



MD 2850 G2 2005.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2850** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) Int. Cl.: *A61K 31/155* (2006.01)
A61P 15/04 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

<p>(21) Nr. depozit: a 2005 0046 (22) Data depozit: 2005.02.18</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.09.30, BOPI nr. 9/2005</p>
<p>(71) Solicitanți: FRIPTU Valentin, MD; GHICAVÎI Victor, MD; FRIPTU Ludmila, MD; TODIRAȘ Mihail, MD; STRATU Ecaterina, MD; CARDANIUC Corina, MD (72) Inventatori: FRIPTU Valentin, MD; GHICAVÎI Victor, MD; FRIPTU Ludmila, MD; TODIRAȘ Mihail, MD; STRATU Ecaterina, MD; CARDANIUC Corina, MD (73) Titulari: FRIPTU Valentin, MD; GHICAVÎI Victor, MD; FRIPTU Ludmila, MD; TODIRAȘ Mihail, MD; STRATU Ecaterina, MD; CARDANIUC Corina, MD</p>	

(54) Metodă de inducere a avortului medicamentos

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la
obstetrică și ginecologie și poate fi utilizată pentru
întreruperea sarcinii la termene mici și anume
până la 56 zile, asociate cu amenoree.

Esența invenției constă în aceea că se adminis-
trează *per os* 200 mg de mifepriston, apoi, peste
24...48 de ore, se administrează de patru ori intra-

2
vaginal peste fiecare 6 ore câte un supozitor, care
5 conține 50 mg de bromură de S-etilizotiuroniu
(izoturon).

Revendicări: 1

10

MD 2850 G2 2005.09.30

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la obstetrică și ginecologie și poate fi utilizată pentru întreruperea sarcinii la termene mici și anume până la 56 zile, asociate cu amenoree.

5 Avortul medicamentos este o metodă de întrerupere a sarcinii în vederea planificării familiei. O proporție considerabilă a deceselor și morbiditatea maternă înaltă sunt consecința întreruperii sarcinilor nedorite în condiții nesigure. În prezent în Republica Moldova majoritatea avorturilor (70%) sunt efectuate prin dilatare și chiuretaj, 30% din ele prin aspirare vacuum electrică în termene mici de gestație, după care urmează un chiuretaj de control. Metodele respective sunt însoțite de numeroase complicații și efecte adverse.

10 Este cunoscută metoda de inducere a avortului medicamentos, în care se utilizează mifepriston (RU-480) 200 mg *per os*, iar apoi misoprostol, care se administrează intravaginal câte 800 μg o dată în zi, timp de două zile. Peste 7 zile la examenul de control: test de sarcină negativ; USG - date de sarcină uterină nu sunt [1].

15 Dezavantajul metodei constă în aceea că după inducerea pentru întreruperea sarcinii după metoda cunoscută apar dureri și hemoragii în perioada dată, ceea ce necesită administrarea analgezicelor și a preparatelor hemostatice.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode eficiente de întrerupere a sarcinii cu o rată maximă a rezultatului, fără complicații în timpul și după inducerea avortului medicamentos.

20 Esența invenției constă în aceea că se administrează *per os* 200 mg de mifepriston, apoi, peste 24...48 de ore, se administrează de patru ori intravaginal peste fiecare 6 ore câte un supozitor, care conține 50 mg de bromură de S-etilizotiuroniu (izoturon).

25 Rezultatul invenției constă în aceea că utilizarea preparatelor date reduce complicațiile, care pot fi după inducerea întreruperii sarcinii, fără a întrebuița preparate analgetice, uterotonice și hemostatice.

S-au demonstrat proprietățile antinociceptive ale izoturonului, care a demonstrat acțiune inhibitorie în producerea de NO prin blocarea NOS. Să presupunem că acțiunea remedului este promovată prin veriga NO-cGMP. Principalii stimulatori algogeni din a căror acțiune multi-modală 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 (bradikina, substanța P), prostaglandine, ioni etc. Unii din stimulatorii chemonociceptivi nu doar produc durere, ci și o mediază.

30 Monoxidul de azot (NO) a fost stabilit ca mesager neuronal după ce Garthwaite și colaboratorii săi (Garthwaite J., Charles S., 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, Ca²⁺-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 un 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 S.T., Gebhart G.F. 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-sensitive cerebro-spinale și ganglionare dorsale.

