



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2007 00837**

(22) Data de depozit: **07.12.2007**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.10.2014** BOPI nr. **10/2014**

(41) Data publicării cererii:
30.06.2009 BOPI nr. **6/2009**

(73) Titular:
• **CIUHRII MIRCEA, STR. TOAMNEI NR.100,
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **CIUHRII MIRCEA, STR. TOAMNEI NR.100,
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 118114 B; RO 122332 B1

(54) **PROCEDEU DE PREPARARE A UNEI SUBSTANȚE
BIOLOGIC ACTIVE DIN ȚESUTURI DE INSECTE ȘI
COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ PE BAZA ACESTEIA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un preparat biologic cu efect antiviral, antitumoral, bactericid și fungicid, și la compoziții care îl conțin. Preparatul conform invenției se obține din pupe de insecte din ordinul *Lepidoptera*, de 1...3 zile, prin mărunțire într-o mașină de tocat cu o viteză de 5000 rot/min, timp de 10...15 min, cu obținerea unei mase omogene de culoare gri deschis, cu particule de mărime 90...95 mk, care se filtrează,

apoi se centrifughează la viteza de 5000...6000 rot/min, iar suspensia rezultată se atomizează, obținându-se preparatul dorit sub formă de pulbere de culoare gri deschis, cu o umiditate de 4...5%, care se formulează cu excipienți cunoscuți, de preferință sub formă de capsule, unguent, gel și supozitoare.

Revendicări: 2



RO 123617 B1

1 Invenția se referă la un procedeu de preparare a unei substanțe biologic activă, din
țesuturi de insecte, și la o compoziție farmaceutică pe baza acesteia.

3 Compoziția farmaceutică, conform invenției, poate stopa multiplicarea infecțiilor virale,
în special, a virusurilor hepatice, herpetice, HIV, și tumorale, în special, a carcinoamelor,
5 epitelioamelor, papiloamelor, verucilor seboreice, infecțiilor bacteriene și fungice.

7 Trebuie menționat că, până în prezent, infecțiile virale și formațiunile tumorale se
tratează cu citostatice sau diferite tipuri de interferon de sinteză. Virusurile herpetice se tra-
tează cu aciclovir și zovirax, care au o acțiune slabă asupra multiplicării virusurilor specifice.
9 Aceste preparate au și acțiuni nedorite, care pot duce la complicații grave ale sănătății
omului. Infecțiile bacteriene se tratează cu antibiotice, la care patogenii nu mai reacționează
11 și efectul este minimal.

13 Se cunoaște, din brevetul **RO 118114 B1**, o substanță biologic activă, un procedeu
de obținere a acesteia, o compoziție farmaceutică pentru tratamentul infecțiilor herpetice și
utilizarea substanței biologic activă. Substanța biologic activă, conform invenției, este
15 constituită din 4,5 mg Glu/100 mg, 1,47 mg Tre/100 mg, 1,27 mg Cer/100 mg, 1,53 mg
Pro/100 mg, 0,25 mg Cis/100 mg, 1,39 mg Gly/100 mg, 1,71 mg Ala/100 mg, 1,24 mg
17 Val/100 mg, 0,10 mg Met/100 mg, 1,26 mg Izo/100 mg, 1,77 mg Ley/100 mg, 1,11 mg
Pir/100 mg, 3,17 mg Fen/100 mg, 2,99 mg Asp/100 mg, 1,99 mg Arg/100 mg, 0,63 mg
19 His/100 mg, 0,12 mg Tri/100 mg. Procedeu de obținere a substanței biologic activă constă
în următoarele etape: a. se crește în masă insecta *Galeria mellonella*, pe medii artificiale de
21 cultură, în condiții de laborator; b. se selectează 1 kg de larve de ultimă vârstă, atunci când
ele nu se mai hrănesc și intestinul acestora devine steril; c. se dezinfectează suprafața larve-
23 lor cu detergent, în concentrație de 15...20 ml la 2 l apă caldă de 30... 35°C, larvele se spală
de 3...4 ori, se clătesc de 2...3 ori cu apă bidistilată, iar dezinfectarea totală a suprafeței
25 corpului larvelor se face cu raze U.V., de la distanța de 1...1,5 m, timp de 2... 2,5 h; d. larvele
sterile se mojarază, timp de 10...15 min, până la obținerea unei mase omogene de culoare
27 gri deschis; e. se filtrează suspensia printr-o evelină cu orificii de 200...300 μm, pentru înlătu-
rarea țesuturilor larvelor rămase după mojarare; f. se centrifughează suspensia la viteza de
29 5000...5500 rot/min, timp de 30...35 min, până când nu se mai sedimentează toate proteinele;
g. se liofilizează sau atomizează suspensia la -150...160°C sau la temperatura de
31 170...180°C la intrare și 85...90°C la ieșire; h. se colectează 250 g pulbere uscată și se con-
servă la temperatura de 15...20°C.

