



(51) МПК
A61K 31/78 (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011133484/15, 09.08.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 09.08.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.08.2011

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2013 Бюл. № 5

(45) Опубликовано: 27.04.2014 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **KAMLER JP et al. Endoscopic lower esophageal sphincter bulking for the treatment of GERD: safety evaluation of injectable polymethylmethacrylate microspheres in miniature swine. Gastrointest. Endosc. 2010 Aug; 72(2):337-42 Реферат [он-лайн][найден 2012-11-27] (Найдено из базы данных PubMed PMID: 20541193). ЕРМАКОВА Е.И. Новый подход к лечению (см. прод.)**

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, СибГМУ,
 Отдел ИС и В, Н.Г. Зубаревой

(72) Автор(ы):

Балаганский Дмитрий Анатольевич (RU),
 Кошель Андрей Петрович (RU),
 Фомина Татьяна Ивановна (RU),
 Суслов Николай Иннокентьевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России) (RU)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

(57) Реферат:

Предложено применение препарата DAM⁺™ для инъекционного лечения гастроэзофагеального рефлюкса (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни). Показано восстановление

замыкательной функции желудочно-пищеводного перехода при отсутствии миграции, что способствует расширению арсенала лекарственных средств, используемых для лечения этого заболевания. 5 ил., 1 табл.

(56) (продолжение):

стрессового недержания мочи у женщин в менопаузе. **Consilium medicum Ukraina 2008 том 2 N8 с.19-21. ЕА011653 В1 28.04.2009. RU2372091 С1 10.11.2009. RU2220982 С2 10.01.2004. RU2067873 С1 20.10.1996. BISENKOV LN et al. [The endoscopic treatment of bronchial fistulas by submucosal injections]. Vestn.Khir.im.I.I.Grek. 2005;164(1):38-41 Реферат [он-лайн][найден 2012-11-27] (Найдено из базы данных PubMed PMID: 15957807). Статья Bioform 7th World congress of the international cartilage repaire society ICRS 2007 Sept 29- oct.2,2007 Warsaw, Poland [он-лайн][найден 2012-11-27] (Найдено из Интернет: URL**

С 2
 6 0 4 1 5
 2 5 1 4 0 9 3
 R U

R U
 2 5 1 4 0 9 3
 С 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/78 (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2011133484/15, 09.08.2011**

(24) Effective date for property rights:
09.08.2011

Priority:

(22) Date of filing: **09.08.2011**

(43) Application published: **20.02.2013** Bull. № 5

(45) Date of publication: **27.04.2014** Bull. № 12

Mail address:

**634050, g.Tomsk, Moskovskij trakt, 2, SibGMU,
Otdel IS i V, N.G. Zubarevoj**

(72) Inventor(s):

**Balaganskij Dmitrij Anatol'evich (RU),
Koshel' Andrej Petrovich (RU),
Fomina Tat'jana Ivanovna (RU),
Suslov Nikolaj Innokent'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovaniya "Sibirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitija
Rossijskoj Federatsii (GBOU VPO SibGMU
Minzdravsotsrazvitija Rossii) (RU)**

(54) DEVICE FOR INJECTION THERAPY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: claimed is application of preparation

DAM⁺™ for injection treatment of gastroesophageal
reflux (gastroesophageal reflux disease).

EFFECT: described is recovery of locking function
of gastroesophageal junction with absence of migration,
which contributes to extension of arsenal of medications
used for treatment of the disease.

5 dwg, 1 tbl

RU 2 514 093 C 2

RU 2 514 093 C 2

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для инъекционной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Известны средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни - кислотоснижающие препараты, которые применяются для консервативного лечения. Однако для его осуществления требуются довольно длительные сроки.

В последнее время особое внимание уделяется методам лечения путем открытой и лапароскопической фундопликации, интенсивно развивается метод внутриспросветной фундопликации под контролем гастроскопии. Способ инъекционной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни находится в стадии изучения и не имеет широкого распространения.

