

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 545⁽¹³⁾ G2
(51) Int. Cl.⁶: A61K 35/66

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: 95-0244
(22) Data depozit: 1995.05.10

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
1996.05.31, BOPI nr., 5/1996

(71) Solicitanți: RUDIC Valeriu, MD; GUDUMAC Valentin, MD
(72) Inventatori: RUDIC Valeriu, MD; GUDUMAC Valentin, MD
(73) Titulari: RUDIC Valeriu, MD; GUDUMAC Valentin, MD

(54) Preparat medicamentos
(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la un nou preparat medicamentos bioactiv, de origine microbiană, care poate fi utilizat în medicină, în special la tratarea maladiilor parodontului și a diferitor leziuni ale mucoasei și tegumentelor.

Esența invenției constă în faptul că se propune un preparat medicamentos nou, care conține substanță bioactivă, în calitate de substanță bioactivă preparatul conținând extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis* CNM-CB-02 în

2

concentrație de 0,1-1,0% de substanță uscată în soluție fiziologică.

Rezultatul tehnic al invenției constă în faptul că preparatul solicitat stimulează procesele osteoregenerative în țesutul osos al mandibulei la parodontite, reduce termenele de cicatrizare a rănilor infectate și a leziunilor termice ale cavității bucale.

Revendicări: 1

Descriere:

Invenția se referă la un nou preparat medicamentos bioactiv, de origine microbială, care poate fi utilizat în medicină, în special la tratarea maladiilor parodontului și a diferitor leziuni ale mucoasei și tegumentelor.

Este cunoscută utilizarea uleiurilor de măcieș, cătină albă, a diferitor preparate, ce conțin substanțe bioactive. substanțe anabolice nesteroidale [1,2,3]. Însă preparatele indicate prezintă un șir de dezavantaje și nu asigură un efect terapeutic suficient de înalt. Spre exemplu, uleiurile vegetale din măcieș, cătină albă și scorușă sunt costisitoare, iar utilizarea lor nu asigură efectul terapeutic stabil și pozitiv, deoarece ele conduc la o ameliorare temporară și un efect terapeutic incomplet al maladiilor parodontului, durata tratamentului fiind de 3-4 săptămâni, până la 6 luni, asigurându-se un efect pozitiv la 60% de pacienți.

Este cunoscut și un preparat recent obținut, utilizat ca remediu profilactic și curativ în tratamentul maladiilor cavității bucale. Este vorba de preparatul Sterosalf, produs de uzina chimico-farmaceutică "Farmaco", Chișinău. Acest preparat terapeutic conține substanțe bioactive și posedă o acțiune antiinflamatoare de stimulare a proceselor osteoregeneratoare, de cicatrizare a rănilor.

Acest preparat medicamentos a fost ales în calitate de prototip, întrucât aceste efecte ale Sterosalfului ar putea influența pozitiv asupra reversibilității proceselor osteodestructive din parodont și ar putea activa procesele de reparație la cicatrizarea leziunilor mucoasei cavității bucale și a rănilor produse prin combustii sau infecții.

Neajunsul acestui preparat constă în activitatea biologică joasă, care se manifestă prin activitatea reparațională mică, ceea ce nu asigură efectul clinic suficient la tratarea parodontitelor și leziunilor mucoasei cavității bucale și a rănilor tegumentelor produse prin combustii sau infecții.

Esența invenției constă în faptul că se propune un preparat medicamentos, care conține substanță bioactivă, caracterizat prin aceea că în calitate de substanță bioactivă preparatul conține extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis* CNM - CB - 02 în concentrație de 0,1 - 1,0% de substanță uscată în soluție fiziologică.

