



(51) МПК
A61K 35/16 (2015.01)
A61K 35/19 (2015.01)
A61P 27/16 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 35/16 (2018.02); A61K 35/19 (2018.02); A61K 2121/00 (2018.02)

(21)(22) Заявка: 2016134793, 26.08.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 26.08.2016

Дата регистрации:
 15.06.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 27.08.2015 KR 10-2015-0121038;
 11.05.2016 KR 10-2016-0057806

(43) Дата публикации заявки: 01.03.2018 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 15.06.2018 Бюл. № 17

Адрес для переписки:
 109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
 "Союзпатент"

(72) Автор(ы):

СИМ Мин По (KR)

(73) Патентообладатель(и):

СИМ Мин По (KR)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: WO 2014179834 A1, 13.11.2014. RU
 2319508 C2, 20.03.2008. WO 2012092458 A2,
 05.07.2012.

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ОБОГАЩЕННУЮ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМУ И ПРЕДНАЗНАЧЕННАЯ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ ИЛИ ШУМА В УШАХ, И СПОСОБ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к отоларингологии, неврологии и касается фармацевтической композиции для предотвращения или лечения нейросенсорной тугоухости. Фармацевтическая композиция содержит обогащенную тромбоцитами плазму

(PRP). Также предложен способ предотвращения или лечения нейросенсорной тугоухости. Группа изобретений обеспечивает лечение указанной патологии у субъекта. 2 н. и 12 з.п. ф-лы, 2 ил., 3 табл.

RU 2 657 828 C 2

RU 2 657 828 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 35/16 (2015.01)
A61K 35/19 (2015.01)
A61P 27/16 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61K 35/16 (2018.02); A61K 35/19 (2018.02); A61K 2121/00 (2018.02)

(21)(22) Application: **2016134793, 26.08.2016**

(24) Effective date for property rights:
26.08.2016

Registration date:
15.06.2018

Priority:

(30) Convention priority:
27.08.2015 KR 10-2015-0121038;
11.05.2016 KR 10-2016-0057806

(43) Application published: **01.03.2018 Bull. № 7**

(45) Date of publication: **15.06.2018 Bull. № 17**

Mail address:
109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Soyuzpatent"

(72) Inventor(s):
SHIM, Min Bo (KR)

(73) Proprietor(s):
SHIM, Min Bo (KR)

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION INCLUDING PLATELET-RICH-PLASMA AND INTENDED FOR PREVENTION OR TREATING SENSORINEURAL HEARING LOSS OR TINNITUS AND METHOD USING THE SAME**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, namely, to otolaryngology, neurology and concerns a pharmaceutical composition for preventing or treating neurosensory hearing loss. Pharmaceutical composition contains a platelet-rich plasma (PRP).

Method for preventing or treating neurosensory hearing loss is also provided.

EFFECT: group of inventions provides treatment of the said pathology in a subject.

14 cl, 2 dwg, 3 tbl

C 2
2 6 5 7 8 2 8
R U

R U
2 6 5 7 8 2 8
C 2

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет Корейской патентной заявки № 10-2015-0121038, зарегистрированной 27 августа 2015, и Корейской патентной заявки № 10-2016-0057806, зарегистрированной 11 мая 2016, в Корейском ведомстве по интеллектуальной собственности, раскрытие которых полностью включается в описание путем отсылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее раскрытие имеет отношение к фармацевтической композиции, предназначенной для предотвращения или лечения нейросенсорной тугоухости или шума в ушах, содержащей обогащенную тромбоцитами плазму, и способу предотвращения или лечения нейросенсорной тугоухости или шума в ушах с использованием данной композиции.