Известен ряд лекарственных средств, представляющих инертные биополимеры, применяемых для инъекционной терапии ГЭРБ. Согласно докладу, представленному Dr. Lehman, полимер Enteryx применен уже у более 1500 пациентов [1] Его использование привело к значительному улучшению качества жизни и снижению кислотного рефлюкса в пищевод (у 38% пищеводная рН-метрия соответствовала норме через 12 месяцев после вмешательства). Через 24 месяца после процедуры 70% пациентов не принимали или использовали более низкую, чем до лечения, дозу ингибиторов протонной помпы. В качестве возможных механизмов действия процедуры Lehman отметил снижение числа транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и уменьшение просвета в его области.

В то же время имеются сообщения об осложнениях и нежелательных последствиях введения препарата Enteryx в стенку пищевода. Sharon Gillson указывает на то, что развитие осложнений может быть вызвано неправильным трансмуральным введением полимера Enteryx. Описаны такие осложнения, как пневмонии, ателектазы, медиастинит, реактивный плеврит, перикардит, обморочные эпизоды [2].

Kamler JP, Lemperle G, S Lemperle, Lehman GA приводят данные исследований субмукозных введений в область нижнего пищеводного сфинктера миниатюрных свиной микросфер полиметилметакрилата (ППМА). Введение микросфер с ППМА вызывает минимальную воспалительную реакцию, стойкий эффект наполнения, но отмечена миграция микросфер 40 микрон в региональные лимфоузлы, легкие, печень. Данный нежелательный эффект был устранен использованием более крупных микросфер 125 микрон [3].

В настоящее время имеются серийные эндоскопы, инъекционные иглы, шприцы высокого давления, позволяющие без особых технических трудностей выполнить процедуру субмукозного введения биополимера в область гастроэзофагеального перехода и нижнего пищеводного сфинктера. Однако недостаточен выбор лекарственных средств, обладающих необходимыми терапевтическими свойствами и с минимальными нежелательными эффектами.

Новая техническая задача - расширение арсенала лекарственных средств для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни препарат DAIVT⁺ для инъекционного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

DAM⁺ представляет собой синтетический материал для протезирования мягких тканей [4] (ТУ 9398-00252820385-2008), является высоковязким водосодержащим биополимером с ионами серебра. При инъекционном введении этот материал способен компенсировать дефицит мягких тканей путем увеличения их объема. DAM⁺ применяется для имплантации в зону шейки мочевого пузыря для лечения стрессового недержания мочи при напряжении, а также для имплантации под устья мочеточников

при эндоскопическом лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Согласно аннотации, препарат не рассасывается, не отторгается и не подвержен миграциям в организме. Данный препарат доступен для приобретения в российской аптечной сети, имеет относительно невысокую стоимость, выпускается по 2 мл в упаковке. Для лечения

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни биополимер DAM⁺ не использовался.

Новое свойство препарата было обнаружено в ходе экспериментальных исследований.

Перед началом исследований было предположено, что введение биополимера DAM⁺ в подслизистый слой гастроэзофагеального перехода и нижнего пищеводного сфинктера может восполнить недостающий объем тканей в этой области, уменьшить просвет абдоминального отдела пищевода и способствовать повышению давления открытия НПС.

Препарат был исследован в экспериментах на подопытных животных. Было выполнено 3 острых опыта и 14 хронических опытов на 17 половозрелых лабораторных крысах весом от 250 до 350 г.

