



MD 223 Y 2010.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **223** ⁽¹³⁾ **Y**
(51) Int. Cl.: *A61K 39/29* (2006.01)
A61P 1/16 (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 2010 0040
(22) Data depozit: 2010.03.05

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2010.06.30, BOPI nr. 6/2010

(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL
MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: VRANCEANU-BENEȘ Angela, MD; SPÂNU Constantin, MD; IAROVROI Petru, MD;
PANTEA Victor, MD

(73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL
MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD

(54) Metodă de revaccinare a copiilor împotriva hepatitei virale B

(57) Rezumat:

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

Conform invenției, metoda de revaccinare a
copiilor împotriva hepatitei virale B constă în
aceea că începând cu vârsta de un an, se determină
anual nivelul de anticorpi anti-HBs și, în cazul în
care nivelul anti-HBs este de la 10 până la 150

mUI/ml, se administrează o doză booster de vaccin
împotriva hepatitei virale B, iar în cazul în care
nivelul anti-HBs este mai mic de 10 mUI/ml, se
administrează un curs repetat din trei sau patru
doze de vaccin împotriva hepatitei virale B.

MD 223 Y 2010.06.30

Descriere:

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

5 Actualmente imunizarea împotriva HVB este cea mai eficientă metodă de prevenire și combatere a infecțiilor cu viruși hepatici, care include un curs de vaccinare și revaccinare (aplicarea dozei booster) împotriva HVB.

10 Este cunoscută o metodă de revaccinare a copiilor împotriva HVB, constând în efectuarea unui curs primar în primele 6 luni de viață, după care, la vârsta de 5 ani se recomandă aplicarea unei doze suplimentare (booster) de vaccin, indiferent de cunoașterea statusului imun primar la momentul revaccinării [1].

Dezavantajele metodei cunoscute de revaccinare împotriva HVB constă în aceea că nu se efectuează monitorizarea răspunsului imun postvaccinal și al titrului de anticorpi protectori, iar la momentul aplicării dozei booster, nu se cunoaște dacă copilul a avut răspunsul imun primar la cursul inițial de vaccinare, adică nu permite asigurarea unui răspuns imun secundar garantat și a unei protecții sigure împotriva infecției HVB.

15 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în sporirea semnificativă a eficacității imunizării împotriva hepatitei virale B.

Conform invenției, metoda de revaccinare a copiilor împotriva HVB constă în aceea că începând cu vârsta de un an, se determină anual nivelul de anticorpi *anti-HBs*, iar în cazul în care nivelul *anti-HBs* este de la 10 până la 150 mUI/ml se administrează o doză booster de vaccin împotriva HVB, iar în cazul în care nivelul *anti-HBs* este mai mic de 10 mUI/ml, se administrează un curs repetat din trei sau patru doze de vaccin împotriva HVB.

20 Rezultatul invenției constă în sporirea semnificativă a eficacității vaccinării primare împotriva hepatitei virale B cu prelungirea duratei de protecție față de această infecție, fortificarea memoriei imunologice și micșorarea numărului de copii susceptibili față de infecția cu virusul HVB.

25 Sporirea semnificativă a eficacității vaccinării primare împotriva HVB se obține datorită monitorizării anuale a nivelului de anticorpi protectori, începând cu vârsta de un an, determinării prezenței răspunsului imun postvaccinal, depistării momentului când titrul protector de anticorpi *anti-HBs* și memoria imunologică mai sunt încă prezenți și administrării în acest moment a dozei booster de vaccin împotriva HVB, care favorizează un răspuns imun manifestat printr-un titru de *anti-Hbs* bine pronunțat (≥ 250 mUI/ml) cu o durată prelungită de protecție și o memorie imunologică fortificată la un nivel de 95%, care rezultă în diminuarea numărului de copii susceptibili față de infecția cu virusul HVB.