Уровень техники

Ухо подразделяется на наружное ухо, среднее ухо и внутреннее ухо. Наружное ухо включает ушную раковину и наружный слуховой канал. Среднее ухо состоит из барабанной перепонки, барабанной полости, слуховых косточек и евстахиевой трубы, а внутреннее ухо состоит из вестибулярного лабиринта, трех полукружных каналов и спирального (кохлеарного) канала улитки. Звук является акустической энергией, которая передается из ушной раковины через наружный слуховой канал, вызывая колебание барабанной перепонки. Колебание барабанной перепонки передается на слуховую косточку, состоящую из трех маленьких косточек, соединенных с барабанной перепонкой, в виде механической энергии. Стремя, дистальная слуховая косточка, соединяется со спиральным каналом улитки, тем самым передавая энергию в лимфу спирального канала. Переданная энергия вызывает волны в лимфе, под влиянием которых стимулируются волосковые клетки внутри кохлеарного канала. Движение волосковых клеток вызывает ионное изменение, вследствие которого нейромедиаторы направляются в слуховой нерв, соединенный с волосковыми клетками, с помощью которого акустический звук передается в мозг в виде электрической энергии.

Потеря слуха в основном подразделяется на кондуктивную тугоухость и нейросенсорную тугоухость. Потеря слуха вследствие поражения звукопроводящего аппарата (кондуктивная тугоухость) возникает в результате повреждения звукопроводящих органов, таких как наружное ухо, барабанная перепонка, среднее ухо и т.д., тогда как нейросенсорная тугоухость возникает в результате нарушения слуховой функции кохлеарного канала улитки или дисфункции слухового нерва или центральной нервной системы, которая передает акустические стимулы в мозг. Возможно хирургическое лечение кондуктивной тугоухости. При нейросенсорной тугоухости используются вспомогательные средства, такие как слуховые аппараты или искусственное ухо - кохлеарные импланты. Однако в случае тяжелой степени тугоухости эффективность такого лечения низкая, остается колоссальное различие от нормальной слуховой способности и поэтому сохраняется множество неудобств в повседневной жизни. В то же время шум в ушах относится к слуховому восприятию при отсутствии внешних слуховых стимулов, при этом не существует доступной терапии для лечения шума в ушах.

Таким образом, существует необходимость в композиции, эффективной в отношении предотвращения или лечения нейросенсорной тугоухости или шума в ушах, и способе предотвращения или лечения нейросенсорной тугоухости или шума в ушах, использующем такую композицию.

Раскрытие изобретения

Один аспект предоставляет фармацевтическую композицию, предназначенную для

предотвращения или лечения нейросенсорной тугоухости или шума в ушах.

Другой аспект предоставляет способ предотвращения или лечения нейросенсорной тугоухости или шума в ушах.

Краткое описание чертежей

5 Эти и/или другие аспекты станут более понятными на основе последующего описания вариантов осуществления во взаимосвязи с прилагаемыми чертежами:

фиг. 1 - график, показывающий результаты тонального аудиометрического теста левого уха на каждой частоте (кГц); и

10 фиг. 2 - график, показывающий результаты тонального аудиометрического теста правого уха на каждой частоте (кГц).

Осуществление изобретения

В одном аспекте предоставляется фармацевтическая композиция, предназначенная для предотвращения или лечения нейросенсорной тугоухости или шума в ушах, причем фармацевтическая композиция включает обогащенную тромбоцитами плазму.

15 Термин “обогащенная тромбоцитами плазма (PRP)” имеет отношение к плазме, содержащей повышенное количество тромбоцитов (концентрированные тромбоциты) по сравнению с кровью, полученной от субъекта. PRP может представлять собой PRP, только что выделенную из крови субъекта, PRP, проинкубированную при комнатной температуре в течение примерно от 1 минуты до 40 минут после выделения из крови

20 субъекта, или их комбинацию. PRP может быть проинкубирована при комнатной температуре в течение примерно от 1 минуты до 40 минут, примерно от 3 минут до 35 минут, примерно от 5 минут до 30 минут, примерно от 8 минут до 25 минут, примерно от 10 минут до 25 минут или примерно от 15 минут до 25 минут после выделения из крови субъекта. PRP, только что выделенная из крови субъекта, и PRP,

