



MD 1505 G2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății
Industriale

(11) 1505 ⁽¹³⁾ G2
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 39/395;
A 61 P 29/00

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: 99-0282 (22) Data depozit: 1999.12.17	(43) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului pe răspunderea solicitantului: 2000.07.31, BOPI nr. 7/2000
(71) Solicitant: Mordvinov Ghenadie, MD (72) Inventator: Mordvinov Ghenadie, MD (73) Titular: Mordvinov Ghenadie, MD	

(54) Preparat pentru tratamentul afecțiunilor reumatoide

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină și este destinată
tratamentului bolnavilor cu afecțiuni reumatoide.
Preparatul pentru tratamentul afecțiunilor reu-
matoide conține imunoglobulină G umană agregată
în formă de soluție apoasă de 10%.

2
Rezultatul invenției constă în inhibarea sintezei
factorului reumatoid.
Revendicări: 2

5

MD 1505 G2

MD 1505 G2

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină și este destinată tratamentului bolnavilor cu afecțiuni reumatoide.

Factorul reumatoid este veriga principală în patogeneza acestor afecțiuni. El formează complecși antigen-anticorp cu imunoglobulina G (IgG) care, depunându-se în capilare, activează reacțiile inflamatoare și contribuie la dezvoltarea semnelor clinice ale patologiei reumatoide. Acțiunea asupra formării factorului reumatoid poate preveni dezvoltarea afecțiunilor reumatoide.

Este cunoscut preparatul pentru tratamentul afecțiunilor reumatoide, care conține imunoglobulină G umană în formă de soluție apoasă. Preparatul se obține prin separarea imunoglobulinei clasei G din serul sangvin uman și fragmentarea ei cu ajutorul fermenților. Acest preparat se folosește pentru administrare intravenoasă în doze mari și în termene îndelungate de terapie. Mecanismul acțiunii terapeutice a acestui preparat este necunoscut, dar se presupune că el blochează sistemul reticuloendotelial și lucrul B-limfocitelor [1].

Acest preparat prezintă o serie de dezavantaje. Principalul dezavantaj constă în aceea că preparatul acționează nesemnificativ asupra sintezei factorului reumatoid, totodată suprimând sinteza imunoglobulinelor utile organismului pacientului. Preparatul se administrează numai intravenos, ceea ce poate provoca reacții anafilactice. Pentru atingerea efectului terapeutic sunt necesare doze mari de preparat (până la 10 g) administrate timp îndelungat (până la 4-10 luni).

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este de a spori eficacitatea și inofensivitatea tratamentului bolnavilor cu afecțiuni reumatoide.

Dezavantajele sus-menționate sunt înlăturate prin aceea că se propune un preparat, ce conține imunoglobulină G umană agregată în formă de soluție apoasă de 10%.

Sporirea eficacității tratamentului afecțiunilor reumatoide cu IgG agregată poate fi explicată astfel. Este cunoscut faptul că factorul reumatoid reprezintă o imunoglobulină a serului sangvin uman, de regulă, din clasa IgM, care reacționează cu anumiți receptori situați pe fragmentele Fc ale imunoglobulinelor clasei IgG. Astfel, factorul reumatoid reprezintă un anticorp contra propriilor autoantigeni - imunoglobulinelor G. Una din metodele de suprimare a sintezei anticorpilor este introducerea în organism a acelor antigeni, contra cărora se produc anticorpii. Astfel de metodă este pe larg utilizată în tratamentul reacțiilor alergice la diverse alergene - de polen ș.a. În scopul tratamentului afecțiunilor reumatoide utilizarea IgG pentru administrare intravenoasă sau IgG native pentru administrare intramusculară este nejustificată, deoarece astfel de forme ale IgG nu reacționează cu factorul reumatoid și nu joacă rol de antigen pentru acesta. Însă în urma agregării termice a IgG (în regimul de temperatură indicat) are loc modificarea structurii conformaționale a lor și, ca rezultat, se deschid receptorii pentru factorul reumatoid, care de obicei sunt inaccesibili. În procesul agregării se formează niște complecși voluminoși, care constau din mai multe molecule de IgG, fapt care facilitează asimilarea lor de către celulele sistemului de macrofage. Are loc un efect de depozitare, când complecșii se distrug lent, ceea ce condiționează o eliberare mai lentă și durabilă a IgG în organismul pacientului și prelungește acțiunea de stimulare a preparatului asupra sistemului opsono-fagocitar, adică preparatul posedă o acțiune durabilă. Acest fapt condiționează o acțiune specifică asupra sintezei factorului reumatoid. Eliberarea treptată a IgG permite de a reduce cantitatea de IgG necesară pentru a atinge un efect clinic de la 10 g (doza terapeutică a preparatului cunoscut menționat) până la 550 mg, adică de 18 ori.

