



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2013 00944

(22) Data de depozit: 02.12.2013

(41) Data publicării cererii:
30.06.2015 BOPI nr. 6/2015

(71) Solicitant:
• PASCA DOMITIAN IOAN, STR. PLOPILOR
NR. 2, SIMLEU SILVANIEI, SJ, RO

(72) Inventatori:
• PASCA DOMITIAN IOAN, STR. PLOPILOR
NR. 2, SIMLEU SILVANIEI, SJ, RO

(54) COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ CU ACȚIUNE
ANTITUMORALĂ, ANTINEOPLAZICĂ, ANTIINFLAMATOARE
ȘI ANALGEZICĂ

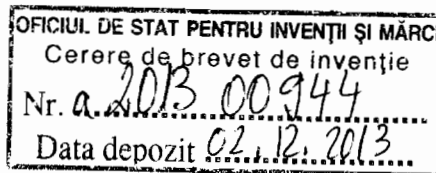
(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică având acțiune antitumorală, antineoplazică, antiinflamatoare și analgezică. Compoziția conform invenției este constituită din 1...6% extract din *Curcuma longa*, 12...20% extract de *Beta vulgaris*, 1...5% extract din coajă de

Citrus sinensis, 1...7% metil sulfonil metan, 0,0001...0,001% izolat proteic din arahnide, 0,1...1% extract de piper negru și până la 100% excipienți uzuali.

Revendicări: 1





Compoziție farmaceutică cu acțiune antitumorală, antineoplazică, antiinflamatoare și analgezică.

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică cu acțiune antitumorală, antineoplazică, antiinflamatoare și analgezică.

Cancerul a devenit una din principalele preocupări ale comunității științifice internaționale fiind un factor care îngrijorează populația globală. Aceasta se datorează faptului că majoritatea tratamentelor folosite pentru această afecțiune sunt invazive și toxice. Acestea nu au adus o schimbare majoră în ceea ce privește eficacitatea lor în tratarea acestei maladii. În prezent sunt efectuate în permanență studii asupra mai multor tipuri de substanțe pentru a verifica posibilitatea folosirii unora dintre acestea în elaborarea unui tratament eficient, cât mai puțin toxic și invaziv.

Un grup de substanțe care a sărit în atenția cercetătorilor sunt toxinele obținute din veninul diferitelor specii de vertebrate sau nevertebrate, care în urma mai multor teste efectuate in vitro și in vivo au demonstrat un potențial antitumoral semnificativ.

Din clasa artropodelor scorpionii au cel mai puternic venin. Veninul de scorpion este un amestec complex de substanțe. Extractul total de scorpion cât și veninul de scorpion a fost folosit în trecut ca tratament tradițional, în diverse terapii psiho-patologice, care au fost menționate în folclorul medical tradițional din India, China, Africa, și Cuba. De asemenea există în medicina tradițională chineză preparate care au în compoziție pulbere din anumite tipuri de scorpion. În prezent au fost dezvoltate preparate farmaceutice care conțin venin din mai multe specii de păianjenii datorită eficienței acestora în tratamentul mai multor tipuri de afecțiuni.

Mai multe studii in vitro și in vivo au demonstrat faptul că extractul de Curcuma longa are o puternică acțiune antioxidantă, antiinflamatoare, antimicrobiană, antimutagenică și anticancerigenă.

Extractul din Curcuma longa conține o clasă de compuși numiți curcuminoide cuprinzând curcumina, demetoxicurcumina și bisdemetoxicurcumina.¹ Curcumina oferă culoarea galbenă a preparatelor pe bază de Curcuma longa și este principalul curcuminoid, acesta regăsindu-se într-un procent de până în 5%.² Potențialul anticancerigen al extractului de Curcuma provine de la capacitatea curcuminei de a suprima proliferarea la o mare varietate de celule canceroase prin down-reglarea factorilor de transcripție NF-kappa B, AP-1 și Egr-1; down-reglarea expresiilor COX2, LOX, NOS, MMP-9, uPA, TNF; down-reglarea receptorilor pentru factorul de creștere (cum ar fi RFCE și HER2) și inhibarea activității c-Jun N-terminal chinazei, protein tirozin kinazei și serin/treonin protein-kinazei.