При выполнении острого опыта выделялся органокомплекс - желудок и абдоминальный отдел пищевода крысы. Пищевод пересекался на расстоянии 2 см от гастроэзофагеального перехода. Желудок пересекался на уровне пилорического отдела. Тщательно отмывали содержимое желудка. Через пилорический отдел в желудок проводили полихлорвиниловую трубку от системы переливания крови (наружный диаметр 4 мм), герметично фиксировали ее с помощью лигатуры. К этой трубке через тройник подсоединяли систему подачи жидкости (физиологический раствор) и капилляр для измерения давления в миллиметрах водного столба. К пищеводу герметично с помощью лигатуры подсоединяли катетер Нелатона диаметром 8Шр с обрезанным концом. Начинали подачу жидкости в желудок со скоростью 120 капель в минуту. Момент открытия желудочно-пищеводного клапана фиксировали при появлении жидкости в пищеводном катетере. Последовательно трижды измеряли давление открытия желудочно-пищеводного клапана. Затем в подслизистый слой гастроэзофагеального перехода и абдоминального отдела пищевода вводили 0,4 мл геля DAM⁺, при этом размер болюса препарата составил 2×2×5 мм. Вновь три раза измеряли давление открытия желудочно-пищеводного клапана. Результаты измерений фиксировали в таблице.

В серии острых опытов обнаружено, что введение геля DAM⁺ в область гастроэзофагеального перехода приводит к повышению давления открытия кардиального клапана в 2,7-3,7 раза.

В хроническом опыте изучали морфологические изменения в тканях абдоминального отдела пищевода в различные сроки после введения в подслизистый слой биополимера DAM+, оценивали степень реакции окружающих тканей на препарат, наличие или отсутствие миграции введенного геля, длительность сохранения болюса препарата в тканях, степень его регрессии в течение срока наблюдения.

Экспериментальные животные, в зависимости от сроков наблюдения, были разделены на 7 серий.

- 1 серия - 2 крысы, срок наблюдения 1 сутки;
- 2 серия - 2 крысы, срок наблюдения 3 суток;
- 3 серия - 2 крысы, срок наблюдения 7 суток;
- 4 серия - 2 крысы, срок наблюдения 14 суток;
- 5 серия - 2 крысы, срок наблюдения 21 сутки;
- 6 серия - 2 крысы, срок наблюдения 1,5 мес;

7 серия - 2 крысы, срок наблюдения 3 мес.

Экспериментальным животным операции проводились под тиопенталовым наркозом, дополняемым местной инфильтрационной анестезией 0,5% новокаином.

5 Техника операции: Верхнесрединная лапаротомия. В рану выводился желудок и абдоминальный отдел пищевода. В подслизистый слой гастроэзофагеального перехода и дистального отдела пищевода под визуальным контролем путем инъекции вводился
10 гель DAM⁺™ в объеме 0,3-0,4 мл. При этом было видно распространение препарата вверх по передней поверхности пищевода на 0,5-0,7 см. Проводился контроль гемостаза, после чего рана послойно ушивалась. Животным непосредственно после операции вводились обезболивающие препараты, в ближайшем в послеоперационном периоде проводилась антибиотикотерапия.

15 Вывод животных из эксперимента осуществлялся в указанные сроки. Под глубоким тиопенталовым наркозом животных выводили из опыта путем внутрисердечного введения эфира. Выделяли органокомплекс: желудок и абдоминальный отдел пищевода. Препарат фиксировали в 12% нейтральном растворе формалина. Из области
20 гастроэзофагеального перехода и на протяжении 7 мм дистальной части пищевода вырезали участки тканей для морфологического исследования. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Результаты морфологических исследований.

20 При макроскопическом исследовании: При всех сроках окончания эксперимента отмечались схожие макроскопические изменения: К месту инъекции во всех случаях была подпаяна левая доля печени. Визуально определялось утолщение дистального
25 отдела пищевода. Повреждений пищевода и кардиального отдела желудка в области инъекций геля не наблюдалось.

25 Микроскопические исследования:

1 сутки. Гель определяется в подслизистом слое в виде локализованного болюса с четкими границами, прокрашивается в синий цвет, имеет мелкоячеистую структуру. Тканевая реакция отсутствует (Фиг.1).

30 3 сутки. Введенный гель сохраняется в подслизистом слое. Повреждений слизистой оболочки пищевода нет. В подслизистом слое немного увеличено количество лимфоцитов и макрофагов. Миграции геля вне подслизистого слоя не отмечено (Фиг.2).

7 сутки. Отмечается отслойка слизистой оболочки гелем на 1/4 диаметра пищевода. Реакция тканей отмечается только по границе гелевого болюса.

