



MD 871 Z 2015.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **871** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61K 36/28* (2006.01)
A61K 36/21 (2006.01)
A61K 36/48 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2014 0054 (22) Data depozit: 2014.04.18	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2015.01.31, BOPI nr. 1/2015
(71) Solicitant: CHIABURU Simona, MD (72) Inventatori: CHIABURU Simona, MD; MEREUȚĂ Ion, MD; CERNAT Victor, MD (73) Titular: CHIABURU Simona, MD	

(54) **Metodă de profilaxie a complicațiilor radioterapiei sau a chimioterapiei la
pacienții cu cancer al glandei mamare**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la oncologie, și poate fi utilizată pentru profilaxia complicațiilor radioterapiei sau chimioterapiei la pacienții cu cancer al glandei mamare. Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se administrează 200 ml de un amestec pe bază de infuzie din rădăcini de păpădie și partea vegetală de gălbenele, luate în raport de 1:1, și nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de 10^{-9} ... 10^{-10} g/L, *per os*, de

2
două ori pe zi, cu 20 min înainte de masă, concomitent, o dată pe zi se administrează 20 ml de un amestec pe bază de ulei de amarant și ricin, luate în raport de 1:1, și nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de 10^{-9} ... 10^{-10} g/L, *per os*, cu 20 min înainte de masă, cu 5 zile înainte de cura de radioterapie sau de chimioterapie, seria de tratament constituie 20...25 zile.

Revendicări: 1

MD 871 Z 2015.09.30

(54) Method for prophylaxis of radiotherapy or chemotherapy complications in patients with breast cancer

(57) Abstract:

1
The invention relates to medicine, particularly to oncology and may be used for prophylaxis of radiotherapy or chemotherapy complications in patients with breast cancer.

According to the invention, the claimed method consists in that it is administered 200 ml of a mixture based on dandelion root and calendula vegetal part tincture, taken in the ratio of 1:1, and nanodiamonds of 4...10 nm, in a concentration of $10^{-9}...10^{-10}$ g/L, *per os*, twice a day, 20 minutes before a meal,

2
concomitantly, once a day is administered 20 ml of a mixture based on amaranth and castor oil, taken in the ratio of 1:1, and nanodiamonds of 4...10 nm, in a concentration of $10^{-9}...10^{-10}$ g/L, *per os*, 20 minutes before a meal, 5 days before the radiotherapy or chemotherapy treatment, the course of treatment is 20...25 days.

Claims: 1

(54) Метод профилактики осложнений радиотерапии или химиотерапии у пациентов с раком молочной железы

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к медицине, в частности к онкологии и может быть использовано для профилактики осложнений радиотерапии или химиотерапии у пациентов с раком молочной железы.

Согласно изобретению, заявленный метод состоит в том, что принимают 200 мл смеси на основе настойки корней одуванчика и растительной части календулы, взятые в соотношение 1:1 и наноалмазы 4...10 нм, в концентрации

2
 $10^{-9}...10^{-10}$ г/л, *per os*, два раза в день за 20 мин до еды, одновременно один раз в день принимают 20 мл смеси на основе амарантового и касторового масла, взятые в соотношение 1:1 и наноалмазы 4...10 нм, в концентрации $10^{-9}...10^{-10}$ г/л, *per os*, за 20 мин до еды, за 5 дней до курса радиотерапии или химиотерапии, курс лечения составляет 20...25 дней.

П. формулы: 1

Descriere:

5 Invenția se referă la medicină, în special la oncologie, și poate fi utilizată pentru profilaxia complicațiilor radioterapiei sau chimioterapiei la pacienții cu cancer al glandei mamare.

Cancerul glandei mamare este cea mai frecventă malignitate la femei, mai ales în țările europene, fiind cea mai frecventă cauză de deces prin cancer la femei.

Informarea sanitară a populației feminine determină femeia să se prezinte la medic mai timpuriu dacă observă un semn clinic la nivelul sanilor.

10 Primele referiri la cancerul mamar apar în papirusul denumit „Chirurgical a lui Edwin Smith” scris între anii 2500...3000 î.e.n., iar primul moment terapeutic este atribuit lui Gallen, care recomandă excizia tumorii incipiente.

Un moment important în evoluția tratamentului îl constituie introducerea mastectomiei radicale de către W.S. Halsted în 1882 și Willy Meyer în 1894.