Studiile au dovedit referitor la curcumina faptul că aceasta suprimă inițierea tumorilor, proliferarea și metastazarea acestora.³ De asemenea Curcumina inhibă inițierea carcinogenezei prin inhibarea activității enzimei citocromului P-450 și creșterea nivelului glutation-S-transferazei.⁴ Down-reglarea expresiei NF-kappaB și a ciclooxigenazei-2 a fost observată și într-un studiu clinic, faza II-a,c când curcumina a fost administrată la pacienți cu cancer pancreatic avansat.⁵ De asemenea rezultatele unor studii clinice de faza I și I/II au prezentat faptul că curcumina poate fi administrată în siguranță în paralel cu docetaxelul la pacienții cu cancer mamar,⁶ și cu gemcitabina în cazul pacienților cu cancer pancreatic rezistent la tratament.⁷

Extractul de Beta vulgaris conține betanina, un colorant cu efect antioxidant și antitumoral. Studiile realizate au arătat faptul că betanina prezintă un efect citotoxic în mai multe tipuri de linii celulare⁸ și de asemenea prezintă o acțiune chemopreventivă.⁹ De asemenea a fost demonstrată acțiunea citotoxică, sinergică a extractului din Beta vulgaris în cazul administrării în paralel cu doxorubicină în cazul liniilor celulare ale cancerului mamar, de pancreas și de prostată.¹⁰

Extractul din coajă de *Citrus sinensis* conține o serie de flavonoizi ale căror acțiune anticancerigenă a fost prezentată în mai multe studii acestea având proprietăți de a induce apoptoza și de a inhiba creșterea mai multor tipuri de celule cancerigene din care amintim celulele MCF-7 ale cancerului mamar¹¹, H1299, H441, și H460 ale cancerului pulmonar,¹² și de asemenea în cazul celulelor cancerului de colon.¹³

Metil-sulfonil-metanul suprime creșterea celulelor cancerului mamar prin down-reglarea cailor STAT3 și STAT5b¹⁴, de asemenea acesta are o acțiune citotoxică în liniile celulare ale cancerului gastric (AGS), hepatic (HepG2), și a carcinomului esofagian cu celule scuamoase (KEYSE-30).¹⁵

Veninul de scorpion *Buthus martensi* Karsch are proprietăți similare cu cele ale veninului de *Leiurus quinquestriatus* și *Rhopalurus junceus*, având în vedere faptul că, cele două specii de scorpioni aparțin aceleiași familii, *Buthidae*.

Wang și Ji au raportat faptul că veninul de *Buthus martensii* Karsch a indus moartea în celulele maligne U251-MG cultivate *in vitro*. Veninul a indus apoptoza și a inhibat creșterea gliomului, probabil modulând diferite canale ionice din celulele gliomului.¹⁶

Das Gupta et. A stabilit activitatea citotoxică a veninului scorpionului Indian negru (*Heterometrus bengalesis*) pe celulele umane leucemice U937 și K562. Veninul de la acest scorpion a inhibat creșterea celulelor U937 și K562 asociate cu scurgerea membranară, condensare cromatina și degradarea AND-ului în ambele celule cum a fost evidențiat cu scanare microscopala confocală electronică și fluorescență. Veninul *H. bengalesis* a indus fragmentarea AND-ului. Încercarea Flow-citometrică a arătat un număr considerabil de celule apoptotice în diferite faze. Întreruperea ciclului creșterii și dezvoltării celulelor s-a observat cu o acumulare maximă la faza sub-G1.¹⁷

Veninul scorpionului conține proteine care se leagă în special de canalele sensibile la voltaj Cl la membrane celulare, cunoscute ca Clorotoxine. Clorotoxina fost prima dată izolată din veninul scorpionului *Leiurus quinquestriatus*.¹⁸ Peptidul este format din 36 de aminoacizi, și funcțional se poate atașa de canalele sensibile la voltaj Cl aducând cu aceasta multiple modificări fiziologice la celule. A fost toxic pentru insecte dar non-toxic pentru mamifere.¹⁹ Toxina are proprietatea de a se lega de celulele epiteliale ale soarecilor și are abilitatea unică de a se lega de celulele gliomului.²⁰ Din cauza acestei ultime proprietăți, este folosit în prezent pentru tratarea gliomului.²¹

