



MD 2053 B1 2002.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **2053** <sup>(13)</sup> **B1**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 61 K 31/56, 31/702,  
31/7028;  
A 61 P 31/00, 31/12, 37/04

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

<b>Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării</b>	
(21) Nr. depozit: a 2001 0215 (22) Data depozit: 2001.07.10	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2002.12.31, BOPI nr. 12/2002
(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: SPĂNU Constantin, MD; STAMATI Adela, MD; SCOFERȚA Petru, MD; HOLBAN Tiberiu, MD; MAGDEI Mihai, MD; SPĂNU Igor, MD	
(73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) Remediu cu acțiune interferonogenă

(57) Rezumat:

1	2
Invenția se referă la medicină.	5 nozil]-26-O-β-D-glucopiranozid (pacovirină) în
Esența invenției constă în utilizarea tomatozidei	calitate de remediu cu acțiune interferonogenă.
-5α furostan-3β,22,26-triol-3[O-β-galactopiranozil]	Revendicări: 1
(1→2)-β-D-glucopiranozil (1→4)-β-D-galactopira-	

10

MD 2053 B1 2002.12.31

# MD 2053 B1 2002.12.31

3

## Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la substanțele biologic active interferonogene.

Sunt cunoscute unele substanțe chimico-sintetice toș-4 [1], polinucleotidele macromoleculare [2], amixina [3] etc., care posedă acțiune interferonogenă la administrarea lor *per os* animalelor de laborator, fără a fi elucidate alte acțiuni, în special efectele adverse.

Unele substanțe (polinucleotidele macromoleculare) pot fi utilizate *per os* ca remediu interferonogen numai fiind încorporate în liposome, astfel fiind protejate de enzimele tractului digestiv. Concomitent trebuie de menționat că acțiunea interferonogenă a preparatelor nominalizate a fost demonstrată numai pe animale de laborator, fără a fi examinată și evaluată în condiții clinice. Pe lângă circumstanțele enumerate, remediile chimice sintetice menționate sunt costisitoare, prepararea lor implică o gamă extinsă de etape tehnologice care necesită mult timp, pe lângă faptul că nu sunt cunoscute efectele adverse ale acestor preparate.

Esența invenției constă în utilizarea tomatozidei-5 $\alpha$  furostan-3 $\beta$ ,22,26-triol-3[O- $\beta$ -galactopiranozil] (1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucopiranozil (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopiranozil]-26-O- $\beta$ -D-glucopiranozid (pacovirină) în calitate de remediu cu acțiune interferonogenă.

Pacovirina se utilizează în calitate de remediu cu acțiune interferonogenă, activitate imunomodulatoare (MD 670, 1997.01.31) și antivirală (MD 1473, 2000.05.31).

Acțiunea interferonogenă a fost demonstrată atât în condiții de laborator, cât și la bolnavii cu hepatită virală acută B, tratați cu pacovirină. Preparatul este de proveniență vegetală, larg accesibil, cu un preț de cost redus și lipsit de efecte adverse – toxicitate, acțiune cumulativă, alergizantă.

Tomatozida reprezintă o substanță biologic activă extrasă din semințe de tomate, celuloza microcristalină și stearatul de magneziu sunt utilizate pentru a-i da preparatului forma de pastilă, iar amidonul de porumb reduce gradul de absorbție a preparatului în organism, prelungind astfel acțiunea terapeutică a medicamentului.

Rezultatul constă în extinderea arsenalului de remedii cu acțiune interferonogenă.

Acțiunea interferonogenă a pacovirinei a fost apreciată și evaluată pe șoareci albi cu masa de 16...18 g. Au fost utilizate 2 loturi de animale: lotul experimental și lotul martor (câte 25 animale). La animalele din lotul experimental zilnic timp de 15 zile se administrau *per os* câte 1,0 mg (0,1 ml) pacovirină, iar în lotul martor – câte 1,0 mg "Placebo".

Peste 1, 3, 5, 10 și 15 zile de la 5 animale de laborator (loturile experimental și martor) a fost colectat sânge pentru aprecierea și evaluarea interferonului în ser și inducția de  $\alpha$ - și  $\beta$ -interferon *in vitro*.

Inducția  $\alpha$ -interferonului s-a efectuat cu virusul bolii NEWCASTLE (1 UCP/ml), iar a  $\beta$ -interferonului – cu fitohemaglutinină (5  $\mu$ g/ml) – firma "Difco", SUA. Concentrația interferonului în ser, cât și a interferonului indus ( $\alpha$  și  $\beta$ ) a fost apreciată pe culturi de celule L-20. În calitate de test – virus a fost utilizat virusul stomatitei veziculare (VSV) – 100 UCP50/0,01 ml. Ca unitate de activitate a interferonului a fost considerată valoarea inversă a diluției maxime care inhibă distrucția monostratului celular inoculat cu VSV în proporția de 50%. În calitate de referință a fost utilizat interferonul uman leucocitar în titru 1 x 10<sup>6</sup> UI/fiolă.

Acțiunea interferonogenă a pacovirinei este demonstrată de datele expuse în tabelul 1.

Tabelul 1

Statusul interferonic la șoarecii după administrarea *per os* a pacovirinei (1 mg/șoarece)

	Tipul de interferon	Titrul interferonului UA/ml (zile)				
		1	3	5	10	15
Lotul experimental (nr.=25)	În ser	128	256	256	512	512
	$\alpha$	64	128	128	256	256
	$\beta$	32	64	64	128	128
Lotul martor (nr.=25)	În ser	<8	<8	<8	<8	<8
	$\alpha$	32	32	32	32	32
	$\beta$	16	16	16	16	16

Notă: UA – unitatea de activitate.

