

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201900467** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.30

(22) Дата подачи заявки
2019.05.29

(51) Int. Cl. *A61K 6/58* (2020.01)
A61K 6/60 (2020.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61N 2/04 (2006.01)

(54) СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ

(96) 2019/EA/0051 (BY) 2019.05.29

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
**ОСТАПОВИЧ АЛЕКСЕЙ
АНДРЕЕВИЧ; ИВАШЕНКО СЕРГЕЙ
ВЛАДИМИРОВИЧ; ГУЗОВ СЕРГЕЙ
АНДРЕЕВИЧ; ГУНЬКО ТАТЬЯНА
ИВАНОВНА; КУРИЛО ОЛЬГА
ВЛАДИМИРОВНА; ИВАШЕНКО
ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА; АЛЬИССА
ДЖАМАЛЬ (BY)**

(57) Изобретение относится к области медицины, а именно к стоматологии (имплантологии), и может быть использовано для улучшения качества костной ткани, ускорения и оптимизации контактной остеоинтеграции дентальных имплантатов, применяемых при лечении пациентов с частичной адентией. Сущность изобретения: способ улучшения качества остеоинтеграции дентальных имплантатов, включающий в период активизации физиологического остеогенеза после операции имплантации введение путём магнитофореза лекарственных веществ, которые локально стимулируют образование и рост костной ткани челюсти и на поверхности дентального имплантата. В качестве стимулирующих остеогенез веществ применяют 10%-ный раствор глюконата кальция и 5%-ный раствор ретаболила поочередно, каждые сутки или через сутки курсом до 14 процедур, длительностью до 10 мин при частоте переменного магнитного поля 50 Гц и при интенсивности магнитной индукции 30 мТл. Применение данного способа позволяет стимулировать остеогенез костной ткани на поверхности дентальных имплантатов в период физиологического формирования и роста молодой костной ткани, повысить качество костной ткани челюстей, обеспечить плотное соединение кость-имплантат, сократить сроки нагрузки дентального имплантата до 2 месяцев после операции имплантации и снизить вероятность осложнений, связанных с дезинтеграцией имплантатов. Способ прост в применении, не требует сложной аппаратуры и дорогостоящих лекарств.

A1

201900467

201900467

A1

Способ улучшения качества остеоинтеграции дентальных имплантатов

Изобретение относится к области медицины, а именно к стоматологии (имплантологии) и может быть использовано для ускорения и повышения качества контактной остеоинтеграции дентальных имплантатов, применяемых при лечении пациентов с частичной адентией.

Актуальность проблемы состоит в том, что для успешного функционирования дентальных имплантатов необходимо плотное соединение костной ткани с имплантатом. Известно, что такое соединение образуется через 3-4 месяца после операции имплантации. За этот период происходят процессы регенерации костной ткани на поверхности дентального имплантата. Преждевременная передача жевательной нагрузки на неинтегрированные дентальные имплантаты приводит к осложнениям в виде периимплантитов и дезинтеграции имплантатов. Кроме того, в течение длительного периода времени дефект зубных рядов не восстановлен ортопедическими конструкциями.

Известен способ стимуляции остеоиндуктивных свойств деминерализованного костного матрикса путем насыщения в вакууме имплантата ретаболилом. При этом повышается частота достижения остеогенеза после имплантации, стимулируется сам остеогенез, а остеогенные свойства имплантата повышаются на 2,5% по сравнению с имплантацией деминерализованного костного матрикса без применения стимулятора-ретаболила (Fomichev N., Etitein Y. et al. - Demineralized bone graft with High osteogenous qualities. - 3-rd European Conference of Tissue Banking. Vienna, 1994, p. 52).

Недостаток способа в том, что находящийся в имплантате ретаболил вводится в организм однократно при операции имплантации, а к моменту физиологического остеогенеза (10 – 14 суток после операции имплантации) не оказывает действия.