30 Avantajul metodei constă în aceea că doza booster de vaccin împotriva hepatitei virale B se aplică în momentul când titrul de *anti-HBs* este depistat între limita de 10...150 mUI/ml, deoarece acest nivel este considerat protector, dar nu la un nivel suficient de înalt pentru a asigura o protecție de durată. Din acest motiv, administrarea unei doze booster de vaccin împotriva HVB în momentul când anticorpii *anti-HBs* sunt prezenți într-un titru încă detectabil asigură fortificarea memoriei imunologice, rezultat ce nu poate fi obținut dacă doza booster este administrată în momentul când titrul *anti-HBs* este nedetectabil, iar memoria imunologică este pierdută (*anti-HBs* < 10 mUI/ml). În acest caz copilul nu este protejat împotriva infecției cu virusul hepatitei B și este necesară administrarea unui curs repetat din trei sau patru doze de vaccin.

35 Metoda conform invenției se realizează în felul următor: copiilor vaccinați în cadrul unui curs complet din trei doze de vaccin împotriva HVB în primele 6 luni de viață, începând cu vârsta de un an, se determină anual nivelul de anticorpi *anti-HBs*, și în cazul în care nivelul *anti-HBs* este de la 10 până la 150 mUI/ml, în mușchiul deltoid se administrează o doză booster de vaccin în cantitate de 0,5 ml împotriva hepatitei virale B în care se conțin 10 μ g de *AgHBs*, iar în cazul în care nivelul *anti-HBs* este mai mic de 10 mUI/ml, se administrează un curs repetat din trei sau patru doze de vaccin.

40 În scopul evaluării persistenței memoriei imunologice au fost selectate două loturi de copii vaccinați într-un curs complet din trei doze de vaccin antihepatita virală B, în primele luni de viață după schema 0, 1, 6 luni: experimental (n = 204 copii) și martor (n = 83 copii), dintre care de vârsta de 6...8 ani - 162 copii, iar de vârsta de 9...11 ani - 125 copii. Loturile martor și experimental au fost selectate conform aceluiași criterii. Ambele loturi au fost compatibile după gen.

45 Toți copiii incluși în studiu au fost vaccinați cu o doză booster de vaccin. Vaccinul a fost administrat intramuscular în mușchiul deltoid în doză de 0,5 ml, care conținea 10 μ g de *AgHBs*. Peste 21 zile de la administrarea dozei booster a fost evaluată persistența memoriei imunologice prin determinarea răspunsului imun umoral (formarea anticorpilor protectori (*anti-HBs*) în titru detectabile (≥ 10 mUI/ml) la doza de vaccin administrată). Potențialul memoriei imunologice a fost estimat în baza nivelului răspunsului imun, care, în dependență de titrul de *anti-HBs* post-booster, poate fi: înalt (titrul de *anti-HBs* ≥ 250 mUI/ml), mediu (titrul de *anti-HBs* = 249...100 mUI/ml), mic (titrul de *anti-HBs* = 99...10 mUI/ml), nedetectabil (titrul de *anti-HBs* < 10 mUI/ml), nul – absența răspunsului imun (titrul de *anti-HBs* = 0 mUI/ml).

MD 223 Y 2010.06.30

4

Până la administrarea dozei booster de vaccin împotriva hepatitei virale B, copiii din lotul experimental aveau un titru de anticorpi protectori (*anti-HBs*) < 10 mUI/ml, spre deosebire de copiii din lotul martor care prezentau titre de anticorpi protectori detectabile între 10...250 mUI/ml.

Aplicarea dozei booster de vaccin împotriva hepatitei virale B pentru stimularea răspunsului imun la copiii vaccinați împotriva hepatitei virale B pe parcursul primelor luni de viață în cadrul unui curs complet de vaccin administrat cu 6...11 ani în urmă, a avut o acțiune evident benefică în lotul martor în comparație cu lotul experimental (vezi tabelul).