Rezultatul tehnic al invenției constă în faptul că preparatul medicamentos propus în invenție asigură (în comparație cu prototipul): creșterea conținutului de acid dezoxiribonucleic (ADN) cu 25,7%; a activității fosfatazei alcaline (FA) cu 20,1%, iar a conținutului de Ca și P respectiv cu 15,1% și 20,5%, ceea ce indică stimularea proceselor osteoregenerative în țesutul osos. Sub influența preparatului propus are loc micșorarea atrofiei apofizelor alveolare, ceea ce se manifestă prin reducerea indicelui de răspândire și indicelui intensității atrofiei apofizelor alveolare respectiv cu 12,1% și 22,6%.

Preparatul medicamentos propus în invenție asigură un efect terapeutic eficient, datorită faptului că el conține un șir de substanțe bioactive oligopeptide, aminoacizi, microelemente.

Preparatul medicamentos se obține din biomasa unei tulpini noi de cianobacterii - *Spirulina platensis* CNM-CE-02 prin extragere succesivă cu solvenți organici (hexan, etanol) și fracționare ulterioară. Preparatul obținut se dizolvă în soluție fiziologică (0,85% NaCl) din calculul de 0,1-1,0% de substanță uscată, se toarnă în fiole, se sterilizează la 1 atm. timp de 20 min. După aceasta preparatul se păstrează în întuneric, la temperatura camerei sau în frigider și se utilizează pe măsura necesității.

Preparatul a fost numit BioR.

Preparatul medicamentos astfel obținut conține oligopeptide, aminoacizi, microelemente. Datorită faptului că preparatul conține aceste substanțe, se asigură un efect terapeutic eficient.

Exemple de realizare a invenției.

Exemplul I.

Cercetările au fost efectuate pe un grup de 18 șobolani de laborator masculi cu masa de 200-220g cu parodontită experimentală. Șobolanii au fost divizați în două grupuri egale. Animalelor grupului experimental li se administrează preparatul medicamentos BioR (fiole de 1 ml cu 0,1%) sub formă de injecții în submucoasa cavității bucale în doză de 0,6 ml (0,6 mg/kg de masă corporală o dată în trei zile timp de 30 zile (în total 10 injecții).

Numărul de injecții și doza indicată se alege astfel pentru a forma o concentrație suficientă a preparatului propus în organism.

La administrarea unui număr mai mic de injecții decât cel indicat, efectul terapeutic de stimulare a proceselor de regenerare este insuficient, pe când mărirea numărului de injecții nu este rațională, deoarece nu duce la o creștere mai mare a efectului terapeutic pozitiv.

Șobolanilor grupului de control li se administrează preparatul Sterosalf sub formă de aplicații zilnice în cavitatea bucală. După 30 de zile șobolanii se sacrifică și se determină gradul de atrofie a apofizelor alveolare și conținutul de ADN, Ca și P, precum și activitatea fosfatazei alcaline în țesutul osos al mandibulei după metode cunoscute.

Rezultatele cercetărilor efectuate sunt prezentate în tabelele 1, 2.

MD 545 G2 1996.05.31

4

Tabelul 1

Influența preparatului medicamentos BioR asupra indicilor atrofiei apofizelor alveolare

5

Preparatele administrate	Indicii atrofiei apofizelor alveolare	
	Răspândirea	Intensitatea
Preparatul medicamentos BioR	0,80 ± 0,06 (87,9%)	0,48 ± 0,04 (77,4%)*
Sterosalf	0,91 ± 0,06 (100%)	0,62 ± 0,05 (100%)

* - p < 0,05, în comparație cu prototipul.

După cum rezultă din datele expuse în tabelul 1, sub influența preparatului medicamentos propus are loc reducerea gradului de atrofie a apofizelor alveolare în comparație cu grupul șobolanilor tratați cu preparatul Sterosalf. Astfel, indicele răspândirii atrofiei apofizelor alveolare s-a diminuat cu 12,1%, iar indicele intensității s-a redus cu 22,6%.

