



MD 482 Y 2012.02.29

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **482** (13) **Y**
(51) Int.Cl: *A61K 36/42* (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)
A61P 43/00 (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 2011 0120 (22) Data depozit: 2011.06.29	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2012.02.29, BOPI nr. 2/2012
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GHICAVÎI Victor, MD; GAVRILUȚA Vadim, MD; GHICAVÎI Vitalie, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de profilaxie a complicațiilor radioterapiei organelor bazinului mic**

(57) Rezumat:

1 Invenția se referă la medicină, și anume la
tratamentul radioterapeutic în oncologie.

5 Esența invenției constă în aceea că se
administrează o dată în zi îndată după mese,
timp de 15 zile de la începutul cursului de
radioterapie, intravenos 5 mL de soluție de 5%
10 de acid ascorbic și peroral o capsulă (33000
UA) de retinol, o capsulă (0,2 g) de tocoferol și
un comprimat (0,2 g) de metiluracil. Totodată,
15 concomitent se administrează ulei din semințe
de dovleac pe cale rectală sub formă de
microclisme, în volum de 20 mL cu o oră

2 înainte de ședința de radioterapie. De
5 asemenea uleiul se administrează peroral, câte
o linguriță (5 mL) de 2 ori pe zi, începând cu
2...3 zile înainte de inițierea cursului de
radioterapie, precum și pe tot parcursul lui.

10 Rezultatul constă în diminuarea
complicațiilor postradiante locale și generale la
bolnavii oncologici.

15 Revendicări: 1

MD 482 Y 2012.02.29

(54) Method for prevention of pelvic organs radiotherapy complications

(57) Abstract:

1 The invention relates to medicine, namely to the radiotherapy treatment in oncology.

The invention consists in the fact that it is administered once a day immediately after meals, within 15 days from the start of the course of radiotherapy, intravenously 5 ml of 5% solution of ascorbic acid and perorally one capsule (33000 UA) of retinol, one capsule (0.2 g) of tocopherol and one tablet (0.2 g) of methyluracil. At the same time, it is simultaneously administered pumpkin seed oil rectally in the form of microclysters, in a

2 volume of 20 ml an hour before the start of the radiotherapy session. The oil is also taken perorally, one teaspoon (5 ml) twice a day, 2...3 days before the start of the course of radiotherapy and then along its whole length.

5 The result is a decrease in local and general postradiational complications in oncologic patients.

10 Claims: 1

(54) Метод профилактики осложнений радиотерапии органов малого таза

(57) Реферат:

1 Изобретение относится к медицине, а именно к радиотерапевтическому лечению в онкологии.

5 Сущность изобретения состоит в том, что один раз в день сразу после еды, в течении 15 дней от начала курса радиотерапии вводят внутривенно 5 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты и принимают перорально одну капсулу (33000 UA) ретинола, одну капсулу (0,2 г) токоферола и одну таблетку (0,2 г) метилурацила. При этом, одновременно вводят масло из семян тыквы ректальным путем в виде микро-

2 клизм, по 20 мл за час до начала сеанса радиотерапии. Масло также принимают перорально, по одной ложечке (5 мл) два раза в день, начиная за 2...3 дня до начала курса радиотерапии и далее на всем его протяжении.

10 Результат состоит в уменьшении местных и общих пострadiационных осложнений у онкологических больных.

15 П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la tratamentul radioterapeutic în oncologie.

În ultimii ani frecvența utilizării radioterapiei pentru bolnavii oncologici a crescut esențial, respectiv s-a majorat și incidența complicațiilor postradiante. În dependență de localizarea procesului neoplazic și, respectiv, regiunii de iradiere, complicațiile ei pot apărea din partea diverselor organe și sisteme. Afectarea inflamatorie postradiantă a porțiunii rectale (rectite) și regiunilor inferioare ale căilor urinare (cistite, uretrite) cu sindrom dolo exprimat, disurie și polachiurie nocturnă sunt cele mai frecvente complicații ale radioterapiei efectuate bolnavilor cu cancer de prostată sau afecțiuni neoplazice ale organelor bazinului mic [1, 2].

Factorii de bază ce contribuie la apariția acestor complicații sunt localizarea anatomică apropiată a organelor bazinului mic, majorarea dozei de iradiere, intervale insuficiente dintre cursurile de iradiere, sensibilitatea mărită a țesuturilor față de radiația ionizantă, prezența infecțiilor concomitente ale căilor urinare inferioare [1, 2].