25 проинкубированная при комнатной температуре примерно в течение от 1 минуты до 40 минут после выделения из крови субъекта, могут быть отдельными композициями. PRP, проинкубированная при комнатной температуре примерно в течение от 1 минуты до 40 минут, может иметь вязкость примерно в 1,1 раз или выше, примерно в 1,5 раза или выше, примерно в 2 раза или выше, или примерно в 5 раз или выше, чем вязкость

30 PRP сразу после выделения из крови субъекта. Например, PRP сразу после выделения из крови субъекта может иметь вязкость примерно от 1 миллипаскаль·секунду (миллипуаз (mPa·s) или сантипуаз (cP)) до 5 mPa·s, примерно от 2 mPa·s до 4 mPa·s или примерно от 2 mPa·s до 3 mPa·s. PRP, проинкубированная при комнатной температуре в течение примерно от 1 минуты до 40 минут может иметь вязкость примерно от 5 mPa·s

35 до 20 mPa·s, примерно от 8 mPa·s до 18 mPa·s, примерно от 10 mPa·s до 15 mPa·s или примерно от 12 mPa·s до 14 mPa·s. Поскольку PRP сразу после выделения из крови субъекта имеет низкую вязкость, PRP может быстро выливаться через евстахиеву трубу при введении в барабанную полость. Так как PRP, проинкубированная при комнатной температуре примерно в течение от 1 минуты до 40 минут после выделения из крови

40 субъекта, имеет высокую вязкость, PRP может медленно вытекать через евстахиеву трубу при введении в барабанную полость. Поскольку PRP, имеющая высокую вязкость, медленно «выливается» из уха, PRP может контактировать с нервными клетками во внутреннем ухе в течение длительного времени. Нервные клетки во внутреннем ухе могут восстанавливаться при помощи PRP.

45 Введение PRP может быть введением аутологичной крови. Например, PRP можно получить из крови, собранной у субъекта, и затем полученную PRP можно вновь ввести субъекту.

Фармацевтическая композиция может дополнительно включать вторую

фармацевтическую композицию, которая считается эффективной в отношении нейросенсорной тугоухости или шума в ушах. Вторая фармацевтическая композиция и упомянутая выше фармацевтическая композиция могут вводиться одновременно или отдельно. Вторая фармацевтическая композиция может быть композицией, 5 предназначенной для введения в барабанную полость или внутривенного введения. Вторая фармацевтическая композиция может представлять собой дексаметазон, витамин В1, витамин В6, витамин В12, тиамина гидрохлорид, пиридоксина гидрохлорид, никотинамид, D-пантенол, цианокабаламин, рибофлавин, биотин, инъекционный раствор Pan-B-Comp или их комбинацию.

10 Фармацевтическая композиция дополнительно может включать вещество, ускоряющее свертывание крови. Вещество, ускоряющее свертывание крови, может быть фактором, имеющим отношение к свертыванию крови. Вещество, ускоряющее свертывание крови, может коагулировать PRR. Например, веществом, ускоряющим свертывание крови, может быть тромбин, хлорид кальция, глюконат кальция или их 15 комбинация. Вещество, ускоряющее свертывание крови, и вышеуказанная фармацевтическая композиция могут вводиться одновременно или отдельно. Вещество, ускоряющее свертывание крови, может быть введено в барабанную полость.

Фармацевтическая композиция может быть композицией, предназначенной для введения в барабанную полость. Барабанная полость является частью среднего уха, 20 представляющего собой пространство между наружным ухом и внутренним ухом. Фармацевтическая композиция может вводиться в барабанную полость через барабанную перепонку.

Термин “тугоухость”, известный также как нарушение слуха, обозначает частичную или полную неспособность слышать.

25 Термин “нейросенсорная тугоухость” относится к потере слуха, вызванной нарушением слуховой функции кохлеарного канала улитки или дисфункцией слухового нерва или центральной нервной системы, которая передает звуковой сигнал в мозг.

