



MD 2788 G2 2005.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2788⁽¹³⁾ G2
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 35/64

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2004 0187 (22) Data depozit: 2004.07.28</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.06.30, BOPI nr. 6/2005</p>
<p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GHICAVÂI Victor, MD; CIUHRII Mircea, RO; BACINSCHI Nicolae, MD; CIUHRII Veaceslav, MD; GHICAVÂI Vitalie, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD</p>	

(54) Preparat entomologic antiinflamator și antioxidant

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la farmacologie.

Esența invenției constă în aceea că preparatul entomologic antiinflamator și antioxidant, obținut din larve de insecte ordinul *Lepidoptera*, genul *Lymantria* prin mărunțirea lor până la formarea unei mase omogene, filtrarea acesteia și eliminarea

2
5 apei prin liofilizare, conține următoarele ingrediente: proteine – 265,0...292,0 mg/g, lipide – 140,0 mg/g, colesterol – 0,1 mg/g, trigliceride – 90,0 mg/g, amilază – 5,1 UI/g, lipază – 100,0 mUI/g, antioxidanți – 16,85 mg/g, aminoacizi esențiali și semiesențiali – 379,7 mg/g.
10 Revendicări: 1

MD 2788 G2 2005.06.30

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la farmacologie.

În profilaxia și tratamentul prostatitelor, hiperplaziei benigne a prostatei (HBP) asociate cu prostatită cronică, cât și în prevenirea HBP la pacienții de o vârstă mai tânără și evoluției ulterioare a ei la cei cu prostatită cronică se recurge la utilizarea diverselor preparate cu proprietăți antiinflamatoare și de diminuare a tumorii benigne de prostată, așa ca vitaprostul (de origine animală), peponenul (de origine vegetală), amniocenul (înveliș amniotic al placentei denaturat), prostatilenul (de origine animală).

Vitaprostul conține un extract polipeptidic obținut din prostată de bovine. Contribuie la micșorarea edemului prostatei, stazei secreției din sinusurile ei, infiltrației leucocitare și trombozei glandulare, normalizarea funcției secretorii a celulelor epiteliale. Este indicat în prostatita cronică sau după intervențiile chirurgicale pe prostată. Poate provoca reacții alergice. Este contraindicat în caz de hipersensibilitate la preparat [1].

Peponenul constituie ulei din semințe de dovleac. Se presupune că anume tocoferolul și seleniul din componența uleiului din semințe de dovleac grație proprietăților lor antioxidante, protejează hormonii, vitaminele și lipidele de peroxidare.

Persoanele care consumă uleiuri vegetale, îndeosebi ulei din semințe de dovleac, suferă mai puțin de ateroscleroză, hipertensiune arterială și hiperplazie de prostată. Este contraindicat în caz de hipersensibilitate la preparat [2].

Amniocenul se obține din învelișul amniotic al placentei denaturat și suspendat în soluție salină izotonică.

Exercită acțiune antiinflamatoare, regenerativă, reparativă și de resorbție.

Provoacă efecte adverse ca: dureri și infiltrate în locul injecției, febră, cefalee, astenie, creșterea VSH, leucocitoză, eozinofilie, reacții alergice. Este contraindicat în: hipersensibilitate la preparat, hipertensiune arterială severă, insuficiență cardiovasculară acută, stările de comă, neoplaziile maligne, procesele purulente ale uterului și anexelor [3].

Prostatilenul reprezintă un complex de peptide hidrosolubile izolate din prostată de bovine. Are acțiune specifică asupra prostatei: normalizează microcirculația, diminuează sau înlătură edemul și infiltrația leucocitară, inhibă flora bacteriană a secreției prostatei, ameliorează spermatogeneza, manifestă efect imunomodulator, normalizează tonusul muscular al vezicii urinare, mărește rezistența nespecifică a organismului uman. Sunt posibile reacții alergice. Este contraindicat în caz de hipersensibilitate la preparat [4].

Dezavantajele acestor preparate constau în aceea că: a) posedă acțiuni limitate unidireționale imunomodulatoare, antioxidante și vasoprotectoare necesare în tratamentul patologiilor indicate; b) posedă reacții adverse ca reacții alergice (vitaprost, prostatilen, amniocen); disconfort epigastric, greață (prostamol); c) necesită prelucrare specială pentru a preveni transmiterea bolilor virale (hepatite, HIV) (amniocen), d) administrare parenterală (amniocen, prostatilen).

Problema constă în elaborarea unui preparat antiinflamator obținut din larvele unor insecte ce posedă acțiune complexă: imunomodulatoare, antioxidantă, și vasoprotectoare.

