



MD 4183 C1 2013.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4183** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int.Cl: *A61K 31/57* (2006.01)  
*A61P 15/06* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

<p>(21) Nr. depozit: a 2011 0030 (22) Data depozit: 2011.03.30</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2012.10.31, BOPI nr. 10/2012</p>
<p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: PALADI Gheorghe, MD; MOȘIN Veaceslav, MD; TĂUTU Ludmila, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria</p>	

(54) **Metodă de tratament al iminenței de naștere prematură în sarcina multiplă  
monocorionică**

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, în special la  
obstetrică și ginecologie și poate fi utilizată în  
tratamentul iminenței de naștere prematură în  
sarcina multiplă monocorionică.

Conform invenției, metoda de tratament  
constă în aceea că, o dată pe zi, *per os* se  
administrează progesteron micronizat câte 200

2  
mg sau didrogesteron 20 mg, sau intramuscular  
5 soluție uleioasă de progesteron de 1% 1 ml,  
totodată suplimentar *per vaginum* se adminis-  
trează progesteron micronizat în formă de  
capsule 100 mg sau gel de 8%.

10  
Revendicări: 1

MD 4183 C1 2013.05.31

**(54) Method for treatment of threatened preterm labor in monochorionic multiple pregnancy**

**(57) Abstract:**

1  
The invention relates to medicine, in particular to obstetrics and gynecology and can be used for the treatment of threatened preterm labor in monochorionic multiple pregnancy.

According to the invention, the method for treatment consists in that once a day, *per os* is administered micronized progesterone 200 mg or dydrogesterone 20 mg, or intramuscularly

2  
1% oil solution of progesterone 1 ml, at the same time additionally *per vaginum* is administered micronized progesterone in the form of capsules 100 mg or 8% gel.

Claims: 1

**(54) Метод лечения угрозы преждевременных родов при многоплодной монохориональной беременности**

**(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к медицине, в частности к акушерству и гинекологии и может быть использовано для лечения угрозы преждевременных родов при многоплодной монохориональной беременности.

Согласно изобретению, метод лечения заключается в том, что один раз в день, *per os* принимают микронизированный прогестерон по 200 мг или дидрогестерон 20

2  
мг, или внутримышечно 1 мл 1%-ного масляного раствора прогестерона, при этом дополнительно *per vaginum* принимают микронизированный прогестерон в виде капсул 100 мг или 8%-ного геля.

П. формулы: 1

**Descriere:**

Invenția se referă la medicină, în special la obstetrică și ginecologie și poate fi utilizată în tratamentul iminenței de naștere prematură în sarcina multiplă monocorionică.

5 Se cunoaște că sarcinile multiple monocorionice sunt încadrate în categoria sarcinilor cu risc major obstetrical din cauza multitudinilor de complicații ce le însoțesc, ca morbiditatea și mortalitatea atât maternă, cât și fetală ridicate în comparație cu sarcinile multiple dicorionice, cu atât mai mult cele monofetale. Prematuritatea este una din cauzele principale a morbidității și mortalității atât de ridicate în sarcinile multiple în general și în cele monocorionice în special, iar tratamentul prin substituție progesteronică nu e pe deplin pus la

10 punct.  
Conform ultimelor date din literatura de specialitate, administrarea de progesteron în sarcinile multiple pentru prevenirea nașterilor premature e neeficientă, însă în nici un studiu ce a avut drept scop evidențierea eficacității progesteronului în cazul sarcinilor multiple nu s-a ținut cont de corionicitate. Sarcinile multiple într-o proporție de 78% sunt dicorionice, fiind prezente două placentă secreția progesteronică e asigurată suficient. Nu au fost însă efectuate studii în ceea ce privește utilizarea progesteronului în sarcinile multiple monocorionice, adică cu o singură placentă.

