



MD 335 Y 2011.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **335** ⁽¹³⁾ **Y**

(51) Int. Cl.: *A61K 31/21* (2006.01)
A61P 15/04 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de
acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face
opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: s 2010 0194
(22) Data depozit: 2010.11.19

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2011.02.28, BOPI nr. 2/2011

(71) Solicitant: CATRINICI Rodica, MD
(72) Inventatori: CATRINICI Rodica, MD; FRIPTU Valentin, MD; CATRINICI Larisa, MD
(73) Titular: CATRINICI Rodica, MD

(54) Metodă de pregătire a colului uterin pentru inducerea travaliului la
gestantele cu sarcină prelungită

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la
obstetrică și poate fi utilizată pentru pregătirea
colului uterin pentru inducerea travaliului la
gestantele cu sarcină mai mare de 41 săptămă-
mani.

2
5
Esența invenției constă în aceea că se
administrează tablete de Nitroglicerină retard,
în fornixul posterior al vaginului, în doză de
2,6...7,8 mg o dată în 12 ore, de 1...3 ori.
Revendicări: 2

10

MD 335 Y 2011.02.28

(54) Method for preparing the neck of uterus for induction of delivery in pregnant with prolonged pregnancy

(57) Abstract:

1
The invention relates to medicine, in particular to obstetrics and can be used for preparation of the neck of uterus for induction of delivery in pregnant women with pregnancy of more than 41 weeks.

5
Summary of the invention consists in that there are administered tablets of Nitroglycerin retarded in the posterior fornix of vagina, in a dose of 2.6...7.8 mg once every 12 hours, 1...3 times.
10
Claims: 2

(54) Метод подготовки шейки матки для индуцирования родов у беременных с переносенной беременностью

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к медицине, в частности к акушерству и может быть использовано для подготовки шейки матки для индуцирования родов у беременных с беременностью более чем 41 неделя.

5
2
Сущность изобретения состоит в том, что вводят таблетки Нитроглицерина ретард в задний fornix влагалища, в дозе 2,6...7,8 мг один раз в 12 часов, 1...3 раза.
П. формулы: 2

10

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la obstetrică și poate fi utilizată pentru maturarea colului uterin cu scop de inițiere a travaliului la gestantele cu sarcină mai mare de 41 săptămâni.

5 Reglarea maturării colului prezintă un sistem multifactorial și încă insuficient cunoscut până în prezent. În practica obstetricală se utilizează mai multe procedee de maturare a colului uterin, cu scop de inițiere a travaliului. Ele se divizează în metode mecanice și medicamentoase, de asemenea pot fi menționate și cele alternative, cum ar fi: mixturile din plante medicinale, meca-

10 nismul cărora nu se cunoaște definitiv până în prezent, stimularea sânilor, ce facilitează secreția oxitocinei din lobul posterior al hipofizei și actul sexual, care stimulând colul uterin mecanic, induce secreția locală de prostaglandine (PG), iar pe de altă parte, însăși sperma umană conține

prostaglandine responsabile de pregătirea colului către naștere.

Este cunoscută metoda de desprindere a polului inferior al membranelor sacului amniotic, care se efectuează zilnic sau de 2...3 ori pe săptămână. Dezlipirea membranelor potențează pregătirea colului uterin și inițiază travaliul, probabil prin creșterea sintezei de PG [1].

15 Dezavantajele metodei date constau în disconfortul suportat de gravide, rareori sângerări mici și riscul de rupere a membranelor amniotice.

Este cunoscută metoda de dilatare mecanică cu ajutorul dilatatoarelor de natură sintetică - Dilapan, Gipan, Lamicel. Acestea prezintă niște sonde de 2...4 mm în diametru și 60...65 mm în lungime. Dilatatoarele sintetice sunt din polimeri chimic și biologic inerți, cu o capacitate higro-

20 scopică înaltă. Sondele menționate sunt introduse în canalul cervical. Datorită capacității lor higroscopice, ele absorb secretul cervical, umflându-se considerabil și acționând astfel radial asupra canalului cervical [2].

Totuși, dilatatoarele se utilizează limitat din cauza riscului de dezvoltare a infecției ascendente, condiționată de aflarea îndelungată a lor în canalul cervical.

25 Metodele mecanice descrise mai sus, prin excitarea colului induc reacția de sinteză ulterioară a PG E₂ endogene, care ulterior declanșează procesul de destabilizare a structurii colagenului, având și efect de relaxare asupra musculaturii netede, însă utilizarea lor este redusă din cauza unor dezavantaje majore.

Printre metodele medicamentoase de maturare a colului uterin se numără: preparatele din grupa PG E₂, analogii sintetici ai PG E₁.