Нейросенсорная тугоухость может быть старческой глухотой (пресбиакузис); потерей слуха от воздействия шума; внезапной потерей слуха; болезнью Меньера; аутоиммунной 30 потерей слуха; ишемической потерей слуха; потерей слуха, связанной с черепно-мозговой травмой; потерей слуха, связанной с ототоксичным лекарственным средством; генетической потерей слуха; повреждением Кортиева органа, вызванным вирусной или бактериальной инфекцией, или функциональным нарушением Кортиева органа, вызванным другими причинами или неизвестными причинами; или их сочетанием.

35 Нейросенсорная тугоухость может быть вызвана воспалительными заболеваниями, такими как внутренний отит, энцефаломенингит и т.д.; может быть потерей слуха от воздействия шума или ототоксичного лекарственного средства; может быть вызвана травмой, такой как перелом височной кости и т.д.; может быть старческой глухотой, болезнью Меньера; внезапной нейросенсорной тугоухостью; может быть вызвана 40 метаболическим нарушением, таким как гипотериоз и т.д.; ишемическим нарушением мозгового кровообращения; болезнью крови, такой как лейкемия, и т.д.;

неврологическими нарушениями, такими как рассеянный склероз и т.д.; иммунными нарушениями; неопластическими заболеваниями, такими как нейрома слухового нерва и т.д.; заболеваниями костей и генетическими заболеваниями, такими как синдром 45 Ваарденбурга, синдром Ушера и т.д. Пресбиакузис является возрастной потерей слуха и представляет собой часть процесса естественного старения. Пресбиакузис может возникать в результате дегенерации рецепторных клеток в спиральном Кортиевом органе во внутреннем ухе. Потеря слуха от воздействия шума может быть результатом

долговременного воздействия шума, например, громкой музыки, тяжелой техники или механизмов, самолетов, бомбардировки или шума, вызванного другими людьми.

5 Термин “шум в ушах” имеет отношение к слуховому восприятию без внешнего слухового стимула. Шум в ушах может возникать в одном ухе или обоих ушах или постоянно или временами и обычно определяется как звон.

Термин “предотвращение” означает все действия, благодаря которым появление нейросенсорной тугоухости или шума в ушах задерживается или замедляется при введении композиции, а термин “лечение” означает все действия, благодаря которым симптомы нейросенсорной тугоухости или шума в ушах меняются к лучшему или благоприятно модифицируются при введении композиции.

10 Фармацевтическая композиция может включать PRR в эффективном количестве. Эффективное количество может быть подобрано надлежащим образом в зависимости от субъекта и установлено в зависимости от тяжести болезни, возраста пациента, веса тела, состояния здоровья, пола и чувствительности к лекарственному препарату, времени введения, способа введения, скорости выведения, периода лечения, и лекарственных средств, смешанных с или введенных совместно с композицией настоящего изобретения, и других факторов, хорошо известных в области медицины. Эффективное количество может составлять примерно от 0,01 мл до 1 мл, примерно от 0,1 мл до 1 мл или примерно от 0,5 мл до 1 мл на мл фармацевтической композиции.

20 Фармацевтическая композиция дополнительно может включать носитель, эксципиент или разбавитель. Носитель, эксципиент и разбавитель могут включать, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбитол, маннитол, ксилит, эритритол, малтитол, крахмал, гуммиарабик, альгинат, желатин, фосфат кальция, силикат кальция, целлюлозу, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, воду, метилгидроксibenзоат, пропилгидроксibenзоат, тальк, стеарат магния, минеральные масла или их комбинацию.

Фармацевтическая композиция может быть инъекционным составом.

