

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040644**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.07.11

(21) Номер заявки
201900478

(22) Дата подачи заявки
2019.10.16

(51) Int. Cl. **A61K 38/38** (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61M 5/44 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

(31) 2018142642

(32) 2018.12.04

(33) RU

(43) 2020.06.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ
ОБЩЕСТВО "СКАЙ ЛТД" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Ильичёв Александр Владимирович,
Мальдов Дмитрий Григорьевич (RU),
Прокопович Сергей Иванович (BY)**

(74) Представитель:
Ратова Е.Н. (RU)

(56) RU-C1-2104000
RU-C9-2582965

ДЕЙКАЛО В.П. и др. Обогащенная тромбоцитами плазма в лечении заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата. Вестник Витебского государственного медицинского университета, т. 10, № 4, 2011, сс. 6-12

GOULET S. et al.: Opposite effect of corticosteroids and long-acting beta(2)-agonists on serum-and TGF-beta(1)-induced extracellular matrix deposition by primary human lung fibroblasts. J Cell Physiol, 2007, 210(1): pp. 167-176 (реферат) [онлайн] [найдено 17.02.2020], Найдено из PubMed, PMID:17013807

(57) Изобретение относится к области медицины, в частности для консервативного лечения различных воспалительных процессов, таких как радикулит, артрит, артроз, подагра, остеохондроз и др. Способ лечения воспалительных процессов осуществляют путём внутримышечной инъекции препаратом на основе биологически активного компонента. Согласно изобретению инъекцию осуществляют комплексом сывороточного альбумина, выделенного из фолликулярной жидкости крупного рогатого скота и белка семейства TGF, дозой на одну инъекцию от 150 до 400 мг общего белка. Курс лечения включает от 5 до 10 инъекций по 1 инъекции ежедневно. Лечение в зависимости от тяжести заболевания осуществляют курсами от 1 до 5 с перерывами между курсами один месяц. Техническим результатом изобретения является повышение терапевтического эффекта в практике лечения ряда заболеваний, обусловленных воспалительными процессами, без побочных проявлений, а также расширение арсенала медикаментозных средств для консервативного лечения.

B1

040644

**040644
B1**

Изобретение относится к области медицины, в частности для консервативного лечения различных воспалительных процессов, таких как радикулит, артрит, артроз, подагра, остеохондроз и др.

Воспалительные процессы в организме человека это самые распространенные заболевания, которые имеют тенденцию к прогрессированию с возрастом и в зависимости от влияния патологических факторов (хронических травм, нарушения обмена веществ, интоксикаций и т.д.). Этиология вышеперечисленных заболеваний обусловлена нарушением клеточного и тканевого обмена, возникновением застойных явлений в органах и тканях, вызывающих развитие воспалительных процессов отека, приводящих к биохимическим изменениям в тканях. В процесс вовлекаются окружающие ткани, нервные волокна и нервно-сосудистые образования. Развиваются болезненность, ограничение подвижности сустава, рефлекторно-тоническое напряжение мышц, двигательные расстройства. Развитие заболеваний может привести к дегенеративному изменению структуры тканей, потере ими эластичности, фиброзу и, как следствие, к образованию контрактур в мышцах и в связках, окостенению хрящевой, разрушению костной и атрофии нервной тканей, то есть к нарушению функций нервно-мышечного и костно-связочного аппарата.

Лечение воспалительных процессов направлено, прежде всего, на купирование болевого синдрома и уменьшение воспаления, отечности, снижение рефлекторного напряжения мышц с последующим воздействием на болезненный орган различными лекарственными препаратами для восстановления его функции.