Rezultatele prezentate demonstrează că după primele 3 zile de la administrarea *per os* a pacovirinei titrul de interferon în ser crește esențial, iar capacitatea leucocitelor de a induce  $\alpha$ -interferon se majorează de 2...4 ori. Datele prezentate în continuare denotă că pacovirina are o acțiune interferonogenă vădită, confirmată prin sporirea inducției de  $\alpha$ - și  $\beta$ -interferon de 8 ori de aceiași indici la șoarecii din lotul martor la finisarea administrării preparatului. Rezultatele obținute pe animale de laborator au servit ca

## MD 2053 B1 2002.12.31

4

bază pentru a aprecia și a evalua capacitatea interferonogenă a pacovirinei la bolnavii cu hepatită virală acută B. Este bine cunoscut că în urma îmbolnăvirii de hepatită virală acută B au loc dereglări esențiale în sistemul interferonogenic (o creștere neînsemnată a concentrației de interferon în ser și o reducere esențială a capacității leucocitelor de a induce  $\alpha$ - și  $\beta$ -interferon).

5 Acțiunea interferonogenă a pacovirinei a fost apreciată și evaluată la 20 bolnavi cu hepatită virală acută B în vârstă de 28...35 ani. Bolnavilor din lotul experimental la internare le-a fost indicat următorul tratament: regim nr. 2, dieta nr. 5, polivitamine, băuturi abundente, Sol. NaCl 0,9% – 500,0 ml și pacovirină (300,0 mg) cu un conținut de tomatozidă de 50,0 mg, câte o pastilă 2 ori/zi, timp de 15 zile.

10 Lotul martor a constituit 22 bolnavi cu hepatită virală acută B tratați după aceeași schemă ca și bolnavii din lotul experimental, însă remediul medicamentos pacovirină a fost substituit cu "Placebo".

Statusul interferonic a fost apreciat și evaluat la internare și după terminarea tratamentului la bolnavii din ambele loturi.

Aprecierea și evaluarea statusului interferonic la bolnavi s-a efectuat conform procedeelelor descrise mai sus.

15 Datele referitor la aprecierea capacității pacovirinei de a induce interferon la bolnavii cu hepatită virală acută B sunt expuse în tabelul 2.

Tabelul 2

Statusul interferonic la bolnavii cu hepatită virală acută B după administrarea *per os* a pacovirinei

20

	Tipul de interferon	Concentrația de interferon în UA/ml	
		La spitalizare	După tratament
Lotul experimental (nr.=20)	În ser	8	32
	$\alpha$	64	512
	$\beta$	16	64
Lotul martor (nr.=22)	În ser	16	8
	$\alpha$	64	64
	$\beta$	8	16

Utilizarea pacovirinei în tratamentul bolnavilor cu hepatită virală B acută a dus la o creștere a concentrației de interferon în ser și la majorarea capacității leucocitelor de a induce  $\alpha$ - și  $\beta$ -interferon în comparație cu aceiași indici la bolnavii din lotul martor. Datele expuse denotă că pacovirina pe lângă acțiunea antivirală și imunomodulatoare posedă o activitate interferonogenă.

25 Aceste rezultate ne permit a recomanda pacovirina în calitate de remediu interferonogenic în tratarea bolnavilor cu hepatită virală acută B.

Pacovirina poate fi utilizată în formă de pastile de 0,3 g cu următoarea componență:

- 30
1. Tomatozidă-5 $\alpha$  furostan-3 $\beta$ ,22,26-triol-3[O- $\beta$ -galactopiranozil] (1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucopiranozil (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopiranozil]-26-O- $\beta$ -D-glucopiranozid - 0,05 g.
  2. Celuloză microcristalină – 0,147 g.
  3. Amidon de porumb – 0,100 g.
  4. Stearat de magneziu – 0,003 g.

35 Invenția extinde spectrul de remedii cu acțiune interferonogenă. Administrarea pacovirinei *per os* la animalele de laborator și la bolnavii cu hepatită virală acută B duce la o creștere esențială a interferonului în ser, iar capacitatea leucocitelor de a induce  $\alpha$ - și  $\beta$ -interferon se majorează de 2...8 ori. Preparatul autohton de origine vegetală manifestă activitate interferonogenă, imunomodulatoare și antivirală, nu posedă acțiuni adverse, poate fi obținut în cantități suficiente și este accesibil pentru toată populația cu un preț de cost semnificativ redus.

40

# MD 2053 B1 2002.12.31

5

## (57) Revendicare:

Utilizarea tomatozidei-5 $\alpha$  furostan-3 $\beta$ ,22,26-triol-3[O- $\beta$ -galactopiranozil] (1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucopiranozil (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopiranozil]-26-O- $\beta$ -D-glucopiranozid în calitate de remediu cu acțiune interferonogenă.

5

## (56) Referințe bibliografice:

1. Ершов Ф. И. и др. Новый индуктор интерферона, активный при пероральном введении. Вопросы вирусологии, 1986, № 3, т. 31, с. 335-338
2. Григорян С.С. и др. Индукция интерферона при пероральном введении высокомолекулярных полинуклеотидов. Вопросы вирусологии, 1986, № 3, т.31, с. 338-342
3. Григорян С.С. и др. Противовирусная активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус при гепатите мышей. Вопросы вирусологии, 1990, № 2, т. 35, с. 138-140

Șef Secție: EGOROVA Tamara

Examinator: TIMONIN Alexandr

Redactor: CANȚER Svetlana