30 Вводимая доза фармацевтической композиции может составлять, например, примерно от 0,01 мл до 5 мл, примерно от 0,1 мл до 4 мл, примерно от 0,5 мл до 3 мл, примерно от 0,5 мл до 2 мл или около 1 мл для взрослого. Фармацевтическая композиция может быть введена, например, один раз в день, два или десять раз в день, или через день или один раз в год. Фармацевтическая композиция может быть введена, например, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз, восемь раз, десять раз, двенадцать раз или пятнадцать раз или более каждые два дня, каждые три дня, каждые четыре дня, каждые 35 пять дней, каждые тридцать дней, каждые два месяца, каждые 4 месяца или каждые 6 месяцев.

Другой аспект предоставляет способ предотвращения или лечения нейросенсорной тугоухости или шума в ушах, при этом способ включает введение обогащенной тромбоцитами плазмы в барабанную полость субъекта.

40 Обогащенная тромбоцитами плазма, барабанная полость, нейросенсорная тугоухость, шум в ушах, предотвращение и лечение являются точно такими же, как определено выше.

Субъектом может быть субъект, имеющий нейросенсорную тугоухость или шум в ушах, или субъект, имеющий риск развития нейросенсорной тугоухости или шума в ушах. Субъект может быть млекопитающим, например человеком, коровой, лошастью, свиньей, собакой, овцой, козой или кошкой.

Способ может дополнительно включать введение второй фармацевтической композиции, о которой известно, что она является эффективной в отношении

нейросенсорной тугоухости или шума в ушах. Способ может дополнительно включать введение дексаметазона, витамина В1, витамина В6, витамина В12, тиамин гидрохлорида, пиридоксин гидрохлорида, никотинамида, D-пантенола, цианокобаламина, рибофлавина, биотина, инъекционного раствора Pan-B-Comp или их комбинаций. Вторая фармацевтическая композиция и PRP могут быть введены в барабанную полость субъекта или внутривенно, одновременно или по отдельности.

Способ может дополнительно включать введение вещества, ускоряющего свертывание крови. Данный способ может дополнительно включать введение тромбина, хлорида кальция, глюконата кальция или их комбинации. Вещество, ускоряющее свертывание крови, и PRP могут вводиться в барабанную полость одновременно или по отдельности.

Способ может включать получение PRP из крови субъекта и введение полученной PRP в барабанную полость субъекта. Кровь субъекта может быть кровью, не содержащей антикоагулянт. Антикоагулянтом может быть, например, этилендиаминтетраацетат (EDTA), оксалат, цитрат и гепарин. Когда кровь субъекта может быть кровью, содержащей антикоагулянт, вещество, ускоряющее свертывание крови, может быть введено вместе с PRP. Получение PRP из крови субъекта может осуществляться, например, посредством центрифугирования. Центрифугирование может быть проведено примерно при 4°C-37°C, примерно при 10°C-37°C или при комнатной температуре. Центрифугирование может проводиться при скорости примерно от 3500 об/мин до 5000 об/мин, примерно от 4000 об/мин до 4500 об/мин или около 4200 об/мин. Центрифугирование может проводиться в течение примерно от 1 минуты до 20 минут, примерно от 1 минуты до 10 минут, примерно от 1 минуты до 5 минут или примерно около 5 минут. С учетом того, что PRP, полученная от субъекта, может вновь вводиться субъекту, введение может представлять собой введение аутологичной крови. Введение может включать введение PRP в барабанную полость сразу после выделения из крови субъекта и введение в барабанную полость PRP, проинкубированной при комнатной температуре в течение примерно от 1 минуты до 40 минут после выделения из крови субъекта. Поскольку PRP сразу после выделения из крови субъекта имеет низкую вязкость, PRP может быстро вытекать через евстахиеву трубу при введении в барабанную полость. Поскольку PRP, проинкубированная при комнатной температуре в течение примерно от 1 минуты до 40 минут после выделения из крови субъекта, имеет высокую вязкость, PRP может медленно вытекать через евстахиеву трубу при введении в барабанную полость. Поскольку PRP, имеющая высокую вязкость, медленно вытекает из уха, PRP может контактировать с нервными клетками во внутреннем ухе в течение длительного времени. Нервные клетки во внутреннем ухе могут быть восстановлены с помощью PRP.