Также известен способ профилактики потери костной ткани вокруг имплантантов при эндопротезировании. Для уменьшения потери костной ткани вокруг имплантантов вводят кальцийсодержащие препараты и миакальцик [Патент РФ №2176519]. Недостаток способа в его длительности (шесть и более месяцев), препараты кальция служат для минерализации костной ткани а не её регенерации.

За прототип принят способ ускорения остеоинтеграции и профилактики осложнений в раннем послеоперационном периоде при внутрикостной стоматологической имплантации [Патент РФ №2620152]. Изобретение относится к области медицины, а именно к стоматологии, физиотерапии, и может быть использовано для профилактики осложнений дентальной имплантации и ускорения остеоинтеграции. В качестве физиотерапии используют мезодиэнцефальную модуляцию (МДМ-терапия), для чего накладывают два электрода: анод - на середину лба, катод - на середину затылка, осуществляют стимуляцию в импульсном режиме с несущей частотой тока 10000 Гц и низкочастотным диапазоном с модуляцией от 20 до 100 Гц, изменяющейся в течение сеанса, и силой тока от 0.5 до 4 мА, выбранной в зависимости от переносимости воздействия пациентом, курс составляет 13 ежедневных сеансов длительностью 30 минут, проводимых в течение 10 дней, причем первые 3 дня проводят по два сеанса с интервалом по меньшей мере в 6 часов, далее по одному сеансу в день.

Однако данный способ длителен по времени, требует наличия специальной аппаратуры и обучения в проведении.

Предлагаемое изобретение направлено на решение следующих задач: локально повысить качество костной ткани в области имплантации, стимулировать остеогенез костной ткани челюстей и на поверхности дентального имплантата, ускорить и повысить качество образования соединения имплантата с костной тканью, что позволит в более короткие сроки после операции имплантации нагружать дентальные имплантаты и изготавливать на них постоянные ортопедические конструкции.

Способ осуществляют следующим образом.

Операцию установки дентальных имплантатов проводят по общепринятым методикам. Через 14 суток после операции дентальной имплантации проводят до 7 процедур магнитофореза 10%-го раствора глюконата кальция и до 7 процедур магнитофореза 5%-го раствора ретаболила поочередно. Процедуры проводят каждые сутки или через сутки в течение 10 минут при частоте переменного магнитного поля 50 Гц и при интенсивности магнитной индукции 30 мТл. Может быть использован любой аппарат для проведения магнитотерапии, работающий при соответствующих параметрах. Подготавливают аппарат для магнитофореза к работе. На слизистую оболочку альвеолярного отростка в области проекции установленных дентальных имплантатов накладывают смоченную 10%-ым раствором глюконата кальция марлевую прокладку, к которой подводят магнитоиндуктор рабочей поверхностью с воздушным зазором не более 0,5–1 мм. После этого проводят процедуру магнитофореза.

На следующий день или через день также подготавливают аппарат для магнитофореза к работе. На слизистую оболочку альвеолярного отростка в области проекции установленных дентальных имплантатов накладывают смоченную 5%-ым раствором ретаболила марлевую прокладку, к которой подводят магнитоиндуктор и также в течение 10 минут проводят процедуру магнитофореза.

Применение данного способа позволяет ускорить остеоинтеграцию дентальных имплантатов, улучшить её качество, повысить стабильность дентальных имплантатов в костной ткани.

Сущность заявленного способа подтверждена результатом конкретного выполнения его в эксперименте на 24 кроликах породы шиншилла, самцах одинакового веса и возраста, 12 опытных и 12 контрольных. В контрольной и опытной группах животным под наркозом тиопентала натрия устанавливали винтовые титановые дентальные имплантаты с пассивной резьбой и гладкой поверхностью.

Через 14 суток после операции дентальной имплантации животным опытной группы провели по 7 процедур магнитофореза 10%-го раствора глюконата кальция и 5%-го раствора ретаболила поочередно. Для магнитотерапии использовали аппарат «Градиент-1». Процедуры проводились каждые сутки или через сутки в течение 10 минут при частоте переменного магнитного поля 50 Гц и при интенсивности магнитной индукции 30 мТл.

