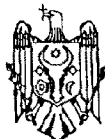




MD 1569 Z 2022.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1569** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61K 35/16* (2006.01)
A61K 38/38 (2006.01)
A61L 24/04 (2006.01)

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

(21) Nr. depozit: s 2021 0037 (22) Data depozit: 2021.05.14	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2021.10.31, BOPI nr. 10/2021
(71) Solicitant: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ANGHELICI Gheorghe, MD; SAVIN Oleg, MD; CRUDU Oleg, MD; PISARENCO Sergiu, MD; ZUGRAV Tatiana, MD (73) Titular: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) **Metodă de profilaxie a hemoragiilor variceale la bolnavii cu ciroză hepatică
decompensată**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la hepatologie și poate fi utilizată pentru profilaxia hemoragiilor variceale la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată.

Esența invenției constă în aceea că endoscopic concomitent se injectează în lumenul varicelui două componente ale unui adeziv fibrinic și anume, primul component include o soluție de fibrinogen, iar al doilea component include un amestec de soluții de

2
trombină cu soluție de albumină de 10%, aprotinină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor, la 1 doză de adeziv:
soluție de fibrinogen (mg) 15...45
soluție de trombină (UI) 25...100
soluție de albumină de 10% (ml) 10...20
soluție de aprotinină (KIU) 250...1000
soluție de clorură de Ca^{+2} (μmol) 15...30.

Revendicări: 1

MD 1569 Z 2022.05.31

(54) Method for preventing variceal hemorrhages in patients with decompensated liver cirrhosis

(57) Abstract:

1
The invention relates to medicine, in particular to hepatology and can be used for the prevention of variceal hemorrhages in patients with decompensated liver cirrhosis.

Summary of the invention consists in that endoscopically, two components of fibrin glue are simultaneously introduced into the lumen of the varicose vein, namely, the first component comprises a fibrinogen solution, and the second component comprises a mixture of thrombin solutions with a 10% solution of

2
albumin, aprotinin and Ca^{+2} chloride, with the following ratio of components, per 1 dose of fibrin glue:

fibrinogen solution (mg)	15...45
thrombin solution (IU)	25...100
albumin solution 10% (mL)	10...20
aprotinin solution (KIU)	250...1000
Ca^{+2} chloride solution (μmol)	15...30.

Claims: 1

(54) Метод профилактики варикозных кровотечений у больных с декомпенсированным циррозом печени

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к медицине, в частности к гепатологии и может быть использовано для профилактики варикозных кровотечений у больных с декомпенсированным циррозом печени.

Сущность изобретения состоит в том, что эндоскопически одновременно вводят в просвет варикозно расширенной вены два компонента фибринового клея, а именно первый компонент включает раствор фибриногена, а второй компонент

2
включает смесь растворов тромбина с 10%-ым раствором альбумина, апротинина и хлорида Ca^{+2} , при следующем соотношении компонентов, на 1 дозу фибринового клея:

раствор фибриногена (мг)	15...45
раствор тромбина (ЕД)	25...100
раствор альбумина 10% (мл)	10...20
раствор апротинина (АКЕ)	250...1000
раствор хлорида Ca^{+2} (мкмоль)	15...30.