PRP может быть введена, например, в количестве примерно от 0,01 мл до 5 мл, примерно от 0,1 мл до 4 мл, примерно от 0,5 мл до 3 мл, примерно от 0,5 мл до 2 мл или примерно 1 мл на взрослого человека. PRP может вводиться, например, один раз в день, два или десять раз в день, или от введения через день до введения один раз в год. PRP может быть введена, например, два, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз, восемь раз, десять раз, двенадцать раз или пятнадцать раз или более, каждые два дня, каждые три дня, каждые четыре дня, каждые пять дней, каждые тридцать дней, каждые 2 месяца, каждые 4 месяца или каждые 6 месяцев.

Согласно результатам нейросенсорную тугоухость или шум в ушах субъекта можно предотвратить или лечить удобным и эффективным способом, использующим фармацевтическую композицию, предназначенную для предотвращения или лечения

нейросенсорной тугоухости или шума в ушах, содержащую обогащенную тромбоцитами плазму.

Далее будут приведены во всех подробностях типичные варианты осуществления, примеры которых показаны на прилагаемых чертежах, при этом к одинаковым 5 элементам относятся одинаковые обозначения на всем протяжении описания. В связи с этим представленные типичные варианты осуществления могут иметь различные формы и не должны считаться ограничивающими описание, изложенное в настоящем документе. Соответственно, типичные варианты осуществления описываются далее со ссылкой на Фигуры с целью объяснения аспектов. При использовании в описании 10 термин “и/или” включает любые возможные комбинации одного или более из перечисленных пунктов.

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на Примеры. Однако эти примеры предназначены только для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения этими Примерами.

15 Пример 1. Подтверждение профилактического или терапевтического действия обогащенной тромбоцитами плазмы на тугоухость или шум в ушах

Для того чтобы проверить, оказывает ли обогащенная тромбоцитами плазма профилактическое или терапевтическое действие на тугоухость или шум в ушах, была проведена оценка ее клинической эффективности.

20 1. Выбор субъекта и проведение тонального аудиометрического теста

Аудиометрическое исследование субъекта осуществляли путем проведения тонального аудиометрического теста. В канал наружного уха субъекта вводили эндоскоп, чтобы видеть барабанную перепонку субъекта. Тональный аудиометрический тест проводился на субъектах, имеющих нейросенсорную тугоухость без нарушения наружного уха и 25 среднего уха.

Тональный аудиометрический тест представляет собой способ измерения порога слуха к чистым тонам на каждой тональной частоте, при этом слуховой порог был измерен при частотах 0,5 КГц, 1 КГц, 2 КГц, 3 кГц, 4 кГц, 6, кГц и 8 кГц.

При проведении тонального аудиометрического теста средняя интенсивность звука, 30 который слышит здоровый нормальный молодой человек, была установлена как 0 децибел (dB), и, исходя из этого, интенсивность звука увеличивалась с шагом 5 dB. Была установлена интенсивность звука, который слышал субъект в начале исследования на каждой частоте, то есть был измерен порог. Поскольку уровень при тестировании на каждой частоте был ниже, ухо может быть более чувствительным, показывая хороший 35 слух. Например, может быть установлено, что если уровень при тестировании составляет 40 dB или ниже, тогда не существует проблем в повседневной жизни, и если уровень при тестировании составляет от 5 dB до 10 dB, тогда субъект является нормальным человеком, не имеющим проблем со слухом.

40 2. Улучшающее слух воздействие обогащенной тромбоцитами плазмы и дексаметазона

PRP вводили в барабанную полость каждого субъекта, имеющего нейросенсорную тугоухость, который был отобран в (1), а затем проверяли восстановление слуха.

