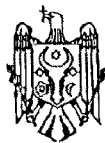




MD 854 Y 2014.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **854** (13) **Y**
(51) Int.Cl: *A61N 5/10* (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
A61K 36/05 (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 2014 0049 (22) Data depozit: 2014.04.14	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.12.31, BOPI nr. 12/2014
(71) Solicitanți: SOFRONI Dumitru, MD; SAMET Nina, MD; GUȚU Lilian, MD; ROȘCA Sergiu, MD; CIOBANU Veronica, MD; BALAN Roman, MD; STRATAN Valentina, MD; CASIAN Neonila, MD; ANCUȚA Eugen, RO; RUDIC Valeriu, MD; GULEA Aurelian, MD (72) Inventatori: SOFRONI Dumitru, MD; SAMET Nina, MD; GUȚU Lilian, MD; ROȘCA Sergiu, MD; CIOBANU Veronica, MD; BALAN Roman, MD; STRATAN Valentina, MD; CASIAN Neonila, MD; ANCUȚA Eugen, RO; RUDIC Valeriu, MD; GULEA Aurelian, MD (73) Titulari: SOFRONI Dumitru, MD; SAMET Nina, MD; GUȚU Lilian, MD; ROȘCA Sergiu, MD; CIOBANU Veronica, MD; BALAN Roman, MD; STRATAN Valentina, MD; CASIAN Neonila, MD; ANCUȚA Eugen, RO; RUDIC Valeriu, MD; GULEA Aurelian, MD	

(54) **Metodă de tratament al cancerului cervical local avansat de stadiul II-III**

(57) **Rezumat:**

1

Invenția se referă la medicină, în special la ginecologia oncologică, și poate fi utilizată pentru tratamentul pacienților cu cancer de col uterin local avansat de stadiul II...III.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se efectuează radioterapia în doză a câte 2 Gy pentru o ședință, cura de tratament constituie 40 Gy, concomitent se introduce intravenos soluție de cisplatină câte

2

100 mg pe zi, timp de 4 zile, iar intramuscular câte 1,0 ml soluție de 0,5% din extract de *Spirulina platensis*, timp de 10 zile, apoi cate 1 comprimat ce conține 5 mg de substanță activă de *Spirulina platensis*, de 2 ori pe zi, timp de 5 săptămâni.

Revendicări: 1

MD 854 Y 2014.12.31

(54) Method for treating locally advanced II-III stage cervical carcinoma

(57) Abstract:

1
The invention relates to medicine, particularly to oncologic gynecology, and can be used for treating patients with locally advanced II-III stage cervical carcinoma.

According to the invention, the claimed method consists in that is performed the radiotherapy in a dose of 2 Gy per procedure, the course of treatment is 40 Gy,

2
concomitantly is intravenously introduced cisplatin solution 100 mg per day, for 4 days, and intramuscularly 1.0 ml of 0.5% solution of *Spirulina platensis* extract, for 10 days, followed by 1 tablet containing 5 mg of *Spirulina platensis* active substance, 2 times a day, for 5 weeks.

Claims: 1

(54) Метод лечения местно-распространенного рака шейки матки стадии II-III

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к медицине, в частности к онкологической гинекологии и может быть использовано для лечения пациенток с местно-распространенным раком шейки матки II-III стадии.

Согласно изобретению, заявленный метод состоит в том, что выполняют радиотерапию в дозе по 2 Гр на одну процедуру, курс лечения составляет 40 Гр,

2
одновременно вводят внутривенно р-р цисплатина по 100 мг в день, в течение 4-х дней, а внутримышечно по 1,0 мл 0,5%-ного р-ра экстракта *Spirulina platensis*, в течение 10 дней, затем по 1 таблетке содержащей 5 мг активного вещества *Spirulina platensis*, 2 раза в день, в течение 5-и недель.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la ginecologia oncologică, și poate fi utilizată pentru tratamentul pacientelor cu cancer de col uterin local avansat de stadiul II...III.