35 14 сутки. Гель сохраняется в подслизистом слое, миграции не отмечено. Реакция тканей в виде появления фибробластов и фиброцитов по границе введенного геля, имеются лимфоциты и макрофаги. Повреждений слизистого слоя нет. Остальные слои стенки пищевода не изменены (Фиг.3).

40 21 сутки. Наличие крупного болюса геля в подслизистом слое, незначительная тканевая реакция невоспалительного характера - имеются макрофаги, лимфоциты, фибробласты, фиброциты в зоне введения геля (Фиг.4).

1,5 месяца. Гель сохраняется в подслизистом слое, повреждения слоев стенки пищевода нет, отмечается наличие в зоне введения фагоцитов.

3 месяца. - Отмечаются признаки фрагментации гелевого болюса, в зоне введения значительное количество фагоцитов (Фиг.5).

45 В серии хронических экспериментов не отмечено повреждающего действия исследуемого препарата DAM⁺™ на ткани пищевода крыс. В течение срока наблюдения не было выявлено миграций препарата из мест инъекций. Реакция окружающих тканей

на препарат незначительная, невоспалительного характера. Болюсы геля DAM^{+™} сохраняются в области введения до 3 мес.

На основании проведенных экспериментальных исследований был сделан вывод о том, что препарат DAM^{+™} является перспективным для клинического использования в целях эндоскопической инъекционной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Источники информации

1. Lehman GA. Injectables for GERD. In: ASGE Clinical Symposium // Endoscopic Therapy for GERD. Program and abstracts of Digestive Disease Week 2004; May 15-20, 2004; New Orleans, Louisiana.

2. Sharon Gillson, Enteryx Recall. About.com Guide October 18, 2005 // <http://heartbum.about.com/b/2005/10/18/enteryx-recall.htm>

3. Kamler JP, Lemperle G, Lemperle S, Lehman GA. Gastrointest Endosc. 2010 Aug; 72(2): 337-42. Epub 2010 Jun 11.

4. DAM^{+™} - Инструкция к применению, утверждена приказом Росздравнадзора от 29.04.08.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Фиг.1. Микрофото гистологического среза пищевода крысы, срок наблюдения - 1 сутки.

Фиг.2. Микрофото гистологического среза пищевода крысы, срок наблюдения - 3 суток.

Фиг.3. Микрофото гистологического среза пищевода крысы, срок наблюдения - 14 суток.

Фиг.4. Микрофото гистологического среза пищевода крысы, срок наблюдения - 21 сутки.

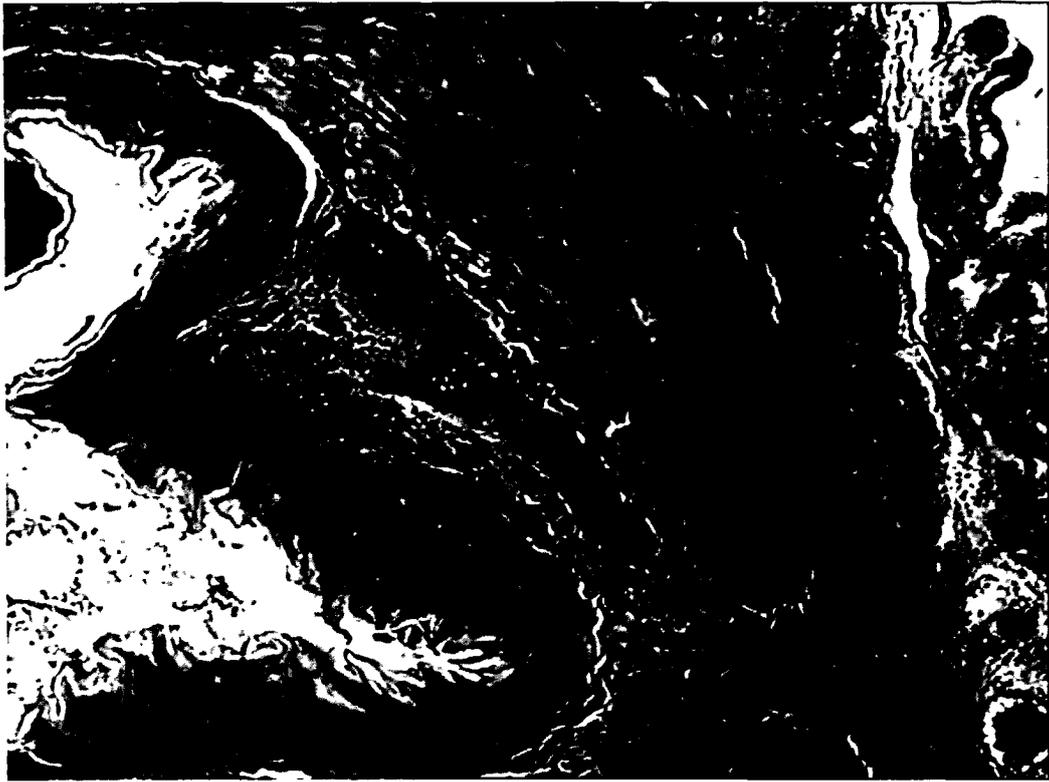
Фиг.5. Микрофото гистологического среза пищевода крысы, срок наблюдения - 3 мес.

