



MD 1425 Y 2020.03.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **1425** (13) **Y**
(51) Int.Cl: *A61K 35/16* (2015.01)
A61L 24/04 (2006.01)(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: s 2019 0107
(22) Data depozit: 2019.10.15(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2020.03.31, BOPI nr. 3/2020(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE
TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD(72) Inventatori: ANGHELICI Gheorghe, MD; PANICI Ion, MD; PISARENCO Sergiu, MD;
CRUDU Oleg, MD; SAVIN Oleg, MD; ZUGRAV Tatiana, MD; LUPU Gheorghe,
MD(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE
TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(74) Mandatar autorizat: COȘNEANU Elena

(54) Metodă de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale cirogene

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la hemostaza endoscopică a hemoragiilor din varice esofago-gastrice în caz de ciroză hepatică.

Esența invenției constă în injectarea în lumenul varicelor sangerande a unui adeziv fibrinic, care conține soluție de fibrinogen, care se amestecă cu soluții de aprotinin, trombină și clorură de Ca⁺² în următorul raport al componentelor în 1 ml:

sol. fibrinogen (mg)	15...30
sol. aprotinin (KIU)	250...1000

2	sol. trombină (UI)	25...100
	sol. clorură de Ca ⁺² (μmol)	15...30,
	unde trombina se dizolvă în 5...20 ml de soluție de metronidazol cu concentrația de 5 mg/ml, la care se adaugă soluțiile de aprotinin și clorură de Ca ⁺² , iar în soluția de fibrinogen se adaugă 1 ml de colorant Trypan Blue cu concentrația de 0,6 mg/ml, după care componentele se injectează separat cu polimerizarea definitivă în lumenul varicelui.	

Revendicări: 1

MD 1425 Y 2020.03.31

(54) Method for endoscopic hemostasis of cirrhogenic variceal bleeding**(57) Abstract:**

1

The invention relates to medicine, in particular to endoscopic hemostasis of bleeding from esophagogastric varicose veins in liver cirrhosis.

Summary of the invention consists in the introduction into the lumen of the bleeding varicose veins of a fibrin adhesive, containing a fibrinogen solution, which is mixed with aprotinin, thrombin and calcium chloride solutions in the following component ratio in 1 ml:

fibrinogen sol. (mg)	15...30
aprotinin sol. (KIU)	250...1000
thrombin sol. (IU)	25...100
calcium chloride sol.	15...30,

2

(μmol)

where thrombin is dissolved in 5...20 ml of metronidazole solution with a concentration of 5 mg/ml, to which are added aprotinin and calcium chloride solutions, and into the fibrinogen solution is added 1 ml of Trypan Blue dye with a concentration of 0.6 mg/ml, after which the components are injected separately with the final polymerization in the lumen of the varicose vein.

Claims: 1

(54) Метод эндоскопического гемостаза циррогенных варикозных кровотечений**(57) Реферат:**

1

Изобретение относится к медицине, в частности к эндоскопическому гемостазу кровотечений из пищевода-желудочных варикозно расширенных вен при циррозе печени.

Сущность изобретения заключается в введении в просвет кровоточащих варикозно расширенных вен фибринового клея, который содержит раствор фибриногена, который смешивают с растворами апротинина, тромбина и хлорида кальция при следующем соотношении компонентов в 1 мл:

р-р фибриногена (мг)	15...30
р-р апротинина (КИЕ)	250...1000

2

р-р тромбина (МЕ) 25...100

р-р хлористого кальция (μmol) 15...30,

где тромбин растворяют в 5...20 мл раствора метронидазола с концентрацией 5 мг/мл, к которому добавляют раствор апротинина и хлористого кальция, а в раствор фибриногена добавляют 1 мл трипанового синего красителя с концентрацией 0,6 мг/мл, после чего компоненты вводят отдельно с окончательной полимеризацией в просвет варикозно расширенной вены.