Esența invenției constă în aceea că preparatul entomologic antiinflamator și antioxidant, obținut din larve de insecte ordinul *Lepidoptera*, genul *Lymantria* prin mărunțirea lor până la formarea unei mase omogene, filtrarea acesteia și eliminarea apei prin liofilizare, conține următoarele ingrediente: proteine – 265,0 ... 292,0 mg/g, lipide – 140,0 mg/g, colesterol – 0,1 mg/g, trigliceride – 90,0 mg/g, amilază – 5,1 UI/g, lipază – 100,0 mUI/g, antioxidanți – 16,85 mg/g, aminoacizi esențiali și semiesențiali – 379,7 mg/g.

Rezultatul invenției constă în obținerea unui preparat antiinflamator cu acțiune imunomodulatoare, antioxidantă și vasoprotectoare.

Preparatul obținut de rând cu acțiunea antiinflamatoare posedă și proprietăți noi, și anume antioxidantă, vasoprotectoare și imunomodulatoare pronunțată. Preparatul este comod la administrare. Componentii biologici activi ai preparatului reduc formarea fosfolipazei A₂ și eliberarea acidului arahidonic cu micșorarea sintezei prostaglandinelor și leucotrienelor (inhibă 5-lipooxigenaza). Acestea din urmă diminuează permeabilitatea vasculară și edemul prostatei. Acțiunea antiinflamatoare și imunomodulatoare a preparatului este benefică la pacienții cu hiperplazia benignă a prostatei (HBP) cu predominarea simptomelor prostatitei cronice. Preparatul de asemenea normalizează tonusul și peristaltismul segmentelor inferioare ale căilor urinare cu ușurarea micțiilor. Acestea devin mai efective cu diminuarea frecvenței, îndeosebi a celor nocturne. Prin mecanisme patogenetice și nespecifice preparatul ameliorează parametrii urodinamiei și starea pacienților cu HBP și prostatită cronică.

MD 2788 G2 2005.06.30

4

Preparatul reprezintă o pulbere de culoare galbenă, cu miros caracteristic, fără gust, parțial solubilă în apă, acetonă, acid formic, umiditatea 5...6%.

5 Preparatul a fost obținut din larve de insecte conform unei tehnologii speciale ce include: creșterea insectelor în laboratoarele entomologice pe medii artificiale și naturale; mărunțirea larvelor până la obținerea unei mase omogene cu filtrarea ulterioară printr-o pânză de filtrare cu 200 de orificii /cm²; eliminarea apei prin liofilizare (pentru obținerea unei pulbere stabile).

10 S-a efectuat analiza spectrală a substanței obținute. Conținutul cantitativ al preparatului determinat prin metode chimico-analitice: proteine – 265,0 ... 292,0 mg/g, lipide – 140,0 mg/g, colesterol – 0,1 mg/g, trigliceride – 90,0 mg/g, amilază – 5,1 UI/g, lipază – 100,0 mUI/g, antioxidanți – 16,85 mg/g, aminoacizi esențiali și semiesențiali (acid asparagic, glutamic, prolină, fenilalanină, arginină, lizină, alanină, glicină) – 379,7 mg/g.

Pentru cercetările clinice preparatul este propus în formă de supozitoare rectale și capsule a câte 250 mg.

15 Rezultatele investigațiilor au dovedit că preparatul manifestă o acțiune antiinflamatoare, antiexudativă, analgezică, antiproliferativă, antihipoxică, de ameliorare a parametrilor urodinamiei.

Exemplu de realizare a invenției

20 Eficacitatea preparatului a fost studiată la 20 pacienți cu simptome moderat pronunțate ale adenomului de prostată (gr. I și II), la care lipseau indicațiile directe pentru intervenția chirurgicală. Preparatul sub formă de supozitoare s-a administrat de 2 ori pe zi timp de 3 luni (10 pacienți) și în formă de capsule *per os* o dată pe zi, dimineața și un supozitor seara timp de 2 luni.

Toți pacienții au fost selectați conform parametrilor standard, cu durata bolii de până la tratament (momentul prezentării acuzelor și inițierii tratamentului) – de la 6 luni până la 10 ani (în medie 2,5 ani).

25 Până la administrarea preparatelor și după prima, a doua și a treia lună pe parcursul tratamentului pacienților li s-a efectuat analiza în dinamică a principalelor simptome subiective, obiective și obstructive ale hiperplaziei prostatice benigne. În această perioadă s-a determinat parametrul uroflowmetric – viteza maximă a jetului urinar, modificările volumului prostatei (tușeul rectal și urografia transrectală); volumul urinei reziduale (ecografic); nivelul AgPS (PSA). Criteriile de bază ale eficacității preparatului au fost: a) dinamica simptomelor HBP; b) dinamica vitezei caracteristice jetului urinar; c) dinamica volumului prostatei și a urinei reziduale.

