



MD 3644 F1 2008.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3644** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.: *A61K 31/155* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2008 0075 (22) Data depozit: 2008.03.17	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.07.31, BOPI nr. 7/2008
(71) Solicitanți: BARKAN Refael, IL; GHICAVII Victor, MD (72) Inventatori: GHICAVII Victor, MD; BARKAN Refael, IL (73) Titulari: BARKAN Refael, IL; GHICAVII Victor, MD (74) Reprezentant: VOZIANU Maria	

(54) **Preparat pentru tratamentul algodismenoreei**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la
farmacologie și ginecologie.

Esența invenției constă în utilizarea dietil-
fosfatului de S-etilizotiuroniu în calitate de pre-
parat analgetic pentru tratamentul algodismenoreei
primare și secundare.

2
5
Rezultatul invenției constă în aceea că la utili-
zarea locală a acestui preparat medicamentos sub
formă de supozitor în 95...100% cazuri se obține
dispariția sindromului algic după al doilea supo-
zitor aplicat.

Revendicări: 2

10

MD 3644 F1 2008.07.31

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la ginecologie, în special la o metodă de tratament al algodismenoreei primare și secundare la pacientele cu dereglarea ciclului menstrual prin aplicarea intravaginală a supozitoarelor cu dietilfosfat-S-etilizotiuroniu.

5 Algodismenoreea este o dereglare a ciclului menstrual, care se manifestă prin dureri în timpul ciclului menstrual cu caracter de colici în regiunile hipogastrică și lombară însoțite de indispoziție generală. Aceste simptome se întâlnesc la 11...12% din femeile în vârstă de 14...45 ani. În fond, senzațiile dureroase sunt proprii ciclurilor ovulare. Algodismenoreea primară este condiționată de tulburări în regiunea hipotalamică cauzate de diverse afecțiuni ce survin în urma situațiilor de stres și
10 traumelor fizice, la femeile cu caracter astenic, infantile, cu reacții neurovegetative și alți factori nefavorabili, când are loc dezechilibrul hormonal estrogen – progesteron, cu pragul de excitabilitate mărit al receptorilor chimici și algici ai organelor genitale, iar cea secundară este condiționată de diverși factori organici. În urma dereglărilor are loc sinteza excesivă a prostaglandinelor sau este posibilă dereglarea sistemului lor de degradare. Progesteronul contribuie la sinteza prostaglandinelor
15 în endometrul secretor și în arterele spiralate ale endometrului, unde sunt prezenți mulți receptori chimici și algici. Sub acțiunea prostaglandinelor are loc contracția spastică a uterului, care conduce la ischemia miometrului datorită enzimelor de histamină, adrenalină și noradrenalină, care excită receptorii algici. Impulsurile patologice prin plexurile simpatice și apoi prin tracturile nervoase ajung la hipotalamus și sistemul nervos central.

20 Este cunoscută utilizarea preparatelor antiprostaglandine sau antiinflamatoare nesteroidiene, și anume: salicilați, indometacină, ibuprofen, naproxen, piroxan, care se indică cu 4...5 zile până la apariția menstruației. Piroxanul se administrează câte 40 mg în 24 ore, odată cu începutul menstruației, deoarece, în afară de inhibarea sintezei de prostaglandine, el mai acționează ca antagonist la nivelul receptorilor al prostaglandinelor. În caz de hiperestrogenie se administrează
25 inhibitori de prostaglandine de tipul II – fenilbutazonul și hormonoterapia cu hormoni gestageni cu 15 zile până la menstruație [1].

Dezavantajul preparatelor utilizate constă în aceea că ele au în multe cazuri un efect slab antialgic și la o administrare îndelungată provoacă dereglări și complicații digestive, cum ar fi gastritele erozive sau ulcerul gastroduodenale.

30 Mai aproape de invenția propusă pentru tratamentul algodismenoreei a fost utilizarea derivatului izotioureic – bromură de S-etilizotiuroniu (izoturon) [2].

Dezavantajul metodei constă în acțiunea analgezică și vasoconstrictoare a izoturonului de scurtă durată și mai puțin pronunțată.

35 Problema pe care o rezolvă invenția constă în lărgirea ariei de aplicare a unor preparate medicamentose cunoscute cu efecte antialgice mai pronunțate în tratamentul algodismenoreei, fără a provoca apariția complicațiilor chiar și după o administrare îndelungată a dietilfosfat-S-etilizotiuronului în supozitoare.

40 Esența invenției constă în utilizarea dietilfosfatului de S-etilizotiuroniu în calitate de preparat analgetic pentru tratamentul algodismenoreei primare și secundare. Dietilfosfat-S-etilizotiuroniu se administrează în formă de supozitoare în doză de 100 mg o dată pe zi timp de 3...5 zile.

Rezultatul invenției constă în aceea că la utilizarea locală a acestui preparat medicamentos sub formă de supozitor în 95...100% cazuri se obține dispariția sindromului algic după al doilea supozitor aplicat.

45 S-au demonstrat proprietățile antinociceptive ale dietilfosfat-S-etilizotiuronului, care a manifestat o acțiune inhibitoare în producerea de NO prin blocarea NOS. Să presupunem că acțiunea remediului este promovată prin veriga NO-cGMP. Principalii stimulatori algogeni, din a căror acțiune multimodală rezultă manifestarea dureroasă, sunt mecanici, termici și chimici. Ultimii intervin îndeosebi în cazul durerii ce însoțește fenomenele inflamatoare tisulare și sunt reprezentanți de unele
50 aminer biogene (histamină, serotonină, acetilcolină), peptide (bradikinină, substanța P), prostaglandine, ioni etc. Unii din stimulatorii chemonociceptivi nu doar produc durere, ci și o mediază.

Monoxidul de azot (NO) a fost stabilit ca mesager neuronal după ce Gartwaite și colab. (Gartwaite J., Vharles S.L., Chess-Williams R. EDRE release on activation of NMDA receptors suggests the role as intercellular messenger in the brain. Nature (Lond.) 1988, p. 385-392) au semnalat prezența acestuia la nivelul cerebelului. Ulterior s-a precizat că atât L-arginina (precursor fiziologic al NO), cât și enzima NO-sintetaza constitutivă, Ca²⁺ - calmodulin dependentă, se găsesc
55 și în alte formațiuni nervoase cortico-subcortico-spinale și periferice. În prezent, se admite că NO, ca produs neuronal gazos cu moleculă mică ușor difuzabilă prin membranele celulare, îndeplinește rolul atât de mediator chimic al mesajelor nervoase anterograde și retrograde nitrinergice, cât și de neurohormon paracrin și autocrin. S-a constatat că NO participă la neurotransmiterea influxului

MD 3644 F1 2008.07.31

4

nervos în ganglionul cervical superior, iar Meller și Gebhart (Meller S.T., Gebhart G.F. Nitric oxide and nociceptive processing in the spinal cord. Pain 1993, p. 52, 127-132) au arătat că NO este implicat în medierea stimulatoarelor nociceptivi mecanici, chimici și termici de la nivelul căilor somato-senzitive cerebrospinale și ganglionare dorsale.

5 Derivatul dietilfosfat-S-etilizotiuroniu potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare ale adrenomimeticului fenilefrina, angiotensinei și serotoninei. În același timp, dietilfosfat-S-etilizotiuroniu este un inhibitor al sintetazei oxidului nitric, element indispensabil pentru sinteza de NO din L-arginină. Dietilfosfat-S-etilizotiuroniu stimulează influxul ionilor de Ca^{2+} în interiorul celulei netede vasculare, factor absolut necesar în desfășurarea contracțiilor tonice și potențează efectele depolarizante ale clorurii de potasiu. Preparatul reduce nivelul de cGMP, factor principal în vasodilatare. Dietilfosfat-S-etilizotiuroniu stimulează activitatea contractilă a uterului pe fond de blocare a structurilor colinergice, histaminergice, serotoninergice și adrenergice.

Avantajul invenției este că se propune un model de posologie comod, mai eficient și mai îndelungat și acceptat de către pacienți, care duce la obținerea rezultatelor terapeutice stabile.

15 Dietilfosfat-S-etilizotiuroniu stimulează activitatea contractilă a uterului și administrarea intravaginală trebuie să fie cea preferată, datorită absorbției sistematice reduse, ceea ce determină efecte adverse minime posibile.

Gradul de tolerabilitate locală și generală a fost în toate cazurile optim.

20 Investigațiile experimentale au fost efectuate pe șobolani linia Wistar, masculi cu greutatea 210 g. Animalele au fost aduse în laborator cu 72 ore înainte de experiment pentru a se acomoda cu mediul. Experimentul a fost efectuat pe 30 șobolani, divizați în 3 grupuri a câte 10 animale. Animalele care au prezentat devieri în comportament, și anume care și-au retras coada au fost 6 - eliminate din experiment. Apariția durerii s-a determinat prin testul Tail-flick, metodă care se bazează pe monitorizarea timpului de reacție al reflexului tipic de retragere a cozii la acțiunea stimulatorului termic. Inițial s-a determinat valoarea temperaturii la care șobolanii au retras coada. Astfel s-a stabilit nivelul termic, care provoacă durerea. Peste 60 min loturile de animale au fost tratate prin injectarea intraperitoneală a soluției de dietilfosfat-S-etilizotiuroniu, preparată anterior. Primului lot s-au administrat 5 mg/kg de dietilfosfat-S-etilizotiuroniu, iar loturilor II și III respectiv 10 și 20 mg/kg corp. Soluția de dietilfosfat-S-etilizotiuroniu a fost preparată anterior în soluție izotonică de 0,9% NaCl. S-a constatat că temperatura critică la șobolanii netratați a fost $73,15 \pm 1,09^{\circ}\text{C}$, valoare medie pentru toți șobolanii utilizați în experiment. De menționat, că între animale nu s-au înregistrat devieri considerabile ale valorilor termice care au indus retragerea cozii.