Таблица 1. Давление открытия кардиального клапана крыс до и после введения геля DAM^{+™} в подслизистый слой гастроэзофагеального перехода и абдоминального отдела пищевода.

Таблица 1			
Давление открытия НПС мм вод.ст	1 опыт	2 опыт	3 опыт
Исходное	10,3±1,5	11,3±1,5	3,16±0,3
После инъекции геля	28±4,5	30,6±4,7	12±2,6

Формула изобретения

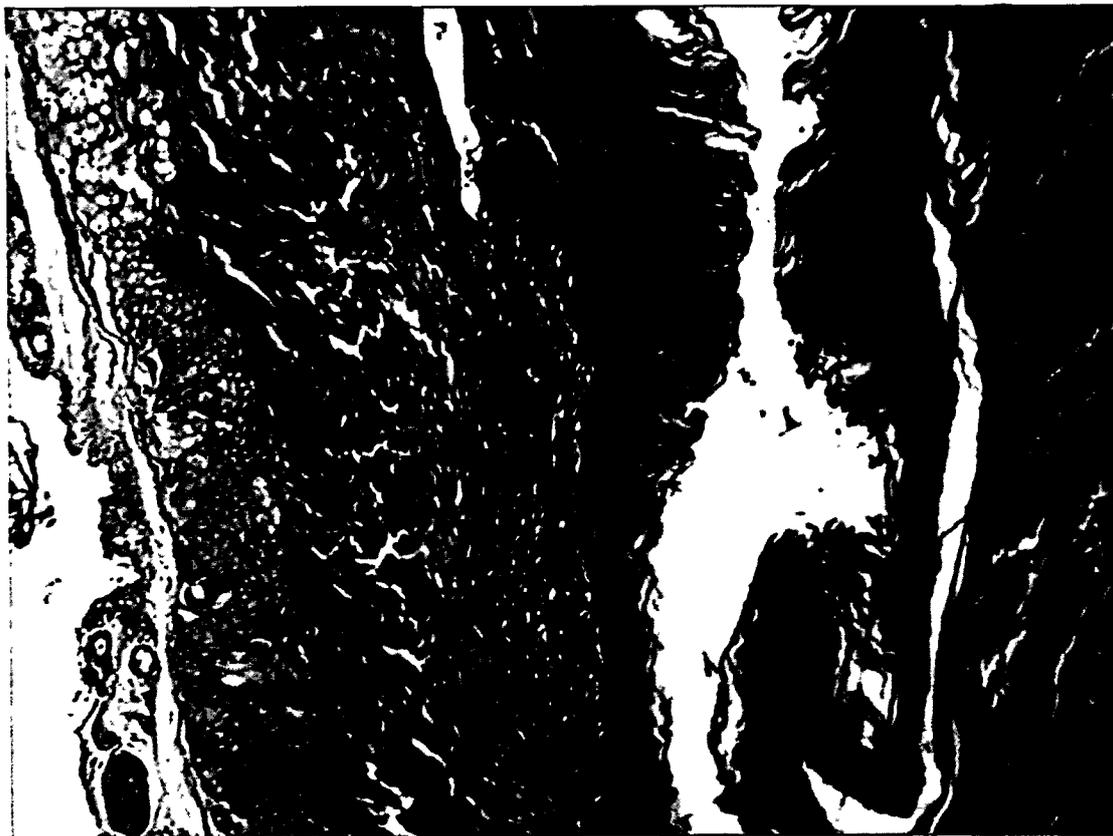
Применение препарата DAM^{+™} для инъекционного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.