30 Indicii afecțiunii în cauză, determinați până la și după administrarea preparatelor la pacienții cu HBP, sunt următorii:

35 la prima grupă de pacienți (tratați ulterior cu preparatul în supozitoare de 2 ori pe zi și la a doua grupă de pacienți tratați cu capsule și cu supozitoare o dată pe zi): volumul prostatei (conform datelor ecografice) – 42,1 cm³ (de la 25,2 până la 59,6 cm³) la prima grupă și 37,2 cm³ (de la 24,3 până la 80 cm³) la grupa a doua; volumul nodului adenomatos: 2,8 cm³ (de la 2,3 până la 3,3 cm³) la prima grupă și 2,9 cm³ (de la 1,6 până la 5,9 cm³) la grupa a doua; volumul urinei reziduale – 35,7 ml (de la 5 până la 100 ml) la prima grupă și 28 ml (de la 10 până la 80 ml) la grupa a doua; viteza maximă a jetului urinar – 9,8 ml/s (de la 7 până la 12 ml/s) la prima grupă și 10,9 ml/s (de la 8 până la 14 ml/s) la grupa a doua.

40 Din a doua lună de la începutul administrării preparatului s-a observat modificarea simptomelor HBP. Disuria s-a manifestat la 20 pacienți, a dispărut la 5 și s-a micșorat la 15.

45 Semnele stranguriei (sforțare la micțiune, jet urinar subțiat, senzație de evacuare incompletă) și-au pierdut acuitatea lor la majoritatea pacienților. După o lună de tratament dinamica pozitivă a acestor simptome persistă, deși mai puțin pronunțată. Rezultatele tratamentului au demonstrat că la pacienții care au folosit preparatul cercetat volumul mediu al prostatei după prima, a doua și a treia lună de tratament nu a variat esențial față de valoarea medie inițială a lui constituind 38,7 cm³ (de la 32,4 până la 51,9 cm³) la prima grupă și 38,8 cm³ (de la 23,9 până la 53,4 cm³) la grupa a doua; volumul nodulului adenomatos s-a micșorat la 7 pacienți în medie cu 2,6 cm³ (de la 1,5 până la 3,1 cm³) la prima grupă și la 8 pacienți din grupa a doua în medie cu 2,4 cm³ (de la 1,8 până la 4,3 cm³).

50 Considerăm că micșorarea volumului nodulului adenomatos s-a datorat reducăției componentului epitelial al tumorii și acțiunii antiedematoase pronunțate a preparatului dat, care influențează faza vasculară a inflamației, permeabilitatea capilarelor și starea lor.

55 Viteza maximă a jetului urinar la ambele grupe a fost mai mare decât cea inițială la fiecare examinare a pacienților pe parcursul studiului. Astfel după prima, a doua și a treia lună de tratament viteza maximă a jetului urinar la prima grupă era în medie cu 4,8 ml/s mai mare față de valoarea inițială. La a doua grupă viteza maximă a jetului urinar de asemenea a crescut fiind în medie egală cu 3,9 ml/s.

60 La pacienții din prima și a doua grupă volumul urinei reziduale s-a redus în medie cu 26,7 ml și, respectiv, cu 21 ml. Nivelul AgPS seric la ambele grupe sub acțiunea tratamentului nu s-a modificat.

MD 2788 G2 2005.06.30

5

Rezultate mai favorabile ale tratamentului au fost constatate la pacienții cu volumul prostatei corespunzător gradului II, în structura căreia predomină țesutul epitelial.

5 Cercetările au demonstrat o reducere obiectivă a simptomelor obstrucției intravezicale pe fondalul scăderii presiunii intravezicale la micție la 100% de pacienți din ambele grupe tratați cu preparatul propus. De exemplu, în prima lună de tratament reducerea simptomelor a fost înregistrată la 80% de pacienți, iar peste 3 luni indicii analogici constituiau 90 și, respectiv, 100% în ambele grupe.

10 Rezultatele cercetărilor efectuate au demonstrat o continuitate caracteristică pentru tratamentul cu preparatul studiat. Dacă în prima grupă la 5 pacienți și în grupa a doua la un pacient volumul nodulului adenomatos continua să se mărească, atunci la sfârșitul tratamentului în prima grupă e în creștere doar la 3 pacienți și la 2 în grupa a doua. Are loc o creștere distinctă a vitezei medii a jetului urinar la mai mult de 90% de pacienți pe parcursul a 3 luni, cu o tendință de ameliorare concomitentă a simptomatocii clinice.