Rezultatele studiului prezentate în tabel demonstrează că copiii din lotul experimental, care aveau un titru nedetectabil de *anti-HBs* (< 10 mUI/ml) până la aplicarea dozei booster, după administrarea acestuia au dezvoltat titre detectabile de anticorpi protectori în 87%, inclusiv 12% cu titre mici, 18% cu medii și 57% cu titre foarte înalte (≥ 250 mUI/ml). Copiii din lotul martor, care au avut titre detectabile de *anti-HBs* (mici și medii) până la administrarea dozei booster de vaccin împotriva HVB au dezvoltat titre foarte înalte de *anti-HBs* (≥ 250 mUI/ml) în 95% cazuri după aplicarea acestuia. Analiza statistică a constatat o diferență semnificativă între aceste grupuri de copii, $p < 0,001$, fapt ce demonstrează că aplicarea dozei booster de vaccin împotriva HVB la copiii cu un nivel protector de *anti-HBs*, rezultă într-un răspuns imun cu titre foarte înalte (≥ 250 mUI/ml) de anticorpi specifici, care asigură o protecție de lungă durată împotriva infecției cu virusul hepatitei B. Astfel, administrarea dozei booster de vaccin antihepatita virală B confirmă persistența memoriei imunologice și reducerea riscului de infectare cu virusul HVB, ca rezultat al formării unui titru înalt și durabil de anticorpi *anti-HBs* (≥ 250 mUI/ml) la un nivel de 95% pentru copiii cu un titru detectabil (≥ 10 mUI/ml) și la un nivel de 57% pentru cei cu valoarea *anti-HBs* < 10 mUI/ml până la aplicarea dozei booster.

Exemplul 1

Copilul A., în vârstă de 7 ani, vaccinat împotriva hepatitei virale B la naștere, la 1 și la 6 luni, la momentul efectuării studiului a prezentat un nivel nedetectabil de anticorpi protectori *anti-HBs* echivalent cu 4 mUI/ml. După aplicarea unei doze booster de vaccin împotriva hepatitei virale B, răspunsul imun a avut loc cu un titru de anticorpi *anti-HBs* egal cu 84 mUI/ml, care este considerat nivel mic de protecție, pe termen scurt, cel mult 1...2 ani. Copilului i s-a recomandat administrarea a două doze suplimentare de vaccin.

Exemplul 2

Copilul B., în vârstă de 10 ani, vaccinat împotriva HVB la naștere, 1 și 6 luni, la momentul efectuării studiului a prezentat un nivel nedetectabil de anticorpi protectori *anti-HBs* echivalent cu 6 mUI/ml. După aplicarea unei doze booster de vaccin împotriva HVB răspunsul imun nu s-a produs, titrul de anticorpi *anti-HBs* fiind nedetectabil. Deoarece copilul nu avea memorie imunologică la imunizarea primară împotriva HVB era expus unui risc major de infectare cu virusul HVB, de aceea i s-a recomandat aplicarea unui curs repetat din trei doze de vaccin împotriva HVB cu evaluarea ulterioară a răspunsului imun.

Exemplul 3

Copilul C., în vârstă de 9 luni, vaccinat împotriva HVB la naștere, la 1 și la 6 luni, la momentul efectuării studiului a prezentat un nivel detectabil de anticorpi protectori *anti-HBs* egal cu 43 mUI/ml. După aplicarea unei doze booster de vaccin, copilul a avut un răspuns imun pronunțat, titrul de *anti-HBs* ≥ 250 mUI/ml, nivel foarte înalt de imunitate specifică cu o protecție de durată împotriva virusului HVB.