20 Progesteronul exercită o acțiune inhibitoare asupra declanșării travaliului prin mai multe mecanisme, cum ar fi supresia genei CNX43 – responsabilă de sinteza proteinelor implicate în determinarea expresă a receptorilor pentru oxitocină la nivel de miometru, a fosfolipazei A2 – enzimă responsabilă de sinteza acidului arahnoic liber, principalul precursor al prostaglandinelor. Scăderea nivelului progesteronului matern ar fi un factor important în declanșarea travaliului.

25 În calitate de cea mai apropiată soluție este cunoscută metoda de tratament al iminenței de naștere prematură monofetală, care constă în aceea că o dată sau de două ori pe săptămână, începând cu a 22-a săptămână se administrează progesteron micronizat 90...600 mg *per os* sau *per vaginam* sub formă de gel sau capsule sau soluție uleioasă de progesteron 1% 1 ml, *i/m* (intramuscular), sau 17 hidroxiprogesteron 250 mg [I].

30 Dezavantajele metodei cunoscute de tratament constau în aceea că nu se ia în considerație corionicitatea, precum și lipsa ajustării dozei progesteronului în raport cu nivelul seric al acestui hormon, administrarea uneori nejustificată a tratamentului de substituție progesteronică, lipsa anamnezei referitoare la care dintre preparate e mai eficient și în ce doze, totodată nu se cunoaște modul cel mai favorabil de administrare: *per os*, *i/m* sau *per vaginam*.

35 Problema pe care o soluționează invenția propusă constă în prevenirea nașterilor premature în sarcinile multiple monocorionice.

Conform invenției, metoda de tratament constă în aceea că, o dată pe zi, *per os* se administrează progesteron micronizat câte 200 mg sau didrogesteron 20 mg, sau intramuscular soluție uleioasă de progesteron de 1% 1 ml, totodată suplimentar *per vaginam* se administrează progesteron micronizat sub formă de capsule 100 mg sau gel de 8%.

40 Avantajul metodei revendicate constă în stabilirea unui tratament progesteronic în doze sigure, cu efecte adverse minime și eficacitate maximă a iminenței de naștere prematură, reducerea morbidității și a pierderilor perinatale în sarcinile multiple monocorionice.

45 Rezultatele invenției constau în optimizarea conduitei sarcinilor multiple monocorionice cu îmbunătățirea rezultatelor perinatale prin aplicarea unei tactici terapeutice mai eficiente, sigure, cu minimalizarea efectelor adverse.

Pentru aprecierea eficacității tratamentului de substituție progesteronică au fost selectate trei loturi de paciente. În total au fost examinate 90 de gravide cu vârsta cuprinsă între 18...42 de ani. Lotul I a fost format din 30 de paciente cu sarcini multiple monocorionice, lotul II – 30 de paciente cu sarcini multiple dicorionice. Sarcinile monofetale, în număr de 30 de cazuri, cu risc înalt de prematuritate (nașteri premature în antecedente, scurtarea colului uterin) au fost incluse în cel de al III lot.

50 Pentru aprecierea utilității și eficacității tratamentului de substituție progesteronică s-a efectuat dozarea acestui hormon la termenul sarcinii de 15, 25, 30 de săptămâni, a fost analizat termenul de finalizare a sarcinii, precum și rezultatele perinatale.

Pentru stabilirea eficienței administrării progesteronului fiecare lot a fost divizat în trei subploturi a câte 15 paciente. În subploturile Ia, IIa și IIIa s-a administrat progesteron micronizat, adică utrogestan, câte 200 mg *per os* și 100 mg *per vaginam*. Pentru pacientele din subploturile Ib, IIb și IIIb s-a utilizat didrogesteron, adică diufaston 20 mg pe zi *per os*

combinat cu progesteron micronizat sub formă de gel Crinone de 8% o aplicare pe zi, iar în subloturile Ic, IIc, IIIc a fost administrată soluție uleioasă de progesteron 1 ml 1%, i/m, vaginal administrându-se progesteron micronizat sub formă de gel Crinone de 8%.