5 Este cunoscută metoda de tratament al formelor de cancer cervical local avansat, care include chimioterapia cu 5-fluoruracil timp de 5 zile, concomitent cu administrarea preparatelor cu conținut de platină se efectuează radioterapia după schema de fracționare dinamică a dozei de iradiere de câte 4 Gy a bazinului mic timp de 3 zile, ulterior radioterapia cu fracții mici în regim multifracționat a câte 1,25 Gy, de 2 ori pe zi, cu un interval de 4...5 ore [1].

10 Dezavantajul metodei cunoscute constă în aceea că nu este posibilă efectuarea curei de tratament continuu, deoarece acțiunea toxică dublă din partea chimiopreparatelor și radioterapiei duce la accelerarea reacției din partea țesuturilor neafectate, de aceea uneori nu este posibil de a efectua tratamentul într-un volum necesar și deplin, ceea ce duce la diminuarea calității vieții pacientelor și a eficacității tratamentului.

15 Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode de tratament care ar spori indicii reactivității imunologice și rezistenței naturale, ar micșora toxicitatea și formarea de radicali liberi în tratamentul complex al pacientelor cu cancer cervical local avansat; îmbunătățind calitatea vieții pacientelor și supraviețuirea până la 5 ani, diminuând ratele de abandonare a tratamentului radiant și reacțiile adverse.

20 Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se efectuează radioterapia în doză a câte 2 Gy pentru o ședință, cura de tratament constituie 40 Gy, concomitent se introduce intravenos soluție de cisplatină, câte 100 mg pe zi, timp de 4 zile, iar intramuscular câte 1,0 ml soluție de 0,5% din extract de *Spirulina platensis*, timp de 10 zile, apoi câte 1 comprimat ce conține 5 mg de substanță activă de *Spirulina platensis*, de 2 ori pe zi, timp de 5 săptămâni.

25 Rezultatul invenției constă în aceea că la aplicarea concomitentă a radioterapiei, chimioterapiei și a extractului din *Spirulina platensis* (preparat imunomodulator BioR) sporesc indicii reactivității imunologice și rezistenței naturale, se micșorează toxicitatea și formarea de radicali liberi, îmbunătățind calitatea vieții pacientelor și supraviețuirea până la 5 ani, diminuând ratele de abandonare a tratamentului radiant și reacțiile adverse.

30 Preparatul BioR reprezintă un complex de principii bioactive constituit din aminoacizi, în stare liberă și în componența oligopeptidelor, dintre care circa 78% revin aminoacizilor considerați „imunoactivi” - glicina, valina, alanina, acidul glutamic, acidul asparagic, arginina, serina, treonina, triptofanul, cisteina, acidul gama aminobutiric, care în sinergism cu hidrații de carbon, macro- și microelementele devin antioxidanți și imunogeni. Preparatul BioR în capsule de 5 mg posedă acțiune antioxidantă și de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale prin normalizarea metabolismului glutationului (inducerea sintezei glutationului redus, sporirea enzimelor ciclului glutationic – glutationreductazei, glutationperoxidazei, glutation-S-transferazelor și γ -glutiottransferazei). Menține la un nivel optim echilibrul dintre sistemele de oxidare peroxidică a lipidelor și cel antioxidant (reducerea radicalilor liberi ai oxigenului, conjugatelor dienice și dialdehidei malonice, creșterea potențialului antioxidant, inclusiv a verigilor enzimatică și celor neenzimatică, majorarea nivelului superoxidismutazei, catalazei, enzimelor glutationice, restabilirea conținutului glutationului redus, tocoferolului, SH-grupelor etc.). 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. BioR-ul reprezintă un imunocorector al reactivității imunologice și rezistenței naturale prin acțiunea sa asupra metabolismului celulelor imunocompetente: normalizează schimbul energetic al limfocitelor și funcțiile enzimelor oxido-reducătoare ale neutrofilelor (Rudic V., 2004; Ghinda S., 2004). În contextul celor expuse, au prezentat interes investigațiile ce țin de acțiunea preparatului imunomodulator de generație nouă BioR asupra reactivității imunologice și rezistenței naturale cu micșorarea toxicității și a formării de radicali liberi în tratamentul complex al pacientelor cu cancer cervical local avansat.