Lyons et. Al, a arătat că clorotoxina ar putea fuziona cu mai mult de 90% din celulele tumorale cervicale primare. Au arătat de asemenea că nu se leagă de celulele normale ale organelor, sugerând astfel că este un tratament inofensiv pentru celulele sanatoase într-un tratament pentru cancer. Clorotoxina legată de metaloproteinază-2 (MMP-2) a celulelor gliomului, a prevenit activitatea lor.²² MMP-2 a fost descoperit în mai multe tipuri de țesut canceros incluzând gliomul, unde se considera că principal MMP. Dar MMP-2 este absentă în celulele normale sanatoase ale creierului. Clorotoxina a trecut de testele preclinice de siguranță și a obținut un certificat de la US FDA și în prezent se află în faza I/II al probelor clinice.²³

Sun et. Al, a explorat potențialul viitor al Clorotoxinei ca și o metodă non-invazivă de detecție a cancerului de piele, cervical, de esofag, colon și pulmonar. De asemenea a sugerat aplicabilitatea Clorotoxinei în detecția nodulilor cancerigeni limfatici care ar putea însemna un avans semnificativ la cancerul de sân, prostata și testicular.²⁴

Brevetul WO 2010115852 descrie utilizarea compușilor din *Curcuma longa* în combinație cu docetaxel și importanța utilizării acestora în tratamentul cancerului și a metastazelor.

Brevetul US 20030036565 descrie o compoziție care conține extract din *Beta vulgaris* și eficiența utilizării acesteia ca agent chemopreventiv.

Brevetul WO 2010052680 descrie o compoziție naturală care conține extract din *Citrus*



sinensis recomandat pentru tratamentul și prevenirea cancerului.

Brevetul US 5972382 descrie o compoziție care conține piperină și metoda de utilizare în scopul creșterii biodisponibilității nutrienților și suplimentelor alimentare.

Brevetul US 8097284 descrie un preparat care conține venin de *Rhopalurus junceus* utilizat pentru tratamentul cancerului și a altor afecțiuni.

Brevetul WO2005025410 descrie o formula utilizată în tratamentul cancerului mamar care are în compoziție metil sulfonil metan.

Dezavantajul compozițiilor prezentate în brevetele menționate anterior este eficiența redusă a preparatelor și efecte secundare adverse în unele cazuri.

Scopul invenției este realizarea unui preparat farmaceutic, antitumoral, antineoplazic, antiinflamator, imunomodulator și analgezic care să combine extract din *Curcuma longa*; extract din *Beta vulgaris*, extract din coajă de *Citrus sinensis*, metil-sulfonil-metan, venin de *Buthus martensi Karsch*; și/sau extract din piper.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în asigurarea rapoartelor între elementele compoziției astfel încât să se obțină un efect sinergic superior fiecărui element al compoziției aplicat separat.

Compoziție farmaceutică cu acțiune antitumorală, antineoplazică, antiinflamatoare și analgezică conform invenției înlocuiește dezavantajele menționate anterior prin aceea că este constituită din:

1 ... 6 % extract din *Curcuma longa*;

12 ... 20 % extract din *Beta vulgaris*;

1 ... 5 % extract din coajă de *Citrus sinensis*;

1 ... 7 % metil sulfonil metan;

0,0001 % .. 0,001 % izolat proteic din arahnide care pot aparține ordinului Scorpiones sau Aranea, obținut din corpul sau secrețiile acestora;

0,1 ... 1 % extract din *Piper nigrum*;

excipienți până la 100%

Prin aplicarea compoziției conform invenției se obțin următoarele avantaje:

- combină substanțe cu un puternic efect antitumoral, antineoplazic antiinflamator, imunomodulator și analgezic;
- acționează pe mai multe planuri asupra afecțiunii îmbunătățind astfel starea de sănătate a pacienților;
- substanțele au o acțiune sinergică în formula stabilită;
- poate fi utilizat în combinație sau ca monoterapie ca antitumoral, antineoplazic, antiinflamator, imunomodulator și analgezic;
- diminuează reacțiile adverse ale chimioterapiei și radioterapiei;
- nu interacționează cu tratamentul clasic;
- nu prezintă reacții adverse semnificative.