15 Noțiunea de cancer mamar operabil trebuie abordată și prin prisma clasificării T.N.M.

Din punct de vedere strict al tehnicii chirurgicale, orice cancer mamar este operabil, cu excepția celor care au tumoarea invadată în peretele toracic și/sau metastaze ganglionare invadate în structurile vasculonervoase ale axilei.

20 Cancerul glandei mamare este o problemă majoră de sănătate publică ce privește întreg mapamondul. În cea mai mare parte a Europei, în America de Nord, Australia și Noua Zeelandă cancerul mamar este cel mai frecvent întâlnit la femei și, de asemenea, reprezintă cea mai frecventă cauză de deces la femeile cu vârsta cuprinsă între 35 și 54 ani. Incidența cancerului mamar este în creștere în întreaga lume din cauze incomplet elucidate. S-a raportat o creștere de 3% pe an a frecvenței cancerului mamar. Aceasta se datorează pe de o parte creșterii numărului de programe screening, care permit detectarea în stadii incipiente, iar pe de altă parte îmbătrânirii populației. Rata mortalității a rămas în general neschimbată în ultimii 50 ani în pofida îmbunătățirii tratamentului și a depistării în stadii incipiente.

30 Factorii ce contribuie la apariția cancerului mamar sunt: vârsta de 45...49 ani (premenopauza) și un al doilea vârf între 60 și 65 ani (postmenopauza), factorii hormonal, cancerul mamar este o boală hormono-dependentă. Femeile cu ovare nefuncționale, care nu au primit niciodată tratament estrogenic de substituție, nu fac cancer mamar. Mai multe dovezi indică faptul că hormonii joacă un rol cheie în promovarea bolii. Menarha precoce (înainte de 12 ani) și menopauza tardivă (după 55 ani) cresc riscul de apariție a cancerului mamar. Fiecare an de întârziere în apariția primului ciclu, precum și întârzierea în apariția ciclurilor regulate duce la o creștere cu până la 20% a riscului unui cancer mamar, iar numărul mare de sarcini duse până la termen și alăptarea îndelungată la sân constituie factori de protecție în apariția cancerului mamar. Nuliparitatea, primiparitatea tardivă (după vârsta de 30 ani), precum și avortul spontan sau provocat înaintea unei sarcini la termen cresc riscul de cancer mamar. Aportul extern de estrogeni cu progesteron folosit în contracepție și tratarea simptomelor de menopauză a dus la creșterea riscului de cancer mamar. De asemenea alte tulburări endocrine asociate tratamentului contraceptiv de tipul hiper sau hipotiroidia cresc relativ riscul de cancer mamar. Stările precanceroase ale glandei mamare, cum ar fi hiperplazia tipică și atipică, metaplazia, displazia, distrofia (boala fibrochistică) și cancerul lobular *in situ* sunt leziuni care pot evolua către un cancer invaziv. De asemenea, tumorile benigne ale glandei mamare (fibroadenomul, adenomul juvenil), papilomatoza juvenilă, chisturile cu care au proliferări, tumoarea Phyllodes pot evolua în timp către un cancer mamar. Existența unei hiperplazii epiteliale intraductale atipice evoluează spre cancer mamar în circa 45%, în timp ce mastoza fibrochistică în circa 3% la paciente sub 20 ani, 7% la paciente sub 35 ani și 30% la cele cu vârsta peste 45 ani. Factorii de mediu ca iradierea regiunii toracice mai ales înainte de 30 ani (bronhoscopiile repetate sau tratamentul pentru Boala Hodgkin), traumatismele mamare (mai ales cele mici și repetate), expunerea sânilor la radiații ultraviolete pot influența semnificativ apariția cancerului mamar. De asemenea, o dietă alimentară bogată în proteine, grăsimi și dulciuri, prin apariția obezității crește riscul de cancer mamar. Dieta bogată în grăsimi reduce progesteronul plasmatic într-o fază de început, pentru ca ulterior depresia progesteronului să se asocieze cu creșterea ponderală. Țesutul adipos în

exces favorizează transformarea androgenilor suprarenali în estronă. Stresul, indiferent de natura lui, constituie un factor de risc atât pentru apariția cancerului mamar, cât și un factor de agravare a evoluției acestuia. Factorii genetici și familiali, cum ar fi: factorul mamar de creștere derivat (mammary derived growth factor 1) MDGF I care a fost identificat în cancerele mamare și care sugerează modificările autocrine sau paracrine care apar în celulele transformate. În celulele epiteliului mamar cu potențial de transformare malignă se găsesc receptorii pentru MDGFI cât și pentru alți factori de creștere.