П. формулы: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

- 5 Invenția se referă la medicină, în special la hemostaza endoscopică a hemoragiilor din varice esofago-gastrice în caz de ciroză hepatică.
- Este cunoscută metoda de hemostază cu utilizarea adezivului fibrinic, care constă din fibrinogen, factorul XIII de coagulare, fibronectin, plasminogen și aprotinin, care se amestecă cu soluție de trombină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor în 1 ml:
- 10
- | | |
|---|----------|
| fibrinogen (mg) | 70...110 |
| factorul XIII de coagulare (U) | 10...50 |
| fibronectin (mg) | 2...9 |
| 15 plasminogen (μg) | 20...120 |
| aprotinin (KIU) | 3000 |
| trombină (UI) | 500 |
| clorură de Ca^{+2} (μmol) | 40 [1]. |
- Dezavantajul metodei cunoscute constă în aceea că polimerizarea adezivului fibrinic are loc imediat după combinarea componentelor, ceea ce nu permite introducerea prin cateter în lumenul varicelui care sângerează.
- 20 Este cunoscută utilizarea soluției alcoolice de tetradecil sulfat de sodiu pentru hemostaza endoscopică a hemoragiilor variceale cirogene, care provoacă sclerozarea vasului [2].
- 25 Dezavantajul constă în ineficacitatea utilizării ei în cazul varicelor de calibru mare, provoacă dureri pronunțate, după utilizarea ei provoacă în unele cazuri necroze locale cu complicații severe, și anume perforații ale esofagului, mediastinite.
- Este cunoscută metoda de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale esofagiene cirogene cu injectarea în lumenul varicelor sangerande a adezivului fibrinic, care constă din soluție de fibrinogen, care se amestecă cu soluții de aprotinin, trombină și clorură de Ca^{+2} și adrenalina, în următorul raport al componentelor în 1 ml:
- 30
- | | |
|--|----------------|
| sol. fibrinogen (mg) | 15...30 |
| sol. aprotinin (KIU) | 250...1000 |
| 35 sol. trombină (UI) | 25...100 |
| sol. clorură de Ca^{+2} (μmol) | 15...30 |
| sol. adrenalina (mg) | 0,1...0,3 [3]. |
- Dezavantajele metodei cunoscute constau în apariția complicațiilor septice cauzate de translocarea bacteriană în timpul injectării, totodată eficacitatea umplerii lumenului variceal cu adezivul fibrinic este dificil de stabilit, ceea ce poate duce la o umplere incompletă cu persistarea unor segmente de varice neblocate, care pot fi cauza unor hemoragii repetate.
- 40 Problema invenției constă în elaborarea unei metode de hemostază endoscopică a hemoragiilor esofagiene cu injectarea intravariceală a unui adeziv fibrinic, care permite vizualizarea clară a eficacității umplerii tuturor ramurilor variceale cu profilaxia recidivelor hemoragice și ale complicațiilor septice posibile cauzate de translocarea bacteriană.
- 45 Esența invenției constă în injectarea în lumenul varicelor sângerânde a unui adeziv fibrinic, care conține soluție de fibrinogen, care se amestecă cu soluții de aprotinin, trombină și clorură de Ca^{+2} în următorul raport al componentelor în 1 ml:
- 50
- | | |
|--|------------|
| sol. fibrinogen (mg) | 15...30 |
| sol. aprotinin (KIU) | 250...1000 |
| sol. trombină (UI) | 25...100 |
| sol. clorură de Ca^{+2} (μmol) | 15...30, |
- 55 unde trombina se dizolvă în 5...20 ml de soluție de metronidazol cu concentrația de 5 mg/ml, la care se adaugă soluțiile de aprotinin și clorură de Ca^{+2} , iar în soluția de fibrinogen se adaugă 1 ml de colorant Trypan Blue cu concentrația de 0,6 mg/ml, după care componentele se injectează separat cu polimerizarea definitivă în lumenul varicelui.

Rezultatul invenției constă în hemostaza endoscopică eficientă a hemoragiilor esofagiene cu injectarea intravariceală a unui adeziv fibrinic, care permite vizualizarea clară a eficacității umplerii tuturor ramurilor variceale cu profilaxia recidivelor hemoragice și ale complicațiilor septice posibile cauzate de translocarea bacteriană.

Adezivul fibrinic se prepară din două componente, și anume se combină soluție de fibrinogen cu soluții de aprotinin, trombină și clorură de Ca^{+2} , în cantitățile indicate:

5	sol. fibrinogen (mg)	15...30
10	sol. aprotinin (KIU)	250...1000
	sol. trombină (UI)	25...100
	sol. clorură de Ca^{+2} (μmol)	15...30,

Trombina se dizolvă în 5...20 ml de metronidazol cu concentrația de 5 mg/ml, la care se adaugă soluțiile de aprotinin și clorură de Ca^{+2} , iar în soluția de fibrinogen se adaugă 1 ml de colorant Trypan Blue cu concentrația de 0,6 mg/ml, după care componentele se injectează separat cu polimerizarea definitivă în lumenul varicelui.

