



MD 1197 Z 2018.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1197** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61K 35/28* (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2017 0042 (22) Data depozit: 2017.03.20	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.09.30, BOPI nr. 9/2017
(71) Solicitanți: BABIUC Vasile, MD; BABIUC Victor, MD; BABIUC Alexandru, MD; BABIUC Nadejda, MD (72) Inventatori: BABIUC Vasile, MD; BABIUC Victor, MD; BABIUC Alexandru, MD; BABIUC Nadejda, MD (73) Titulari: BABIUC Vasile, MD; BABIUC Victor, MD; BABIUC Alexandru, MD; BABIUC Nadejda, MD	

(54) Metodă de tratament al osteomielitei

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, în special la traumatologie, ortopedie și chirurgia septică și poate fi utilizată pentru tratamentul osteomielitei cu utilizarea celulelor mezenchimale și stimularea cu interleukine.

Metoda de tratament al osteomielitei constă în aseptizarea tegumentelor zonei afectate, efectuarea anesteziei intramusculare și intramedulare, după care cu o seringă se introduce intraarticular un extract din măduva osoasă a embrionilor de pui de găină, care

2

conține câte 1...2 ml de suspensie de celule mezenchimale cu un conținut de 1500000 celule la 1 ml de mediu nutritiv și un amestec de interleukinele IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, luate în cantități egale, doza sumară fiind de 80000 UI/ml, extractul se introduce repetat peste fiecare 3...4 săptămâni, timp de 2...4 luni.

Revendicări: 1

MD 1197 Z 2018.04.30

(54) Method for treating osteomyelitis

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, in particular to traumatology, orthopedics and purulent surgery and can be used for the treatment of osteomyelitis using mesenchymal cells and stimulation with interleukins.

The method for treating osteomyelitis consists in aseptically treating the skin of the affected area, performing intramuscular and intramedullary anesthesia, after which with a syringe is intraarticularly introduced an extract from bone marrow of chicken embryos,

2

containing 1...2 mL of mesenchymal cell suspension containing 1,500,000 cells per 1 mL of nutrient medium and a mixture of interleukins IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, taken in equal amounts, the total dose being of 80,000 IU/mL, the extract is re-introduced every 3...4 weeks, for 2...4 months.

Claims: 1

(54) Метод лечения остеомиелита

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, в частности к травматологии, ортопедии и гнойной хирургии и может быть использовано для лечения остеомиелита с использованием мезенхимальных клеток и стимуляции интерлейкинами.

Метод лечения остеомиелита состоит в дезинфицировании кожи пораженного участка, выполнении внутримышечной и интрамедуллярной анестезии, после чего шприцом внутрь сустава вводят экстракт из костного мозга эмбрионов куриных

2

птенцов, который содержит по 1...2 мл суспензии мезенхимальных клеток с содержанием 1500000 клеток на 1 мл питательной среды и смесь интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, взятых в равных количествах, суммарная доза составляет 80000 UI/ml, экстракт вводят повторно через каждые 3...4 недели, в течение 2...4 месяцев.

П. формулы: 1

Descriere:

5 Invenția se referă la medicină, în special la traumatologie, ortopedie și chirurgia septică și poate fi utilizată pentru tratamentul osteomielitei cu utilizarea celulelor mezenchimale și stimularea cu interleukine.

10 In prezent sunt cunoscute mai multe metode de tratament al osteomielitelor, printre care folosirea antibioticelor, metoda de chiuretaj a zonei afectate, excizia zonei afectate și transplantarea în zonă a unui transplant luat din os sănătos ș. a. Dar toate aceste metode foarte frecvent dau eșec și se termină cu amputarea membrului afectat sau cu sepsis și decesul bolnavului.

15 Este cunoscută metoda de tratament al osteomielitei cu stimularea osteogenezei prin introducerea în zona osului lezat a unui substrat biologic activ, și anume a suspensiei omogene de cultură tisulară pe mediu nutritiv, obținută din oase fărâmițate ale embrionului uman din prima jumătate a sarcinii [1].

Dezavantajul acestei metode este pericolul de transmitere recipienților a diverselor maladii prin agenții patogeni din cultura tisulară (de exemplu, hepatita virală, lues, HIV etc.), prepararea necesită colectarea unei cantități importante de materie primă, culturi tisulare.