33 Din brevetul **RO 122332 B1**, se cunoaște o compoziție farmaceutică, sub formă de
supozitoare sau ovule, pentru tratarea hemoroizilor, a adenomului de prostată și a fibromului
35 uterin, ce constă în aceea că este formată din 1% substanță biologic activă, sub formă de
extract de *Lymantria dispar*, 82% unt de cacao, 10% apă distilată, 2,68% hexil, 2% laurat,
37 1,3% 2-bromo-2-nitropropan, 1% poligliceril-4 izostearat cetil PEG/PPG dimeticane 10/1 și
0,02% dial, și un procedeu de preparare a acestei compoziții. Procedeu de obținere a
39 substanței active constă în recoltarea de pupe, larve și ouă de *Lymantria dispar*, de pe
tulpinile se stejar, spălarea acestora cu apă distilată, dispersarea lor în ser fiziologic, filtrare
41 și esorare, eventual congelare, urmată de distrucția într-un mixer cu turație de
4500...5000 rot/min, măcinare, filtrare, urmată de atomizarea în vid sau liofilizarea produsului.

43 Până în prezent, infecțiile virale reprezintă mai mult de 75% dintre toate infecțiile
omului și sunt considerate incurabile. Există unele preparate precum ZOVIRAX, unguent,
45 tablete sau sub formă injectabilă, în cazurile infecțiilor hepatice virale și HIV, există preparate
de sinteză precum INTERFERONUL "Pegasis" și alte tipuri de proteine care, după adminis-
47 trare, au o serie de reacții adverse și nu sunt suportate de majoritatea pacienților.

RO 123617 B1

Invenția se realizează pe baza extragerii unor oligopeptide din insecte la faza de pupă după 3 zile de dezvoltare. După atomizare, pulberea obținută se încorporează într-un amestec de alți recipienți: pulbere din amidon de porumb, unguente speciale, geluri, masă pentru supozitoare. 1
3

Problema tehnică, pe care o rezolvă prezenta invenție, constă în realizarea unei substanțe biologic activă, pornind de la materii prime naturale, cu efect antiviral, antitumoral, bactericid și fungicid. 5
7

Soluția propusă în invenție constă într-un procedeu de preparare a unei substanțe biologic activă, din țesuturile speciilor din ordinul *Lepidoptera*, de preferință, *Lymantria dispar* și *Galleria mellonella*, de ultimă vârstă, în care larvele se mărunțesc, se filtrează prin filtre cu porii de 90...95 mk, iar substanța obținută se deshidratează prin atomizare la temperaturi de - 90... -100° C sau liofilizare la temperaturi de - 90...- 120°C. 9
11

De asemenea, invenția se referă la o compoziție farmaceutică, sub formă de supozitoare sau ovule, pentru tratarea hemoroizilor, a adenomului de prostată, a infecțiilor virale, a formațiunilor tumorale, a infecțiilor bacteriene și micotice, formată din: 1% substanță biologic activă, extrasă din țesuturile larvelor și pupelor de *Limantrya dispar* și *Galleria Mellonella* sau a altor lepidoptere de ultimă vârstă de existență, preparată prin procedeul definit mai sus, 82% unt de cacao, 10% apă distilată, 2,68% hexil, 2% laurat, 1,3% 2-bromo-2-nitropropan, 1% poligliceril -4 izostearat cetil PEG/PPG dimetican 10/1 și 0,02% dial. 13
15
17
19