Având în vedere acțiunea pe care o are fiecare substanță în parte, atât referitor la acțiunea antitumorală sau antineoplazică, cât și la cea antiinflamatoare, imunomodulatoare și analgezică, acțiuni constatate în mai multe studii de specialitate, utilizarea acestora împreună într-un singur preparat are un efect mult mai puternic datorită efectului sinergic de potențare, efect care apare atunci când două sau mai multe substanțe sunt administrate asociat, producând un efect mai mare decât efectele individuale ale acestora.

În continuare se da un exemplu de realizare al invenției:

Se amestecă într-un balon de 3000 ml sub agitare 600 g extract din *Beta vulgaris*, 120 g extract din *Curcuma longa*, 80 g extract din coajă de *Citrus sinensis*, 100 g metil sulfonil metan, 10 g extract din *Piper nigrum* și 0,03 g, izolat proteic din arahnide. Ulterior se adaugă apa distilată și glicerina în



proporții egale până la 3000 ml.

A fost realizată o evaluare a eficienței terapeutice a compoziției conform invenției, ca adjuvant în tratamentul diferitelor tulburări datorate unor afecțiuni de natură oncologică, astfel: În perioada 2010 – 2011, au fost monitorizați și urmăriți la cabinetul de medicină naturistă sau la domiciliul acestora, un număr de 45 de pacienți cu vârste cuprinse între 5 și 88 de ani, de ambele sexe.

1. M.V.D., 43 ani, M, Meningiom
2. G.C., 54 ani, M, Neoplasm baza de limba, Tumora laterocervicala dreapta., Tumora Amigdala dreapta.
3. F.M., 69 ani, F, Glioblastom multicentric
4. M.F., 73, ani, M, Adenocarcinom colonic tubulo-papilar si alveolar cribriform, moderat diferentiat, ulcerat, invaziv, PT2PN1PMX
5. M.N., 38 ani, F, Neoplasm col uterin st. IV, Carcinom scuamos nekeratinizat
6. N.E., 15 ani, Tumora Pontomezencefalica inoperabila, Bronhopneumonie
7. N.I., 46 ani, Tumora Gastrica, determinari Secundare peritoneale si hepatice
8. R.E., 62 ani, Neoplasm bronhopulmonar, st IV, carcinomatoza peritoneala
9. T.S., 51 ani, F, Tumora cerebrala temporala stanga, operata, Glioblastom
10. B.I., 76 ani, M, Neoplasm rinofaringe drept cu invazie etmoidala
11. K.G., 30 ani, M, Glioblastom
12. C.C., 39 ani, F, Neoplasm mamar stang operat
13. G.A. 55 ani, M, Tumora cerebrala posterioara stanga
14. T.C., 71 ani, F, Tumora pulmonara LSD cu invazie toracica
15. V.C., 62 ani, M, Neoplasm bronhopulmonar III B, T4,N3,M0
16. B.N., 66 ani, M, Tumora hepatica, hepatocarcinom multicentric cu tromboza de VCI si RAM
17. B.G., 88 ani, F, Neoplasm colon descendent, hepatita C cronica
18. F.D., 57 ani, M, Tumora bronhopulmonara dreapta cu determinari ganglionare mediastinale T4N2Mx, operat
19. V.E., 60 ani, F, Neoplasm mamar drept operat. Infiltratie carcinomatoasa
20. S.C., 37 ani, M, Lipomixom 1/3 superioara coapsa dreapta
21. M.P.M., 9 ani, M, Glioblastom multiform
22. D.S., 64 ani, F, Carcinom ovarian
23. C.V. 85 ani, M, Tumora pulmonara lob superior stang
24. M.E., 60 ani, F, Neoplasm pulmonar drept
25. G.P., 69 ani, M, Glioblastom parieto-occipital st.
26. D.R., 60 ani, F, Neoplasm col uterin, determinari secundare hepatice si pulmonare
27. B.V., 44 ani, F, Adenom pancreatic
28. O.C.V., 52 ani, M, hepatocarcinom, determinari secundare osoase multiple
29. A.G., 55 ani, M, melanom malign de tip mixt, determinari secundare parenchimotoase hemoragice, supratentoriale, bilaterale.
30. S.F.M., 50 ani, M, Tumora pulmonara stanga (limfoganglion cu infiltrate neoplazice de tip adenocarcinom moderat diferentiat gr II), metastaze cerebrale si suprarenale.
31. M.M., 61 ani, M, Tumora Klatskin, metastaze hepatice
32. M.A. 46 ani, F, Melanom malign, tu maligna sec a osului si a maduvei
33. C.M., 77 ani, F, Hepatocarcinom PT2NxMx
34. A.N.F., 38 ani, M, Carcinom neuroendocrin cu celule mici
35. N.A., 24 ani, M, Limfom Hodkin
36. B.A., 54 ani, F, Carcinom mamar stang
37. B.S., 6 ani, F, Glioblastom.
38. A.S., 71 ani, F, Cancer mamar, Metastaze osoase.