20 Este cunoscută utilizarea unui remediu biostimulator pentru tratamentul osteomielitei, ce conține cultură tisulară primară obținută din embrioni de pasăre, de exemplu, de găină sau prepeliță, din ziua a 9...12-a a perioadei de incubare, supernatantul obținut la separarea culturii tisulare, având raportul componentelor respectiv de 1,0:1,5...1,0:3,0 [2].

25 Dezavantajele metodei cunoscute constau în utilizarea țesuturilor integrale de embrion de pasăre, care conțin diverse substanțe biologice active, care pot provoca reacții adverse, utilizarea citokinelor integrale din țesuturi fără selectarea lor sunt utile doar în anumite stări patologice și pot amplifica procesele inflamatorii ale țesutului osos cu un efect regenerativ insuficient.

30 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în elaborarea unei metode eficiente de tratament, cu capacitate de a spori regenerarea reparatorie a țesuturilor osoase ale organismului, care ar reduce pericolul de infectare a recipientului și perioada de tratament.

35 Metoda de tratament al osteomielitei, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate mai sus prin aceea că constă în aseptizarea tegumentelor zonei afectate, efectuarea anesteziei intramusculare și intramedulare, după care cu o seringă se introduce intraarticular un extract din măduva osoasă a embrionilor de pui de găină, care conține câte 1...2 ml de suspensie de celule mezenchimale cu un conținut de 1500000 celule la 1 ml de mediu nutritiv și un amestec de interleukine IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, luate în cantități egale, doza sumară fiind de 80000 UI/ml, extractul se introduce repetat peste fiecare 3...4 săptămâni, timp de 2...4 luni

40 Rezultatul invenției constă în sporirea eficacității metodei de tratament, reducerea perioadei de tratament, efectuarea tratamentului în condiții de ambulatoriu, ceea ce micșorează mult cheltuielile pentru tratament, iar pacientul își continuă activitatea.

45 Ținând cont de aceste mari probleme în tratamentul pacienților cu osteomielită, au fost efectuate studii științifice pentru a elabora o metodă nouă de tratament cu folosirea celulelor mezenchimale și stimularea cu citokină, care au însușirea de a stimula formarea țesutului necesar pentru a fi amplasat în locul celui distrus în zonele afectate. Ele au capacitatea de a produce factori de creștere (EGF), (Auerbach R. W. Angiogenesis - reducing factors: A raven Lymphocytes, 1981, Pol. 4, p. 6-88), factori de transformare celulară (TGF- β), (Bucher N., Malt R. Regeneration of liver and Kidney. Boston, 1971, p. 231-238), factori de stimulare și de creștere a endoteliilor vaselor sangvine (VEGF), (Carlin D., Boer J., Babinson D. In vitro reconstruction of a composite implantacafald, adhesive and cultur sells, for cartilage repair. VI congre traumatolog-ortop., 1993, p. 427), (Dedus Chin V., Artiromov A., Gololobov V. Concepția contemporană la tratamentul fracturilor prin arme de foc. Congr. IV Tr.-Ort., 1993, p. 121-122). Interleukinele sunt peptide hidrosolubile, cu rol reglator, sintetizate în special de limfocite, dar și de alte celule. Efectul lor se exercită, în primul rând asupra celulelor limfoide, dar și asupra altor celule.

IL-1 are următoarele activități:

- induce sinteza proteinei C reactive de fază acută de către ficat, nivelul seric crescut al acestei proteine fiind un indicator al faptului că organismul se luptă cu un proces inflamator. Un nivel al proteinei C reactive mai mare de 20 ml/dl ar trebui să dea de bănuirile că infecția este de natură bacteriană;
- stimulează diferențierea și activarea limfocitelor B, stimulează proliferarea limfocitelor T;
- crește sinteza de interleukină 2 și exprimarea receptorilor pentru interleukină 2 de pe limfocitele T;
- induce exprimarea moleculelor MHC II ale sistemului major de histocompatibilitate pe suprafața membranei celulelor prezentatoare de antigen;
- activează bucla autocrină de creștere a producției de interleukină 1 prin stimularea producției acesteia de către monocite;
- induce sinteza moleculelor de aderență a leucocitelor la endoteliu cu favorizarea diapedezei și a chemotactismului leucocitar și macrofagic la situsul de declanșare a procesului inflamator;
- reglează hematopoieza în măduva osoasă hematogenă;
- induce sinteza de hormoni glucocorticoizi de către glanda suprarenală, hormoni care au rol inhibitor asupra acțiunii interleukinei 1, dar care produc creșterea exprimării receptorilor membranari pentru interleukina 1 pe membranele celulelor sistemului imun;
- are rol de factor pirogen endogen, declanșând procesul de febră prin stimularea sintezei prostaglandinelor de tip 3 care sunt active asupra centrului hipotalamic al termogenezei determinând creșterea temperaturii centrale;
- stimulează producția altor citokine, precum: G-CSF (factorul de creștere a coloniilor granulocitare), TNF- alfa (Tumoral Necrosis Factor alfa), Interleukinele 6, 8 și 11 și PDGF (factorul de creștere derivat din trombocite);
- prin inhibarea acțiunii limfocitelor T supresoare are rol de factor contrasupresor.

Activități biologice. IL-2 exercită efect stimulator asupra celulelor care au secretat-o (bucă autocrină), dar și asupra altor limfocite (bucă paracrină), deoarece receptorul de mare afinitate pentru IL-2 se găsește pe majoritatea celulelor limfoide.

Limfocitele stimulate proliferază și exprimă, la densitate înaltă, receptorii de IL-2 pe suprafața lor. Astfel se produce expansiunea clonală a limfocitelor care au recunoscut specific un antigen. Interacțiunea IL-2 cu receptorul său declanșează activarea și proliferarea celulară. Rolul primar al IL-2 este expansiunea clonală a limfocitelor CD4 și CD8.

Efectele interleukinei IL2

Realizează o buclă autocrină prin stimularea limfocitelor care au produs-o inițial cu creșterea continuă a concentrației de interleukină 2 din sistem, precum și o buclă paracrină stimulând producerea de IL-2 și de către alte limfocite aflate local în contact cu limfocitul primar care a declanșat producția inițială de IL-2.

Expansiunea clonală a limfocitelor este efectul principal al acestei interleukine, întrucât limfocitele stimulate proliferază și exprimă pe suprafața lor receptori pentru IL-2 în cantitate foarte mare. Prin urmare, toate limfocitele care au recunoscut un anumit antigen (antigen-specific) se expansionează clonal (proliferează și numărul lor crește foarte mult), deoarece interacțiunea IL-2 cu receptorul său specific de pe membrana limfocitară declanșează activarea și proliferarea celulară a limfocitelor stimulate de către respectiva interleukină. Se produce astfel expansiunea clonală a limfocitelor T din categoriile CD 4 și CD 8, deoarece numai expansiunea lor depinde de acțiunea IL-2.

Un alt rol de bază al IL-2 în cadrul răspunsului imun este dat de faptul că ea determină diferențierea limfocitelor T helper în limfocite T helper de tip 1 și T helper de tip 2. IL-2 acționează autocrin asupra limfocitelor T helper 1 și paracrin asupra limfocitelor T helper 2. Activitatea citotoxică a limfocitelor T din clasa CD8 este stimulată de către IL-2.

Activarea limfocitelor B se produce datorită acțiunii IL-2, deoarece și limfocitele B posedă receptori de mare afinitate pentru acest tip de citokină. Prin urmare ele proliferază, se transformă în plasmocite și determină secreția de anticorpi din clasele IgG, IgA și IgM. Tot interleukina 2 determină comutarea izotipică cu transformarea

anticorpilor de tip IgM în anticorpi de tip IgG, cu transformarea răspunsului imun nespecific în răspuns imun specific cu anticorpi specifici pentru antigenul declanșator.

5 Celulele Natural Killer (NK) stimulate de către IL-2 determină creșterea acțiunii lor citotoxice, însă nu și proliferarea lor. Și macrofagele sunt stimulate de către IL- 2 prin faptul că activitatea lor citotoxică față de celulele tumorale și bacteriile intracelulare este mult amplificată. Crește de asemenea și activitatea antifungică a granulocitelor.