5 Rezultatele au demonstrat că tratamentul de substituție progesteronic e eficient în cazul pacientelor cu sarcini multiple monocorionice și în cazul sarcinilor monofetale cu risc sporit de iminență. În cazul sarcinilor dicorionice tratamentul de substituție progesteronic e nejustificat.

Cele mai favorabile rezultate au fost obținute la administrarea de didrogesteron *per os* combinat cu progesteron micronizat sub formă de gel Crinone de 8%.

10 *Exemple de realizare a tratamentului*

*Exemplul 1.* Bolnava A., vârsta de 32 ani, a fost internată în secția de patologie a sarcinii cu diagnosticul de sarcină multiplă monocorionică de 20 de săptămâni. Iminență de avort spontan tardiv, în serul sangvin s-a constatat un deficit de progesteron. Bolnava a fost inclusă în lotul Ib. Pe parcursul gravidității au mai fost realizate două dozări hormonale la 15 și 30 de săptămâni. În final pacienta a născut la termenul de 36...37 de săptămâni, prin operație cezariană doi feți cu masa de 2500 și 2780 g, cu scor *Apgar* 7/8 puncte pentru ambii copii.

*Exemplul 2.* Bolnava B., vârsta de 28 ani, a fost internată în secția de patologie a sarcinii cu diagnosticul de sarcină multiplă dicorionică 24 de săptămâni. Iminență de avort spontan tardiv, s-a constatat că în serul sangvin progesteronul corespunde valorilor normei fiziologice, analiza repetată la 25 de săptămâni a evidențiat la fel valori ce corespund normei fiziologice a progesteronului. Bolnava nu a primit tratament cu progesteron. La termenul de 20 29...30 de săptămâni a fost reinternată în legătură cu apariția semnelor de iminență de naștere prematură, unde iarăși i s-a administrat progesteron, în serul sangvin progesteronul fiind în 25 limitele normei fiziologice. Au fost efectuate însămânțări bacteriologice din vagin ce au constatat o floră patologică, bolnava urmând tratament corespunzător, în final pacienta a născut la termenul de 33...34 de săptămâni, *per vias naturalis*, nașterea complicându-se cu ruperea prenatală a pungii amniotice prematură. A născut doi feți cu masa de 1790 și 2200 g, cu scor *Apgar* 6/7 puncte pentru ambii copii.

30 Tratamentul cu progesteron efectuat în cadrul catedrei universității și la baza clinică a ICȘDOMC e eficient în cazul sarcinilor multiple monocorionice și monofetale cu risc înalt și neeficient la pacientele cu sarcini multiple dicorionice, la care acest hormon e suficient, cauza prematurității fiind alta.

35 Administrarea progesteronului micronizat, câte 200 mg *per os* și sub formă gel de 8% *per vaginum*, are cea mai înaltă eficacitate.

#### (56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Eduardo Borges da Fonseca. Progesteron in the PTD prevention: an update of evidence base date. Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology, Nr. 4, Munich, Germany, 2010

#### (57) Revendicări:

Metodă de tratament al iminenței de naștere prematură în sarcina multiplă monocorionică, care constă în aceea că, o dată pe zi, *per os* se administrează progesteron micronizat câte 200 mg sau didrogesteron 20 mg, sau intramuscular soluție uleioasă de progesteron de 1% 1 ml, totodată suplimentar *per vaginum* se administrează progesteron micronizat în formă de capsule 100 mg sau gel de 8%.

