



MD 493 Z 2012.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **493** ⁽¹³⁾ **Z**

(51) Int.Cl: *A61K 36/42* (2006.01)
A61K 36/87 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

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

(21) Nr. depozit: s 2011 0121 (22) Data depozit: 2011.06.29	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2012.03.31, BOPI nr. 3/2012
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GHICAVÎI Victor, MD; GAVRILUȚA Vadim, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de profilaxie a complicațiilor postradiante în patologiile oncologice**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la
tratamentul radioterapeutic în oncologie.

5
Esența invenției constă în aceea că o dată
pe zi, îndată după mese, timp de 15 zile de la
inceputul cursului de radioterapie, se adminis-
trează intramuscular 5 mL soluție de 5% de
acid ascorbic și peroral o capsulă (33000 UI)
de retinol, o capsulă (0,2 g) de tocoferol și un
comprimat (0,2 g) de metiluracil. Totodată,
15
incepand cu 2...3 zile inainte de inițierea
cursului de radioterapie, precum și pe tot

2
parcursul lui, se administrează peroral un
amestec de ulei din semințe de struguri și ulei
din semințe de dovleac, în proporție de 1:1,
câte o lingură de masă (15 mL) de 2 ori pe zi,
concomitent se aplică amestecul de ulei pe
10
piele în regiunea supusă iradierii.

Rezultatul constă în diminuarea compli-
cațiilor postradiante locale și generale la bol-
navii oncologici.

Revendicări: 1

MD 493 Z 2012.10.31

(54) Method for prophylaxis of postradiation complications in oncological diseases

(57) Abstract:

1 The invention relates to medicine, namely to radiotherapeutic treatment in oncology.

Summary of invention consists in the fact that once a day, immediately after meals, during 15 days from the start of the course of radiotherapy, is intramuscularly administered 5 ml of 5% solution of ascorbic acid and perorally one capsule (33000 IU) of retinol, one capsule (0.2 g) of tocopherol and one tablet (0.2 g) of methyluracil. At the same time, starting 2...3 days prior to the start of the

2 course of radiotherapy, as well as along its entire length, is perorally administered a mixture of grape seed oil and pumpkin seed oil, in a ratio of 1:1, one tablespoon (15 ml) twice a day, concomitantly is applied the mixture of oils on the skin in the region subjected to irradiation.

The result consists in diminishing the local and general postradiation complications in oncologic patients.

Claims: 1

(54) Метод профилактики пострadiационных осложнений в онкологических заболеваниях

(57) Реферат:

1 Изобретение относится к медицине, а именно к радиотерапевтическому лечению в онкологии.

5 Сущность изобретения состоит в том, что один раз в день сразу после еды, в течение 15-ти дней от начала курса радиотерапии, вводят внутримышечно 5 мл 5%-ного раствора аскорбиновой кислоты и принимают перорально одну капсулу (33000 UI) ретинола, одну капсулу (0,2 г) токоферола и одну таблетку (0,2 г) метилурацила. При этом, начиная за 2...3 дня до начала курса радиотерапии, а также на всем

2 его протяжении, принимают перорально смесь масла из семян винограда и масла из семян тыквы, в соотношении 1:1, по одной столовой ложке (15 мл) два раза в день, одновременно смесь масел наносят на кожу в область облучения.

10 Результат состоит в уменьшении местных и общих пострadiационных осложнений у онкологических больных.

15 П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la tratamentul radioterapeutic în oncologie.

5 Radioterapia în oncologia clinică ocupă unul din locurile de bază ale tratamentului. Ea este indicată la 2/3 dintre bolnavii oncologici. Datorită unei diferențe neesențiale a sensibilității la iradiere a tumorilor și țesuturilor adiacente sănătoase, în cazul radioterapiei nu este posibil de a evita iradierea ultimelor, cu deteriorarea lor. În funcție de manifestările lor, reacțiile adverse ale radioterapiei pot fi locale și generale. Organismul reacționează prin apariția febrei, dereglărilor din partea tubului digestiv
10 (inapetență, greață, vomă, diaree), dereglărilor din partea sistemului cardiovascular, sistemului nervos și hematopoietic. Reacțiile locale apar exclusiv în zona de iradiere, manifestându-se prin hiperemia pielii în unele cazuri cu combustii de diverse grade și afectarea țesuturilor și mucoaselor organelor din această regiune [1, 2].