Interleukina 1 stimulează sinteza IL-2, la randul ei IL-2 stimulează sinteza interleukinelor 4, 5 și 6. Se intensifică de asemenea producția de lactoferină și TNF alfa.

10 IL-3 este o polipeptidă de 133 aminoacizi la om. Este produsă de limfocitele T și de celulele NK, iar mastocitele și eozinofilele stimulate produc cantități mici de IL-3. În reacțiile alergice, IL-3 modifică funcțiile mastocitelor, eozinofilelor și macrofagelor. Efectele ei se exercită asupra celulelor din imediata vecinătate a celor care au produs-o, dar când se produce o activare masivă a limfocitelor (de exemplu, în infecția gripală), IL-3 apare și în circulație, iar efectele ei sunt sistemice. IL-3 stimulează activarea
15 celulelor accesorii (granulocite, fagocite, plachete), cu funcții de apărare și reparare într-un focar inflamator. Stimulează diferențierea celulelor stem în măduva hematopoetică, efectul fiind recuperarea funcțională a măduvei osoase consecutivă chimioterapiei citotoxice.

IL-4 este produsă de câteva seturi de limfocite și are efecte multiple asupra celulelor
20 limfoide. Sursa majoră de IL-4 sunt limfocitele Th2, o subpopulație esențială pentru inițierea RIMH față de agenții patogeni extracelulari. IL-4 acționează autocrin și determină stimularea celulelor producătoare. Stimulează exprimarea moleculelor CMH II pe celulele B, precum și secreția IgE și IgG1. De aceea a fost numit factorul stimulator al limfocitelor B. Induce diferențierea celulelor TCD4 spre celule Th2, care
25 la rândul lor secretă IL (IL-5, IL-10) stimulative ale RIMH. Este o citokină antiinflamatoare, producând inhibiția citokinelor inflamatorii (IL-1, TNF) și a PG.

IL-5 este secretată de limfocitele Th2 și stimulează proliferarea și diferențierea limfocitelor B în răspunsul imun. Stimulează diferențierea celulelor stem medulare în monocite și eozinofile. Sinteza crescută a IL-5 determină eozinofilie.

30 IL-6 este o citochină multifuncțională, secretată de macrofage, de limfocitele T, de celulele endoteliale. Stimulează sinteza IgA în structurile limfoide asociate mucoaselor. Efectele IL-6 sunt sinergice cu ale IL-1. IL-6 este un mediator al răspunsului de fază acută. Răspunsul de fază acută este o reacție sistemică antiinflamatoare, consecutivă infecției sau leziunii tisulare și se caracterizează prin febră, leucocitoză, creșterea permeabilității vasculare, scăderea nivelului metalelor (Zn, Fe) și al steroizilor plasmatici, dar crește nivelul proteinelor de fază acută. Proteinele de fază acută sunt sintetizate de hepatocite sub acțiunea stimulative a unui factor specific, iar IL-6 are acțiune similară cu a factorului stimulator al hepatocitelor.

IL-8 este produsă de macrofage, fibroblaste, celule endoteliale. Face parte din
40 categoria chemokinelor. Acțiunea sa principală este cea chemotactică față de neutrofile, eozinofile, limfocite T în focarul inflamator. Sinteza ei rapidă este indusă de LPS, de infecția virală, în celulele mononucleare din sânge, în fibroblaste, în cheratinocite. IL-8 stimulează activarea neutrofilelor (migrare transendotelială, eliberarea enzimelor lizosomale, intensificarea metabolismului oxidativ, generarea anionului superoxid în
45 focarul inflamator). Are efecte asupra celulelor nelimfoide: este haptotactică (induce migrarea celulelor epiteliale spre suprafață).

