12.31	1
A	2. MD 743 G2 1997.06.30	1
A	3 MD 106 G2 1994.12.31	1
A	4. MD 446 G2 1996.03.31	1
A	5. MD 798 G2 1997.08.31	1
A	6. MD 2849 G2 2005.09.30	1
A	7. MD 3229 G2 2007.01.31	1
A	8. MD 3248 G2 2007.02.28	1
A	9. RU 2003330C1 30.11.1993	1
A	10. SU 1106049A1 30.03.1986	1
A	11. SU 1253009A1 15.01.1993	1
A	12. SU 1711922A1 15.02.1992	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		2008-10-10
Examinatorul		GROSU Petru