15 Este cunoscută metoda de diminuare a complicațiilor radioterapiei prin utilizarea preparatului Canefron H la pacienții oncologici cu tumori ale organelor bazinului mic [3].

Dezavantajele acestei metode constau în posibilitatea apariției reacțiilor alergice la componenții acestui produs și utilizarea limitată a lui.

20 Problema pe care o rezolvă invenția constă în extinderea arsenalului de metode utilizate pentru prevenirea complicațiilor locale și generale în urma aplicării radioterapiei la bolnavii oncologici.

25 Esența invenției constă în aceea că o dată pe zi, îndată după mese, timp de 15 zile de la începutul cursului de radioterapie, se administrează în doze prestabilite următoarele preparate: intramuscular soluție de acid ascorbic (vitamina C) și peroral câte o capsulă de retinol (vitamina A), tocoferol (vitamina E) și un comprimat de metiluracil. Totodată, începând cu 2...3 zile înainte de inițierea cursului de radioterapie, precum și pe tot parcursul lui, se administrează peroral un amestec de ulei din semințe de struguri și ulei din semințe de dovleac, în proporție de 1:1, câte o lingură de masă (15 mL) de 2 ori pe zi, concomitent se aplică amestecul de ulei pe piele în
30 regiunea supusă iradierii.

Rezultatul constă în diminuarea complicațiilor postradiante locale și generale la bolnavii oncologici.

35 Avantajul metodei constă în faptul că utilizarea combinată a amestecului de uleiuri înainte de cursul de radioterapie, datorită proprietăților acestuia, previne apariția complicațiilor acute survenite în urma radioterapiei, iar utilizarea lui în asociere cu vitamine și uracil, în timpul cursului de radioterapie, diminuează vădit gradul de manifestare a complicațiilor precoce ale iradierii. Metoda propusă diminuează esențial gradul de manifestare a complicațiilor radioterapiei și permite suportarea întregii cure de tratament.

40 Rezultatul invenției constă în diminuarea complicațiilor postradiante locale și generale la bolnavii oncologici.

Metoda propusă se efectuează în felul următor: o dată pe zi, îndată după mese, timp de 15 zile de la începutul curei de radioterapie, se administrează intramuscular 5 mL soluție de 5% de acid ascorbic și peroral o capsulă (33000 UI) de retinol, o
45 capsulă (0,2 g) de tocoferol și un comprimat (0,2 g) de metiluracil. Totodată, începând cu 2...3 zile înainte de inițierea cursului de radioterapie, precum și pe tot parcursul lui, se administrează peroral un amestec de ulei din semințe de struguri și ulei din semințe de dovleac, în proporție de 1:1, câte o lingură de masă (15 mL) de 2 ori pe zi, concomitent se aplică amestecul de ulei pe piele în regiunea supusă iradierii.

50 *Exemplu de studiu clinic*

Caracteristicile radioprotectoare ale metodei propuse au fost studiate pe pacienți oncologici supuși radioterapiei în Secția de Radioterapie a Institutului Oncologic.

Scopul studiului: aprecierea eficacității metodei pentru profilaxia și tratamentul complicațiilor survenite în urma radioterapiei la pacienții oncologici.

55 *Material și metode*

Studiul a fost efectuat asupra a 20 pacienți cu cancer al regiunii cap și gât (preponderent cu cancer faringian) supuși radioterapiei. Vârsta pacienților a variat de la 46 până la 66 ani (în medie 53 ani). Pacienții au fost repartizați în 2 grupe. Grupa de bază a fost constituită din 10 pacienți, la care radioterapia a fost efectuată pe fundalul

aplicării metodei propuse, și grupa de control, formată din 10 pacienți, care au fost supuși radioterapiei fără aplicarea ei.

Radioterapia a fost efectuată cu instalația TERABALT (ca sursă a servit Cobaltul-60). Durata ședințelor a fost în medie de 1...1,8 min (cu o frecvență de 60...80 impulsuri pe ședință).

Pacienții cu cancer de faringe au fost supuși la 21 ședințe de radioterapie la distanță.

Pe parcursul perioadei de radioterapie pacienții au fost supuși supravegherii zilnice cu colectarea analizei generale a sângelui (la începutul și sfârșitul radioterapiei).