Metoda de pregătire a compusului

Din embrionul de pui se separă oasele tubulare, se fragmentează cu foarfecele curb până la dimensiuni de 2...3mm. Țesutul embrionar se spală cu soluție Hank de 2...3 ori,
50 apoi se introduce într-o retortă conică și se acoperă cu soluție de tripsină de 0,25%. Se supune separării măduvei osoase în centrifuga magnetică timp de 10 min, se adaugă soluție Hank, se lasă să se sedimenteze țesutul fragmentat, apoi se separă lichidul supernatant, care se centrifughează în eprubete conice la 1000 rot/min timp de 10 min. Din nou se retrage lichidul supernatant, iar sedimentul (celulele embrionare dezagregate) se dizolvă în mediul nutritiv 199 în proporție egală. Emulsia celulară de
55 cultură primară se strecoară prin filtru de capron. Se determină numărul celulelor în 1 ml de emulsie. Doza de celule mezenchimale a fost apreciată și stabilită standard în camera Goriaeva, se dozează câte 1 500 000 de celule la 1 ml de mediu nutritiv.

Supernatantul de asemenea se strecoară prin filtru de capron. Masa de emulsie obținută se repartizează în flacoane câte 1...2 ml. Se păstrează în flacoane de sticlă acoperite ermetic cu dopuri de cauciuc și placă metalică la temperatura de 4...6°C. Remediu este inofensiv, nu este toxic, nu provoacă alergizarea și infectarea organismului și nu are contraindicații pentru aplicare.

Înainte de aplicare remediul se ține la temperatura camerei timp de 2...3 ore. Remediu biostimulator se utilizează intraosos, intramuscular, intraarticular.

Din supernatant se obțin interleukine, și anume IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, care au un rol extrem de important la stimularea creșterii celulare și stoparea degradării cartilajului articular, care se obțin prin metoda cromatografică de lichide în fază normală. Cromatografia de lichide în fază normală se aplică de obicei la separarea compușilor organici foarte polari, cum sunt aminoacizii. Cromatografia lichid-solid (LSC) este de obicei denumită ca o tehnică de separare în fază normală, caracterizată de utilizarea unui adsorbant anorganic sau a unei faze staționare chimic legate cu grupări funcționale polare, iar ca fază mobilă neapoasă – unul sau mai mulți solvenți organici apolari (în special hexanul) în amestec cu un solvent polar, până la realizarea unei valori optime a „tăriei” solventului din punct de vedere al polarității.

Cea mai importantă fază staționară în cromatografia de lichide în fază normală este silicagelul (SiO₂). Acesta este considerat un adsorbant foarte polar, datorită grupărilor silanol reziduale din matricea sa. După obținerea interleukinelor menționate fracționate, se amestecă în cantități egale cu obținerea unei doze sumare de 80000 UI/ml.

Totodată, celulele mezenchimale osteogene au însușirea de a stimula formarea activă și reamplasarea părții osoase deteriorate în zona afectată.

Au fost folosite celulele menzechimale împreună cu interleukine extrase din măduva osoasă a embrionilor de pui de găină.

Metoda a fost realizată cu folosirea celulelor embrionare de pui de găină, care nu prezintă nici un pericol, pot fi pregătite în cantități nelimitate și păstrate la temperatură joasă timp de 6...12 luni.

Metoda de tratament cu utilizarea celulelor mezenchimale și interleukinelor în tratamentul osteomielitelor se efectuează în modul următor.

Zona osului afectat de osteomielită, în partea externă la nivelul cutaneului, se prelucrează cu preparate antiseptice (alcool de 70%), se izolează cu un câmp steril, se infiltrează zona țesuturilor moi cu preparate anestetice (lidocaină de 1% sau 2% sau ultracaină), se introduce un preparat anestezic și în medula osoasă a osului afectat, apoi cu seringă se introduc, în dependență de mărimea zonei afectate, celule mezenchimale în doză de 1500000 celule (1 ml) sau 3000000 celule (2 ml) în combinație cu o doză sumară de 80000 UI/ml de interleukine, și anume IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, care se conțin în cantități egale în 1 ml. Peste 3 sau 4 săptămâni procedura se repetă. Durata tratamentului este de 3...4 luni. Tratamentul se realizează în condiții de ambulatoriu. Aceasta micșorează mult cheltuielile pentru tratament, pacientul continuându-și activitatea de lucru având un comportament normal.

Au fost supuși tratamentului 32 de pacienți cu vârstă de la 15 până la 70 de ani cu osteomielite, forma fistulară cronică, la care tratamentul cu metode obișnuite au dat eșec, (durata tratamentului cu metode tradiționale a durat de la 3 până la 8 ani). În urma investigațiilor, dintre ei: cu osteomielită hematogenă cronică au fost 8 pacienți, posttraumatică 19 pacienți, prin arme de foc - 3 pacienți și după panariții la falange - 2 pacienți.