55 Cancerul cervical ocupă locul întâi în structura morbidității (43,7%) a tumorilor maligne ale sistemului reproductiv la femei. În același timp, mortalitatea cauzată de cancerul cervical constituie circa 10% din decesele de pe urma cancerului genital, ceea ce e determinat în mare măsură de diagnosticul tardiv.

Printre explicațiile posibile s-ar număra educația sanitară precară a unui important segment din populația feminină, igiena personală deficitară, neadresarea pentru control profilactic la medicul ginecolog. La 50...54% din pacientele primare se determină st. III...IV al procesului malign, iar tratamentul aplicat asigură supraviețuirea de 5 ani la 63,1% paciente.

Analiza tratamentului cancerului cervical demonstrează că această localizare rămâne o problemă dificilă de rezolvat în rândul tumorilor maligne la femei, în special cancerul cervical local avansat. Ultimul deceniu se caracterizează prin tendința optimizării tratamentului cancerului cervical, optând pentru metode combinate, care includ tratamentul chirurgical, chimio- și radioterapia. Cele mai mari dificultăți în tratamentul pacienților de cancer cervical se constată în stadiile local avansate ale procesului, care se manifestă prin agresivitate sporită, o rată înaltă de recidive și metastaze.

Ratele înalte ale recidivelor după tratamentul complex al pacienților cu cancer cervical local avansat, stadiile II...III, și anume de la 30...85%, se datorează în mare parte și statutului imunologic deprimat. Starea imunologică patologică este generată atât de persistența în timp a proceselor oncologice declanșate la nivel de cervix, cât și de rezistența epuizată a organismului afectat.

În cadrul studiului au fost efectuate cercetări imunologice la 57 pacienți cu cancer cervical, stadiile II și III, care au urmat numai radioterapie sau concomitent chimioterapie cu platină. Au fost efectuate în total 171 de investigații utilizând metoda imunofenotipizării limfocitelor sângelui periferic cu anticorpi monoclonali pe parcursul aplicării tratamentului radioterapic. Panoul MON AT a inclus:

CD 19 – B limfocite

CD3 – T limfocite

CD4 – T limfocite helper

CD8 – T limfocite citostatice/supresorii

CD5 – T limfocite mature

CD16 – kileri naturali

CD HELA DR – B limfocite și limfocite T activate

Au fost luați în considerație indicii imunoregulatori: CD4/CD8 (IRI) și CD4/CD3 (IRI 2), care caracterizează nivelul de tensionare a răspunsului imun.

Investigația imunologică a fost efectuată fiecărei paciente de 3 ori: până la începutul tratamentului (1), în mijlocul curei de radioterapie și chimioterapie (2) și imediat după finalizarea tratamentului (3). Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

	Etapile investigației, valorile medii către etapa radioterapiei		
Antigenii CD	1	2	3
CD 19	8,3	4,1	3,3
CD 3	50,7	40,1	32,7
CD 8	19,8	17,0	16,5
CD 5	36,0	24,2	21,0
CD 16	15,8	20,0	23,4
CD HLA DR	14,0	16,4	10,7
CD4/CD8	2,05	1,4	1,3
CD4 / CD3	1,1	1,2	1,23

Rezultatele studiului:

1. Scăderea subpopulațiilor de bază a limfocitelor B și T, descreșterea numărului limfocitelor mature funcționale T CD5 și IRI CD4/ CD8 care sunt notate chiar în mijlocul curei de tratament.

2. Scăderea numărului de celule ce poartă la suprafața membranei molecule active CD HLA DR.

3. În același timp, crește numărul kilerilor naturali CD 16, care, probabil, este cauzat de asocierea pe parcursul tratamentului a proceselor inflamatorii în regiunea tumorii.

4. Creșterea CD 4/CD 3, ceea ce poate fi asociat stimulării antigenice sporite în urma destrucției tumorii și acutizării patologiei cronice preexistente odată cu administrarea în schema de tratament a chimioterapelor citostatice ce posedă un efect imunosupresiv.