10

Tabelul 2

Influența preparatului medicamentos propus asupra parametrilor metabolismului țesutului osos al mandibulei la șobolanii cu parodontită experimentală

15

Preparatele administrate	ADN ,g/kg țesut osos umed	FA, μmol/s.g proteină	Ca, mol/kg țesut osos umed	P ,mol/kg țesut osos umed
Preparat medicamentos BioR	0,44 ± 0,023* (125,7%)	34,7 ± 2,0* (120,1%)	8,4 ± 0,34* (115,1%)	5,3 ± 0,30 (120,5%)
Sterosalf	0,35 ± 0,018 (100%)	28,9 ± 1,6 (100%)	7,3 ± 0,31 (100%)	4,4 ± 0,23 (100%)

* - p < 0,05, în comparație cu prototipul;

ADN este acidul dezoxiribonucleic;

FA este fosfataza alcalină.

Datele tabelului 2 demonstrează că sub influența preparatului medicamentos propus are loc creșterea veridică a conținutului de ADN în țesutul osos al mandibulei în comparație cu prototipul, ceea ce indică capacitatea acestui preparat de a stimula proliferarea celulelor osoase în mandibula animalelor cu parodontită experimentală.

20

Activitatea fosfatazei alcaline din țesutul osos, care joacă un rol fiziologic important în stimularea proceselor de calcificare osoasă, sporește considerabil în grupul experimental, care a primit preparatul medicamentos.

25

Datele tabelului 2 demonstrează că sub influența preparatului medicamentos propus în invenție are loc creșterea veridică a conținutului de calciu și fosfor în țesutul osos al mandibulei în comparație cu prototipul, ceea ce indică ameliorarea stării funcționale a țesutului osos în urma creșterii gradului de mineralizare a acestui țesut.

30

Exemplul 2.

Cercetările au fost efectuate pe un grup de 16 șobolani de laborator masculi cu masa de 100-120 g, cărora li se administrează timp de 5 zile printr-o sondă intragastrală 1% soluție de AlCl₃ în doza de 50 mg/kg de masă corporală, conform metodei cunoscute (9). Șobolanii se împart în 2 grupuri egale. Animalelor grupului experimental li se administrează preparatul medicamentos BioR (fiole de 1 ml 0,1%) sub formă de injecții în submucoasa cavității bucale în doză de 0,9 mg/kg de masă corporală zilnic timp de 5 zile. Aceste termene și doza au fost alese astfel, deoarece ele asigură efectul terapeutic maximal de stimulare a proceselor regenerative în parodont în condițiile intoxicației cu AlCl₃. Șobolanii grupului primesc preparatul Sterosalf administrat sub formă de aplicații în cavitatea bucală. După 5 zile șobolanii se sacrifică și se determină activitatea fosfatazei acide, piruvatkinazei, NADP-malaldehidrogenazei în țesutul osos al mandibulei precum și conținutul de ADN și calciu. Rezultatele cercetărilor efectuate sunt prezentate în tabelul 3.

40

MD 545 G2 1996.05.31

5

Tabelul 3

5 Influența preparatului medicamentos BioR asupra metabolismului țesutului osos al mandibulei la șobolanii intoxicați cu $AlCl_3$

Parametrii studiați	Unitatea de măsură	Sterosalf	Preparatul medicamentos BioR
1. ADN	g/kg	0,63 ± 0,031 (100%)	0,80 ± 0,043 (127%)*
2. Piruvatkinaza	μmol/s.g proteine	1,62 ± 0,18 (100%)	1,83 ± 0,20 (112,9%)
3. NADP-malatdehidrogenază	- " -	0,79 ± 0,13 (100%)	1,02 ± 0,11 (129,1%)*
4. Fosfatază acidă	- " -	192,8 ± 10,1 (100%)	154,5 ± 10,1 (80,1%)*
5. Calciu	mol/kg	6,1 ± 0,41 (100%)	7,3 ± 0,36 (119,7%)*

* - $p < 0,05$ în comparație cu prototipul.