30 Prostaglandinele sunt niște reglatori locali, care acționează în locul formării lor. Locul esențial de sinteză a PG prezintă membranele fetale (amnionul și corionul) și membrana deciduală. În amnion și corion se formează PG E₂, iar în membrana deciduală și miometru se sintetizează PG F₂α. În același timp, PG fetală E₂ și cea maternă F₂α, diferă după acțiunea lor. Prima acționează îndeosebi la nivelul colului uterin și determină debutul travaliului, iar tipul doi de PG contractă tot

35 uterul. De asemenea, PG acționează și asupra tonusului vaselor și sistemului de hemostază. Ele micșorează agregarea componentilor sangvini, posedă o acțiune de vasodilatare și ameliorează microcirculația, pe când PG F₂α posedă o acțiune de vasospasm, înrăutățește microcirculația și crește coagularea sangvină.

40 Sinteza PG este sporită de către cortizolul fetal și matern care acționează asupra membranelor fetale și deciduale prin edemație, descumarea și degenerarea lor, de asemenea activând lisosomii și structurile enzimatică. Are loc formarea momentană a acidului arahidonic și cascada de sinteză a PG E₂ și F₂α, care la rândul lor stimulează sinteza și eliberarea de oxitocină din hipofiza maternă și fetală.

45 Mecanismele de acțiune a PG sunt următoarele: sincronizează contractilitatea uterului, asigură acumularea ionilor de Ca²⁺, stimulează formarea de α-adrenoreceptori, măresc sinteza de oxitocină și stimulează secreția de catecolamine, chinine, inhibă oxitocinaza.

Este cunoscută metoda de maturare a colului uterin prin utilizarea PG E₂, care posedă proprietatea de a modifica caracteristicile mecanice ale colului independent de activitatea corporală.

50 Preparatele ce conțin PG E₂ utilizate ca remediu de pregătire a colului uterin către naștere și de inițiere a travaliului reprezintă una din cele mai răspândite metode aprobate în practica obstetricală. Aceste preparate sunt livrate în formă de gel pentru administrare intracervicală, în formă tabletată pentru administrare vaginală sau în formă de pesarii [3].

Eficacitatea acestor preparate în ce privește pregătirea colului uterin se estimează la 80...83%. Cu toate acestea, prin aplicarea lor s-a stabilit că ele acționează nu numai la nivelul cervixului, ci pot cauza hiperstimularea uterului, cu însemnate reacții adverse pentru pacientele cu cicatrice pe

uter sau la cele cu un risc de detresă respiratorie fetală. Administrarea acestora poate duce la apariția unor complicații foarte severe, cum ar fi: discoordonarea travaliului, dezlipirea placentei normal inserate și hipoxia fătului. Aceste complicații în cazul sarcinii supramature agravează și mai mult starea fătului și evoluția sarcinii, crescând rata intervențiilor obstetricale, a morbidității și mortalității perinatale și materne.

5 Este cunoscută metoda de maturare a colului uterin prin utilizarea PG E₁, și anume a Misoprostolului. Forma de administrare poate fi *per os* sau intravaginală. La utilizarea *per os* a preparatului se administrează în doza de 50 μg la fiecare șase ore, doza sumară nu trebuie să depășească 200 μg. La administrarea intravaginală se utilizează doza de 25 μg sau 50 μg [4].

10 Dezavantajele metodei menționate de maturare constau în aceea că s-a dezvoltat un travaliu discoordonat însoțit de hipoxia intrauterină a fătului. În general, studii în ce privește utilizarea PG E₁ pentru pregătirea colului uterin către naștere și inițierea travaliului la momentul actual sunt insuficiente, ceea ce limitează utilizarea pe larg a acestui preparat în practica obstetricală.

15 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în elaborarea unei metode de maturare a colului uterin pentru inițierea travaliului la gestantele cu sarcină prelungată, care ar înlătura dezavantajele metodelor cunoscute cu minimum de complicații pentru mamă și făt, cu scopul de a realiza nașterea *per vias naturalis*, la pacientele ce au indicații pentru inițierea travaliului, în vederea diminuării morbidității și mortalității perinatale, materne și de reducere a ratei intervențiilor chirurgicale cezariene.

20 Esența invenției constă în aceea că se administrează tablete de Nitroglicerina retard, în fornixul posterior al vaginului, în doză de 2,6...7,8 mg o dată în 12 ore, de 1...3 ori. Doza preferențială de Nitroglicerina retard este de 5,2 mg.

25 Rezultatul invenției constă în minimizarea complicațiilor pentru mamă și făt după inițierea travaliului și realizarea unei nașteri *per vias naturalis*, diminuarea morbidității și mortalității perinatale, materne și reducerea ratei intervențiilor chirurgicale cezariene.

