



MD 2491 G2 2004.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2491 (13) G2  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 61 K 31/155;  
A 61 P 15/00

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2004 0035 (22) Data depozit: 2004.02.10</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2004.07.31, BOPI nr. 7/2004</p>
<p>(71) Solicitanți: GHICAVÎI Victor, MD; TODIRAȘ Mihail, MD; FRIPTU Valentin, MD; STRATU Ecaterina, MD; CARDANIUC Corina, MD; BADER Michael, DE (72) Inventatori: GHICAVÎI Victor, MD; TODIRAȘ Mihail, MD; FRIPTU Valentin, MD; STRATU Ecaterina, MD; CARDANIUC Corina, MD; BADER Michael, DE (73) Titulari: GHICAVÎI Victor, MD; TODIRAȘ Mihail, MD; FRIPTU Valentin, MD; STRATU Ecaterina, MD; CARDANIUC Corina, MD; BADER Michael, DE</p>	

(54) Utilizarea bromurii de S-etilizotiuroniu (izoturonului) pentru tratamentul algodismenoreii

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, în special la ginecologie, și poate fi utilizată pentru tratamentul algodismenoreii primare și secundare la pacientele cu dereglarea ciclului menstrual.

5  
Esența invenției constă în utilizarea bromurii de S-etilizotiuroniu (izoturonului) pentru tratamentul algodismenoreii.

2  
Rezultatul constă în aceea că la utilizarea locală a acestui preparat medicamentos în 95...100% cazuri se obține dispariția sindromului algic.  
Revendicări: 1

MD 2491 G2 2004.07.31

**Descriere:**

Invenția se referă la medicină și anume la ginecologie, în special la metoda de tratament a algodismenoreii primare și secundare la pacientele cu dereglarea ciclului menstrual.

5 Algodismenoreea este o dereglare a ciclului menstrual, care se manifestă prin dureri în timpul ciclului menstrual cu caracter de colică în regiunile hipogastrică și lombară însoțite de indispoziție generală. Aceste simptome se întâlnesc la 10...12% din femeile în vârstă de 14...44 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 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 10 mărit al receptorilor chimici și algici ale organelor genititale, cât și cea secundară, care 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 15 sinteza prostaglandinelor 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 la hipotalamus și sistemul nervos central.

20 Este cunoscută utilizarea preparatelor antiprostaglandine sau antiinflamatori nesteroidici și anume salicilatele, indometacină, ibuprofen, naproxenul, piroxanul, 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 de Pg. În caz de hiperestrogenie se administrează inhibitori de prostaglandine de tipul II – fenilbutazonul și hormonoterapia cu gestogene cu 15 zile până la menstruație [1].

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

30 Problema pe care o rezolvă invenția constă în lărgirea ariei de aplicare a unor preparate medicamentoase cunoscute cu efecte antialgice mai efective în tratamentul algodismenoreii, fără a provoca apariția complicațiilor după o administrare îndelungată.

Esența invenției constă în utilizarea bromurii de S-etilzotioroniu (izoturonului) pentru tratamentul algodismenoreii.

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

40 S-au demonstrat proprietățile antinociceptive a izoturonului, care a demonstrat acțiune inhibitoare în producerea de NO prin blocarea NOS. Să presupunem că acțiunea remediei 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 reprezentați de unele amine biogene (histamina, serotonina, acetilcolina), peptide (bradikinina, substanța P), prostaglandine, ioni etc. Unii din stimulatorii chemonociceptivi nu doar produc durere, ci și o mediază.

45 Monoxidul de azot (NO) a fost stabilit ca mesager neuronal după ce Garthwaite și colab. (Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. EDRF release on activation of NMDA receptors suggests the role as intercellular messenger in the brain. Nature (Lond.) 1988; 36:385-92) 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, Ca<sup>2+</sup>-calmodulin dependentă, se găsesc 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 rol 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 nervos în ganglionul cervical superior, iar Meller și Gebhart (Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide and nociceptive processing in the spinal cord. Pain 1993, p. 52, 127-132) au arătat că NO este implicat în medierea stimulatorilor nociceptivi mecanici, chimici și termici de la nivelul căilor somato-sensibile cerebro-spinale și ganglionare dorsale.

55 Investigațiile experimentale au demonstrat, că derivații izotioureici reduc nivelul de NO prin prezența proprietăților inhibitorii asupra nitric-oxid-sintetazelor. Investigațiile experimentale efectuate au demonstrat, că derivații izotioureici reduc nivelul de NO prin prezența proprietăților inhibitorii asupra nitric-oxid-sintetazelor.