При воспалительных процессах мышц, суставов, костной ткани (ревматоидных заболеваниях) чаще используют нестероидные противовоспалительные средства, которые обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием: Кетопрофен; Нимесулид; Ибупрофен; Флурбипрофен; Напроксен; Тиопрофеновая кислота; Фенопрофен; Синпрофен. Обезболивающий эффект, как правило, наступает на 3-4 сутки, а максимум его развивается только к 7-10 дню. Курс лечения нестероидными препаратами должен быть ограничен 10-14 днями. Это объясняется тем, что при более длительном их приеме резко увеличивается опасность побочных реакций и осложнений. Частыми осложнениями являются язвы желудка или 12-перстной кишки, поражение печени, почек, артериальная гипертензия и аллергические проявления. В связи с этим они имеют ограниченный спектр использования и с большой осторожностью применяются в лечении пожилых пациентов.

В том случае, когда лечения негормональными средствами недостаточно и заболевание продолжает прогрессировать, врач может назначить инъекции гормональных препаратов. Они помогают быстрее устранить боль, снять воспаление и отек окружающих тканей. Однако также вызывают массу побочных эффектов, даже более серьезных, чем негормональные. Наружное применение гормонов должно быть строго рассчитано, так как действующее вещество все равно попадает в организм.

Кроме того, разработана масса противовоспалительных процедур, такие как физиотерапия, массаж, лечебная физкультура, которые также оказывают стимулирующее влияние на крово- и лимфообращение, что способствует улучшению тканевого обмена, уменьшает застойные явления в клетках и тканях.

Воспалительные процессы могут иметь хроническое рецидивирующее течение с регулярно повторяющимися периодами обострений. Лечение таких болезней длится годами. Своевременное проведение курсов лечения приводит к улучшению общего состояния организма больного и увеличению периода ремиссии.

Известен способ лечения воспалительных процессов (RU 2104000, кл. А61К 31/155, 1998 г.) включающий прием нестероидных средств или глюкокортикоидов с дополнительным назначением лекарственной группы препаратов бигуанидов.

Однако такое лечение чревато массой побочных последствий и вызывает лишь временное облегчение.

Известно применение в качестве болеутоляющих и рассасывающих препаратов при обострениях пояснично-крестцовых радикулитов, ишиалгии, плекситов, миалгий, невралгий, артритов "Наяксина" и "Випералгина" препаратов, содержащих некоторые фракции змеиного яда, в частности нейротоксины.

Известен способ лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы инъекциями випраксина. (Машковский М.Д. Лекарственные препараты. - М.: Медицина, 1988, т.2, с. 165-166). Випраксин (*Viproxinum pro injectionibus*, ВФС 42-1481-84, "Випраксин для инъекций") - водный раствор сухого нативного нефракционированного яда гадюки обыкновенной (*Vipera berus berus*). Випраксин используют как болеутоляющее и противовоспалительное средство при невралгиях, артралгиях, миалгиях, полиартритах, миозитах.

Лечение носит симптоматический характер, его проводят в период обострения болезни при возникновении боли и/или воспаления, то есть когда наблюдается отечность, болезненность, покраснение больного места.

Випраксин вводят внутримышечно, подкожно или внутривенно непосредственно в место наибольшей болезненности. Начальная доза составляет 0,2 мл. После исчезновения местной и общей реакции, но не ранее, чем через 3 суток инъекцию повторяют. Дальнейшее лечение зависит от индивидуальных особенностей организма. Обычно количество вводимого випраксина повышают на 0,1 мл. Максимальная разовая доза 1 мл, курс лечения 10 инъекций, после чего его прекращают независимо от достигнутого эффекта из-за опасности передозировки яда и интоксикации организма.

Однако при введении в организм випраксин может вызвать спазмы сосудов, нарушение ритма сердечных сокращений, снижает артериальное давление, поэтому его применение противопоказано при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, недостаточности мозгового и венозного кровообращения, заболеваний печени и почек, ангиоспазмах, а также при активной форме туберкулеза и новообразованиях. Кроме того, применение указанного препарата не обеспечивает длительного и глубокого терапевтического эффекта. Наличие большого количества противопоказаний препятствует его широкому применению в медицинской практике.