Soluția de fibrinogen se aspiră într-o seringă și celelalte componente în combinație în altă seringă, care se injectează separat printr-un cateter trifurcat la capătul proximal. În interiorul cateterului ambele componente se combingă, unde începe procesul de polimerizare, care nimerind în interiorul varicelui are loc finisarea procesului de polimerizare cu formarea cheagului fibrinic colorat stabil și o vizualizare a umplerii eficiente a tuturor ramurilor variceale.

Colorantul Trypan Blue cu concentrația de 0,6 mg/ml cu formula (4,4'-bis(1-hidroxi-8-amino-3,6-disulfonaftalinazo)-3,3'-dimetilbifeniladisodiu cu formula chimică $\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{Na}_4\text{O}_{14}\text{S}_4$, colorant utilizat pentru colorarea selectivă a celulelor tisulare.

Exemplu

Bolnavul "G", 52 ani, a fost spitalizat în secția reanimare cu diagnosticul: 30
Ciroză hepatică HBV decompensată, Child „C”(9). Hipertensiune portală. Hemoragie profuză din varicele esofagiene. Șoc hemoragic, gr.II. S-a efectuat fibroesofagogastroscoopia, unde s-au stabilit varice esofagiene de gr.III în 1/3 inferioară și medie a esofagului. Varicele peretelui anterior cu o efracție de 0,2 cm cu hemoragie în get Forrest Ia. S-a efectuat hemostaza endoscopică prin injectare 35
intravariceală conform metodei revendicate. După injectarea adezivului fibrinic conform metodei s-a obținut formarea unui cheag fibrinic colorat stabil în lumenul varicelor cu stoparea definitivă a hemoragiei și vizualizarea completă a tuturor ramurilor variceale din zona menționată. Controlul endoscopic postocluzional efectuat la 7 zile denotă blocarea deplină a varicelor pe tot traiectul.

40 Metoda revendicată a fost utilizată la 14 bolnavi cu hemoragii acute din varicele esofago-gastrice, care au dus la rezultate favorabile cu evitarea complicațiilor septice.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. AT 359652 1980.04.15
2. Paquet K.J., Kuhn R. Prophylactic Endoscopic sclerotherapy in Patients with Liver Cirrhosis, Portal Hypertension and Esophageal Varices. Hepato-Gastroenterology, 1997. no. 44, p. 625-636
3. MD 2328 F1 2003.12.31

(57) Revendicări:

Metodă de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale cirogene, care constă în injectarea în lumenul varicelor sângerânde a unui adeziv fibrinic, care conține soluție de fibrinogen, care se amestecă cu soluții de aprotinin, trombină și clorură de Ca^{+2} în următorul raport al componentelor în 1 ml:

sol. fibrinogen (mg)	15...30
sol.aprotinin (KIU)	250...1000
sol. trombină (UI)	25...100
sol. clorură de Ca^{+2} (μmol)	15...30,

unde trombina se dizolvă în 5...20 ml de soluție de metronidazol cu concentrația de 5 mg/ml, la care se adaugă soluțiile de aprotinin și clorură de Ca^{+2} , iar în soluția de fibrinogen se adaugă 1 ml de colorant Trypan Blue cu concentrația de 0,6 mg/ml, după care componentele se injectează separat cu polimerizarea definitivă în lumenul varicelui.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2019 0107		
(22) Data depozit: 2019.10.15		
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD		
(54) Titlul: Metodă de hemostază endoscopică a hemoragiilor variceale cirogene		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: A61K 35/16 (2015.01) 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 (2015.01) A61L 24/04 (2006.01) ciroză hepatică, hemoragie din varice esofago- gastrice, hemostază endoscopică		
EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: A61K 35/16 (2015.01) A61L 24/04 (2006.01) цирроз печени, ровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, эндоскопический гемостаз		
SU (certificate de autor): Int.Cl: A61K 35/16 (2015.01) A61L 24/04 (2006.01) цирроз печени, ровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, эндоскопический гемостаз		
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	AT 359652 1980.04.15	1
A, D	Paquet K.J., Kuhn R. Prophylactic Endoscopic sclerotherapy in Patients with Liver Cirrhosis, Portal Hypertension and Esophageal Varices.- Hepato-Gastroenterology, 1997. no.44, p. 625-636	1
A, D, C	MD 2328 F1 2003.12.31	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 3093 F1 2006.07.31	1
E	MD 1394 Y 2019.11.30	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 evidența 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 2020.01. 11	
Examinator	GROSU Petru 