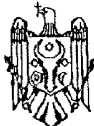




MD 3592 G2 2008.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3592** (13) **G2**
(51) Int. Cl.: *A61K 31/155* (2006.01)
A61P 15/04 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(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 in cazul miomului uterin**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la 5
farmacologie și ginecologie.
Esența invenției constă în utilizarea dietilfos-
fatului de S-etilzotiuroniu in calitate de preparat
uterotonic pentru tratamentul hemoragiilor uterine
in cazul miomului uterin.

2
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: 2

10

MD 3592 G2 2008.05.31

MD 3592 G2 2008.05.31

3

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 buretelui 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 ergo-

15 metrinei *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].

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

20 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 izotioureic – bromură de S-etilizotiuroniu (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-etilizotiuroniu în calitate de preparat uteronic 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 fibromiometru uterin (FMU). Menoragia reprezintă cea mai obișnuită și caracteristică formă de sângerare la femeile cu fibromiometru. 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

45 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 căutarea de metode noi de examinare și o atitudine terapeutică mai eficientă. Atitudinea corectă față de

55 hemoragiile uterine trebuie privită nu numai din punct de vedere medical, ci și ca factor care include posibilități de economie în domeniul sănătății.

60

MD 3592 G2 2008.05.31

4

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

10 Investigațiile experimentale au demonstrat că derivații alchilzotioureici 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 sangvine la pacientele 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 poate duce la aplicări terapeutice noi.

15 Derivatul dietilfosfatul-S-etilzotiouroniou potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare ale adrenomimeticului fenilefrinat, angiotensinei și serotoninei. În același timp, dietilfosfatul-S-etilzotiouroniou este un inhibitor al sintetazei oxidului nitric, element indispensabil pentru sinteza de NO din L-arginină. Dietilfosfatul-S-etilzotiouroniou mărește fluxul 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.

20 Dietilfosfatul-S-etilzotiouroniou 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 paciente, care duce la obținerea rezultatelor terapeutice stabile.

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

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

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

Metoda se efectuează în modul următor.

La pacientele 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.

35 Pentru studierea efectului dietilfosfat-S-etilzotiouroniului ca preparat hemostatic s-a utilizat un lot de 41 de paciente.

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

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

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

45 Hemostaza a fost obținută în medie în decurs de 40...58 de ore de la începutul tratamentului cu dietilfosfat-S-etilzotiouroniou în supozitoare vaginale. La 5 paciente (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.

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

50

MD 3592 G2 2008.05.31

5

(57) Revendicări:

1. Utilizare a dietilfosfatului de S-etilzotiuroniu in calitate de preparat uterotonic pentru tratamentul hemoragiilor uterine in 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. Fibromiomul 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 „nerepublică”) 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
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		<input type="checkbox"/> 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