## MD 2491 G2 2004.07.31

4

- Investigațiile experimentale au fost efectuate pe șobolani linia Wistar, masculi cu greutatea 200 g. Animalele au fost aduse în laborator cu 72 ore înainte de experiment pentru a se acomoda cu mediul. Experimentul au fost efectuat pe 21 șobolani, divizați în 3 grupuri a câte 7 animale. Animalele care au prezentat devieri în comportament sau/și în valoarea termică la care și-au retras coada au fost 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 ( $^{\circ}\text{C}$ ) la care șobolanii au retras coada. Astfel am stabilit nivelul termic, care provoacă durere. Peste 60 min. loturile de animale au fost tratate prin injectarea intraperitoneală a soluției de izoturon, preparată extempore. Primului lot s-a administrat 5 mg/kg de izoturon, iar loturilor II și III respectiv 10 și 20 mg/kg corp. Soluția de izoturon a fost preparată extempore în soluție izotonică de 0,9% NaCl. S-a constatat că temperatura critică la care șobolanii netratați a fost de  $73,15 \pm 1,09$   $^{\circ}\text{C}$ , valoare medie pentru toți șobolanii utilizați în experiment. De menționat, că între animale nu s-au înregistrat devieri considerabile a valorilor termice care au indus retracția cozii.
- Injectarea intraperitoneală a soluției de izoturon 5 mg/kg la I-ul grup de șobolania augmentat nivelul termic de retracție a cozii de la  $73 \pm 1,26$   $^{\circ}\text{C}$  la  $84,83 \pm 5,11$   $^{\circ}\text{C}$ . Astfel s-a constatat, că derivatul izotioureic a majorat pragul receptivității algice cu 16,2%.
- Majorarea concentrației de izoturon la al II-lea lot de șobolani (10 mg/kg corp) nu a modificat gradul de recepție dureroasă. Inițial, la acest lot de animale, nivelul recepției dureroase la acțiunea agentului termic a fost de  $73 \pm 3,63$   $^{\circ}\text{C}$ , iar după injectarea remediului a constituit  $83,33 \pm 3,98$   $^{\circ}\text{C}$ . Prin urmare, dublarea dozei de preparat, la fel ca și la primul lot a supranivelat receptivitatea nociceptivă a agentului termic cu 14,15%, fapt ce demonstrează că ambele concentrații de izoturon produc acțiune analgezică asemănătoare.
- Modificări considerabile al gradului de receptivitate termică s-au determinat la al III-lea lot de șobolani, cărora li s-a administrat i/p 20 mg/kg de izoturon. Gradul durerii a crescut de la  $73,5 \pm 2,07$  la  $108,66 \pm 9,51$   $^{\circ}\text{C}$  și a constituit 147,83%.
- În cadrul experimentelor s-a constatat cu certitudine, că izoturonul prezintă o acțiune antinociceptivă datorită proprietăților sale de inhibitor specific al NOS.
- În clinică s-au aplicat supozitoare cu izoturon la 22 de pacienți atât cu algodismenoree primară, cât și secundară. La 95...100% s-a stabilit după a doua zi dispariția totală a sindromului algic, adică după al doilea supozitor aplicat intravaginal.
- Exemple de realizare a invenției.
- Exemplu 1*
- Pacienta S - 43 ani, a fost internată în secția ginecologie cu diagnosticul de miom uterin 8 s.a. Hiperplazie de endometru. Menometroragii. A fost internată cu acuze de menometroragii abundente din august 2002, dismenoree. Menarha de 13 ani. Ciclu 4 zile/28 zile, ciclu dereglat de 4 luni, sarcini - 4, nașteri - 2, av. Medicale - 2. S-au aplicat supozitorii intravaginal în doză de 50 mg. Durerea s-a diminuat semnificativ după primul supozitoriu de izoturon. După aplicarea supozitorului II, durerea a dispărut totalmente.
- Exemplu 2*
- Pacienta P- 39 ani, a fost internată în secția ginecologie cu diagnosticul de miom uterin, menoragie. A fost internată cu acuze de menoragie moderată, timp de 3 săptămâni. Dureri contractiliforme ( dismenoree) de intensitate medie. Menarha - 16 ani, menstruații 8...9 zile (polimenoree), neregulate, sarcini - 5, nașteri - 2, avorturi medicale - 3. S-au aplicat supozitorii intravaginal în doză de 50 mg. Durerea a diminuat semnificativ după primul supozitoriu de izoturon. După aplicarea supozitorului II, durerea a dispărut totalmente.

# MD 2491 G2 2004.07.31

5

**(57) Revendicare:**

1. Utilizarea bromurii de S-etilizotiuroniu (izoturonului) pentru tratamentul algodismenoreii.

5

**(56) Referințe bibliografice:**

1. Paladi G. Ginecologie. Editura ARC, Chișinău, 1997, p. 133-140

**Șef Secție:**

EGOROVA Tamara

**Examinator:**

GROSU Petru

**Redactor:**

UNGUREANU Mihail