Известен способ лечебного использования репаративно-регенеративного препарата, содержащего биологически активный компонент на основе яда животного происхождения (RU 2146146, Кл. А61К 35/58, А61К 31/13, А61К 9/08, 2000г.), включающий введение препарата в область больного органа либо в проекции его на тело пациента совместно с сопутствующими препаратами с дозированием его введения в количественном и временном отношении до достижения стойкого терапевтического эффекта с учетом переносимости и реакции больного на введение данного препарата. В качестве сопутствующего препарата выбирают проводниковый анестетик, препятствующий возникновению побочных отрицательных эффектов на введение репаративно-регенеративного препарата с учетом того, что данные препараты вводят циклически в n_2 этапов в пределах $1 \leq n_2 \leq 25$ с общим количеством n_3 инъекций, которое выбирают в пределах $1 \leq n_3 \leq 154$ таким образом, что на каждом из этапов производят n_4 инъекций, которое выбирают в пределах $1 \leq (n_3 + n_4) / n_4$. Инъекции производят на глубину L_1 , которую выбирают по отношению к максимально допустимой глубине L_2 в пределах $1 \leq (yL_1 + L_2) / L_2 \leq 2$, где y - экспериментальный коэффициент, который выбирают в зависимости от необходимого восстановительно-регуляторного и/или органного воздействия препарата в пределах $0,65 \leq y \leq 1,4$. Площадь S_2 введения инъекций выбирают по отношению к площади S_3 проекции больного органа на поверхность тела пациента в пределах $1 \leq (\delta S_1 + S_3) / S_3 \leq 7$, где δ - экспериментальный коэффициент, выбираемый в зависимости от местной реакции больного на препарат и/или степени локализации болезненного процесса в пределах $0,56 \leq \delta \leq 1,8$, используя в целом итоговую дозу m_1 препарата, которую выбирают по отношению к массе m_2 больного пациента в пределах $3,3 \cdot 10^{-6} \leq m_1 / m_2 \leq 1,5 \cdot 10^{-4}$, при этом дозу m_3 проводникового анестетика выбирают по отношению к m_1 в пределах $0,28 \leq m_3 / m_1 \leq 3,4$, где ε - экспериментальный коэффициент, выбираемый в зависимости от фармакологической и/или фармакинетической эффективности анестетика в пределах $0,35 \leq \varepsilon \leq 1,4$.

Указанный способ лечения достаточно сложный при его использовании, т.к. требует точной дозировки и точного места введения инъекции, для чего требуется высококвалифицированный медицинский персонал. Кроме того, при использовании данного способа лечения необходимо использование сопутствующих препаратов - проводниковых анестетиков для предотвращения побочных отрицательных эффектов на введение препарата. Лечение препаратом на основе яда животного происхождения имеет противопоказания в виде непереносимости некоторыми пациентами ядов. При этом лечение не имеет длительного эффекта.

Проблемой изобретения является разработка простого, безопасного и эффективного способа лечения воспалительных процессов в котором отсутствуют недостатки известных способов.

Техническим результатом изобретения является повышение терапевтического эффекта в практике лечения ряда заболеваний, обусловленных воспалительными процессами, без побочных проявлений, а также расширение арсенала медикаментозных средств для консервативного лечения.

Поставленная проблема и указанный технический результат достигается тем, что способ лечения воспалительных процессов осуществляют путем внутримышечной инъекции препаратом на основе биологически активного компонента. Согласно изобретению инъекцию осуществляют препаратом на основе комплекса сывороточного альбумина, выделенного из фолликулярной жидкости крупного рогатого скота и белка семейства TGF по одной инъекции ежедневно, дозой на одну инъекцию от 150 до 400 мг общего белка, курсами, включающими от 5 до 10 инъекций, количество курсов от 1 до 5 с промежутками между курсами один месяц.

Перед инъекцией препарат предварительно прогревают в воде от 90 до 100°C,

Препарата на основе биологически активного компонента, включающего комплекс сывороточного альбумина, выделенного из фолликулярной жидкости крупного рогатого скота и белка семейства TGF, ранее известный для лечения эндометриоза под названием "Эндоферин". В результате исследования было выявлено, что данный препарат оказывает стойкий терапевтический эффект при лечении воспалительных процессов в суставах (артрит, артроз, подагра, остеохондроз), а также неинфекционных форм простатита).