Formațiunile tumorale, provocate de virusuri, la ora actuală, se elimină prin operații chirurgicale, utilizând cauterul sau scalpелul. Aceste operații provoacă dureri și lasă urme neplăcute pe pielea oamenilor. 21

Soluția propusă de către prezenta invenție rezolvă problema stopării infecțiilor virale, bacteriene, fungice și eliminarea afecțiunilor tumorale, prin utilizarea unor proteine inhibitoare de sinteză specifice, care se extrag din țesuturile unor specii de insecte, la anumite faze de dezvoltare. Proteinele inhibitoare se extrag din complexe lipoproteice, care efectuează transformările complexelor anumitor structuri proteice inerte. 23
25
27

Compoziția aminoacizilor în proteinele inhibitoare este următoarea:

- acid glutamic	40,57 mg/100mg;	29
- fenilalanină	31,702;	
- acid aspartic	29,931;	31
- arginină	9,689;	
- leucină	17,732;	33
- alanină	17,110;	
- prolină	15,372;	35
- treonină	14,760;	
- serină	17,719;	37
- glicxocol	13,951;	
- valină	12,489;	39
- izoleucină	12,649;	
- pirolizină	11,124.	41

Substanțele biologic active au fost extrase din pupele de *Bombix mori*, la vârsta de 4...5 zile. În acest moment, în pupe se petrece autoliza țesuturilor, toate proteinele și lipidele se lizează și se transformă într-un macerat, unde sunt prezente proteinele inhibitoare de sinteză ale compușilor virali, proteinelor virale și a acizilor nucleici. 43
45

Scopul invenției este depistarea proteinelor inhibitoare ale multiplicării virusurilor. Aceste SBA pot înlocui interferonurile sintetice, care provoacă reacții adverse la majoritatea pacienților infectați. De aceea, scopul invenției este obținerea unui interferon natural, pentru stoparea multiplicării virusurilor, care să nu provoace reacții adverse la pacienții infectați cu HCV, HBs și HIV, infecții destul de des întâlnite la nivelul populației. 47
49

RO 123617 B1

1 Depistarea proteinelor inhibitoare, a componentelor virale și eliminarea infecțiilor
virale reprezintă o premieră mondială. Este prima lucrare care deschide o nouă direcție pe
3 preparate antivirale, utilizând compuși proteici naturali, care nu provoacă reacții nedorite.

Problema pe care o rezolvă invenția prezentată este obținerea unui interferon natural
5 din țesuturile unor specii de insecte, la o anumită fază de dezvoltare, care poate stopa
multiplicarea virusurilor. Compoziția chimică a substanței active nu provoacă reacții adverse
7 și poate elimina infecțiile virale.

Trebuie să menționăm și faptul că vaccinurile sunt preparate preventive, și în cazurile
9 în care infecțiile se produc, vaccinurile nu mai sunt eficiente.

În cazurile apariției formațiunilor tumorale cutanate, provocate de virusuri, se pot
11 administra unguentele noastre pe bază de oligopeptide. Aceste unguente sunt eficiente și
în cazurile atacului cu herpesvirusuri, care pot provoca dureri infernale (herpes - zoster).
13 După administrarea preparatelor antivirale propuse de către noi, aceste dureri dispar în
câteva zile. Preparatele propuse pot elimina și formațiunile cutanate, provocate de către
15 virusurile respective.

Substanța biologic activă (SBA) propusă constituie oligopeptide inhibitoare de sinteză
17 ale acizilor nucleici și ale proteinelor nou formate (adică a patogenilor și a celulelor
tumorale), până la eliminarea acestora din organismul uman afectat. Pentru patogenii care
19 infectează țesuturile organelor interne (virusurile hepatice, herpetice, bacteriozele căilor
respiratoare), se administrează "per os" proteine (oligopeptide) încapsulate. Capsulele se
21 administrează dimineața, cu o oră înainte de masă, și seara, la 2...3 h după masă. În acest
caz, se administrează compoziția N1, redată mai departe.

