

R U 2 0 1 0 1 3 7 3 4 3 A

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11) 2010 137 343 (13) A

(51) МПК
C12M 3/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2010137343/10, 03.02.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

08.02.2008 US 12/028,530

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2012 Бюл. № 8

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 08.09.2010

(86) Заявка РСТ:
US 2009/032925 (03.02.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/100048 (13.08.2009)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", А.В.Миць

(71) Заявитель(и):

ДЗЕ ТРАСТИЗ ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ
ОФ ПЕНСИЛЬВАНИЯ (US)

(72) Автор(ы):

БРАЙТОН Карл Т. (US)

**(54) РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ-2 (FGF-2) В ЖИВЫХ
КЛЕТКАХ С ПОМОЩЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ И ИЗБИРАТЕЛЬНЫХ
ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ**

(57) Формула изобретения

1. Способ повышающей регуляции экспрессии гена фактора роста фибробластов-2 (мРНК FGF-2) или продукции белка FGF-2 в ткани-мишени, включающий в себя:
генерирование по меньшей мере одного специфического и избирательного сигнала, обладающего частотой приблизительно 60 кГц, который при приложении к электродам, одной или нескольким катушкам, или другим генерирующими полем устройствам, расположенным функционально по отношению к указанной ткани-мишени, вызывает в ткани-мишени генерирование электрического и/или электромагнитного поля, обладающего амплитудой приблизительно 20-40 мВ/см, которое является специфическим и избирательным для повышающей регуляции экспрессии гена FGF-2 и/или повышающей регуляции белка FGF-2 в ткани-мишени, как измеряют по мРНК, когда указанное поле прилагают к ткани-мишени, содержащей указанный FGF-2; и

подвергание указанной ткани-мишени воздействию специфического и избирательного поля, генерированного посредством указанных электродов, одной или нескольких катушек, или других генерирующих поле устройств приложении к ним указанного по меньшей мере одного специфического и избирательного сигнала в

R U 2 0 1 0 1 3 7 3 4 3 A

течение продолжительности приблизительно 24 ч за 24-часовой период при предопределенной продолжительности включения 50-100%, так чтобы осуществлять избирательную повышающую регуляцию экспрессии гена FGF-2, как измеряют по мРНК, и/или повышающую регуляцию белка FGF-2 в указанной ткани-мишени.

2. Способ по п.1, где стадия генерирования включает в себя стадию избирательного изменения амплитуды, продолжительности, продолжительности включения, частоты и формы волны прилагаемого специфического и избирательного сигнала, пока экспрессия гена FGF-2, как измеряют по мРНК и/или белку FGF-2, в указанной ткани-мишени в результате воздействия результирующего специфического и избирательного поля не станет по существу увеличенной.

3. Способ по п.1, где стадия генерирования включает в себя стадию генерирования электрического сигнала, обладающего синусоидальной конфигурацией волны, где результирующее специфическое и избирательное поле в ткани-мишени обладает амплитудой приблизительно 20-40 мВ/см.

4. Способ по п.1, где указанная стадия генерирования включает в себя стадию генерирования специфического и избирательного сигнала от дистанционного источника, и указанная стадия воздействия включает в себя стадию приложения специфического и избирательного поля к ткани-мишени кости.

5. Способ по п.4, где стадия воздействия включает в себя стадию приложения специфического и избирательного поля в ткани-мишени, генерированного посредством электродов, одной или нескольких катушек, или других генерирующих поле устройств при приложении к ним указанного по меньшей мере одного специфического и избирательного сигнала, к ткани-мишени кости посредством емкостной связи или индуктивной связи.

6. Способ по п.5, где специфический и избирательный сигнал, приложенный к указанным электродам, заставляет электроды генерировать электрическое поле с емкостной связью, и специфический и избирательный сигнал, приложенный к указанной одной или нескольким катушкам, заставляет указанные одну или несколько катушек генерировать электромагнитное поле или комбинированное поле.