Комплекс биологически активных компонентов сывороточного альбумина, выделенного из фолликулярной жидкости крупного рогатого скота и белка семейства TGF - это белки из суперсемейства TGF- β , что подтверждено как в опытах *in vitro* с использованием специфических антител, так и *in vivo* по биологической активности. В результате проведения экспериментов выявлено, что препарат "Эндоферин" обладает сильным противовоспалительным действием, подавляет синтез провоспалительных цитокинов (ИФН α и β , ИФН γ , ИЛ1 β , ИЛ6) на 50-100%, снижает активность макрофагов. Данные белки обладают способностью не только подавлять воспаление, но и способствуют росту (восстановлению) и дифферен-

цировке костей.

Выбранная доза на одну инъекцию от 150 до 400 мг общего белка рассчитана по существующим методикам и зависит от заболевания и его тяжести, от массы тела человека. При этом при введении больному разовой дозы менее 150 мг не возникнет стойкого противовоспалительного эффекта, а превышении разовой дозы свыше 400 мг не приводит к усилению действия по сравнению с более низкими дозами.

Проведение лечения курсом от 5 до 10 инъекций также зависит от заболевания и его тяжести, а также от пола и возраста больного. Количество инъекций меньше 5 является не эффективным, только происходит временное снятие симптомов при легких формах заболеваний, а превышение доз лекарственного препарата больше 10 раз - нецелесообразно. При этом для более стойкого эффекта в особо тяжелых случаях заболеваний, возможно повторение курсов лечения до 5 раз с перерывами в 1 месяц. Превышение пятикратного курса - нецелесообразно.

Предварительную подготовку препарата путем нагревания, а потом остывания необходимо для исключения анафилактических реакций.

Способ лечения воспалительных процессов иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

Мужчина 63 лет. Диагноз после госпитализации (05.10.2017-02.11.2017 гг.): гнойный артрит левого коленного сустава, состояние после оперативного лечения (05.05.2017 г.), обострение, контрактура коленного сустава ФНС 2. Лечение: антибиотики (тейкоплагин, имицинем, ванкомицин), флуконазол, л/лизина эсцинат, витамины группы В, антиагреганты.

Радиоизотопное исследование зоны коленных суставов от 09.11.2017 г. Сцинтиграфически выраженная гиперфиксация остеотропного радиофармпрепарата в области левого коленного сустава преимущественно в субхондральной области мыщелков бедренной и большой берцовой кости. Интенсивность накопления составляет порядка 250-450% по отношению к правому коленному суставу.

Был проведен курс лечения Эндоферином в количестве 10 инъекций внутримышечно ежедневно. Перед инъекцией Эндоферин растворяли водой, а затем нагревали в кипящей воде 3 мин, а затем в течение 30-40 мин остужали до комнатной температуры. Курс лечения включал 10 инъекций в месяц с повторением в течение трех месяцев подряд с февраля 2018 по апрель 2018 г. Доза Эндоферина составляла 300 мкг на 1 инъекцию.

МРТ-исследование зоны коленных суставов после лечения от 21.05.2018 г. - органические изменения структур левого коленного сустава. Умеренный синовит левого коленного сустава. Левосторонний гонартроз.

Радиоизотопное исследование зоны коленных суставов от 21.05.2018 г. Визуализируется диффузно очаговая гиперфиксация остеотропного радиофармпрепарата в области левого коленного сустава с интенсивностью до 210%. При спектральной томографии коленных суставов усиление накопления препарата отмечается в проекции мыщелков левой большой берцовой кости.

Отмечаются сцинтиграфические признаки остеохондроза, артрозо-артрита левого коленного сустава.

Таким образом, на лицо редукция симптомов заболевания, а не просто временное снижение их проявления, как при применении других препаратов.

Побочных эффектов лечение Эндоферином не выявило.

Пример 2.