<b>Director Departament:</b>	GUȘAN Ala
<b>Examinator:</b>	IUSTIN Viorel
<b>Redactor:</b>	LOZOVANU Maria

**RAPORT DE DOCUMENTARE**

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: a 2011 0030	(32) Data de prioritate recunoscută:
(22) Data depozit: 2011.03.30	Raport de documentare internațională: <input type="checkbox"/> da
(54) <b>Titlul: Utilizarea progesteronului micronizat, pentru tratamentul iminenței de naștere prematură, in sarcinile multiple monozigotice.</b>	
(67)* Nr.	și data transformării cererii
(71) Solicitant: <b>UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</b>	
(51) (Int.Cl): <b>Int.Cl: A61K 31/57 (2006.01)</b> <b>A61P 15/06 (2006.01)</b>	
II. Condiții de unitate a invenției: <input checked="" type="checkbox"/> satisface <input type="checkbox"/> nu satisface	
Note:	
III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere	
Note: <input checked="" type="checkbox"/> satisface <input type="checkbox"/> nu satisface	
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)	
<b>MD - Intern « Documentare Invenții »</b> (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): "sarcină multiplă monozigotă", "naștere prematură și greutate mică la naștere", progesteron, "rată înaltă de mortalitate". <b>(Int.Cl): A61K 31/57 (2006.01), A61P 15/06 (2006.01)</b>	
<b>"Worldwide" (Espacenet)</b> : "monozygotic multiple gestation", "premature birth and low birth weight", progesterone, "higher mortality rate". <b>(Int.Cl): A61K 31/57 (2006.01), A61P 15/06 (2006.01)</b>	
<b>EA, CIS (Epatis)</b> : "монозиготных многоплодной беременности", "преждевременные роды и низкий вес при рождении", прогестерон, „высокий уровень смертности”. <b>(Int.Cl): A61K 31/57 (2006.01), A61P 15/06 (2006.01)</b>	
<b>SU (nonpublic)</b> : "монозиготных многоплодной беременности", "преждевременные роды и низкий вес при рождении", прогестерон, „высокий уровень смертности”. <b>(Int.Cl): A61K 31/57 (2006.01), A61P 15/06 (2006.01)</b>	
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
vizate	Numărul revendicării
A	Jodie M. Dodd, Phd, Franzcog, Vicki J. Flenady, RN, MPH, Robert Cincotta, FRANZCOG, and Caroline A. Crowther, MD, FRANZCOG. Obstetrics&Gynecology, vol. 112, Nr.

1, 2008	1	
A	Макаров О.В., Ганковская Л. В., Бахарева И. В., Кузнецов П. А., Карташов Д. Д.	
	Современные методы лечения при преждевременных родах. Российский вестник акушерф-гинеколога №2, 2009. с.29-34	1
A	MD 335 Z 2011.10.31	1
A	RU 96102572 A 1998.05.20	22
A	RU 2264213 C1 2004.04.30	1
A, D	Cunningham Gary F., Kenneth J. Leveno., Steven L. Bloom et alt., Williams Obstetrics., twenty-second edition., 2007	1
A, D, C	Eduardo Borges da Fonseca. Progesteron in the PTD prevention: an update of evidence base date. Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology, Nr. 4, Munich, Germany 2010	1
Y	Manangement Antepartum. Conferință internațională. București, 2007 URL: < <a href="http://www.nastereprematura.ro/index.php?subpage=7">http://www.nastereprematura.ro/index.php?subpage=7</a> >	1
Y	Ioniță Diana. Medicament contra nașterii premature. Februarie 2011, URL: < <a href="http://imidoresccopii.ro/?p=1290">http://imidoresccopii.ro/?p=1290</a> >	1

<b>* categoriile speciale ale documentelor citate:</b>	
<b>A</b> – document care definește stadiul anterior general	<b>T</b> – 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
<b>X</b> – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	<b>E</b> – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
<b>Y</b> – 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	<b>D</b> – document menționat în descrierea cererii de brevet
<b>O</b> - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	<b>C</b> – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	<b>&amp;</b> – document, care face parte din aceeași familie de brevete
<b>P</b> - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	<b>L</b> – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	2012-03-14
Examinator	IUSTIN Viorel