Pentru tratamentul cancerului glandei mamare în stadii precoce (T_1 - T_2 , N_0 - N_1) se utilizează metoda chirurgicală de tratament. Singura metodă eficientă este ablația completă (mastectomia) și bilaterală a sânilor la femeile care au un risc crescut pentru cancer mamar.

Procedul este însă un exces greu de acceptat. Cu toate acestea există bolnave care solicită acest tip de intervenție pentru a scăpa de obsesia cancerului.

Tratamentul chirurgical se prezintă prin: Mastectomia radicală (operația Halsted), Mastectomia radicală modificată (tehnica Patey sau Madden), Chirurgia conservatoare mamară care presupune o sectorectomie cu obținerea de margini de rezecție histologic negative și limfadenectomie axilară, urmată de radioterapia externă la 2...3 săptămâni după intervenția chirurgicală sau la sfârșitul chimioterapiei adjuvante postoperatorii, Chirurgia tumorii primare care este un tip de tratament ce poate fi efectuat numai în cazul tumorilor mici de până la 2...5 cm. Chiar și în aceste cazuri, rezecându-se 2 cm peritumoral, într-un procent însemnat rămân focare neoplazice în glanda mamară.

Pentru obținerea unui rezultat estetic mai bun, incizia va fi radiară în cadranele inferioare și arciformă în cele superioare. Dacă tumora este superficială este indicată extirparea tegumentelor supraiacente printr-o incizie eliptică.

Este cunoscută metoda de diminuare a complicațiilor postradiante prin utilizarea preparatului Canefron H la pacienții oncologici cu tumori ale organelor bazinului mic [1].

Dezavantajele acestei metode constau în posibilitatea apariției reacțiilor alergice la componenții acestui produs și utilizarea limitată a lui.

În calitate de cea mai apropiată soluție se cunoaște metoda de diminuare a complicațiilor postradiante care constă în aceea că se administrează intravenos o dată în zi îndată după masă, timp de 15 zile de la începutul cursului de radioterapie, 5 mL de soluție de 5% de acid ascorbic și peroral o capsulă (33000 UA) de retinol, o capsulă (0,2 g) de tocoferol și un comprimat (0,2 g) de metiluracil. Totodată, concomitent se administrează ulei din semințe de dovleac pe cale rectală sub formă de microclisme, în volum de 20 mL, cu o oră înainte de ședința de radioterapie. De asemenea uleiul se administrează peroral, câte o linguriță (5 mL) de 2 ori pe zi, începând cu 2...3 zile înainte de inițierea cursului de radioterapie, precum și pe tot parcursul acesteia [2].

Dezavantajele acestei metode constau în eficiența scăzută și în posibilitatea apariției complicațiilor în urma chimioterapiei.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în extinderea arsenalului de metode utilizate pentru prevenirea complicațiilor locale și generale postradiante la pacientele operate cu cancer al glandei mamare.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se administrează 200 mL de un amestec pe bază de infuzie din rădăcini de pădărie și partea vegetală de gălbenele, luate în raport de 1:1, și nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de 10^{-9} ... 10^{-10} g/L, *per os*, de două ori pe zi, cu 20 min înainte de masă, concomitent, o dată pe zi se administrează 20 mL de un amestec pe bază de ulei de amarant și ricin, luate în raport de 1:1, și nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de 10^{-9} ... 10^{-10} g/L, *per os*, cu 20 min înainte de masă, cu 5 zile înainte de cura de radioterapie sau de chimioterapie, seria de tratament constituie 20...25 zile.

Rezultatul constă în diminuarea complicațiilor locale și generale după radioterapie și/sau chimioterapie la bolnavele după tratament chirurgical al cancerului glandei mamare. Rezultatul obținut se datorează combinării cantitative și calitative a ingredientelor amestecului pe bază de infuzie din rădăcini de pădărie și gălbenele și a amestecului pe bază de ulei de amarant și ricin ce conțin nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de 10^{-9} ... 10^{-10} g/L.