Больной 65 лет. Острый приступ радикулита. Провели 1 курс лечения Эндоферином (10 инъекций каждый день внутримышечно) аналогично примеру 1. После четвертой инъекции болевой синдром был снят. Больной вернулся к нормальному образу жизни.

Побочных эффектов при лечении Эндоферином не выявлено.

Пример 3.

Больной 62 лет. Обострение воспалительного процесса в коленном суставе (лежачий больной, сильные боли). Провели 1 курс лечения Эндоферином (10 инъекций каждый день внутримышечно) аналогично примеру 1. На пятом уколе болевой синдром был снят. Ходит с тросточкой после двух курсов лечения.

Побочных эффектов лечение эндоферином не выявило.

Пример 4.

Больной 70 лет. Радикулит. Сильные боли (не мог пройти и ста метров). Провели 1 курс лечения Эндоферином аналогично примеру 1. На пятой инъекции Эндоферина болевой синдром был снят полностью. После второго курса лечения передвигается свободно.

Побочных эффектов лечение Эндоферином не выявило.

Пример 5.

Больной 75 лет. Остеохондроз. Лежал, был не в состоянии повернуться даже набок. Провели 1 курс лечения Эндоферином (курс 10 инъекций по 300 мкг) аналогично примеру 1. На пятой инъекции болевой синдром был снят. Ходит. Выписался. В течение 9 месяцев боли не повторялись.

Побочных эффектов лечение Эндоферином не выявило

Пример 6.

Больной 55 лет. Приступ подагры, провели пять инъекций Эндоферина, дозой 400 мг общего белка, после чего в течение года приступы подагры не возобновляются.

Пример 7.

Больной 59 лет. Простатит, был проведен один курс, десять инъекций Эндоферина, дозой 150 мг общего белка. Восстановилось нормальное мочеиспускание, прошли боли. В течение года симптомы простатита не были отмечены.

Пример 8.

Больная 45 лет. Приступ радикулита. Провели 2 курса лечения Эндоферином (20 инъекций) по 300 мг общего белка. После четвертой инъекции Эндоферина болевой синдром был снят. Пациент вернулся к нормальному образу жизни.

Пример 9.

Больная 47 лет. Остеохондроз. Передвигалась с большим трудом. После 10 инъекций Эндоферином дозой 150 мг общего белка болевой синдром был снят. Ходит. Выписалась. В последующие месяцы были проведены еще два курса лечения. В течение 8 месяцев боли не повторялись.

Пример 10.

Больная 50 лет. Обострение воспалительного процесса в бедренном суставе, передвигалась на костылях. После 4 курсов дозой 400 мг больная передвигается свободно без костылей и палки. В течение года боли не повторялись.

Пример 11.

Больная 47 лет. Обострение воспалительного процесса в коленном суставе, передвигалась с трудом. После одного курса дозой 300 мг Эндоферином боли прошли. В течение года передвигается свободно, приступы боли не повторялись, аллергических явлений не наблюдалось.

Пример 12.

Больной 52 года. Запущенный простатит, после пяти курсов дозой Эндоферина 150 мг симптомы заболевания сняты. В течение года больной чувствует себя удовлетворительно, приступы заболевания не повторялись, аллергических явлений не наблюдалось.

Таким образом, преимущества лечения воспалительных процессов суставов, а также простатита Эндоферином очевидны. Кроме того, в ходе клинических испытаний не выявлено случаев с побочным действием. Лечение эффективно и многофункционально.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения воспалительных процессов путем внутримышечной инъекции препаратом на основе биологически активного компонента, отличающийся тем, что инъекцию осуществляют препаратом на основе комплекса сывороточного альбумина, выделенного из фолликулярной жидкости крупного рогатого скота и белка семейства TGF по 1 инъекции ежедневно, дозой на одну инъекцию от 150 до 400 мг общего белка, курсами, включающими от 5 до 10 инъекций, количество курсов от 1 до 5 с перерывами между курсами один месяц.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что перед инъекцией препарат предварительно прогревают в воде от 90 до 100°C.