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

40 Radicalul liber vasodilatator NO relaxează musculatura netedă miometrială și înlătură cauza pierderii excesive sanguine 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.

45 Compusul izotioareic (izoturon) este un remediu antihipotensiv eficient în tratamentul diverselor patologii însoțite de hipotensiune arterială acută.

MD 2850 G2 2005.09.30

4

5 Derivatul izotioureic (izoturon) potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare ale adrenomimeticului fenilefrina, angiotensinei și serotoninei. În același timp, izoturonul este un inhibitor al sintetazei oxidului nitric, element indispensabil pentru sinteza de NO din L-arginină. Izoturonul stimulează influxul ionilor de Ca^{2+} în interiorul celulei netede vasculare, factor

10 absolut necesar în desfășurarea contracțiilor tonice și potențează efectele depolarizante ale clorurii de potasiu. Izoturonul reduce nivelul de cGMP, factor principal în vasodilatare. Izoturonul stimulează activitatea contractilă a uterului pe fond de blocare a structurilor colinergice, histaminergice, serotoninergice și adrenergice.

Preparatul (izoturon) potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare uterine.

10 Izoturonul este un inhibitor al sintetazei oxidului nitric - un candidat puternic pentru cauza pierderii excesive sanguine la pacientele cu hemoragie uterină.

Izoturonul stimulează activitatea contractilă a uterului.

15 Administrarea intravaginală trebuie să fie cea preferată, datorită absorbției sistematice reduse, ceea ce determină efecte adverse minime posibile.

15 Metoda se efectuează în modul următor.

În prima zi după investigațiile necesare pentru stabilirea termenului de sarcină se administrează mifepriston (RU-480) 200 mg *per os*, apoi, peste 24...48 de ore, se administrează intravaginal câte un supozitor, care conține câte 50 mg de bromură de S-etilizotiouroniu (izoturon) peste fiecare 6 ore, în total 4 supozitoare. Apoi, după 7 zile, se efectuează repetat controlul pentru

20 determinarea eficacității avortului medicamentos.

Metoda dată a fost utilizată la 14 femei. Metoda este utilă pentru întreruperea sarcinii în termen de până la 56 zile amenoree. Rata totală a succesului, adică avort complet a fost obținut la 11 femei, adică la 78,6%. Restul femeilor (3 femei sau 21,4%) au necesitat chiuretaj uterin din cauza evoluției sarcinii în continuare.

25 *Exemplul 1*

Pacienta M., 28 ani, s-a prezentat pe data de 11.11.2004 cu sarcină 39 zile amenoree.

Testul de sarcină a fost pozitiv. Examen USG (11.11.04) – sarcină uterină 4 săptămâni amenoree.

30 S-a administrat pe data de 11.11.04 mifepriston (RU-480) 200 mg *per os*. Peste 24 ore de la administrarea mifepristonului s-a administrat Izoturon în supozitoare vaginale peste fiecare 6 ore, în total 4 supozitoare. Dureri absente. Peste 7 zile examen de control: test de sarcină negativ; USG - date de sarcină uterină nu sunt.

Exemplul 2

35 Pacienta Z., 18 ani, s-a prezentat pe data de 5.01.2005 cu sarcină 41 zile amenoree. Test sarcină pozitiv. USG - sarcină uterină 4...5 săptămâni amenoree. S-a administrat mifepriston 200 mg *per os*, iar după 24 ore – izoturon, în total 4 supozitoare, câte unul la interval de 6 ore. Dureri moderate, care au dispărut după aplicarea celui de-al II-lea supozitor.

40 Pe data de 19.01.2005 - examen de control - test de sarcină negativ; USG - date de sarcină uterină nu sunt.

MD 2850 G2 2005.09.30

5

(57) Revendicare:

5 Metodă de inducere a avortului medicamentos, care include administrarea *per os* a 200 mg de mifepriston, apoi, peste 24...48 de ore, se administrează de patru ori intravaginal peste fiecare 6 ore câte un supozitor, care conține 50 mg de bromură de S-etilizotiuroniu (izoturon).

10

(56) Referințe bibliografice:

1. Schaff E.A., Fielding S.L., Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol 2 days after mifepristone 200 mg for abortion up to 63 days of pregnancy. *Contraception*. 2002 Oct; 66(4), p. 247-250

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

GROȘU Petru

Redactor:

CANȚER Svetlana