Este cunoscută metoda de diminuare a complicațiilor postradiante prin utilizarea preparatului Canefron H la pacienții oncologici cu tumori ale organelor bazinului mic [3].

Dezavantajele acestei metode constau în posibilitatea apariției reacțiilor alergice la componenții acestui produs și utilizarea limitată a lui.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în extinderea arsenalului de metode utilizate pentru prevenirea complicațiilor locale și generale postradiante la bolnavii oncologici.

Esența invenției constă în aceea că se administrează o dată în zi îndată după mese, timp de 15 zile de la începutul cursului de radioterapie, intravenos 5 mL de soluție de 5% de acid ascorbic și peroral o capsulă (33000 UA) de retinol, o capsulă (0,2 g) de tocoferol și un comprimat (0,2 g) de metiluracil. Totodată, concomitent se administrează ulei din semințe de dovleac pe cale rectală sub formă de microclisme, în volum de 20 mL cu o oră înainte de ședința de radioterapie. De asemenea uleiul se administrează peroral, câte o linguriță (5 mL) de 2 ori pe zi, începând cu 2...3 zile înainte de inițierea cursului de radioterapie, precum și pe tot parcursul lui.

Uleiul din semințe de dovleac administrat pe cale rectală înainte de inițierea cursului de radioterapie, datorită proprietăților sale, previne apariția complicațiilor acute ale radioterapiei din partea organelor bazinului mic, iar utilizarea lui în asocierea propusă, în timpul cursului de radioterapie, diminuează vădit gradul de manifestare a complicațiilor precoce a iradierii din partea altor organe și sisteme de organe.

Rezultatul constă în diminuarea complicațiilor postradiante locale și generale la bolnavii oncologici. Metoda propusă esențial diminuează gradul de manifestare a complicațiilor postradiante și permite suportarea curei întregi.

Metoda propusă se efectuează în modul următor: se administrează intravenos o soluție de 5% (5 mL) de acid ascorbic (vitamina C), de asemenea se administrează peroral o capsulă (33000 UA) de retinol (vitamina A), o capsulă (0,2 g) de tocoferol (vitamina E) și un comprimat (0,2 g) de metiluracil. Toate preparatele menționate se administrează o dată în zi îndată după mese timp de 15 zile de la începutul cursului de radioterapie. Concomitent se administrează ulei din semințe de dovleac (*Oleum Semeni Cucurbitae*) pe cale rectală sub formă de microclisme, în volum de 20 mL, cu o oră înainte de cura de radioterapie și peroral, câte o linguriță (5 mL) de 2 ori pe zi, cu 2...3 zile înainte de inițierea cursului de radioterapie și pe tot parcursul lui.

Exemplu de realizare a invenției

Metoda propusă a fost realizată pe pacienți oncologici supuși radioterapiei în secția de radioterapie a Institutului Oncologic, în scopul aprecierii eficacității profilaxiei și tratamentului complicațiilor postradiante.

Studiul a fost efectuat pe 20 pacienți cu cancer la organele bazinului mic (preponderent cu cancer de prostată) supuși radioterapiei. Vârsta pacienților a variat de la 37 până la 68 ani (în medie de 51 ani). În procesul de studiu pacienții au fost repartizați în 2 grupe. Grupa de bază a fost constituită din 10 pacienți, la care radioterapia a fost efectuată pe fundalul utilizării metodei propuse și grupa martor, de asemenea a fost formată din 10 pacienți, care au fost supuși radioterapiei fără aplicarea metodei revendicate.

Radioterapia a fost efectuată cu instalația TERABALT (ca sursă a servit cobaltul-60). Durata ședințelor a fost în medie de 1,5 min (cu o frecvență de 80...90 impulsuri pe ședință).

Pacienții cu cancer de prostată au fost supuși la 30 ședințe de radioterapie la distanță.

Pe parcursul perioadei de radioterapie pacienții au fost supuși supravegherii zilnice cu colectarea analizei generale a sângelui și a urinei (la începutul și sfârșitul radioterapiei).

Aprecierea eficacității utilizării metodei propuse a fost efectuată în dependență de gradul de manifestare a cistitelor postradiante la pacienții supuși radioterapiei regiunii date.