П. формулы: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

- 5 Invenția se referă la medicină, în special la hepatologie și poate fi utilizată pentru profilaxia hemoragiilor variceale la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată.
- Este cunoscută metoda de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale cirogene cu utilizarea soluției alcoolice de tetradecil sulfat de sodiu, care provoacă sclerozarea vasului [1].
- 10 Dezavantajele metodei de sclerozare a varicelor constau în neeficacitatea utilizării ei în cazul varicelor de calibru mare, provocând dureri pronunțate după utilizare și în unele cazuri necroze locale cu complicații severe și anume perforații ale esofagului, mediastinite, recidive frecvente de hemoragii repetate, iar la distanță se poate complica cu stenoze esofagiene în rezultatul proceselor sclero-atrofice după manipulații repetate.
- 15 Mai este cunoscută metoda de hemostază a hemoragiilor variceale prin ligaturarea varicelor cu benzi elastice cu ajutorului unui dispozitiv de aplicare, care este fixat pe endoscop [2].
- Dezavantajele metodei menționate constau în aceea că ligaturile elastice nu pot fi aplicate în cazul sângerărilor din varicele gastrice fundice, din cauza posibilităților reduse de manevrare ale aplicatorului endoscopului, iar în cazul varicelor de calibru mare (>1 cm) în timpul aplicării ligaturilor poate fi lezat peretele varicelui cu provocarea unei hemoragii abundente.
- 20 Mai este cunoscută metoda de utilizare a adevizului fibrinic pentru hemostaza endoscopică a hemoragiilor variceale în ciroza hepatică, care este compus din fibrinogen, factorul XIII de coagulare, fibronectină, plasminogen și aprotinină, care se amestecă cu soluții de trombină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor, la 1 ml:
- | | | |
|----|---|----------|
| 25 | fibrinogen (mg) | 70...110 |
| | factorul XIII (UI) | 10...50 |
| | fibronectină (mg) | 2...9 |
| | plasminogen (mg) | 20...120 |
| | aprotinină (KIU) | 3000 |
| | trombină (UI) | 500 |
| 30 | clorură de Ca^{+2} (μmol) | 40 [3]. |
- Dezavantajele adevizului fibrinic cunoscut constau în aceea că polimerizarea lui are loc imediat după combinarea componentelor, ceea ce nu permite introducerea lui în lumenul varicelui sângerând prin cateterul de injectare al endoscopului lung de 150 cm, datorită polimerizării rapide a compusului cu obturarea lumenului cateterului, aderarea slabă la peretele vascular și risc de expulzare spontană al cheagului fibrinic.
- 35 De asemenea, este cunoscută metoda de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale prin utilizarea adevizului fibrinic, care conține soluție de fibrinogen, care se amestecă cu soluții de aprotinină, trombină, clorură de Ca^{+2} și adrenalină, în următorul raport al componentelor, la 1 ml:
- | | | |
|----|--|----------------|
| 40 | soluție de fibrinogen (mg) | 15...30 |
| | soluție de aprotinină (KIU) | 250...1000 |
| | soluție de trombină (UI) | 25...100 |
| | soluție de clorură de Ca^{+2} (μmol) | 15...30 |
| | soluție de adrenalină (mg) | 0,1...0,3 [4]. |
- Dezavantajele metodei constau în aceea că la injectarea componentelor adevizului în 45 varicele sângerând cu formarea cheagului fibrinic poate surveni expulzarea spontană a cheagului din lumenul vasului din cauza presiunii venoase mari, consistenței gelatinoase moi a cheagului fibrinic format și fixării reduse a lui de peretele vascular.
- Cea mai apropiată soluție de invenția revendicată este metoda de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale, care constă în aceea că endoscopic concomitent se injectează în lumenul 50 varicelui două componente ale unui adeviz fibrinic și anume, primul component, care include o soluție de fibrinogen, și al doilea component, care include un amestec de soluții de trombină cu gelatină polisuccinilată, aprotinină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor, la 1 ml:
- | | | |
|----|--|--------------|
| 55 | soluție de fibrinogen (mg) | 15...45 |
| | soluție de trombină (UI) | 25...100 |
| | soluție de gelatină polisuccinilată (mg) | 120...360 |
| | soluție de aprotinină (KIU) | 250...1000 |
| | soluție de clorură de Ca^{+2} (μmol) | 15...30 [5]. |

Dezavantajul celei mai apropiate soluții constă în aceea că nu este eficientă, deoarece cheagul format din adezivul fibrinic nu este stabil, capacitatea de retracție este de scurtă durată și nu are loc formarea colateralelor extraluminale, ceea ce poate duce la recidiva hemoragiilor variceale.

5 Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale în ciroza hepatică decompensată cu utilizarea unui adeziv fibrinic, care permite o hemostază eficientă cu formarea unui cheag dur și stabil, cu o capacitate de retracție îndelungată și cu formarea colateralelor extraluminale paraesofagiene, ceea ce ar duce la profilaxia hemoragiilor variceale.

10 Esența invenției constă în aceea că endoscopic concomitent se injectează în lumenul varicelui două componente ale unui adeziv fibrinic și anume, primul component include o soluție de fibrinogen, iar al doilea component include un amestec de soluții de trombină cu soluție de albumină de 10%, aprotinină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor, la 1 doză de adeziv:

15	soluție de fibrinogen (mg)	15...45
	soluție de trombină (UI)	25...100
	soluție de albumină de 10% (ml)	10...20
	soluție de aprotinină (KIU)	250...1000
	soluție de clorură de Ca^{+2} (μmol)	15...30.

20 Rezultatul invenției constă în aceea că permite o hemostază eficientă cu evitarea expulzării spontane a cheagului fibrinic, unei aderări eficiente de peretele vascular, datorită obținerii unui cheag de o consistență dură cu o capacitate de retracție îndelungată și cu formarea colateralelor extraluminale paraesofagiene, ceea ce duce la profilaxia hemoragiilor variceale.

Avantajele invenției:

25 - obținerea unui cheag fibrinic de o consistență dură;
 - fixare sigură de pereții interiori ai varicelui;
 - formarea unui dop fibrinic consistent;
 - datorită consistenței dure, perioada de degradare biologică a cheagului este de lungă durată;

30 - formarea colateralelor extraluminale paraesofagiene;
 - evitarea recidivelor hemoragice.

Metoda se efectuează în modul următor.

Pacientul diagnosticat cu risc major de hemoragie din varicele esofagiene în cazul hipertensiunii portale, cauzate de ciroza hepatică, se supune unui examen endoscopic, după care prin intermediul unui cateter introdus prin canalul de lucru al endoscopului se injectează în lumenul varicelui concomitent două componente ale unui adeziv fibrinic, și anume primul component include soluție de fibrinogen, iar al doilea component include amestecul de soluții de trombină cu soluție de albumină de 10%, aprotinină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor, la 1 doză de adeziv fibrinic:

40	fibrinogen (mg)	15...45
	trombină (UI)	25...100
	albumină de 10% (ml)	10...20
	aprotinină (KIU)	250...1000
	clorură de Ca^{+2} (μmol)	15...30.

