



MD 2789 F1 2005.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2789⁽¹³⁾ F1
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 35/64

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2004 0188 (22) Data depozit: 2004.07.28	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.06.30, BOPI nr. 6/2005
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: GHICAVĂI Victor, MD; CIUHRII Mircea, RO; BACINSCHI Nicolae, MD; CIUHRII Veaceslav, MD; GHICAVĂI Vitalie, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD	

(54) Preparat entomologic imunomodulator și antioxidant

(57) Rezumat:

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

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

5
2
apei prin liofilizare, conține următoarele ingrediente: proteine – 208,0 ... 214,0 mg/g, lipide – 121,5 mg/g, colesterol – 0,08 mg/g, trigliceride – 89,4 mg/g, amilază – 13,5 UI/g, lipază – 110,0 mUI/g, antioxidanți – 11,54 mg/g, aminoacizi esențiali și semiesențiali – 554,8 mg/g.

10
Revendicări: 1

MD 2789 F1 2005.06.30

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la farmacologie.

Printre preparatele folosite în tratamentul și profilaxia afecțiunilor hepatice, stărilor imunodeficitare și reconvalescente putem menționa: bronhomunalul (de origine bacteriană), echinaceea (de origine

5

vegetală), imunofanul (de origine organică).

Echinaceea este un preparat de origine vegetală ce conține polizaharide, flavonoizi, acizi fenolici, uleiuri volatile, alcalamide. Polizaharidele cu masa moleculară de 35000 și 450000 stimulează fagocitoza, iar cele cu masa moleculară de 75000 (arabinogalactane) induc sinteza interferonului și altor imunomediatori în macrofage. Glicoproteinele stimulează transformarea limfocitelor B în celule

10

plasmatică și secreția interleucinei I în macrofage. Alcalamidele inhibă ciclooxigenaza sau 5-lipooxigenaza și au efect antiinflamator. Preparatele de echinacee sunt indicate în profilaxia și tratamentul bolilor inflamatorii ale căilor respiratorii, tractului urinar, poliartritei, reumatismului articular (ca adjuvant), stărilor imunodeficitare în maladiile inflamatorii cronice recidivante de diferită

15

localizare, precum și în profilaxia bolilor infecțioase, surmenajul fizic și intelectual, stările după antibioticoterapie, chimioterapie antitumorală, tratamentul imunosupresiv sau radioterapie. Preparatele din echinacee sunt contraindicate în tuberculoza evolutivă, leucemie, colagenoze, bolile hematopoetice, scleroza multiplă, HIV, pacienții sub 12 ani, hipersensibilitate la preparat. Printre

reacțiile adverse se pot menționa reacțiile alergice [1].

20

Dezavantajele preparatelor din echinacee sunt determinate de absența acțiunii hepatoprotectoare, de dezintoxicare, antivirale, antioxidante, de stimulare a metabolismului și de substituție a componentilor biologic activi. Printre indicațiile echinaceei nu sunt specificate maladiile hepatice, inclusiv de origine virală.

Bronhomunalul reprezintă un lizat de bacterii care provoacă de cele mai dese ori infecții ale sistemului respirator (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Branhamella catarrhalis*). Stimulează rezistența organismului prin intensificarea răspunsului imun celular și humoral. Preparatul se indică ca adjuvant în tratamentul bronșitelor acute și cronice, tonsilitelor, faringitelor și laringitelor, rinitelor, sinusitelor și otitelor, infecțiilor căilor respiratorii rezistente la antibiotice, complicațiilor infecțiilor virale ale sistemului respirator, îndeosebi la copiii și

25

bătrâni. Bronhomunalul este contraindicat în caz de hipersensibilitate la preparat și cu precauție în primele 3 luni de sarcină. Printre reacțiile adverse se pot menționa dureri în epigastru, greață, vomă, diaree (în cazuri foarte rare) [2].

30

Dezavantajele bronhomunalului constau în lipsa efectelor hepatoprotector, antioxidant, antiviral, antiproliferativ, de stimulare a metabolismului și de substituție a componentilor biologic activi. Preparatul este indicat preponderent în afecțiunile respiratorii, nu este indicat în afecțiunile hepatice și alte maladii.

35

Imunofanul este un hexapeptid cu proprietăți imunomodulatoare, de dezintoxicare și hepatoprotectoare. Inactivează radicalii liberi. În primele zile manifestă acțiune de dezintoxicare determinată de stimularea sistemului antioxidant, sinteza ceruloplasminei, lactoferinei. În afecțiunile hepatice toxice și infecțioase previne citoliza, reduce activitatea transaminazelor și nivelul bilirubinei. În cea de a doua fază a tratamentului (între a 2-a...a 3-a și a 7-a...a 10-ea zi) se constată stimularea fagocitozei și moartea bacteriilor și virusurilor intracelulari. În această perioadă se poate observa o oarecare acutizare a focarelor de inflamație cronică. Mai tardiv (după a 7-a...a 10-ea zi) se manifestă efectul imunomodulator, stimularea imunității humorale și celulare, creșterea producerii de anticorpi.