7. Способ лечения состояний, включающих в себя остеопороз, остеопению, остеонекроз, свежие переломы кости, риск переломов, несрастание, дефекты кости, спондилодез, и в качестве вспомогательной терапии при лечении одного или любого из указанных состояний для увеличения образования кости для состояний, в которые вовлечены мРНК FGF-2 и/или белок FGF-2, у пациента, включающий в себя:

генерирование по меньшей мере одного специфического и избирательного сигнала, обладающего частотой приблизительно 60 кГц, который при приложении к электродам, одной или нескольким катушкам, или другим генерирующим поле устройствам, расположенным функционально по отношению к указанной ткани-мишени, вызывает в ткани-мишени генерирование электрического и/или электромагнитного поля, обладающего амплитудой приблизительно 20-40 мВ/см, которое является специфическим и избирательным для повышающей регуляции экспрессии гена FGF-2 и/или повышающей регуляции белка FGF-2 в ткани-мишени, как измеряют по мРНК, когда указанное поле прилагают к ткани-мишени, содержащей указанный FGF-2; и

подвергание указанной ткани-мишени воздействию специфического и избирательного поля, генерированного посредством указанных электродов, одной или нескольких катушек, или других генерирующих поле устройств при приложении к ним указанного по меньшей мере одного специфического и избирательного сигнала в течение продолжительности приблизительно 24 ч за 24-часовой период при предопределенной продолжительности включения 50-100%, так чтобы осуществлять

повышающую регуляцию экспрессии гена FGF-2, как измеряют по мРНК, и/или повышающую регуляцию белка FGF-2 в указанной ткани-мишени.

8. Способ по п.7, где стадия воздействия включает в себя стадию емкостной связи или индуктивной связи специфического и избирательного поля с тканью-мишенью.

9. Способ по п.7, где стадия воздействия включает в себя стадию приложения либо электромагнитного поля, либо комбинированного поля к ткани-мишени.

10. Способ по п.7, где стадия генерирования включает в себя стадию генерирования электрического сигнала, обладающего синусоидальной конфигурацией волны, где результирующее специфическое и избирательное поле в ткани-мишени обладает амплитудой приблизительно 20-40 мВ/см в ткани-мишени.

11. Способ по п.7, где стадия генерирования включает в себя стадию начала с любого электрического сигнала, который при приложении к указанным электродам, одной или нескольким катушкам, или другим генерирующем поле устройствам, генерирует электрическое и/или электромагнитное поле, которое, как известно, или как считают, является эффективным в живых клетках, получения первой кривой зависимости доза-эффект для продолжительности стимуляции полем для определения оптимальной продолжительности; получения второй кривой зависимости доза-эффект для амплитуды прилагаемого электрического сигнала с использованием оптимальной продолжительности, как найдено ранее, для определения оптимальной амплитуды; получения третьей кривой зависимости доза-эффект для частоты прилагаемого электрического сигнала с поддержанием оптимальной продолжительности и оптимальной амплитуды, как найдено ранее, для определения оптимальной частоты; получения четвертой кривой зависимости доза-эффект с изменением продолжительности включения прилагаемого электрического сигнала и с поддержанием оптимальной продолжительности, амплитуды и частоты, как найдено ранее, для определения оптимальной продолжительности включения, и поддержания оптимальных продолжительности, амплитуды, частоты и продолжительности включения постоянными при изменении в то же время формы волны, пока не обнаружат оптимальную форму волны для повышающей регуляции экспрессии гена FGF-2, как измеряют по мРНК, и повышающей регуляции белка FGF-2 в ткани.

12. Устройство для лечения с увеличением образования кости при остеопорозе, остеопении, остеонекрозе, свежих переломах кости, риске переломов, несрастании, дефектах кости, спондилодезе, и в качестве вспомогательной терапии при лечении остеопороза, остеопении, остеонекроза, свежих переломов кости, риска переломов, несрастания, дефектов кости, спондилодеза и/или других состояний, в которые вовлечены мРНК FGF-2 и/или белок FGF-2, у пациента, содержащее:

источник сигнала, генерирующий по меньшей мере один специфический и избирательный сигнал, обладающий частотой приблизительно 60 кГц, где для указанного источника сигнала контролируют и изменяют продолжительность времени приложения указанного по меньшей мере одного специфического и избирательного сигнала в течение продолжительности приблизительно 24 ч за 24-часовой период при предопределенной продолжительности включения 50-100%; и