Tabel

Distribuția copiilor în dependență de nivelul titrelor *anti-HBs* până și după aplicarea dozei booster (abs., %, eroarea medie, m)

Titru <i>anti-HBs</i> până la aplicarea dozei booster, mUI/ml		Titru <i>anti-HBs</i> după aplicarea dozei booster, mUI/ml				Total copii abs.
		0...9	10...99	100...249	≥ 250	
0...9	abs.	27	24	36	117	204
	%	13,2	11,8	17,6	57,4	
10...99	abs.		1	2	67	70
	%		1,4	2,9	95,7	
100...249	abs.			1	11	12
	%			8,3	91,7	
≥ 250	abs.				1	1
	%				100,0	
Total	abs.	27	25	39	196	287
	% $\pm 2m$	9,4 $\pm$ 3,3	8,7 $\pm$ 3,1	13,6 $\pm$ 3,9	68,3 $\pm$ 5,4	

Așadar, putem concluziona că metoda propusă, realizată prin administrarea unei doze booster (suplimentare) de vaccin împotriva hepatitei virale B, contribuie la sporirea efectului protector al cursului inițial de imunizare împotriva virusului HVB prin fortificarea memoriei imunologice la un nivel de 95%, la prelungirea duratei de protecție împotriva infecției cu virusul HVB, cu micșorarea numărului de copii susceptibil față de infecția cu virusul hepatitei virale B.

MD 223 Y 2010.06.30

5

5 **(57) Revendicări:**

10 Metodă de revaccinare a copiilor împotriva hepatitei virale B, care constă în aceea că începând cu vârsta de un an, se determină anual nivelul de anticorpi *anti-HBs*, și în cazul în care nivelul *anti-HBs* este de la 10 până la 150 mUI/ml se administrează o doză booster de vaccin împotriva hepatitei virale B, iar în cazul în care nivelul *anti-HBs* este mai mic de 10 mUI/ml, se administrează un curs repetat din trei sau patru doze de vaccin împotriva hepatitei virale B.

(56) Referințe bibliografice:

1. WHO. Hepatitis B vaccine. Weekly epidemiological record, no. 28, 2004, p. 79, 253-264,
<URL: <http://www.who.int/wer/en/> > găsit 2010.04.26

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

UNGUREANU Mihail

RAPORT DE DOCUMENTARE

pentru cerere de brevet de invenție de scurtă durată conform art.52(2) a Legii nr. 50/2008

(21) Nr. depozit: s 2010 0040	(85) Data fazei naționale PCT:
(22) Data depozit: 2010.03.05	(86) Cerere internațională PCT:
(51) IPC: Int. Cl.: A61K 39/29 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul: Metodă de revaccinare a copiilor contra hepatitei virale B (71) Solicitantul: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD	
I. Condiția de unitate a invenției ☒ satisface ☐ nu satisface. Notă:	
II. Minimul de documente consultate: MD, EA MD 1994-2010 – baza de date EA 1995-2010 – baza de date, www.eapo.org SU 1970-1991 – certificate de autor	
III. Domeniul de documentare: Indicii IPC (ultima redacție): Int. Cl.: A61K 39/29 (2006.01) a) A61P 1/16 (2006.01) b) Termeni caracteristici, cuvinte-cheie, sinonime: revaccinare, profilaxie, ревакцинация, профилактика	
IV. Documente considerate a fi relevante	
Categoria	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente
A	1. 3121 G2 2007.04.30
A	2. Engerix B. Instrucțiune de utilizare a vaccinului contra hepatitei virale B. Smith Kline Beecham Biologicals S.A.,
A	3. Rue de l' Institut 89, 1330 Rixensart, Belgium, 2002
D, A	4. WHO. Hepatitis B vaccine, Weekly epidemiological record, no. 28, 2004, p. 79, 253-264, <URL: http://www.who.int/wer/en/ > găsit 2010.04.26
	Relevant față de revendicarea nr.
	1
	1
	1
	1
Categorii de documente citate	
A - document care definește stadiul anterior în general	O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere etc.
X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă	P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură	T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care fundamentează invenția
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după această dată	D – Document menționat în descrierea cererii de brevet
Data finalizării documentării	2010-04-26
Examinatorul	IUSTIN Viorel