40

Imunofanul este indicat în profilaxia și tratamentul stărilor imunodeficitare de diferită geneză. Preparatul este contraindicat în sarcină complicată cu Rezus-conflict [3].

45

Dezavantajele soluțiilor apropiate sunt cauzate de absența proprietăților antioxidante, antivirale, antiproliferative, de stimulare a metabolismului și de substituție a unor componente biologic activi, care de rând cu acțiunea imunomodulatoare sunt foarte importante și necesare în tratamentul patologiilor de diferită geneză. Preparatele cunoscute sunt prescrise preponderent în afecțiunile sistemului respirator cu stări de imunodeficiență. Componenta preparatelor determină o influență asupra anumitor verigi ale răspunsului imun.

50

Problema pe care o soluționează invenția constă în elaborarea unui preparat imunomodulator cu proprietăți noi, și anume antiproliferativă, hepatoprotectoare, antioxidantă, antivirală și de stimulare a metabolismului.

55

Esența invenției constă în aceea că preparatul entomologic imunomodulator și antioxidant, obținut din pupe 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 – 208,0 ... 214,0 mg/g, lipide – 121,5 mg/g, colesterol – 0,08 mg/g, trigliceride – 89,4 mg/g,

MD 2789 F1 2005.06.30

4

amilază – 13,5 UI/g, lipază – 110,0 mUI/g, antioxidanți – 11,54 mg/g, aminoacizi esențiali și semiesențiali – 554,8 mg/g.

Rezultatul invenției constă în obținerea unui preparat imunomodulator cu acțiune antiproliferativă, hepatoprotectoare, antioxidantă, antivirală și de stimulare a metabolismului.

5 Avantajele invenției constau în aceea că preparatul imunomodulator și antioxidant reprezintă o lipoproteină obținută din pupele unor insecte din ordinul *Lepidoptera*, genul *Lymantria*, care prin componența sa bogată (proteine, lipide, antioxidanți hidrosolubili, aminoacizi etc.) pe lângă efectul imunomodulator mai manifestă și acțiune hepatoprotectoare, membranostabilizatoare, antiproliferativă, antioxidantă, antivirală, de stimulare a metabolismului și de substituție a unor
10 componenți biologici activi.

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

15 Preparatul a fost obținut din pupe de insecte conform unei tehnologii speciale ce include: creșterea insectelor în laboratoarele entomologice pe medii artificiale și naturale; mărunțirea pupelor 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).

S-a efectuat analiza spectrală a preparatului obținut.

20 Conținutul cantitativ al preparatului determinat prin metode chimico-analitice: proteine – 208...214 mg/g; lipide – 121,5 mg/g; colesterol – 0,08 mg/g; trigliceride – 89,4 mg/g; amilază – 13,5 UI/g; lipază – 110,0 mUI/g; antioxidanți – 11,54 mg/g; aminoacizi esențiali și semiesențiali (fenilalanină, acid glutamic, asparagină, lizină, leucină, treonină, alanină, glicină, prolină, valină) – 554,8 mg/g.

Pentru cercetările clinice preparatul este propus sub formă de capsule a câte 150 mg de 2 ori pe zi (dimineața și seara) cu 30...40 min înainte de masă timp de 3 luni *per os*.

25 Cercetările s-au efectuat *in vitro* (pe limfocite și neutrofile) și *in vivo* pe animale cu modele experimentale de afecțiuni hepatice.

Exemplul 1

Acțiunea imunomodulatoare a preparatului a fost studiată *in vitro* prin pretratarea sângelui la investigația a 28 pacienți, și anume a fost examinată influența preparatului asupra T și B-limfocitelor, T-helperilor și T-supresorilor. Testările au demonstrat că preparatul manifestă un efect de
30 imunosupresie prin diminuarea conținutului procentual de T-limfocite (de la 56,0±0,86 la 34,1±2,89%, P>0,05), B-limfocite (de la 31,9±1,29 la 26,4±1,73%, P<0,05) și T-helperi (de la 40,9±1,25 la 31,6±2,11%, P<0,05) și creșterea conținutului procentual de T-supresori (de la 15,2±3,04 la 24,4±2,09, P<0,05). Indicele de modulare constituie în cazul T-limfocitelor 0,62±0,05, B-limfocitelor 0,84±0,95, T-helperilor (teofilinsensizente) 0,78±0,05 și al T-supresorilor (teofilinsensibile) 1,66±0,14. Concomitent preparatul a majorat activitatea funcțională a neutrofilelor
35 (de la 0,27±0,02 la 0,35±0,03 (P<0,05)). Activitatea neutrofilelor era îndeosebi stimulată la pacienții cu parametrii reduși (sub 0,25). În acest caz activitatea lor a fost majorată de la 0,19±0,01 până la 0,34±0,04 comparativ cu parametrii peste 0,25 (de la 0,35±0,02 până la 0,37±0,04, P>0,05).