Astfel, IgG agregată posedă proprietatea de a fixa factorul reumatoid, acționând, în așa mod, asupra sintezei acestuia. Modificarea termică a IgG este cea mai simplă din punct de vedere tehnic și mai inofensivă, de aceea în preparatul propus se utilizează IgG agregată termic. Totodată, la o astfel de prelucrare se distruge o mare parte din virușii periculoși.

Ansamblul factorilor prezentați ne demonstrează o eficacitate crescută a preparatului propus în tratamentul afecțiunilor reumatoide în comparație cu cel al analogului proxim. Acest fapt se atinge prin:

- 1) acțiunea specifică asupra sintezei factorului reumatoid;
- 2) creșterea eficacității tratamentului prin formarea unui efect de depozitare;
- 3) reducerea riscului reacțiilor anafilactice din contul introducerii subcutanate a preparatului;
- 4) reducerea considerabilă a cantității de IgG necesară pentru o serie de terapie de la 10 g la 550 mg, adică de 18 ori.

Eficacitatea terapeutică a preparatului constă în acțiunea combinată specifică a IgG asupra sintezei factorului reumatoid și nespecifică a sistemului opsono-fagocitar, ceea ce produce un efect antiinflamator, de imunostimulare și de sporire a capacității de protecție a organismului, precum și în acțiunea durabilă a preparatului.

Astfel, rezultatul invenției constă în inhibarea sintezei factorului reumatoid.

Totodată, preparatul mai posedă o serie de avantaje: reducerea cantității de IgG necesară pentru o serie de terapie, a riscului de reacții anafilactice, a termenelor de tratament și prevenirea proceselor de suprimare a sintezei imunoglobulinelor normale.

MD 1505 G2

4

Preparatul prezintă o soluție străvezie, puțin opacă, fără miros. Se păstrează în fiole ermetice de sticlă. La păstrare se poate forma o cantitate nesemnificativă de sediment, care dispare la o scuturare ușoară. Durata de păstrare a preparatului la temperatura de +4-8°C este de 2 ani. Înainte de întrebuințare fiola se resuspensionează fără a forma spumă.

5 Preparatul se obține în modul următor.

Fiola cu preparatul comercial de IgG umană de 10% pentru administrare intramusculară se încălzește până la temperatura de 56°C și se menține în decurs de 15 min, apoi 15 min se menține la temperatura de 60°C. După confirmarea capacității preparatului de a reacționa cu factorul reumatoid, acesta poate fi utilizat. Produsul finit poate fi păstrat în decurs de 2 ani.

10

Exemplu. Pacientei M. cu diagnosticul de artrită reumatoidă s-a administrat IgG antireumatoidă (preparată conform invenției) subcutanat de 10 ori în doză crescândă de la 0,1 ml până la 1,0 ml, zilnic măbind doza cu 0,1 ml. Înainte de seria de terapie titrul factorului reumatoid determinat prin reacția Vaaler-Rose constituia 1:2, iar cel determinat cu ajutorului antigenului-test Refa-Dac (ce conține IgG umană agregată și IgG de iepure orientată în spațiu - PTMD 13-15796482-013-96) - 1:32 (valorile normale ale acestor teste sunt negative). Peste 7 zile după seria de terapie titrul factorului reumatoid a devenit negativ.

15

Preparatul propus a fost utilizat în 15 cazuri de artrită reumatoidă. Toți pacienții au menționat ameliorarea stării generale într-o perioadă scurtă de timp de la începutul tratamentului (peste 10 zile), administrând o doză sumară de preparat relativ nu mare (în medie 5,5 ml). După tratamentul efectuat titrul factorului reumatoid a dispărut complet la 60% de pacienți și a scăzut semnificativ la 30% de pacienți. La 10% de pacienți titrul factorului reumatoid nu s-a schimbat. Efectul terapeutic se menținea pe parcursul întregii perioade de supraveghere (9 luni).

20

Menționând cele expuse, poate fi trasă concluzia că preparatul propus pentru tratamentul afecțiunilor reumatoide va permite de a spori semnificativ eficacitatea tratamentului unor astfel de pacienți.

25

(57) Revendicări:

1. Preparat pentru tratamentul afecțiunilor reumatoide, având în componere soluție apoasă de imunoglobulină G umană, **caracterizat prin aceea că** în calitate de imunoglobulină G umană conține imunoglobulină G umană agregată.

30

2. Preparat, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** conține soluție apoasă de 10% de imunoglobulină G umană agregată.

35

(56) Referințe bibliografice:

1. Combe B., Cosso B., Clot J., Bonneau N., Sany J. Human placenta-eluted gammaglobulins in immunomodulating treatment of rheumatoid arthritis. Am. J. Med., 1985, nr. 78, p. 920-928

Șef Direcție

Invenții:

JOVMIR Tudor

Examinator:

CEBAN Aurelia

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria