



MD 3592 F1 2008.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3592** (13) **F1**
(51) Int. Cl.: *A61K 31/155* (2006.01)
A61P 15/04 (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 2007 0302 (22) Data depozit: 2007.11.06	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.05.31, BOPI nr. 5/2008
(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 uterotonic pentru tratamentul hemoragiilor uterine în cazul
miomului uterin**

(57) **Rezumat:**

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

Esența invenției constă în utilizarea dietilfos-
fatului de S-etilizotiouroni în calitate de preparat
uterotonic pentru tratamentul hemoragiilor uterine
în cazul miomului uterin.

5 Rezultatul invenției constă în aceea că la utili-
zarea locală a acestui preparat medicamentos în
88% cazuri se obține o hemostază completă într-un
termen redus și fără efecte adverse.

Revendicări: 1

10

MD 3592 F1 2008.05.31

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la farmacologie și ginecologie, și anume la o metodă de tratament al pacientelor cu dereglarea ciclului menstrual și hemoragii uterine în cazul miomului uterin.

5 Este cunoscută metoda de tratament al hemoragiilor uterine prin aplicarea intrauterină a unui burete hemostatic. Buretele hemostatic favorizează crearea unei pelicule trombozante pe suprafața sângerândă, iar destinderea cavității uterine prin intermediul tamponului determină creșterea tonusului uterin cu contracția acestuia [1].

10 Hemostaza este obținută rapid, însă metoda necesită dilatarea canalului cervical, iar pacientele acuză frecvent contracții uterine dureroase, care provoacă grețuri și vomă după aplicarea buretului hemostatic.

Se cunoaște, de asemenea, metoda de tratament al hemoragiilor uterine, care include medicația hemostatică cu utilizarea preparatelor uterotonice cu acțiune musculară și vasculară de tipul ergometrinei *per os*, câte 0,2 mg de 2...3 ori pe zi sau intramuscular/intravenos câte 0,5...1 ml soluție de 0,02%, ocitocinei sau pituitrinei câte 1 ml de 1...2 ori pe zi intramuscular [2].

15 Mai este cunoscută o metodă de tratament cu acid epsilon – aminocaproic (EAC). Această metodă s-a dovedit a fi eficientă în oprirea sângerării. Acidul aminocaproic acționează prin blocarea competitivă a activatorului plasminogenului, unindu-se reversibil cu activatorul. Acidul aminocaproic se administrează intravenos în perfuzie, 100 ml de soluție de 5% dizolvată în ser fiziologic (NaCl 0,9%), la interval de 4 ore. Este posibilă și administrarea *per os*, în doză de 0,1 g/kg corp la interval de 4 ore [3].

La doze mari apar efecte secundare ca grețuri, diaree, senzație de slăbiciune, hipotensiune arterială. La întreruperea tratamentului există pericolul apariției unor noi și abundente hemoragii, tratamentul este de lungă durată, costisitor și necesită controlul permanent al medicului.

25 Dezavantajul acestor metode este efectul hemostatic trecător prin creșterea tonusului muscular și comprimarea vaselor și mai puțin vasoconstrictor. La doze mari se pot determina necroze ale tumorii și fenomene de ischemie la membre.

În calitate de cea mai apropiată soluție servește metoda pentru tratamentul hemoragiilor uterine și algodismenoreei cu utilizarea derivatului izotoueric – bromură de S-etilzotoueroniu (izoturon) [4].

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

Problema pe care o rezolvă invenția constă în utilizarea unor preparate medicamentoase cunoscute cu efecte antihipotensive în tratamentul hemoragiilor uterine fără a provoca apariția complicațiilor chiar după o administrare îndelungată.

35 Esența invenției constă în utilizarea dietilfosfatului de S-etilzotoueroniu în calitate de preparat uterotonic pentru tratamentul hemoragiilor uterine în cazul miomului uterin, care se administrează în fornixul vaginal posterior sub formă de supozitoare în doză de 100 mg o dată pe zi.

Rezultatul invenției constă în aceea că la utilizarea locală a acestui preparat medicamentos în 88% de cazuri se obține o hemostază completă într-un termen redus și fără efecte adverse.

40 Frecvența miomului uterin la femeile de vârstă fertilă, în Republica Moldova, variază între 11 și 27%, astfel circa 72% din totalitatea histerectomiilor sunt efectuate pentru un miom uterin complicat.

Hemoragiile uterine reprezintă simptomul cel mai frecvent întâlnit la femeile cu fibromiomi uterini (FMU). Menoragia reprezintă cea mai obișnuită și caracteristică formă de sângerare la femeile cu fibromiomi. Metroragiile sunt mult mai rare, întâlnindu-se în 12% din cazuri. Menometroragiile sunt sângerări care continuă o menstruație abundentă până la menstruația următoare. Se întâlnesc cu o frecvență de aproximativ 21% din cazuri. Aceste perturbări sunt destul de frecvente, constituind o problemă destul de actuală în practica ginecologică și pot afecta capacitatea de muncă a femeii, cauzând stări anemice. În cadrul indicațiilor pentru tratament chirurgical, hemoragia uterină patologică este factorul dominant și figurează ca indicație pentru intervenție chirurgicală în 62% din cazuri.

50 Caracterul hemoragiei este determinat de intensitatea și durata acesteia. Uneori, hemoragia este foarte slabă și durează săptămâni sau chiar luni, iar ulterior este foarte abundentă și determină rapid dezvoltarea unei anemii, în funcție de cele expuse, hemoragia poate fi caracterizată drept slabă, medie și gravă. Tratamentul acestor hemoragii creează dificultăți considerabile, ceea ce solicită 55 căutarea de metode noi de examinare și o atitudine terapeutică mai eficientă. Atitudinea corectă față de hemoragiile uterine trebuie privită nu numai din punct de vedere medical, ci și ca factor care include posibilități de economie în domeniul sănătății.

5 Stoparea rapidă a hemoragiei are o importanță practică extrem de mare și constituie prima etapă
in tratamentul hemoragiilor uterine. În literatură există multe informații referitor la utilizarea
diverselor substanțe medicamentoase în tratamentul hemoragiilor uterine, cum ar fi substanțele medi-
camentoase uterotonice, vasoconstrictoare, procoagulante, ce sunt considerate foarte răspândite în
tratamentul acestei patologii.

10 Investigațiile experimentale au demonstrat că derivații alchilizotiourici ce conțin fosfor reduc
nivelul de NO prin prezența proprietăților inhibitorii asupra nitric-oxid-sintetazelor. Radicalul liber
vasodilatator NO relaxează musculatura netedă miometrală și înlătură cauza pierderii excesive
sanguine la paciențele cu menoragie. Rolurile potențiale ale NO în uterul uman includ: vasodilatarea,
inhibarea activității plachetare și supresia contractilității miometriale. Producția excesivă de NO de
către uter poate duce la hemoragie, în aceste condiții, modificarea farmacologică a activității NO
15 poate duce la aplicări terapeutice noi.

Derivatul dietilfosfatul-S-etilizotiouroniului potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare ale
adrenomimeticului fenilefrinat, angiotensinei și serotonininei. În același timp, dietilfosfatul-S-etilizo-
tiouroniului este un inhibitor al sintetazei oxidului nitric, element indispensabil pentru sinteza de NO
din L-arginină. Dietilfosfatul-S-etilizotiouroniului mărește fluxul ionilor de Ca^{2+} în interiorul celulei
20 netede vasculare – factor absolut necesar în desfășurarea contracțiilor tonice, și potențează efectele
depolarizate ale clorurii de potasiu. Preparatul reduce nivelul de cGMP, factor principal în
vasodilatare. Dietilfosfatul-S-etilizotiouroniului 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 îndelun-
gat și acceptat de către paciențe, care duce la obținerea rezultatelor terapeutice stabile.

25 Preparatul propus (dietilfosfat-S-etilizotiouroniului) potențează semnificativ efectele vasoconstric-
toare uterine, este un inhibitor al sintetazei oxidului nitric, care este o cauză majoră ce provoacă
pierderi excesive de sânge la paciențele cu hemoragie uterină.

Dietilfosfat-S-etilizotiouroniul stimulează activitatea contractilă a uterului și administrarea intra-
vaginală trebuie să fie cea preferată, datorită absorbției sistematice reduse, ceea ce determină efecte
30 adverse minim posibile.

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

Metoda se efectuează în modul următor.

35 La paciențele cu hemoragie de diferit grad se administrează preparatul sub formă de supozitor,
conținând 100 mg de substanță activă, care se aplică în fornixul vaginal posterior, o dată pe zi.

Pentru studierea efectului dietilfosfat-S-etilizotiouroniului ca preparat hemostatic s-a utilizat un
lot de 41 de paciențe.

40 Rezultatul obținut constă în ceea ce la toate paciențele intensitatea sângerărilor a diminuat
progresiv. Vârsta medie a pacientelor a fost de 42 ani (34 și 50 de ani). Toate paciențele au prezentat
hemoragii uterine, care au fost considerate simptom dominant al fibromiului uterin.

Durata medie a aplicării supozitoarelor vaginale a fost de $5,4 \pm 0,77$ zile. Modalitatea administrării:
1 supozitor cu dietilfosfat-S-etilizotiouroniului 100 mg/zi, aplicat în fornixul vaginal posterior.

45 După administrarea a 6 supozitoare cu dietilfosfat-S-etilizotiouroniului (100 mg), plasate
intravaginal, dispariția completă a sângerărilor uterine patologice a fost obținută în 87,8% de cazuri
(36 paciențe).

Hemostaza a fost obținută în medie în decurs de 40...58 de ore de la începutul tratamentului cu
dietilfosfat-S-etilizotiouroniului în supozitoare vaginale. La 5 paciențe (12,2%) intensitatea sângerărilor
s-a redus moderat, însă n-a fost atins un efect hemostatic deplin. Majoritatea pacientelor (94,4%) au
raportat cicluri menstruale cu durată și interval normal în decursul a trei luni consecutive.

50 În ceea ce privește tolerabilitatea locală și acceptabilitatea, rezultatul a fost optim în toate cazurile
admise în studiu.

MD 3592 F1 2008.05.31

5

(57) Revendicări:

- 5
1. Utilizare a dietilfosfatului de S-etilizotiuroniu în calitate de preparat uterotonic pentru tratamentul hemoragiilor uterine în cazul miomului uterin.
 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. Surcel V.I. Fibromioma uterin. Editura Dacia, Cluj, 1998, p. 124
3. Добротина А.Ф. Диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений. Медицина, 1978, p.221
4. MD 2323 G2 2003.12.31

Director adjunct Departament:

GUȘAN Ala

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2007 0302		
(22) Data depozit: 2007.11.06		
(51) : Int.Cl: A61K 31/155 (2006.01) A61P 15/04 (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul : Preparat uterotonic pentru tratamentul hemoragiilor uterine in cazul miomului uterin ☐ (71) Solicitantul : BARKAN Refael, IL; GHICAVII Victor, MD Termeni caracteristici : dietilfosfat S- etiliyotiouroniu, Difetur		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.		
(MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”) MD 1994-2007 EA 1995-2007 SU 1970-1991		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	1. Paladi G. Ginecologie. Editura ARC, Chișinău, 1997, p. 133-140	1
A	2. Surcel V.I. Fibromiomul uterin. Editura Dacia, Cluj, 1998	1
A	3. Добротина А.Ф. Диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений. Медицина, 1978	1
A	4. MD 2323 G2 31.12.2003	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		2008-03-14
Examinatorul		GROSU Petru