23 Invenția prezintă următoarele avantaje:

- preparatele propuse de invenție sunt bazate pe compuși naturali, care nu provoacă
25 reacții adverse;

- sunt ușor de extras din țesuturile insectelor la anumite faze de dezvoltare;

27 - compoziția aminoacizilor din proteinele de tipul oligopeptidelor are o acțiune de
inhibiție a proteinelor virale, bacteriene, a micozelor, a formațiunilor tumorale, fără a afecta
29 metabolismul corpului uman;

- preparatele propuse acționează nu numai asupra multiplicării virusurilor, dar și
31 asupra complicațiilor produse de către infecțiile virale, tumorale, bacteriene și fungice.

Se dau, în continuare, patru exemple de realizare a invenției.

33 **Exemplul 1.** *Obținerea Substanței Biologic Activă (SBA) din țesuturile insectelor se*
face conform unor procedee speciale: la început, se cresc insectele în condiții speciale, se
35 hrănesc cu substanțe nutritive speciale. Se utilizează diete speciale pentru anumite specii
de insecte.

37 La început, se cresc larvele de molie a stupilor de albine (*Galleria melonella L.*) într-
un laborator special, unde insectele se hrănesc cu medii nutritive speciale, în fiecare zi.
39 Larvele se curăță de excremente și se pun în cutii curate și dezinfectate.

Când larvele se transformă în pupe, exact peste 1...3 zile, pupele se colectează în
41 vase sterile din plastic și se congelează la temperatura de -15...-20°C. Atunci când se adună
o cantitate mai mare de 10 kg, pupele se mărunțesc într-un mojar special, până când
43 particulele de pupe ajung la 90...05 μm. Masa obținută se filtrează printr-o pânză de evelină
cu 200...210 de orificii pe 1...1,2 cm. Apoi, această masă se presează la o presă specială,
45 până când nu se mai elimină lichid.

Suspensia obținută se centrifughează la viteza de 5...6 mii de rotații pe minut, timp
47 de 5...6 min. După centrifugare, sedimentul se elimină, iar supernatantul se atomizează la
temperatura de 130...135°C, la intrare, și 80...85°C, la ieșire. Se obține o pulbere uscată cu
49 umiditatea de 5...6%.

RO 123617 B1

Pulberea obținută reprezintă oligopeptide inhibitoare de sinteză ale componentelor virale. Trebuie menționat faptul că, în această masă de proteină, virusurile se inhibă și nu se multiplică. La această etapă de dezvoltare a insectelor, virusurile specifice acestor specii de insecte nu se multiplică. Observația a fost făcută de către autorul acestei invenții, după ce timp de 25 de ani a studiat Baculovirusurile, autor (Ciuhrii, 1988) care a publicat mai multe monografii și cărți de specialitate. Faptul că în faza de pupă se petrec transformări esențiale, când sub influența unor oligopeptide, proteinele solubile se transformă în proteine insolubile în apă, care formează proteine de tipul cheratinelor sau al chitinei. Celelalte componente ale preparatelor farmaceutice sunt cunoscute.

Compoziția - pulberea de proteine obținută din insecte - se amestecă cu o altă pulbere de amidon - pulbere cu un grad de umiditate de 5...6%. Pulberea de SBA din insecte și pulberea din porumb se amestecă cu ajutorul unei mori cu bile, timp de 15...20 min, până la obținerea unei mase omogene. Pulberea se încarcă în capsule de gelatină.

Compoziția farmaceutică sub formă de unguente se obține în felul următor: într-un malaxor specializat, se include unguentul în compoziția care este menționată mai sus. Tratamentul se aplică în mod dependent de gravitatea afecțiunii. În cazurile în care viremia este foarte mare, se administrează toate compozițiile: capsulele cu proteine specifice, supozitoarele, gelul pentru varicele esofagiene. În cazurile în care viremia nu este exagerat de mare, se administrează numai capsulele. Dacă în timpul în care se perie dinții, apar sângerari ale gingiilor sau atunci când se determină prezența varicelor esofagiene, se recomandă utilizarea gelului, a capsulelor și a supozitoarelor. Astfel, după fiecare trei luni de tratament, se fac analize: biochimia, hemoleucograma, viremia, ecografia și electroforeza.