Сначала для проверки слуха у субъектов (n=20) до введения PRP был проведен тональный аудиометрический тест на правом ухе (“RT”) и левом ухе (“LT”) каждого 45 субъекта с помощью тонального аудиометра Earscan (Micro Audiometrics). Субъекты проходили тональный аудиометрический тест до введения PRP в их барабанную полость. Одному из субъектов дексаметазон был введен девятнадцать раз, однако улучшения слуха не наблюдалось.

В дальнейшем проводили местное обезболивание барабанной перепонки у каждого субъекта с помощью Emla Cream 5% (AstraZeneca, Корея).

Из вены субъекта брали примерно от 10 мл до 20 мл крови. Для сбора крови использовали пробирку, содержащую антикоагулянт. Собранную кровь центрифугировали при комнатной температуре примерно в течение 5 минут при скорости 4200 об/мин. Примерно от 3 мл до 4 мл среднего слоя, имеющего высокий уровень тромбоцитов, было получено из отцентрифугированной крови для приготовления PRP. Полученная PRP имела вязкость примерно от 2 mPa·s до 3 mPa·s (micro VISC, RHEOSENSE, INC.).

Сразу после получения PRP, примерно от 3 мл до 4 мл полученной PRP было разделено на 3 или 4 шприца объемом 1 мл, а затем каждый 1 мл был введен в барабанные полости обеих ушей субъекта с 30-минутными интервалами.

PRP инкубировали при комнатной температуре в течение примерно от 15 до 25 минут после получения PRP. Вязкость проинкубированной PRP составляла примерно от 12 mPa·s до 14 mPa·s. В барабанные полости обеих ушей субъекта вводили примерно от 0,5 мл до 1 мл проинкубированной PRP.

При использовании данного метода PRP вводили два раза в неделю, шесть раз всего. Из всех шести раз первые три раза вводили PRP, а другие три раза вводили дексаметазон (Jeil Pharmaceutical Co., Ltd.), при этом 1 мл дексаметазона вводили в барабанные полости обеих ушей субъекта, и затем туда же был введен PRP.

Примерно через 2-120 дней после первоначального введения PRP был проведен тональный аудиометрический тест, как описано в (1). Для анализа полученных в результате испытания данных и оценки различия между показателями до введения и после введения при каждой частоте использовали программу SPSS WIN 18.0 и определяли t-критерий Стьюдента.

Результаты тонального аудиометрического теста левого и правого уха представлены в таблицах 1 и 2 соответственно, а на фиг. 1 и 2 представлены графики, соответственно.

Таблица 1. Слух к чистым тонам левого уха до введения и после введения при каждой частоте (n=40)

Частота (кГц)	До введения		После введения		t	p
	Среднее	Среднеквадратическое отклонение	Среднее	Среднеквадратическое отклонение		
0,5	32,13	26,1869	24,63	22,7130	2,837	0,007**
1	33,63	26,6503	25,50	22,8933	3,786	0,001**
2	32,75	25,2411	25,00	22,2745	4,466	0,000***
3	36,25	25,6393	27,75	22,6724	5,627	0,000***
4	40,50	25,4649	34,50	23,8800	3,237	0,002**
6	50,50	25,5403	48,00	25,4397	0,995	0,326
8	49,50	26,0128	48,38	29,2730	0,425	0,673

(*: p<0,05; **: p<0,01; и ***: p<0,001)

Таблица 2. Слух к чистым тонам правого уха до введения и после введения при каждой частоте (n=40)

кГц	До введения		После введения		t	p
	Среднее	Среднеквадратическое отклонение	Среднее	Среднеквадратическое отклонение		
0,5	32,75	27,3146	24,50	23,1439	2,359	0,023*
1	32,00	26,2337	21,50	18,3694	4,170	0,000***
2	30,88	27,5003	22,38	20,6307	3,913	0,000***
3	35,38	28,4512	25,13	22,0863	4,418	0,000***
4	39,63	28,5861	31,88	25,0304	3,069	0,004**
6	49,00	27,1322	43,88	24,8969	2,311	0,026*
8	50,25	28,6658	48,88	30,5397	0,510	0,613