39. K.O., 54 ani, F, Carcinom epidermoid bronhopulmonar operat
40. A.J., 72 ani, F, Tumoră cerebrală
41. A.S., 49 ani, F, Cancer mamar
42. S.L.E., 38 ani, F, Cancer mamar
43. F.T., 61 ani, M, Adenocarcinom, metastaze osoase, pleurezie neoplazică
44. G.A.P., 60 ani, M, cancer la baza limbii.
45. C.A.T., 5 ani, M, gliom infiltrativ de trunchi cerebral, radio chimiotratat recidivat
46. R.V., 65 ani, M, glioblastom

Pentru obținerea tratamentului pacienții s-au prezentat cu documentația medicală completă și cu medicația utilizată până la momentul respectiv. Pacienții au urmat tratamentul alopatic prescirs de către medic iar complementar a fost utilizat preparatul revendicat. În urma analizei dosarului medical a fost instituit tratamentul alternativ cu preparatul revendicat, conform invenției. În urma administrării protocolului individual de tratament a fost observat răspunsul la tratament săptămânal pe toată durata tratamentului.

Tratamentul a fost administrat sub formă lichidă, câte 1...10 picături de 3...6 ori pe zi, cu 15...30 minute înainte de masă în 10...50 ml de apă distilată. Prin aplicarea tratamentului cu preparatul revendicat au fost constatate următoarele:

- îmbunătățirea poftei de mâncare în primele 7 zile de la începerea tratamentului la 95 % dintre pacienți;
- îmbunătățirea somnului în primele 7 zile de la începerea tratamentului la 90 % dintre pacienți;
- diminuarea durerilor la 70 % dintre pacienți;
- diminuarea reacțiilor adverse ale chimioterapiei sau radioterapiei la 80 % dintre pacienți;
- îmbunătățirea stării de sănătate la 75 % dintre pacienți;
- stoparea evoluției bolii la 40% din pacienți;
- remisie parțială la 30 % din pacienți;
- creșterea speranței de viață la 70 % dintre pacienți.

Reacții adverse:

- a fost constatat în primele zile o ușoară stare de somnolență la 30 % din pacienții tratați.
- Nu au fost constatate alte reacții adverse semnificative la utilizarea tratamentului în timp îndelungat.

Utilizarea preparatului revendicat, conform invenției a dovedit faptul că atât ca monoterapie cât și în combinație cu tratamentul alopatic, îmbunătățește starea de sănătate și crește speranța de viață la pacienții cu afecțiuni oncologice. Acesta prezintă o acțiune sinergică în cazul utilizării în paralel cu chimioterapice și/sau radioterapie și diminuează semnificativ reacțiile adverse ale acestora.

Revendicare:

1.Compozitie farmaceutica cu actiune antitumorală, antineoplazică, antiinflamatoare și analgezică, caracterizată prin aceea că este constituită din:

1 ... 6 % extract din Curcuma longa;

12 ... 20 % extract din Beta vulgaris;

1 ... 5 % extract din coajă de Citrus sinensis;

1 ... 7 % metil sulfonil metan;

0,0001 % .. 0,001 % izolat proteic din arahnide care pot aparține ordinului Scorpiones sau Aranea, obținut din corpul sau secrețiile acestora;

0,1 ... 1 % extract din Piper nigrum;

excipienți până la 100%