15 Acțiunea antioxidantă a preparatului este determinată de compoziția antioxidantilor hidrosolubili ce se manifestă prin inhibarea peroxidării lipidelor.

Așadar, studiul efectuat a demonstrat eficacitatea preparatului antiinflamator și antioxidant.

Preparatul studiat reduce simptomatocii, mărește viteza jetului urinar și micșorează volumul adenomului la bărbații cu simptome moderat pronunțate ale HBP.

Frecvența redusă a efectelor adverse micșorează valoarea riscului posibil și amplifică succesul tratamentului cu preparatul în cauză al pacienților cu HBP.

20 În fond, pacienții incluși în acest studiu au suportat bine preparatul. În timpul tratamentului respectiv nu au fost menționate dereglări ale ejaculării, impotență și reducere a libidoului, cât și de altă natură: urologice, neurologice, endocrine etc.

25 Datele studiului în cauză au demonstrat eficacitatea administrării preparatului pacienților cu HBP nu mai puțin de 3 luni. Anume acest termen permite de a asigura calitatea normală a vieții, de a ameliora micția, a reduce volumul nodulului adenomatos și de a stopa evoluția afecțiunii pe un termen îndelungat. Dacă după un tratament de la 3 la 12 luni nu apare o ameliorare a simptomelor subiective și obiective, atunci acestor pacienți li se recomandă intervenție chirurgicală. Numărul pacienților, cărora li s-a administrat preparatul și care au evitat intervenția chirurgicală a fost de 20.

30 Analiza rezultatelor obținute ne permite să constatăm că preparatul este o substanță medicamentoasă efectivă în tratamentul pacienților cu HBP la care viteza maximă a jetului urinar este de cel puțin 5 ml/s, iar volumul urinei reziduale nu depășește 150 ml. Preparatul este indicat prioritar pacienților cu HBP și, conform datelor clinice, este mai efectiv în formă de supozitoare. Putem presupune că la unii pacienți preparatul ar putea doar să rețină hiperplazia, să stopeze progresarea simptomelor sau să manifeste numai o ameliorare rapidă a acestora. Deci, pentru a obține un efect mai favorabil, este necesară administrarea preparatului nu mai puțin de 3...12 luni, durata acestui tratament determinându-se individual.

35 Luând în considerare cele expuse mai sus se poate menționa că tratamentele repetate cu preparatul propus contribuie la tratarea cu succes a HBP, ceea ce va permite de a amâna considerabil în timp intervenția chirurgicală.

40 Frațiile obținute după filtrarea suspensiei în diverși gradienti de zahăr au fost folosite în procesul studiului chimic și în analizele spectrale ale componenteii preparatului.

În calitate de produs farmaceutic pentru cercetările preclinice și clinice s-a folosit preparatul obținut din larve după liofilizare (conservarea preparatului). Produsul biologic activ obținut în formă de pulbere este folosit la prepararea formelor medicamentoase, în cazul dat a supozitoarelor.

45 Se recomandă a se păstra în loc uscat, rece și ferit de lumină.

Preparatul este un produs biologic activ cu o compoziție variată obținut printr-o biotehnologie specială în condiții artificiale.

50 Preparatul obținut, după compoziția sa, este superior prin conținutul de antioxidanți hidrosolubili, gama variată de aminoacizi esențiali și semisențiali, enzime preparatului din cea mai apropiată soluție.

Proprietățile stabilite și compoziția permit de a considera că preparatul poate fi utilizat în tratamentul și profilaxia prostatitelor cronice și hiperplaziei benigne a prostatei.

MD 2788 G2 2005.06.30

6

(57) Revendicare:

- 5 Preparat entomologic antiinflamator și antioxidant, obținut din larve de insecte ordinul *Lepidoptera*, genul *Lymantria* prin mărunțirea lor până la formarea unei mase omogene, filtrarea acesteia și eliminarea apei prin liofilizare, care conține următoarele ingrediente: proteine – 265,0...292,0 mg/g, lipide – 140,0 mg/g, colesterol – 0,1 mg/g, trigliceride – 90,0 mg/g, amilază – 5,1 UI/g, lipază – 100,0 mUI/g, antioxidanți – 16,85 mg/g, aminoacizi esențiali și semiesențiali – 379,7 mg/g.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2004, p. 1140
2. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2004, p. 879
3. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2004, p. 255
4. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2004, p. 930

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

LOZOVANU Maria