Constatare: includerea preparatelor imunomodulatoare în schema propusă de tratament al pacienților cu cancer cervical st. II...III în cadrul studiului dat este rațională deja la această etapă incipientă de investigații, fapt ce ar putea duce la prevenirea mai multor complicații, ar favoriza regenerarea țesuturilor supuse tratamentului oncologic specific și ar îmbunătăți calitatea vieții pacienților respective și rezultatele supraviețuirii până la 5 ani.

Prezintă interes și investigațiile cu referire la acțiunea preparatului imunomodulator BioR asupra reactivității imunologice și rezistenței naturale, cu micșorarea toxicității și a formării de radicali liberi în tratamentul complex al pacienților cu cancer cervical local avansat.

- 5 In studiu au fost incluse datele investigațiilor clinice și paraclinice efectuate la 220 pacienți, apreciindu-se eficacitatea diferitor modalități de tratament combinat al cancerului cervical: chirurgical, radioterapie și chimioterapie în scheme combinate și complexe. Actualmente, tratamentul cancerului cervical poate include un tratament prin asocierea concomitentă a chimio- și radioterapiei.

10 Loturile de pacienți cu cancer cervical stadiile II și III sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Lotul	I: Radioterapie + soluție de cisplatină (4 cure) + BioR	II: Radioterapie + soluție de cisplatină (4 cure)	Control: radioterapie
Numărul Pacienților	44	48	112
Total	204 pacienți		

BioR s-a administrat câte 1 ml i/m – 10 zile, apoi câte 1 comprimat de 5 mg de substanță activă de 2 ori pe zi, timp de 5 săptămâni.

- 15 Rezultate: 112 pacienți cu cancer cervical local avansat au fost randomizate în loturile de studiu: radioterapie + soluție de cisplatină 100 mg (4 cure) + BioR, radioterapie + soluție de cisplatină 100 mg (4 cure). Progresarea a survenit la 29 pacienți după 78 luni. Pacienții din ambele loturi, cărora li s-a administrat chimioterapia concomitent cu radioterapia, au prezentat un indice fără boală semnificativ mai lung cu 9 luni și o supraviețuire la 5 ani mai mare cu 12% comparativ cu pacienții ce au urmat doar radioterapia standard. Totodată în lotul pacienților cu cancer cervical local avansat: radioterapie + soluție de cisplatină 100 mg (4 cure) + BioR s-a constatat de asemenea o diminuare semnificativă a reacțiilor adverse, îmbunătățirea calității vieții, micșorarea cazurilor de suspendare a tratamentului, o îmbunătățire a indicelui fără boală mai lung cu 9 luni și o supraviețuire la 5 ani mai mare cu 12% comparativ cu pacienții ce au urmat doar radioterapia standard.

25 Exemple de realizare

Exemplul 1

- Pacienta N., 1953, a fost internată în I.M.S.P.I.O., oncoginecologie cu diagnosticul clinic de cancer cervical local avansat st. IIA. Pacienta a fost investigată clinic și paraclinic. Analiza generală a sangelui: hemoglobina – 137 g/l; eritrocitele – 4,4 mil.; hematocritul – 0,42; leucocitele – 4,5 mii. Patologie concomitentă: cardiopatie ischemică și dismetabolică, I.C. I N.I.H.A., colecisto-pancreatită cronică, pielonefrită cronică. S-a efectuat următorul tratament: radioterapie în doză a câte 2 Gy la o ședință, cura de tratament a fost de 40 Gy, concomitent s-a administrat intravenos soluție de cisplatină, câte 100 mg pe zi, timp de 4 zile, și soluție de 0,5% din extract de *Spirulina platensis*, câte 1 ml, i/m, timp de 10 zile. În timpul tratamentului nu s-au determinat reacții adverse ca grețuri, vome, nu a fost abandonată seria de tratament cu preparatul chimioterapie. După externarea pacientei în stare satisfăcătoare a fost prelungit tratamentul cu extract de spirulină, câte 1 comprimat de 5 mg de substanță activă, de 2 ori pe zi, timp de 5 săptămâni. La control repetat timp de 5 ani nu s-au determinat recidive.