После окончания эксперимента животных выводили из опыта под наркозом на 30, 45, 60 и 90 суток. Для исследований брали фрагмент нижней челюсти опытных и контрольных животных с дентальным имплантатом, наружной и внутренней компактной пластинкой и губчатым веществом.

Проведенное морфологическое исследование показало, что после магнитофореза растворов 10%-го кальция глюконата и 5%-го ретаболила, вокруг установленного дентального имплантата воспалительная инфильтрация не возникает, либо протекает в форме слабо выраженного реактивного воспаления, активно происходит соединительно-тканная и остеодно-клеточная пролиферация с формированием костных балок и выраженным костеобразованием. Восстановление костной ткани после операции дентальной имплантации в опытной группе происходит к 60-м суткам, в контрольной – к 90-м суткам.

Исследования структуры образцов костной ткани на поверхности имплантатов, проведенные с помощью сканирующей электронной микроскопии, свидетельствуют об эффективности проведения магнитофореза растворов 10%-го глюконата кальция и 5%-го ретаболила уже на 30-ые сутки эксперимента.

На основании анализа данных элементного состава костной ткани, прилегающей к поверхности титанового имплантата отмечалось, что проведение 14-ти процедур магнитофореза растворов 10%-го глюконата кальция и 5%-го ретаболила вызывало увеличение содержания кальция и фосфора в опытной группы и способствовало восстановлению основных элементов костной ткани к 45-ым суткам.

На плотность костной ткани возле поверхности имплантата, которую определяли с помощью функции компьютерного томографа – денситометрии, влияли срок интеграции и проводимые процедуры. Так, на 30-е и 45-е сутки плотность костной ткани в опытной группе выше, чем в контрольной на 6%, а к 60-м суткам на 7 %. К 90-м суткам плотность костной ткани в опытной группе превысила результат контрольной группы на 31 % (Таблица).

Таблица. Плотность костной ткани на поверхности титанового дентального имплантата после магнитофореза растворов 10%-го глюконата кальция и 5%-го ретаболила (НУ).

Группа	Статистические показатели	Опыт, НУ	Контроль, НУ
30 сутки	Медиана Квартили	1855 (1677 ; 2184)	1743 (1531 ; 2053)
45 сутки	Медиана Квартили	1871 (1788 ; 2280)	1767 (1508 ; 1943)
60 сутки	Медиана Квартили	1926 (1719 ; 2291)	1799 (1653 ; 1825)
90 сутки	Медиана Квартили	2352 (2219 ; 2457)	1899 (1653 ; 1925)

Целесообразность применения магнитофореза растворов 10%-го глюконата кальция и 5%-го ретаболила подтверждается следующим клиническим примером.

Пациент Б, возраст 45 лет, диагноз – частичная адентия нижней челюсти, 2-ой кл. Кеннеди. Из анамнеза зубы 36, 37 удалены вследствие осложнённого кариеса 2 месяца назад.

План лечения: 1. Установить дентальные имплантаты в области отсутствующих зубов 36, 37.

2. Через 14 суток провести 14 процедур магнитофореза растворов 10%-го глюконата кальция и 5%-го ретаболила поочередно в области проекции установленных дентальных имплантатов.

3. Установить металлокерамические коронки с опорой на дентальные имплантаты 36, 37 после их остеоинтеграции.

До начала лечения с помощью компьютерной томографии определили размеры, качество и плотности костной ткани в области предполагаемой установки дентальных имплантатов. Костная ткань соответствовала типу D3. Определили размер имплантатов (36 – 3,75×12, 37 – 3,75×10).