5 Pentru aprecierea rezultatelor au fost selectați următorii indici:

- timpul apariției simptomelor cistitei (în dependență de numărul de ședințe din cura de radioterapie);

- nivelul de exprimare a simptomelor.

10 Gradul de exprimare a cistitei postradiante la pacienții cu cancer de prostată a fost apreciat după schema următoare:

gradul I – dureri periodice neesențiale cu frecvența micțiunilor de până la 5...7 în 24 ore;

gradul II – dureri permanente neesențiale în perioada micțiunilor cu frecvența lor de până la 8...10 în 24 ore;

15 gradul III – dureri permanente puternice, care se intensifică în cazul micțiunilor cu frecvența lor de peste 10 ori în 24 ore.

De asemenea au fost înregistrate:

- nivelul leucocitemiei și VSH din analiza generală a sângelui,

- conținutul de leucocite, eritrocite, proteine și epiteliu în analiza generală a urinei.

20 Rezultatele studiului: utilizarea metodei propuse a demonstrat o eficacitate înaltă în profilaxia cistitei postradiante la pacienții cu cancer de prostată supuși tratamentului radiologic. Eficacitatea utilizării ei este adevărată prin faptul că, complicațiile postradiante la pacienții care au fost supuși tratamentului conform invenției apar cu 6...7 zile mai târziu, comparativ cu cei din grupa martor (tab.1).

25

Tabelul 1

Indici și simptome	Grupa martor (n=10)	Grupa de bază (n=10)
Timpul apariției simptomelor (numărul de ședințe de radioterapie)	8±2,3	15±5,2
Frecvența apariției micțiunilor în 24 ore	10±1	5±1
Gradul de exprimare a durerilor	permanente puternice	periodice neesențiale

30 Conform rezultatelor din tabel se determină o frecvență mărită a micțiunilor (aproximativ de 2 ori mai mare) la pacienții din grupa martor. După caracterul lor ele au fost însoțite de dureri ce prevalau în timpul nopții. Suplimentar la pacienții din această grupă au fost semnalate dureri permanente de o intensitate înaltă. Aceste fapte denotă o iritare mai pronunțată a mucoasei vezicii urinare.

35 De asemenea gradul de manifestare a simptomelor cistitei este mai puternic la acești pacienți, comparativ cu cei din grupa de bază (tab. 2).

Tabelul 2

Gradul de exprimare a cistitei	Grupa martor (n=10)	Grupa de bază (n=10)
Gradul I (ușor)	2	8
Gradul II (mediu)	5	2
Gradul III (moderat)	3	0

40 Din tabel se observă că 8 pacienți din grupa de bază au prezentat un grad ușor (I) de manifestare a cistitelor, caracterizate doar prin dureri periodice neesențiale în timpul micțiunilor cu o frecvență a lor de până la 5...7 în 24 ore. Alții 2 pacienți din această grupă au prezentat un grad mediu (II) caracterizat prin dureri permanente neesențiale în perioada micțiunilor cu frecvența lor de până la 8...10 în 24 ore și nici un pacient nu a fost apreciat

45 cu gradul III de manifestare a cistitei.

Comparativ cu grupa de bază, doar 2 pacienți din grupa martor au prezentat un grad ușor de manifestare a cistitei, 5 pacienți – un grad mediu și 3 pacienți un grad moderat de manifestare a cistitei caracterizat prin dureri permanente puternice, care se intensificau în timpul micțiunilor cu frecvența lor de peste 10 ori în 24 ore, care a impus stoparea curei de radioterapie pe o perioadă anumită de timp.

Conform rezultatelor obținute s-a stabilit că pacienții din grupa de bază mult mai ușor au suportat complicațiile radioterapiei și absolut toți au urmat cursul până la finele lui. Pe când 3 pacienți din lotul martor, din cauza cistitelor exprimate au fost nevoiți să suspende tratamentul pe o durată de două săptămâni.