Aprecierea eficacității metodei propuse a fost efectuată în funcție de gradul de manifestare a afectării mucoaselor și pielii regiunii supuse radioterapiei.

Pentru aprecierea rezultatelor au fost selectați următorii indici:

- timpul apariției simptomelor afectării mucoasei cavității bucale (în funcție de numărul de ședințe din cura de radioterapie);

- nivelul de exprimare a simptomelor.

Gradele de exprimare a complicațiilor postradiante precoce din partea regiunilor supuse iradierii - hiperemia și edemul mucoasei cavității bucale, au fost apreciate conform următoarei scheme:

- gradul I (+) - hiperemie și edem neesențial;

- gradul II (++) - hiperemie și edem al mucoasei de intensitate mică fără dureri în cazul masticării;

- gradul III (+++) - hiperemie și edem al mucoasei de intensitate medie cu dureri numai în cazul masticării, fără stoparea radioterapiei;

- gradul IV (+++++) - hiperemie și edem al mucoasei foarte exprimate, ce provoacă o dereglare gravă a procesului de masticare la pacienți cu dureri insuportabile, care au impus stoparea ședințelor de radioterapie.

De asemenea, au fost înregistrate nivelul leucocemiei și VSH din analiza generală a sângelui.

Rezultatele studiului. Aplicarea metodei propuse a demonstrat o eficacitate înaltă în profilaxia complicațiilor mucoasei cavității bucale și organelor adiacente la pacienții cu cancer faringian supuși tratamentului radiologic. Eficacitatea utilizării ei este adevărată prin faptul că complicațiile în urma radioterapiei la pacienții pentru care s-a aplicat această metodă apar cu 8... 9 zile mai târziu, comparativ cu cei pentru care metoda nu s-a aplicat (tab. 1).

Tabelul 1

Indici și simptome	Grupul martor (n=10)	Grupul de bază (n=10)
Timpul apariției simptomelor (numărul de cure de radioterapie)	4±1,4	13±1,44
Nivelul de exprimare a durerilor	permanente puternice	periodice neesențiale
Apariția epitelitei și depunerilor de exsudat fibrinos	focare multiple	lipsă

De asemenea, din tabel se observă o diminuare a intensității și durabilității durerilor cu lipsa epitelitei și depunerilor de exsudat fibrinos pe mucoasa cavității bucale la pacienții din grupul de bază, pentru care pe perioada radioterapiei s-a aplicat metoda propusă.

Gradele de exprimare a hiperemiei și edemului mucoasei cavității bucale la pacienții cu cancer faringian sunt prezentate în tab. 2.

Tabelul 2

5

Pacienți cu cancer faringian		Hiperemia mucoasei cavității bucale	Edemul mucoasei cavității bucale
Pacienți din grupul de bază, pentru care s-a aplicat metoda propusă	1	++	++
	2	+	+
	3	++	++
	4	++	+
	5	++	+
	6	++	+
	7	+	+
	8	++	++
	9	++	+
	10	++	+
Pacienți din grupul de control	1	+++	+++
	2	+++	+++
	3	++++	++++
	4	+++	+++
	5	+++	+++
	6	+++	+++
	7	+++	+++
	8	+++	+++
	9	++++	++++
	10	+++	+++

Din tabel se observă o diminuare a gradului de exprimare a edemului mucoasei cavității bucale la pacienții supuși radioterapiei regiunii date din grupul de bază, care suplimentar au utilizat pe parcursul curei de radioterapie amestecul de uleiuri. Nivelul edemului la 7 pacienți din acest grup a fost stabilit de gradul I, caracterizat ca un edem de intensitate mică neesențial, și doar la 3 pacienți din grupul de bază a fost stabilit edemul mucoasei cavității bucale de gradul II, caracterizat ca un edem al mucoasei de intensitate mică fără dureri în timpul masticării. Rezultate similare de diminuare a gradelor de exprimare au fost obținute și în cazul hiperemiei mucoasei cavității bucale, care la pacienții din grupul de bază a fost apreciată de gradul I – II.