45 Soluția de fibrinogen se aspiră într-o seringă, celelalte componente în combinație - în altă seringă, care se injectează separat printr-un cateter trifurcat la capătul proximal. În interiorul cateterului ambele componente se combină, inițiind procesul de polimerizare cu formarea unui compus geliform, iar în interiorul varicelui are loc finisarea procesului de polimerizare cu formarea cheagului fibrinic stabil și bine fixat de peretele vascular, care obturează lumenul vasului cu realizarea unei hemostaze eficiente.

50 Metoda revendicată a fost utilizată la 46 de pacienți cu ciroză hepatică și hipertensiune portală cu risc major de hemoragii variceale.

Exemplu

55 Pacienta A., 45 de ani, spitalizată în secția chirurgie cu diagnosticul: Ciroză hepatică decompensată Child C 10) de etiologie virală HVB și HVC. Hipertensiune portală. Varice gastroesofagiene gr. III-IV. Risc major de hemoragie. La fibroesofagogastroscoapie s-a determinat prezența de varice esofagiene de gr. III-IV în 1/3 inferioară al esofagului. S-a efectuat metoda revendicată de profilaxie a hemoragiilor prin injectarea în lumenul varicelui concomitent a două componente ale adezivului fibrinic și anume, primul component include soluție de

fibrinogen, iar al doilea component include amestecul de soluții de trombină cu soluție de albumină de 10%, aprotinină și clorură de Ca^{+2} , în raportul cantitativ revendicat. După injectare s-a obținut formarea unui cheag fibrinic dur și stabil și bine fixat în lumenul variceal cu umplerea completă a lumenului varicelui. Externată peste 8 zile în stare satisfăcătoare.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Paquet K.J., Kuhn R. Prophylactic Endoscopic sclerotherapy in Patients with Liver Cirrhosis, Portal Hypertension and Esophageal Varices.- Hepato-Gastroenterology, 1997, no44, p. 625-636
2. Yoshida H., Mamada Y., Taniai N., Yamamoto K., Kawano Y., Mizuguchi Y., et al. A randomized trial control trial of bimonthly versus biweekly endoscopic variceal ligation of esophageal varices. Am. J. Gastroenterol., 2005, no100, p. 2005-2009
3. AT 359652 A 1980.04.15
4. MD 2328 F1 2003.12.31
5. MD 1511 Y 2021.03.31

(57) Revendicări:

Metodă de profilaxie a hemoragiilor variceale la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată, care constă în aceea că endoscopic concomitent se injectează în lumenul varicelui două componente ale unui adeziv fibrinic și anume, primul component include o soluție de fibrinogen, iar al doilea component include un amestec de soluții de trombină cu soluție de albumină de 10%, aprotinină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor, la 1 doză de adeziv:

soluție de fibrinogen (mg)	15...45
soluție de trombină (UI)	25...100
soluție de albumină de 10% (ml)	10...20
soluție de aprotinină (KIU)	250...1000
soluție de clorură de Ca^{+2} (μmol)	15...30.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: s 2021 0037

(22) Data depozit: 2021.05.14

(71) Solicitant: **IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD**

(54) **Titlu: Metodă de profilaxie a hemoragiilor variceale la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl: A61K 35/16 (2006.01)**

A61K 38/38 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

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

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): **Int.Cl: A61K 35/16 (2006.01)**

A61K 38/38 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

ciroză hepatică, ciroză decompensată, varice esofago-gastrice, albumină, adeziv fibrinic

EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: A61K 35/16 (2006.01)

A61K 38/38 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

цирроз печени, декомпенсированный цирроз, варикоз пищевода и желудка, альбумин, фибриновый клей

SU (certificate de autor): Int.Cl: A61K 35/16 (2006.01)

A61K 38/38 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

цирроз печени, декомпенсированный цирроз, варикоз пищевода и желудка, альбумин, фибриновый клей

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	Paquet K.J., Kuhn R. Prophylactic Endoscopic sclerotherapy in Patients with Liver Cirrhosis, Portal Hypertension and Esophageal Varices.- Hepato-Gastroenterology, 1997, no44, p. 625-636	1
A, D	Yoshida H., Mamada Y., Taniai N., Yamamoto K., Kawano Y., Mizuguchi Y, et al. A randomized trial control	1

	trial of bimonthly versus biweekly endoscopic variceal ligation of esophageal varices. Am. J. Gastroenterol., 2005, no100, p. 2005-2009	
A, D	AT 359652 A 1980.04.15	1
A, D	MD 2328 F1 2003.12.31	1
A, D, C	MD 1511 Y 2021.03.31	1
A	MD 344 Y 2011.03.31	1
A	MD 372 Y 2011.05.31	1
A	MD 621 Y 2013.04.30	1
A	MD 1394 Y 2019.11.30	1
A	MD 1425 Y 2020.03.31	1
* 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, 2021.08.17		
Examinator, GROSU Petru		