Фиг. 1



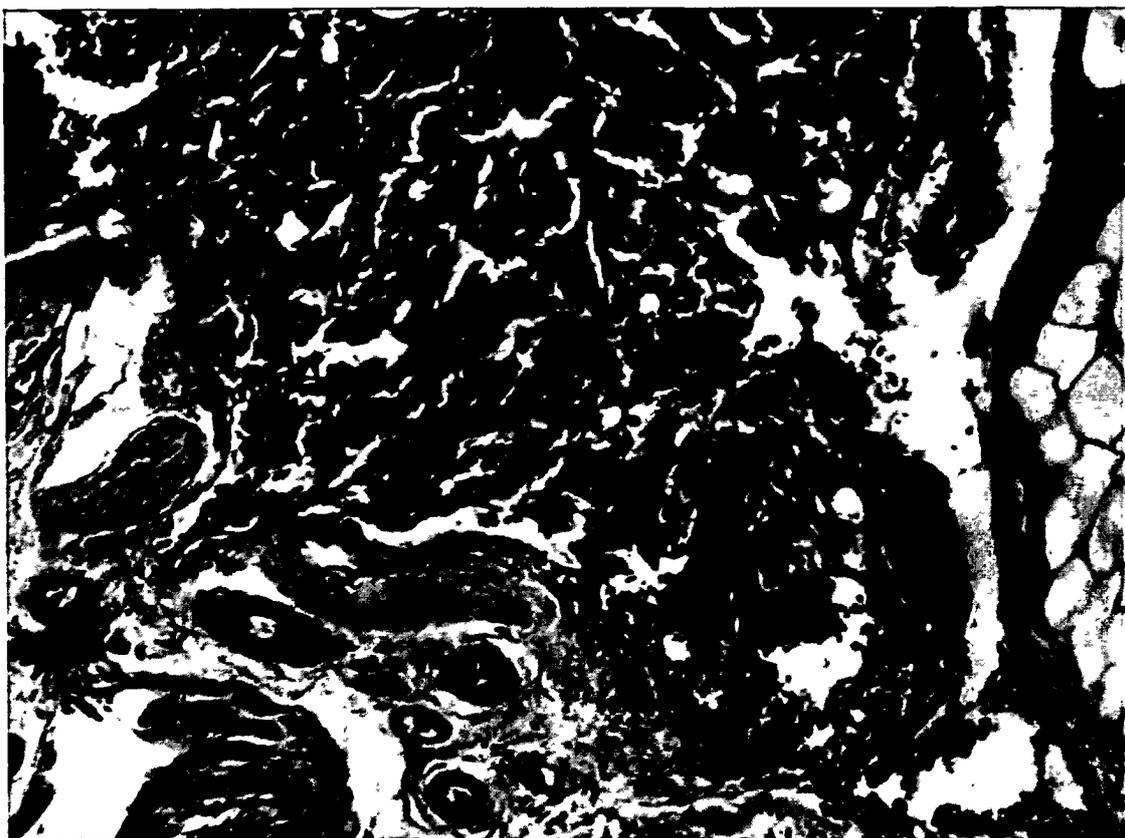
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5