Exemplul 2. *Compoziția farmaceutică N1* constă în utilizarea oligopeptidelor, proteine extrase din pupe de *Lymantria dispar*, *Bombix mori*, *Malacosoma neustria* și alte specii din ordinul *Lepidoptera*, obținute prin mărunțirea pupelor în vârstă de 1...3 zile, cu un mojar special, la viteza de 5000...5500 rotații pe minut, timp de 10...15 min, până la obținerea unei mase omogene de culoare gri deschis, cu particule de până la 90...95 mk. Această masă obținută se filtrează la început printr-o evelină cu 200...230 μm pe un centimetru pătrat, apoi se centrifughează la viteza de 5000...5500 rotații pe minut, timp de 4...5 min. Suspensia obținută se atomizează până la obținerea unei pulberi de culoare gri, cu umiditatea de 4...5%. Această pulbere se amestecă cu amidon de porumb în raport de 1:1 și se încapsulează în capsule de 0,5 mg.

Exemplul 3. *Compoziția farmaceutică N2.* Unguent special, care se realizează în felul următor: într-un malaxor special, se amestecă următoarele componente:

- cremă Farmec, produsă de către fabrica de cosmetice din Cluj, în cantitate de 48%;
- lăptișor Doina, produs de către fabrica de cosmetice din Cluj, în cantitate de 48%;
- pulbere de pupe din insecte Pb (*Lepidoptere*) în cantitate de 1,0%;
- pulbere din insecte C (*Colioptere*) în cantitate de 1%;
- apă în cantitate de 2%.

Aceste componente se amestecă în vid, timp de 20...30 min, până când masa de cremă devine perfect omogenă. Această compoziție se administrează în cazurile infecțiilor cutanate.

În cazurile infecțiilor pulmonare (a bronșitelor sau a rinitelor, în mod special, a apariției varicelor esofagiene), se administrează "Gel pentru cavitatea bucală", cu următoarea compoziție (*Compoziția farmaceutică N3*):

RO 123617 B1

1	Apă distilată	69,80 g/100 g
	Vara 200	6,00 g/100 g
3	Hydrolite-5	5,00 g/100 g
	Tego soft CI	4,00 g/100 g
5	Glicerină	2,50 g/100 g
	<i>Aloe vera</i> gel	2,50 g/100 g
7	Extract de salvie -	2,00 g/100 g
	Amestec AA 9	2,00 g/100 g
9	Abil WE09	2,00 g/100 g
	Uree	2,00 g/100 g
11	Germaben II E	1,00 g/100 g
	Polygel CA	0,40 g/100 g
13	Hidroxid de sodiu Sol 18%	0,30 g/100 g
	Pemulen TR 2	0,20 g/100 g
15	Alantoină	0,10 g/100 g
	Vitamina E	0,10 g/100 g
17	Vitamina A	0,10 g/100 g

19 Gelul se administrează seara înainte de somn, pentru tratarea candidozelor,
21 bacteriozelor și a infecțiilor herpetice, aplicându-se pe gingii și pe cerul gurii. Cu un bastonaș
steril, gelul se administrează în fosele nazale, după care, tampoane de vată se aplică în
23 cavitatea urechilor și se lasă acolo peste noapte. În timpul somnului, gelul se absoarbe în
sinusuri și inhibă dezvoltarea tuturor patogenilor.

25 Supozitoarele în care este prezentă SBA, extrasă din pupe de *Lepidoptera*, se
administrează rectal, după fiecare scaun (defecație). În acest caz, SBA penetrează mai
rapid în țesut, stopând multiplicarea virusurilor.