Vârsta cuprinsă între 20...30 ani, sedentarismul, prezența unei anamneze ginecologice și obstetricale agravate, prezența patologiilor extragenitale, evoluția sarcinii prezente pe un fundal de risc de întrerupere a sarcinii, prezența predispoziției genetice de sarcină prelungată sau a „supramaturării habituale” sunt criteriile ce le caracterizează pe pacientele din lotul de studiu și de fapt reprezintă factorii de risc pentru apariția sarcinii supramature.

30 La o sarcină matură se determină prezența sistemului de implicare a oxidului nitric (ON) endogen în uterul și cervixul uman, țesut care răspunde la ON, cu relaxarea ulterioară a mușchilor netezi. Stimularea secreției de ON are loc atât în maturarea fiziologică a colului uterin, cât și în cea farmacologică, prin administrarea substituenților, cum ar fi și nitroglicerina, administrate intravaginal sau intracervical. Substituenții de ON au avantaje, și anume nu posedă efecte adverse majore asupra fătului și mamei, în comparație cu PG, nu cauzează hiperstimulare uterină, suferință fetală sau chiar ruperea uterului.

35 Inducerea nașterii poate fi definită ca o intervenție scopul căreia este de a iniția artificial contracțiile uterine, care vor duce la dilatarea progresivă și eficace a cervixului și nașterea fătului. Inducerea travaliului nu implică o singură intervenție, ci un complex de acțiuni, în funcție de starea mamei și a fătului. Metoda optimă de inducere a nașterii trebuie să fie eficientă și să nu producă hiperstimularea uterului sau alte reacții adverse majore. Starea colului uterin poate prezice reușita inducerii și durata nașterii, deoarece inițierea travaliului trebuie efectuată doar pe un col uterin matur și cu condiții locale favorabile unei nașteri pe cale vaginală.

45 Sarcina prelungată evoluează cu un deficit local de ON, de PG E₂, de estradiol și oxitocină, însă cu menținerea blocului progesteronic, fapt ce condiționează întârzierea sau/și dereglarea procesului de maturare a colului uterin și ulterior a celui de declanșare a travaliului. Oxidul nitric participă în procesul de maturare a colului uterin, iar aplicarea locală a donatorilor lui, în cazul nostru a nitroglicerinei, face să crească concentrația acestuia și duce la declanșarea și desfășurarea acestui proces. Efectul Nitroglicerinei în maturarea colului uterin comparativ cu misoprostolul este mai lent, dar mai eficient. Nitroglicerina cu acțiune retard administrată în fornixul posterior al vaginului cu scop de maturare a colului uterin nu are impact negativ asupra hemodinamicii materne și asupra stării intrauterine a fătului.

MD 335 Y 2011.02.28

5

Pacientele incluse în studiu au fost divizate în două loturi:

Lotul 1 (de control) - 187 paciente cu sarcină prelungită, la care pentru maturarea colului uterin s-a administrat analogul sintetic al PG E1 - Misoprostol în doză de 25 µg (formă tabletată, în fornixul posterior, o priză la 12 ore), preparat utilizat în acest scop până în prezent, fiind inclus în Protocolul Național de îngrijire și tratament în Obstetrică și Neonatologie.

Lotul 2 (experimental) - 187 paciente cu sarcină prelungită, la care cu scop de maturare a colului uterin s-a administrat Nitroglicerina, ca donator de ON, formă de tablete, preparat utilizat cu așa scop pentru prima dată în Republica Moldova. S-au administrat trei doze diferite de preparat pentru a determina dozajul optim, cu minimum de reacții adverse, fapt ce a condiționat divizarea lotului 2 în trei subloturi de paciente, drept criteriu de divizare servind masa corporală a pacientelor:

- **Sublotul a** - 52 paciente, la care s-au administrat 2,6 mg,
- **Sublotul b** - 71 paciente, la care s-au administrat 5,2 mg,
- **Sublotul c** - 64 paciente, la care s-au administrat 7,8 mg de Nitroglicerina cu acțiune retard, formă tabletată, în fornixul posterior, o priză la 12 ore.

Nitroglicerina în doză de 5,2 și 7,8 mg este optimă și mai eficientă în încercarea de maturare a colului uterin decât doza de 2,6 mg, însă în sublotul, la care s-a administrat doza de 7,8 mg, au avut loc mai multe reacții adverse, complicații și mai multe operații cezariene. Deci, putem afirma că doza optimă de nitroglicerina rămâne cea de 5,2 mg.