O particularitate semnificativă a nanodiamantelor este că ele pătrund în membrana celulară și pot precipita la suprafața sferică mai multe celule de substanțe biologice active, medicamente, polimere etc. Aceste caracteristici au stat la baza aplicării nanodiamantelor cu scop de dezintoxicare la pacienții oncologici care au fost supuși radio- și chimioterapiei.

Praf de nanodiamante cu dimensiunile de 4...10 nm este obținut conform brevetului RU 2465376 C1 2012.10.27 și este accesibil pentru procurare în Federația Rusă.

Infuzia din rădăcini de pădărie și gălbenele se prepară în felul următor: masa vegetală, compusă din rădăcini de pădărie și gălbenele, se fărâmătează, la o parte de masă vegetală se adaugă 5 părți de apă, se încălzește amestecul până la temperatura de 90°C, apoi se răcește până la temperatura camerei timp de 24 ore și se filtrează.

Uleiul de amarant și de ricin pot fi procurate în rețelele de farmacii din Republica Moldova.

Amestecul pe bază de infuzie din rădăcini de pădărie și gălbenele se prepară în felul următor: într-un vas de 15 L se toarnă 10 L de infuzie din rădăcini de pădărie și gălbenele și se adaugă praf de nanodiamante până la concentrația de $10^{-9}...10^{-10}$ g/L, după care soluția se malaxează timp de 2...3 min.

Amestecul pe bază de ulei de amarant și ricin se prepară în felul următor: într-un vas de 15 L se toarnă 5 L de ulei de amarant și 5 L de ulei de ricin, se malaxează 2...3 min și se adaugă praf de nanodiamante până la concentrația de $10^{-9}...10^{-10}$ g/L.

Metoda revendicată se efectuează în felul următor: cu 5 zile înainte de cursul de radioterapie și/sau chimioterapie se administrează un amestec în cantitate de 200 mL pe bază de infuzie din rădăcini de pădărie și partea vegetală de gălbenele, care conține nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de $10^{-9}...10^{-10}$ g/L, *per os*, de două ori pe zi, cu 20 min înainte de masă, totodată concomitent, o dată pe zi se administrează 20 mL de amestec pe bază de ulei de amarant și ricin, luate în raport de 1:1, care conține nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de $10^{-9}...10^{-10}$ g/L, *per os*, cu 20 min înainte de masă, seria de tratament constituie 20...25 zile.

Au fost efectuate cercetări asupra a 50 de femei care au suportat o intervenție chirurgicală, ca rezultat al diagnosticării cancerului mamar și care au suportat tratament postoperatoriu chimioterapeutic sau radioterapeutic, la fel a fost selectat un lot martor de 50 de femei, cărora li s-a administrat un tratament descris în soluția cea mai apropiată cu scopul diminuării complicațiilor chimioterapiei și/sau radioterapiei. În calitate de criterii pentru aprecierea tratamentului revendicat au fost luate semnele cele mai frecvente ce apar în rezultatul administrării chimioterapiei ca: disbacterioza, gastrita, esofagita, reacții alergice, anemia, polineuropatii, hepatite și au fost apreciate conform criteriului stabilit de uniunea internațională de combatere a cancerului care face parte din Organizația Internațională a Sănătății: 0 – nu sunt manifestări, 1 – manifestări minime, 2 – manifestări moderate, 3 – manifestări esențiale, 4 – manifestări ce pun în pericol viața pacientei. S-a stabilit că la utilizarea remediilor chimioterapeutice în doze minime timp de 15 zile și a tratamentului conform celei mai apropiate soluții s-au manifestat complicații ca disbacterioza, gastrita, esofagita, reacții alergice, anemia, polineuropatii, hepatite apreciate prin gradul 3 de manifestări în 24% (12 paciente) din cazuri, iar conform soluției revendicate complicațiile menționate mai sus s-au manifestat numai la 8% (4 paciente) fiind apreciate prin gradul 2 de manifestări clinice postchimioterapeutice. La fel au fost apreciate așa complicații ca alopecia și arsurile. În cazul aplicării radioterapiei complicațiile au fost apreciate conform gradului 2 de manifestări clinice la 14% (7 paciente), conform metodei revendicate la fel au fost apreciate manifestări clinice de gradul 2 la 12% (6 paciente). Și în cazul aplicării chimioterapiei a fost selectat un lot de 50 paciente, cărora li s-a administrat un tratament conform metodei revendicate și un lot martor de 50 de femei, cărora li s-a administrat un tratament conform celei mai apropiate soluții.