La pacienții din grupul martor gradele de exprimare a edemului și hiperemiei mucoasei sunt mult mai exprimate. Edemul și hiperemia mucoasei la 8 pacienți din acest grup au fost stabilite de gradul III, caracterizate ca edem și hiperemie de intensitate medie cu dureri numai în cazul masticării, fără stoparea radioterapiei. Iar 2 pacienți au fost nevoiți să stopeze cursul de radioterapie din cauza hiperemiei și edemului mucoasei foarte exprimate, care au provocat o dereglare gravă a procesului de masticare cu dureri insuportabile.

Rezultatele determinării numărului de leucocite și nivelului VSH la pacienții participanți la studiu, prelucrate statistic, sunt prezentate în tab. 3.

Tabelul 3

5

Indicii hematologici	Grupul martor (n=10)	Grupul de bază (n=10)
Nivelul leucocitelor în sangele periferic	$16 \pm 1,4$	$7 \pm 1,1$
Nivelul VSH-ului	$13 \pm 1,2$	$6 \pm 1,2$

Conform rezultatelor din tabel se observă o diminuare esențială a numărului de leucocite și nivelului VSH la pacienții din grupul de bază, pentru care pe perioada curei de radioterapie s-a aplicat metoda propusă.

10

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Ролик И.С. Биологические препараты в реабилитации больных раком: руководство для врачей. Москва, Арнебия, 2000
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России, издание 15-е, 2009
3. Каприн А.Д., Семин А.В., Костин А.А. Эффективность препарата "Канефрон Н" у онкологически больных получающих лучевую терапию на органы малого таза. Человек и лекарство, №5, том 15, 2007

(57) Revendicări:

Metodă de profilaxie a complicațiilor postradiante în patologiile oncologice care include administrarea o dată pe zi, îndată după mese, timp de 15 zile de la începutul cursului de radioterapie, intramuscular a 5 mL soluție de 5% de acid ascorbic și peroral a unei capsule (33000 UI) de retinol, a unei capsule de 0,2 g de tocoferol și a unui comprimat de 0,2 g de metiluracil, totodată, începând cu 2...3 zile înainte de inițierea cursului de radioterapie, precum și pe tot parcursul lui, se administrează peroral un amestec de ulei din semințe de struguri și ulei din semințe de dovleac, în proporție de 1:1, câte o lingură de masă (15 mL) de 2 ori pe zi, concomitent amestecul de ulei se aplică pe piele în regiunea supusă iradierii.

Șef Secție: IUSTIN Viorel

Examinator: JOVMIR Tudor

Redactor: CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii de brevet de invenție de scurtă durată

(21) Nr. depozit: s 2011 0121 (32) Data de prioritate recunoscută: **N/A**
 (22) Data depozit: 2011.06.29 Raport de documentare internațională **N/A**
 (54) **Titlul: Metodă de profilaxie a complicațiilor postradiante în patologiile oncologice**
 (71) Solicitant: **UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD**
 (51) (Int.Cl): **Int.Cl: A61K 36/42** (2006.01) **A61K 31/505** (2006.01)
A61K 36/87 (2006.01) **A61P 17/00** (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01) **A61P 39/06** (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)

II. Condiții de unitate a invenției: **X satisface** ☐ nu satisface
 Note:

III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere
 Note: **X satisface** ☐ nu satisface

IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare)

MD Documentare Invenții Internă (inclusiv cereri nepublicate) ; Trunchiere automată dreapta-stanga ; cuvinte-cheie in rezumat dacă nu este special indicat.

((dovleac OR bostan) AND (strugur OR viță AND ulei) ; (radioterap AND profilact) ; (radioterap AND ulei) ; antiradical(descriere) ; radioprotector ; antioxidant(ABS) ;

EA, CIS (Earpatis) – (тыкв*\KW) ; (виноград*\KW) ((масло\KW) AND (тыкв*\KW) AND (виноград* \KW)) ; (радиотерап*) ; (антирадикал*\KW) ; (противорадикал*\KW) ; ((радиопротектор*\KW) AND (антиоксидант*\KW))

Alte BD –

V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

VI. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD1140 C2 1999-01-31	
A	MD 2070 G2 2003-01-31	
A	MD 2933 G2 2005-12-31	
A	MD 3773 G2 2008-12-31	
A	EA 200601705 A1 2008-04-28	
A, &	WO 2005/089412 2005-09-29	
A	EA 201001000 A1 2010-04-19	
A	RU 2197977 C2 2006-02-10	
* 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 evidență 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 2012.01.23		
Examinator JOVMIR Tudor		