40 Acțiunea antioxidantă a preparatului este determinată de prezența compușilor antioxidanți hidrosolubili care pot influența inhibarea peroxidării lipidelor, diminuând astfel acțiunea negativă a factorilor nocivi exo- și endogeni asupra membranelor celulare.

Exemplul 2

În hepatita ischemică, indusă prin administrarea fenilefrinei în doză sumară de 125 mg/kg la șobolanii din grupa de control a fost depistată o creștere semnificativă a transaminazelor la a 7-ea zi care s-a menținut aproximativ la același nivel și la a 14-ea zi de modelare. La administrarea concomitentă a preparatului propus în doză unică de 500 mg/kg s-a constatat o tendință spre diminuarea aspartataminotransferazei și alaninoaminotransferazei, îndeosebi la a 14-ea zi de utilizare. La animalele din grupa de control s-a depistat o creștere a gama glutamiltransferazei la a 7-ea zi după administrarea fenilefrinei. Nivelul enzimelor s-a micșorat semnificativ la utilizarea concomitentă timp
50 de 7 zile a preparatului cercetat. Acesta nu influențează asupra hiperglicemiei induse de adrenomimetic și manifestă o tendință de diminuare a conținutului ureei.

În hepatita toxică, indusă prin administrarea paracetamolului în doză unică de 500 mg/kg, s-a constatat o creștere importantă a nivelului AsAT și AlAT atât după 7 zile, cât și după 14 zile de la înjerarea toxicului. Utilizarea concomitentă a preparatului cercetat a contribuit la diminuarea
55 conținutului transaminazelor, îndeosebi după 14 zile, care atinge practic nivelul acestora la șobolanii intacti. Deși activitatea lactatdehidrogenazei nu suferă modificări semnificative în hepatita experimentală în termenii studiați, preparatul dat contribuie la micșorarea nivelului LDH după 14 zile de utilizare. La animalele cu hepatită toxică s-a depistat o majorare a nivelului proteinelor totale și o tendință spre hiperglicemie și hipercolesterolemie. Preparatul cercetat diminuează conținutul
60 proteinelor totale atât la a 7-ea zi, cât și la a 14 zi de utilizare și normalizează nivelul glucozei și

MD 2789 F1 2005.06.30

5

colesterolului, îndeosebi după a 7-ea zi. În același timp la a 14-ea zi nivelul glucozei s-a majorat în comparație cu lotul de control.

5 Rezultatele obținute ne permit să considerăm că preparatul studiat nu preîntâmpină perturbările provocate de hepatotoxic (paracetamol), dar contribuie la o ameliorare mai rapidă a dereglărilor survenite în hepatita toxică experimentală.

Pentru modelarea hepatitelor experimentale au fost folosiți șobolani masculi cu masa de 160...220 g, crescuți în vivariul USMF "Nicolae Testemițanu". Animalele erau selectate cu o zi înainte de începutul experimentelor și după 2...3 zile de adaptare erau repartizate în celule separate. Preparatele erau amestecate în bolul alimentar. Animalele erau supravegheate până îngerau bolul.

10 Frațiile obținute după filtrarea suspensiei în diverși gradienti de zahăr au fost folosite în procesul studiului chimic și în analiza spectrală a componenței preparatului.

În calitate de produs farmaceutic pentru cercetările preclinice și clinice s-a folosit preparatul, conținând toate substanțele biologice active din pupele insectelor, obținut sub formă de pulbere, care apoi era folosită la prepararea capsulelor.

15 Rezultatele experimentelor au demonstrat o acțiune imunomodulatoare și o eficacitate a preparatului în hepatitele experimentale, îndeosebi de origine toxică.

Se recomandă a se păstra la 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.

20 Preparatul obținut conține o cantitate mare de antioxidanți hidrosolubili, o gamă variată de aminoacizi esențiali și semiesențiali, enzime, lipide, proteine.

Proprietățile stabilite și compoziția permit de a considera că preparatul poate fi utilizat în tratamentul și profilaxia stărilor imunodeficitare și de reconvalescență, afecțiunilor hepatice.

25

(57) Revendicare:

30 Preparat entomologic imunomodulator și antioxidant, obținut din pupe 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 – 208,0 ... 214,0 mg/g, lipide – 121,5 mg/g, colesterol – 0,08 mg/g, trigliceride – 89,4 mg/g, amilază – 13,5 UI/g, lipază – 110,0 mUI/g, antioxidanți – 11,54 mg/g, aminoacizi esențiali și semiesențiali – 35 554,8 mg/g.

(56) Referințe bibliografice:

1. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2004, p. 502-503
2. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2004, p. 323
3. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2004, p. 657

Șef Secție: GUȘAN Ala

Examinator: TIMONIN Alexandr

Redactor: LOZOVANU Maria