- 40 Exemplul 2

- Pacienta E., 1951, a fost internată în I.M.S.P.I.O., oncoginecologie cu diagnosticul clinic de cancer cervical local avansat de st. IIIA. Pacienta a fost investigată clinic și paraclinic. Analiza generală a sangelui: hemoglobina – 122 g/l; eritrocitele – 3,0 mil.; hematocritul – 0,4; leucocitele – 5,8 mii. Patologie concomitentă: cardiopatie ischemică, pielonefrită cronică. S-a efectuat următorul tratament: radioterapia în doză a câte 2 Gy la o ședință, cura de tratament a fost de 40 Gy, concomitent s-a administrat intravenos soluție de cisplatină, câte 100 mg pe zi, timp de 4 zile, și soluție de 0,5% din extract de *Spirulina platensis*, câte 1 ml, i/m, timp de 10 zile. În timpul tratamentului nu s-au determinat reacții adverse ca grețuri, vome, nu a fost abandonată seria de tratament cu preparatul chimioterapie. După externarea pacientei în stare satisfăcătoare a fost prelungit tratamentul cu extract de spirulină, câte 1 comprimat de 5 mg de substanță activă, de 2 ori pe zi, timp de 5 săptămâni. La control repetat timp de 5 ani nu s-au determinat recidive.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Бойко А.В. и др. Использование радиомодификации для расширения показаний к радикальному лучевому лечению больных с местно-распространенными формами рака шейки матки. Казанский медицинский журнал. Том LXXXI, №4, 2000, p.287-289

(57) Revendicări:

Metodă de tratament al cancerului cervical local avansat de stadiul II...III, care constă în aceea că se efectuează radioterapia în doză a câte 2 Gy pentru o ședință, cura de tratament constituie 40 Gy, concomitent se introduce intravenos soluție de cisplatină, câte 100 mg pe zi, timp de 4 zile, iar intramuscular câte 1,0 ml soluție de 0,5% din extract de *Spirulina platensis*, timp de 10 zile, apoi câte 1 comprimat ce conține 5 mg de substanță activă de *Spirulina platensis*, de 2 ori pe zi, timp de 5 săptămâni.

Director adjunct Departament:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2014 0049 (22) Data depozit: 2014.04.14 (67)* Nr. și data transformării cererii: , (32) Data de prioritate recunoscută: Raport de documentare internațională: ☐ da		
(71) Solicitant: SOFRONI Dumitru, MD; SAMET Nina, MD; GUȚU Lilian, MD; ROȘCA Sergiu, MD; CIOBANU Veronica, MD; BALAN Roman, MD; STRATAN Valentina, MD; CASIAN Neonila, MD; ANCUȚA Eugen, RO; RUDIC Valeriu, MD; GULEA Aurelian, MD (54) Titlul: Metodă de tratament a cancerului cervical local-avansat de st. II-III		
II. Clasificarea obiectului invenției: (51) Int.Cl: <i>A61N 5/10</i> (2006.01) <i>A61K 33/24</i> (2006.01) <i>A61K 36/05</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): Int.Cl: <i>A61N 5/10, A61K 33/24, A61K 36/05</i> Cancer, uter Gy EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: <i>A61N 5/10, A61K 33/24, A61K 36/05</i> Рак, матка, Гр SU (nonpublic): Int.Cl: <i>A61N 5/10, A61K 33/24, A61K 36/05</i> Рак, матка, Гр		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorie*	Date de identificare ale documentelor citate și, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 3204 G2 2007.08.31	1
A	MD 2543 G2 2005.05.31	1
A	MD 2544 G2 2005.05.31	1
A	MD 2601 G2 2005.08.31	1
A, D, C	Бойко А.В.и др. Использование радиомодификации для расширения показаний к радикальному лучевому лечению больных с местно-распространенными формами рака шейки матки. Казанский медицинский журнал. Том LXXXI, №4, 2000, с.287-289	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	2014.10.15
Examinator	IUSTIN Viorel