27 **Exemplul 4. Compoziția farmaceutică N4 (supozitoare speciale):**

- 29 - masa specială - gliceride solide de semisinteză 200 g (68%);
- unt de cacao 50 g (17%);
- 31 - bromopol 0,06 g (0,12%);
- pulbere extrasă din insecte 6,88 g (2%).

33 Tehnica de obținere: masa de supozitoare, împreună cu untul de cacao, se topesc
la temperatura de 40...45°C, după care se adaugă bromopolul, se agită 2...3 min, apoi se
încorporează proteina, pregătită astfel: se cântărește, apoi se iriază cu raze UV, timp de
35 30...35 min, se dizolvă în apă, apoi se agită timp de 2...2,5 h. Suspensia se centrifughează
timp de 20...25 min.

37 Produsul astfel obținut se toarnă în forme speciale și se ține la congelator la
- 10... 15°C, timp de 10...15 min. Supozitoarele obținute sunt gata pentru utilizare.

39 La sfârșitul ciclului de producere, fiecare etapă de preparate se controlează după un
anumit standard de calitate:

- 41 - crema omogenă;
- miros caracteristic;

RO 123617 B1

- culoare	gri-bej;	1	
- pH	5,5...7,5;		
- indice de peroxid	maximum 2,5;	3	
- reacții de identificare	analiză spectrală;		
- prezența vitaminelor	2%;	5	
Contaminare microbiană:			
- bacterii aerobe	10x3 maximum;	7	
- levuri și fungi filamentoși	absente;		
- bacterii patogene	absente;	9	
- <i>Escherichia coli</i>	absent;		
- <i>Staphilococcus aureus</i>	absent;	11	
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	absent;		
- conținut recipienti	50 ml.	13	
Caracteristici fizico-chimice și microbiologice:			
- crema	omogenă;	15	
- miros	caracteristic;		
- culoare	gri-bej;	17	
- pH	5,5...7,5;		
- indice de peroxid	maximum 2,5;	19	
- reacții de identificare	analiza spectrală;		
- prezența vitaminelor	2%.	21	
Contaminare microbiană:			
- bacterii aerobe	10x3 maximum;	23	
- levuri și fungi filamentoși	absente;		
- bacterii patogene	absente;	25	
- <i>Escherichia coli</i>	absent;		
- <i>Staphilococcus aureus</i>	absent.	27	
Verificarea calității se face de către un laborator specializat.			
Verificarea caracteristicilor fizico-chimice și cantitatea din recipient, închiderea și inscripționarea se fac pe fiecare serie de fabricație.			
Determinarea pH -ului se efectuează potențiomtric, direct pe probă.			31
Conform practicii noastre, după fiecare perioadă de tratament, starea de sănătate a pacienților se îmbunătățește evident: scad transaminazele, se mărește numărul de trombocite și scad gama-globulinele și viremia.			33

RO 123617 B1

Revendicări

1

3

5

7

1. Procedeu de preparare a unei substanțe biologic activă, din țesuturile speciilor din ordinul *Lepidoptera*, de preferință, *Lymantria dispar* și *Galleria mellonella* de ultimă vârstă, **caracterizat prin aceea că** larvele se mărunțesc, se filtrează prin filtre cu porii de 90...95 μm, iar substanța obținută se deshidratează prin atomizare la temperaturi de -90...-100°C sau liofilizare la temperaturi de - 90...-120°C.

9

11

13

15

2. Compoziție farmaceutică, sub formă de supozitoare sau ovule, pentru tratarea hemoroizilor, a adenomului de prostată, a infecțiilor virale, a formațiunilor tumorale, a infecțiilor bacteriene și micotice, **caracterizată prin aceea că** este formată din: 1% substanță biologic activă, extrasă din țesuturile larvelor și pupelor de *Limantrya dispar* și *Galleria Mellonella* sau a altor lepidoptere de ultimă vârstă de existență, preparată prin procedeul definit în revendicarea 1, cu 82% unt de cacao, 10% apă distilată, 2,68% hexil, 2% laurat, 1,3% 2-bromo-2-nitropropan, 1% poligliceril-4 izostearat cetil PEG/PPG dimetican 10/1 și 0,02% dial.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 687/2014