**RAPORT DE DOCUMENTARE**

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: a 2011 0030	(32) Data de prioritate recunoscută:
(22) Data depozit: 2011.03.30	Raport de documentare internațională: <input type="checkbox"/> da
(54) <b>Titlul: Metodă de tratament al iminenței de naștere prematură în sarcina multiplă monocorionică</b>	
(67)* Nr. și data transformării cererii	
(71) Solicitant: <b>UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</b>	
(51) (Int.Cl): <b>Int.Cl: A61K 31/57</b> (2006.01) <b>A61P 15/06</b> (2006.01)	
II. Condiții de unitate a invenției:	<input checked="" type="checkbox"/> satisface <input type="checkbox"/> nu satisface
Note:	
III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere	<input checked="" type="checkbox"/> satisface <input type="checkbox"/> nu satisface
Note:	
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)	
<b>MD - Intern « Documentare Invenții »</b> (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): "sarcină multiplă monozigotă", "naștere prematură și greutate mică la naștere", progesteron, "rată înaltă de mortalitate". <b>(Int.Cl): A61K 31/57</b> (2006.01), <b>A61P 15/06</b> (2006.01)	
<b>"Worldwide" (Espacenet)</b> : "monozygotic multiple gestation", "premature birth and low birth weight", progesterone, "higher mortality rate". <b>(Int.Cl): A61K 31/57</b> (2006.01), <b>A61P 15/06</b> (2006.01)	
<b>EA, CIS (Espatis)</b> : "монозиготных многоплодной беременности", "преждевременные роды и низкий вес при рождении", прогестерон, „высокий уровень смертности”. <b>(Int.Cl): A61K 31/57</b> (2006.01), <b>A61P 15/06</b> (2006.01)	
<b>SU (nonpublic)</b> : "монозиготных многоплодной беременности", "преждевременные роды и низкий вес при рождении", прогестерон, „высокий уровень смертности”. <b>(Int.Cl): A61K 31/57</b> (2006.01), <b>A61P 15/06</b> (2006.01)	
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	Jodie M. Dodd, Phd, Franzcog, Vicki J. Flenady, RN, MPH, Robert Cincotta, FRANZCOG, and Caroline A. Crowther, MD, FRANZCOG. Obstetrics&Gynecology, vol. 112, Nr. 1, 2008	1
A	Макаров О.В., Ганковская Л. В., Бахарева И. В., Кузнецов П. А., Карташов Д. Д. Современные методы лечения при преждевременных родах. Российский вестник акушерф-гинеколога №2, 2009. с.29-34	1
A	MD 335 Z 2011.10.31	1
A	RU 96102572 A 1998.05.20	
	22	
A	RU 2264213 C1 2004.04.30	
	1	
A	Cunningham Gary F., Kenneth J. Leveno., Steven L. Bloom et alt., Williams Obstetrics., twenty-second edition., 2007	1
A, D, C	Eduardo Borges da Fonseca. Progesteron in the PTD prevention: an update of evidence base date. Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology, Nr. 4, Munich, Germany, 2010	
	1	
A	Manangement Antepartum. Conferință internațională. București, 2007 URL: < <a href="http://www.nastereprematura.ro/index.php?subpage=7">http://www.nastereprematura.ro/index.php?subpage=7</a> >	1
A	Ioniță Diana. Medicament contra nașterii premature. Februarie 2011, URL: < <a href="http://imidoresccopii.ro/?p=1290">http://imidoresccopii.ro/?p=1290</a> >	1

**\* categoriile speciale ale documentelor citate:**

<b>A</b> – document care definește stadiul anterior general	<b>T</b> – 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
<b>X</b> – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fu considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	<b>E</b> – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
<b>Y</b> – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fu considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	<b>D</b> – document menționat în descrierea cererii de brevet
<b>O</b> - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	<b>C</b> – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	<b>&amp;</b> – document, care face parte din aceeași familie de brevete

<b>P</b> - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	<b>L</b> – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	2012.08.20
Examinator	IUSTIN Viorel