10 Datele tabelului 3 demonstrează că sub influența preparatului medicamentos propus în invenție are loc creșterea veridică a conținutului de ADN, calciu și a activității NADP-malatdehidrogenazei și piruvatkinazei în comparație cu prototipul în țesutul osos al mandibulei și diminuarea activității fosfatazei acide, ceea ce indică o ameliorare a stării funcționale a țesutului osos ca urmare a unei corecții integrale mai bune a metabolismului sub influența preparatului medicamentos propus.

Exemplul 3

15 La 14 șobolani masculi cu masa de 200-220 g narcotizați cu hexenal li se excizează un flambou cutanat în strat total cu aria 220 mm² în regiunea omoplatului anterior, conform metodei cunoscute. Fundul și marginea răni se fixează cu o ramă din masă plastică, care se scoate după 7 zile. Șobolanii se întrețin în celule individuale la un regim alimentar obișnuit. După 24 de ore necesare pentru dezvoltarea procesului inflamator șobolanii se divizează în două grupuri egale și începe tratamentul, 20 aprecierea eficacității căruia se efectuează prin observația clinică a suprafeței răni, termenelor de vindecare totală. Preparatul medicamentos propus sub formă de fiole, ce conțin 1% de substanță uscată în ml soluție fiziologică utilizat prin aplicare, reduce termenele de epitalizare cu 30% în comparație cu prototipul (tabelul 4).

Tabelul 4

25 Influența preparatului medicamentos propus asupra epitalizării răni dermale infectate experimentale

Condițiile experienței	Termenele de examinare, zile				Termenul de epitalizare totală, zile	Indicele de accelerare în comparație cu prototipul, %
	5	10	15	20		
Procentul de epitalizare						
Preparatul medicamentos BioR	53,3 ± 5,90	78,5 ± 6,61	97,8 ± 7,24	100	16,4 ± 0,46	30,0%
Sterosalf	36,4 ± 5,1	49,1 ± 6,32	68,8 ± 6,79	87,6 ± 7,15	23,1 ± 1,31	

Exemplul 4

30 La 14 șobolani masculi cu masa de 180-200 g narcotizați cu hexenal li se induce o rană termică a mucoasei cavității bucale cu aria de 50 mm² prin metoda cunoscută. După 24 de ore necesare pentru dezvoltarea procesului inflamator șobolanii se divizează în două grupuri egale și începe tratamentul cu preparatul medicamentos propus (sub formă de fiole ce conțin 1% de substanță uscată în ml soluție fiziologică), 35 aprecierea eficacității aplicării căruia se efectuează prin observația clinică asupra stării procesului inflamator și planimetria suprafeței răni, termenelor de epitalizare totală a răni.

Datele tabelului 5 demonstrează că sub influența preparatului medicamentos propus are loc o reducere a termenului de epitalizare cu 53,3% în comparație cu prototipul.

40

Tabelul 5

Termenele de epitalizare a rănilor termice ale cavității bucale în experiență

Condițiile tratamentului	Termenele de epitalizare totală, zile	Indicele de accelerare în comparație cu prototipul, în %
Preparatul medicamentos BioR	13,8 ± 0,56	53,3
Sterosalf	25,9 ± 1,35	

5

10

(57) Revendicări:

Preparat medicamentos, care conține substanță bioactivă, **caracterizat prin aceea că** în calitate de substanță bioactivă preparatul conține extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis* CNM-CB-02 în concentrație de 0,1-1% de substanță uscată în soluție fiziologică.

15

20

(56) Referințe bibliografice:

1. Машковский В.Д. Лекарственные средства. М, 1984, 2-я часть, с. 46-47
2. Кирюхина С.А., Зидра С.И. Применение остеохина в комплексном лечении заболеваний пародонта. Венгерская фармакотерапия. 1992, N 3, с. 68-69
3. RU, C, 2007180