35 La injectarea intraperitoneală a soluției de dietilfosfat-S-etilizotiuroniu 5 mg/kg la I-ul grup de șobolani s-a stabilit nivelul termic de rețracție a cozii de la $73 \pm 1,26^{\circ}\text{C}$ la $89,01 \pm 5,11^{\circ}\text{C}$. Astfel s-a constatat că derivatul izotioureic a majorat pragul receptivității algice cu 22%.

40 Majorarea concentrației de dietilfosfat-S-etilizotiuroniu la al II-lea lot de șobolani (10 mg/kg corp) nu a modificat gradul de percepție dureroasă. Inițial, la acest lot de animale, nivelul percepției dureroase la acțiunea agentului termic a fost de $73 \pm 3,63^{\circ}\text{C}$, iar după injectarea remediului a constituit $96,4 \pm 3,98^{\circ}\text{C}$. Prin urmare, dublarea dozei de preparat a supranivelat percepțivitatea nociceptivă a agentului termic cu 47,9%, fapt ce demonstrează că concentrația dublă de dietilfosfat-S-etilizotiuroniu a produs acțiune analgezică mai pronunțată (32%).

45 Modificări considerabile ale gradului de receptivitate termică s-au determinat la al III-lea lot de șobolani, cărora li s-au administrat i/p 20 mg/kg de dietilfosfat-S-etilizotiuroniu. Gradul resimțirii durerii a crescut de la $73,5 \pm 2,07$ la $116,8 \pm 9,51^{\circ}\text{C}$ și a constituit 160%.

În cadrul experimentelor s-a constatat cu certitudine, că dietilfosfat-S-etilizotiuroniu prezintă o acțiune antinociceptivă mai pronunțată datorită proprietăților sale de inhibitor specific al NOS.

Exemplu de realizare a invenției

50 În clinică s-au aplicat supozitoare cu dietilfosfat-S-etilizotiuroniu la 28 pacienți atât cu algodismenoree primară, cât și cu secundară. S-a constatat o diminuare semnificativă a intensității sindromului doli în 60,7% cazuri (17 pacienți) și dispariția completă a durerii la 11 pacienți (39,3%) după 24 ore de la debutul tratamentului. Peste 48 ore de la instituirea tratamentului, după administrarea celui de-al doilea supozitor cu dietilfosfat-S-etilizotiuroniu 10 mg, a fost obținut efectul antidoli în 100% cazuri.

55

MD 3644 F1 2008.07.31

5

(57) Revendicări:

- 5
1. Utilizare a dietilfosfatului de S-etilizotiuroniu în calitate de preparat analgetic în algodismenoreea primară și secundară.
 2. Utilizare, conform revendicării 1, în care preparatul se utilizează sub formă de supozitor, conținând 100 mg de substanță activă, care se aplică în fornixul vaginal posterior, o dată pe zi.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. Paladi G. Ginecologie. Editura ARC, Chișinău, 1997, p. 133-140
2. MD 2491 G2 2004.07.31

Director adjunct Departament:

GUȘAN Ala

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2008 0075		
(22) Data depozit: 2008.03.17		
(51) : Int.Cl: <i>A61K 31/155</i> (2006.01) <i>A61P 15/00</i> (2006.01) <i>A61P 5/24</i> (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul : Preparat pentru tratamentul algodismenoreei (71) Solicitantul : BARKAN Refael, IL; GHICAVII Victor, MD Termeni caracteristici : algodismenoree		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.		
(MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”) MD 1994-2008 EA 1995-2008 SU 1970-1991		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	1. Paladi G. Ginecologie. Editura ARC, Chișinău, 1997, p. 133-140	1
A	2. MD 2491 G2 2004.07.31	1
A	3. MD 586 C2 1997.03.31	1
A	4. MD 1223 C2 1999.05.31	1
A	5. MD 2228 G2 2003.08.31	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2008-05-15
Examinatorul		GROSU Petru