Rezultatele cu referire la numărul de leucocite, nivelul VSH la pacienții participanți în studiu și timpul în care acestea revin la normă după finalizarea curelor de radioterapie au fost prelucrate statistic și sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Conform rezultatelor din tabel se relevă o diminuare esențială a numărului de leucocite

Indicii hematologici	Grupa martor (n=10)	Grupa de bază (n=10)
Nivelul leucocitelor în sangele periferic	$19 \pm 1,5$	$11 \pm 1,2$
Nivelul VSH	$28 \pm 1,2$	$10 \pm 1,2$
Timpul de normalizare a nivelului leucocitelor după administrarea antibioticoterapiei (zile)	$8 \pm 2,2$	$3 \pm 0,8$

și a nivelului VSH la pacienții din grupa de bază, cărora pe perioada curei de radioterapie li s-a aplicat metoda revendicată cu utilizarea uleiului din semințe de dovleac.

Normalizarea indicilor leucocitelor și VSH după finalizarea curelor de radioterapie cu aplicarea terapiei antibacteriene la pacienții din grupa de bază s-a atins aproximativ la a 3-a zi de tratament, iar pentru cei din grupa martor normalizarea acestor indici s-a obținut cu 5 zile mai târziu. Rezultatele analizei generale de urină sunt prezentate în tab. 4.

Tabelul 4

Indicii analizei generale a urinei	Grupa martor (n=10)	Grupa de bază (n=10)
Numărul de leucocite	$9 \pm 1,5$	$5 \pm 1,2$
Numărul de eritrocite	$4 \pm 1,4$	$2 \pm 1,2$
Cantitatea de proteine și celule epiteliale	Multiple	Unice

Atat nivelul indicilor hematologici, cât și al celor de urină confirmă gradul mai redus de afectare postradiantă a vezicii urinare la pacienții, la care în perioada de radioterapie a fost aplicată metoda propusă.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Ролик И.С. Биологические препараты в реабилитации больных раком: руководство для врачей. Москва, Арнебия, 2000
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России, издание 15-е, 2009
3. Каприн А.Д., Семин А.В., Костин А.А. Эффективность препарата "Канефрон Н" у онкологически больных получающих лучевую терапию на органы малого таза. Человек и лекарство, №5, том 15, 2007

(57) Revendicări:

Metodă de profilaxie a complicațiilor radioterapiei în patologiile oncologice care include administrarea o dată în zi îndată după mese, timp de 15 zile de la începutul cursului de radioterapie, intravenos a 5 mL de soluție de 5% de acid ascorbic, peroral a unei capsule de 33000 UA de retinol, a unei capsule de 0,2 g de tocoferol și a unui comprimat de 0,2 g de metiluracil, totodată concomitent se administrează ulei din semințe de dovleac pe cale rectală sub formă de microclisme, în volum de 20 mL cu o oră înainte de ședința de radioterapie, și peroral, câte o linguriță (5 mL) de 2 ori pe zi, începând cu 2...3 zile înainte de inițierea cursului de radioterapie, precum și pe tot parcursul lui.

Șef Secție:	IUSTIN Viorel
Examinator:	JOVMIR Tudor
Redactor:	LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2011 0120 (32) Data de prioritate recunoscută: N/A (22) Data depozit: 2011.06.29 Raport de documentare internațională: N/A (54) Titlul: Metodă de profilaxie a complicațiilor radioterapiei a organelor bazinului mic (71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (51) (Int.Cl): Int.Cl: A61K 36/42 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01) A61K 31/07 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/375 (2006.01) A61P 39/06 (2006.01) A61K 31/355 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)		
II. Condiții de unitate a invenției: X satisface ☐ nu satisface Note:		
III. Revendicări: claritatea, susținerea de descriere Note: X satisface ☐ nu satisface		
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare)		
MD Documentare Invenții Internă (inclusiv cereri nepublicate) ; Trunchiere automată dreapta-stanga ; cuvinte-cheie in rezumat dacă nu este special indicat. dovleac : radioterap AND profilact ; radioterap AND ulei ; antiradical(descriere) ; radioprotector ; antioxidant(ABS) ; EA, CIS (Eapatis) – (тыкв*\KW) ; ((масло\KW) AND (тыквы\KW)) ; (радиотерап*\KW) ; (антирадикал*\KW) ; (противорадикал*\KW) ; ((радиопротектор*\KW) AND (антиоксидант*\KW)) Alte BD –		
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
VI. Documente considerate a fi relevante		
Categorია*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate

A	EA 201001000 A1 2010-04-19	
A	RU 2197977 C2 2006-02-10	
* 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 2011.10.24		
Examinator JOVMIR Tudor		