электроды, одну или несколько катушек, или другие генерирующие поле устройства, соединенные с источником сигнала так, чтобы получать указанный по меньшей мере один специфический и избирательный сигнал, и функционально расположенные по отношению к ткани-мишени, где указанные электроды, одна или несколько катушек, или другие генерирующие поле устройства при получении указанного по меньшей мере одного специфического и избирательного сигнала вызывают генерирование в ткани-мишени специфического и избирательного электрического и/или электромагнитного поля, обладающего амплитудой

приблизительно 20-40 мВ/см, которое является специфическим и избирательным для повышающей регуляции экспрессии гена FGF-2 и/или для повышающей регуляции количества белка FGF-2 в ткани-мишени, как измеряют по мРНК, при приложении указанного поля к ткани-мишени, содержащей указанный FGF-2.

13. Устройство по п.12, дополнительно содержащее портативный блок питания, управляющий указанным источником сигнала.

14. Устройство по п.12, дополнительно содержащее средства для присоединения генерирующего поле устройства к телу пациента вблизи от ткани-мишени кости.

15. Устройство по п.12, дополнительно содержащее средства для присоединения источника сигнала к телу пациента.

16. Устройство по п.12, где поле, генерированное посредством приложения указанного по меньшей мере одного специфического и избирательного сигнала к электродам, катушкам или другим генерирующему поле устройствам, прилагаются к указанной ткани-мишени посредством емкостной связи или индуктивной связи.

17. Устройство по п.16, где специфический и избирательный сигнал обладает синусоидальной конфигурацией волны.

18. Способ увеличения образования кости у пациентов с состояниями, включающими в себя остеопороз, остеопению, остеонекроз, свежие переломы кости, риск переломов, нерастание, дефекты кости, спондилодез, и в качестве вспомогательной терапии при лечении одного или любого из таких состояний, в которые вовлечен белок FGF-2, у пациента, включающий в себя стадию подвергания клетки-мишени кости воздействию специфического и избирательного поля, генерированного устройством по п.12, так чтобы осуществлять повышающую регуляцию экспрессии гена FGF-2 по измерению мРНК и увеличение количества белка FGF-2 в ткани-мишени кости.

19. Способ определения специфического и избирательного сигнала, который при приложении к электроду, одной или нескольким катушкам или другим генерирующему поле устройствам вызывает генерирование в ткани-мишени поля, осуществляющего повышающую регуляцию мРНК FGF-2 и белка FGF-2 в ткани-мишени, включающий в себя стадии начала с исходного электрического сигнала с формой и частотой сигнала, такими, что при приложении к указанным электродам, одной или нескольким катушкам или другим генерирующему поле устройствам, сигнал генерирует электрическое и/или электромагнитное поле, которое, как известно, или как считают, влияет на продукцию в клетке мРНК FGF-2 и/или белка FGF-2, избирательного изменения продолжительности приложения указанного исходного сигнала до обнаружения продолжительности, обеспечивающей наиболее значительное увеличение продукции мРНК FGF-2 и/или белка FGF-2, избирательного изменения амплитуды исходного сигнала до обнаружения амплитуды, обеспечивающей наиболее значительное увеличение продукции мРНК FGF-2 и/или белка FGF-2, избирательного изменения продолжительности включения исходного сигнала до обнаружения продолжительности включения, обеспечивающей наиболее значительное увеличение продукции мРНК FGF-2 и/или белка FGF-2, и избирательного изменения интервала включения-выключения для продолжительности включения сигнала до обнаружения интервала включения-выключения, обеспечивающего наиболее значительное увеличение продукции FGF-2 мРНК и/или белка FGF-2.

20. Способ по п.19, включающий в себя дополнительные стадии избирательного изменения частоты и формы волны указанного исходного сигнала при поддержании других характеристик сигнала постоянными до обнаружения наиболее значительного увеличения продукции мРНК FGF-2 и/или белка FGF-2.