Винтовые дентальные имплантаты установлены по традиционной методике в соответствии с алгоритмами проведения имплантации. На 14-е сутки проведена контрольная компьютерная томография области имплантации. Определена плотность костной ткани на поверхности имплантата. После этого провели 7 процедур магнитофореза 5%-го ретаболила и 7 процедур магнитофореза 10%-го глюконата кальция поочередно. Процедуры проводили каждые сутки в течение 10 минут при частоте переменного магнитного поля 50 Гц и при интенсивности магнитной индукции 30 мТл. Для проведения процедур использовали аппарат «Градиент-1».

Через 57 суток после операции имплантации повторно провели контрольную компьютерную томографию. Плотность костной ткани на поверхности имплантата увеличилась по сравнению с предыдущим показателем в 1,6 раза и не отличалась от контрольных значений. Костная ткань соответствовала типу D2. Полученные данные позволили изготовить коронки с опорой на дентальных имплантатах 36, 37 уже через 2 месяца после их установки. Контрольные осмотры через 3, 6 и 12 месяцев не выявили осложнений.

Результаты клинического применения показывают, что предлагаемый способ позволяет получить качественное соединение имплантата с костной тканью, сократить сроки его остеоинтеграции, что позволяет нагружать дентальные имплантаты постоянными ортопедическими конструкциями через 1,5 – 2 месяца после операции имплантации.

Литература:

1. Мальгинов, Николай Николаевич Повышение эффективности остеоинтеграции титановых денгальных имплантатов путем оптимизации их формы, структуры поверхности и применения клеточных технологий в эксперименте Диссертация . – Москва. – 125с.
2. Патент РБ 3338 «Способ стимуляции остеогенеза в ретенционном периоде ортодонтического лечения», Опубликовано: 30.06.2000
3. Патент РФ № 2157220, «Способ стимуляции остеоиндукции», Опубликовано: 10.10.2000.
4. Патент РФ №2303436, «Вещество для возмещения дефектов кости и способ его получения», Опубликовано: 27.07.2007.
5. Патент РФ №2620152, «Способ ускорения остеоинтеграции и профилактики осложнений в раннем послеоперационном периоде при внутрикостной стоматологической имплантации», Опубликовано: 23.05.2017
6. Патент РФ №2176519 - «Способ профилактики потери костной ткани вокруг имплантантов при эндопротезировании» Опубликовано: 10.12.2001

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ улучшения качества остеоинтеграции дентальных имплантатов, отличающийся проведением через 14 суток после операции имплантации (в период активизации физиологического остеогенеза) по 7 процедур магнитофореза 10%-го раствора глюконата кальция и 5%-го раствора ретаболила поочередно, каждые сутки или через сутки длительностью до 10 минут при частоте переменного магнитного поля 50 Гц и при интенсивности магнитной индукции 30 мТл.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:
201900467

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: *A61K 6/58 (2020.01)*
A61K 6/60 (2020.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61N 2/04 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K 6/00, 6/58, 6/60, A61P 19/00, 19/10, A61N 2/00, 2/04

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, USPTO, Esp@senet, RUPTO, Google Scholar, PubMed

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	ИВАШЕНКО С.В., Ускорение восстановительных процессов костной ткани в ретиниционном периоде ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий. Обзоры и лекции. УО «Белорусский государственный медицинский университет», 21.02.2014, с.11-14, с.12, левый столбец, [4]	1
A	ИВАШЕНКО С.В., и др., Способы улучшения остеоинтеграции дентальных имплантантов. Обзоры и лекций. УО «Белорусский государственный медицинский университет», Военная медицина, 2018, №1, с. 89-94, [3]	1
A	RU 2620152 C1 (ЮМАШЕВ АЛЕКСЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ) 23.05.2017, формула	1
A	US7576053 B2 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC), 18.08.2009, [0208], [0202]	1

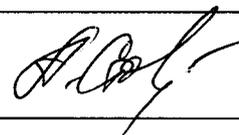
последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:
«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **26/02/2020**

Уполномоченное лицо:
Заместитель начальник Управления экспертизы
Начальник отдела химии и медицины



А.В.Чебан