Durata de observație la distanță în timp este de la 1 la 6 ani.

Din numărul total de pacienți, la 30 de pacienți procesul osteomielitei a fost complet lichidat, iar structura osului afectat a fost restabilită, iar la 2 au fost doar ameliorări temporare din cauza abandonării tratamentului.

În dinamica observării la distanță n-au avut loc recidive ale procesului osteomielitei. Pacienții sunt considerați însănătoșiți definitiv.

Folosirea celulelor mezenchimale la tratamentul osteomielitelor (osteitelor) permite de a lichida complet procesul osteomielitei și de a restabili structura osului afectat.

Exemplul 1

Pacientul P., 26 ani, cu o traumă prin armă de foc la 1/3 medie a gambei. În dinamica tratamentului fractura ambelor oase a gambei s-a complicat cu osteomielită. A fost operat în clinică la spitalul de urgență din Chișinău, apoi peste 5 luni la Spitalul Republican de Traumatologie și Ortopedie.

5 Durata tratamentului după intervențiile chirurgicale a constatat 2 ani, fără succes, s-au format 3 fistule. Peste 2 ani a fost operat în Clinica de Traumatologie din Kiev. Ameliorări după operație au fost timp de 6 luni, după care s-a agravat procesul osteomielitei. La consultație repetată pacientului i s-a propus amputația piciorului.

10 Pacientului i s-a propus tratament prin metoda revendicată. În dinamica tratamentului, peste 3 luni s-au închis toate fistulele. După finalizarea seriei de tratament, la controlul dinamic, și anume peste 6 luni s-au restabilit 2/3 din structura osului afectat. Peste un an s-a restabilit structura completă a oaselor afectate. La distanță, peste 5 ani, ambele oase ale gambei sunt complet restabilite. Procesul osteomielitei pe această durată de timp nu s-a manifestat.

15 Exemplul 2

Pacienta N., 16 ani, s-a adresat cu osteomielită la falanga distală a indicelui la mână dreaptă după panariciu. Tratamentul după metoda tradițională a adus la distrucția completă a osului.

20 Pacientei i s-a propus amputarea falangei, ea a refuzat și s-a adresat pentru a efectua tratamentul conform metodei descrise. După tratament, timp de 2 luni a fost lichidat procesul inflamator, iar osul afectat în zona falangei s-a restabilit complet. Pacienta este considerată înșănătoșită definitiv.

25

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. SU 1169639 A1 1984.02.20
2. MD 1585 F1 2001.01.31

(57) Revendicări:

Metodă de tratament al osteomielitei, care constă în aseptizarea tegumentelor zonei afectate, efectuarea anesteziei intramusculare și intramedulare, după care cu o seringă se introduce intraarticular un extract din măduva osoasă a embrionilor de pui de găină, care conține câte 1...2 ml de suspensie de celule mezenchimale cu un conținut de 1500000 celule la 1 ml de mediu nutritiv și un amestec de interleukinele IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, luate în cantități egale, doza sumară fiind de 80000 UI/ml, extractul se introduce repetat peste fiecare 3...4 săptămâni, timp de 2...4 luni.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: s 2017 0042

(22) Data depozit: 2017.03.20

(71) Solicitant: **BABIUC Vasile, MD; BABIUC Victor, MD; BABIUC Alexandru, MD; BABIUC Nadejda, MD**

(54) **Titlul: Metodă de tratament al osteomielitei**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *A61K 35/28* (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): *A61K**, *A61P**, *osteomielit**

EA, CIS (Eapatis): *A61K**, *A61P**, *остеомиелит**

SU (nonpublic): *A61K**, *A61P**, *остеомиелит**

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

www.google.com
www.nigma.ru
www.freepatent.ru

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A,D	SU 1169639 A1 1984.02.20	1
A,D,C	MD 1585 F1 2001.01.31	1
A	RU 2008139999 A 2010.04.20	1

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată

Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	
2017.06.20	
Examinator GROSU Viorel	