Exemplu concret de realizare

Pacientei B., 49 ani, cu diagnosticul de tumoare a glandei mamare stangi, i s-a efectuat o intervenție chirurgicală cu sectorectomie cu obținerea de margini de rezecție histologic negative și limfadenectomie axilară, apoi i s-a prescris chimioterapie. Cu 5 zile înainte de cursul de chimioterapie i s-a administrat un amestec în cantitate de 200

- 5 mL pe bază de infuzie din rădăcini de pădărie și partea vegetală de gălbenele, care conține nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de $10^{-9}...10^{-10}$ g/L, *per os*, de două ori pe zi, cu 20 min înainte de masă, totodată concomitent, o dată pe zi i s-a administrat 20 mL de amestec pe bază de ulei de amarant și ricin, luate în raport de 1:1, care conține nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de $10^{-9}...10^{-10}$ g/L, *per os*, cu 20 min înainte de masă, seria de tratament a constituit 20...25 zile. Complicațiile specifice postchimioterapeutice nu s-au manifestat.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Каприн А.Д., Семин А.В., Костин А.А. Эффективность препарата "Канефрон Н" у онкологически больных получающих лучевую терапию на органы малого таза. Человек и лекарство, №5, том 15, 2007
2. MD 482 Z 2012.09.30

(57) Revendicări:

Metodă de profilaxie a complicațiilor radioterapiei sau a chimioterapiei la pacienții cu cancer al glandei mamare care constă în aceea că se administrează 200 mL de un amestec pe bază de infuzie din rădăcini de pădărie și partea vegetală de gălbenele, luate în raport de 1:1, și nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de $10^{-9}...10^{-10}$ g/L, *per os*, de două ori pe zi, cu 20 min înainte de masă, concomitent, o dată pe zi se administrează 20 mL de un amestec pe bază de ulei de amarant și ricin, luate în raport de 1:1, și nanodiamante de 4...10 nm, în concentrație de $10^{-9}...10^{-10}$ g/L, *per os*, cu 20 min înainte de masă, cu 5 zile înainte de cura de radioterapie sau de chimioterapie, seria de tratament constituie 20...25 zile.

Șef Direcție Brevete:

GUȘAN Ala

Examinator:

IUSTIN Viorel

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2014 0054 (22) Data depozit: 2014.04.18 (67)* Nr. și data transformării cererii: , (71) Solicitant: CHIABURU Simona, MD (54) Titlul: Metodă de profilaxie a complicațiilor radioterapiei sau a chimioterapiei după tratamentul chirurgical al cancerului glandei mamare (32) Data de prioritate recunoscută: Raport de documentare internațională: ☐ da		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>A61K 36/28</i> (2006.01) <i>A61K 36/21</i> (2006.01) <i>A61K 36/48</i> (2006.01) <i>B82Y 5/00</i> (2011.01)		
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>A61K 36/28, A61K 36/21, A61K 36/48, B82Y 5/00</i> „Complicațiile chimioterapiei”, „complicațiile radioterapiei” EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: <i>A61K 36/28, A61K 36/21, A61K 36/48, B82Y 5/00</i> „Осложнение химиотерапии”, „осложнение радиотерапии” SU (public): Int.Cl: <i>A61K 36/28, A61K 36/21, A61K 36/48, B82Y 5/00</i> „Осложнение химиотерапии”, „осложнение радиотерапии”		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorie*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	EA 201001000 A1 2010.04.19	1
A	RU 2197977 C2 2006.02.10	1
A	Ролик И.С. Биологические препараты в реабилитации больных раком: руководство для врачей. Москва, Арнебия, 2000	1
A, D	Каприн А.Д., Семин А.В., Костин А.А. Эффективность препарата "Канефрон Н" у онкологически больных получающих лучевую терапию на органы малого таза. Человек и лекарство, №5, том 15, 2007	1
A, D, C	MD 482 Z 2012.09.30	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	2014.11.21
Examinator	IUSTIN Viorel