Creșterea concentrației locale a oxidului nitric, la nivelul colului uterin, este însoțită de creșterea concentrației PG E₂, estradiolului, oxitocinei și diminuarea concentrației progesteronului, substanțe care la fel au un rol în procesul de maturare cervicală. Nitroglicerina cu acțiune retard în doză de 5,2 mg, administrată în fornixul posterior al vaginului, o priză la 12 ore, maturizează colul uterin în 24...36 ore, iar la necesitate, în funcție de maturația colului, poate fi administrată până la trei ori, peste fiecare 12 ore.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Bygdeman M., Marions L., Swahn M. Pregnancy termination. Steroids. 2000, p. 801-805
2. Gelber S., Sciscione A. Mechanical methods of cervical ripening and labor induction. Clin. Obstet. Gynecol., 2006, p. 642-657
3. Rechberger T., Abramson S.R., Woessner J.F. Jr. Onapristone and prostaglandin E2 induction of delivery in the rat in late pregnancy: a model for the analysis of cervical softening. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, p. 719-723
4. Аксененко В.А., Никольская Т.Н. Применение мизопростала для подготовки к родам. Материалы Российского форума «Мать и Дитя», Москва, 2001, с. 10-17

(57) Revendicări:

1. Metodă de pregătire a colului uterin pentru inducerea travaliului la gestantele cu sarcină prelungită, care constă în aceea că se administrează tablete de Nitroglicerina retard, în fornixul posterior al vaginului, în doză de 2,6...7,8 mg o dată în 12 ore, de 1...3 ori.

2. Metodă, conform revendicării 1, unde doza preferențială de Nitroglicerina retard este de 5,2 mg.

Director adjunct Departament:

GUȘAN Ala

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

CANȚER Svetlana

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII MOLDOVA

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2010 0194 (32) Data de prioritate recunoscută: (22) Data depozit: 2010.11.19 Raport de documentare internațională: ☐ da (54) Titlul: Metodă de pregătire a colului uterin pentru inducerea travaliului la gestantele cu sarcină prelungată (71) Solicitant: CATRINICI Rodica, MD (51) (Int.Cl): Int. Cl.: A61K 31/21 (2006.01) A61P 15/04 (2006.01)		
II. Condiții de unitate a invenției: ☒ satisface ☐ nu satisface Note:		
III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere Note: ☒ satisface ☐ nu satisface		
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare)		
MD (Documentare Invenții (inclusiv cereri nepublicate)) – 1993-2010, Int. Cl.: A61K 31/21 (2006.01), A61P 15/04 (2006.01) “pregătirea colului uterin”, “sarcină prelungată”, nitroglicerină EA, CIS (Eapatis) – Int. Cl.: A61K 31/21 (2006.01), A61P 15/04 (2006.01) «подготовка шейки матки», «переношенная беременность», нитроглицерин		
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
1. Bygdeman M., Marions L., Swahn M. Pregnancy termination. Steroids, 2000, p. 801-805. 2. Gelber S., Sciscione A. Mechanical methods of cervical ripening and labor induction. Clin. Obstet. Gynecol., 2006, p.642-657 3. Rechberger T., Abramson S.R., Woessner J.F. Jr. Onapristone and prostaglandin E2 induction of delivery in the rat in late pregnancy: a model for the analysis of cervical softening. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, p.719-723 4. Аксененко В.А., Никольская Т.Н. Применение мизопростала для подготовки к родам. Материалы Российского форума «Мать и Дитя», Москва, 2001, с.10-17 5. Пайор А., Кази З., Тарамвелди Т., Шиклюпи Д. Распиряющее действие простагландина F 2 α на шейку матки. Акушерство и гинекология. 1989. № 5, с.67-68 бю Абрамченко В.В., Богдашкин Н.Г. Простагландины и репродуктивная система женщины. Киев. Здоровье. 1988, с 84-86		
VI. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate

A	MD 237 G2 1995.07.31	1,2
A	EA 012391B1 30.10.2009	1,2
A, D	Bygdeman M., Marions L., Swahn M. Pregnancy termination. Steroids, 2000, p. 801-805.	1,2
A, D	Gelber S., Sciscione A. Mechanical methods of cervical ripening and labor induction. Clin. Obstet. Gynecol., 2006, p.642-657	1,2
A, D	Rechberger T., Abramson S.R., Woessner J.F. Jr. Onapristone and prostaglandin E2 induction of delivery in the rat in late pregnancy: a model for the analysis of cervical softening. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, p.719-723	1,2
A, D, C	Аксененко В.А., Никольская Т.Н. Применение мизопростола для подготовки к родам. Материалы Российского форума «Мать и Дитя», Москва, 2001, с.10-17	1,2
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general		T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur		E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie		D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare		C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
		& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate		L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării		2010-12-10
Examinator		GROSU Petru