(*: p<0,05; **: p<0,01; и ***: p<0,001)

Как видно из таблицы 1 и на фиг. 1, уровни левых ушей были значительно понижены

при частотах примерно от 0,5 КГц до 4 КГц. Кроме того, как видно из таблицы 2 и на фиг. 2, уровни правых ушей были значительно понижены при частотах примерно от 0,5 кГц до 6 кГц. Таким образом, слух субъектов значительно улучшался при введении PRP и/или дексаметазона в барабанную полость. Следовательно, было подтверждено, что дексаметазон и PRP оказывают профилактическое или терапевтическое действие на нейросенсорную тугоухость или шум в ушах.

3. Улучшение слуха при воздействии обогащенной тромбоцитами плазмы с высокой вязкостью

Для того чтобы проверить, оказывает ли PRP с высокой вязкостью воздействие, улучшающее слух, был выбран субъект, обладающий нейросенсорной тугоухостью без нарушения наружного и среднего уха.

Как описано в (2), из крови выбранного субъекта была получена PRP, полученную PRP инкубировали при комнатной температуре в течение примерно от 15 до 25 минут, чтобы получить PRP, имеющую вязкость примерно от 12 mPa·s до 14 mPa·s. В барабанные полости обоих ушей субъекта с помощью шприца вводили 0,5 мл полученной PRP. В отличие от (2), дексаметазон и PRP сразу после получения не вводились.

Результаты тонального аудиометрического теста до введения и после введения высоковязкой PRP в барабанные полости субъекта представлены в таблице 3 (“NRM”: не поддается измерению с помощью тональной аудиометрии).

Таблица 3

№ субъекта		До введения PRP (dB)						После введения PRP (dB)							
		0.5	1	2	3	4	6	8	0.5	1	2	3	4	6	8
33	RT	65	85	80	65	80	85	70	65	70	75	60	65	80	NRM
	LT	35	30	25	65	80	80	70	35	25	25	65	70	75	60

Как видно из таблицы 3, при сравнении уровней на каждой частоте до и после введения высоковязкой PRP в барабанную полость, было обнаружено, что уровни после введения высоковязкой PRP в барабанную полость понижались. Слух у субъекта улучшался только при введении высоковязкой PRP. Следовательно, было подтверждено, что PRP демонстрирует профилактический или терапевтический эффект в отношении нейросенсорной тугоухости или шума в ушах.

Следует понимать, что описанные в данном документе варианты осуществления должны рассматриваться только как иллюстративные и не имеют цели ограничения. Описания характерных особенностей или аспектов в пределах каждого типичного варианта осуществления следует рассматривать как подходящие для других подобных признаков или аспектов в других типичных вариантах осуществления.

Несмотря на то, что один или более типичных вариантов осуществления описаны со ссылкой на фигуры, специалистам в данной области техники будет понятно, что могут быть сделаны различные изменения в форме и деталях без отступления от сущности и объема изобретения, определенного последующими пунктами формулы изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения нейросенсорной тугоухости, содержащая обогащенную тромбоцитами плазму (PRP).

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой PRP представляет собой PRP, взятую сразу после выделения из крови субъекта, PRP, проинкубированную при комнатной температуре в течение примерно от 1 минуты до 40 минут после выделения из крови субъекта, или их комбинацию.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, в которой PRP, взятая сразу после выделения из крови субъекта, и PRP, проинкубированная при комнатной температуре в течение примерно от 1 минуты до 40 минут после выделения из крови субъекта, являются отдельными композициями.

5 4. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой используется введение PRP аутологичной крови.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая дексаметазон, витамин B1, витамин B6, витамин B12, тиамин гидрохлорид, пиридоксин гидрохлорид, никотинамид, D-пантенол, цианокобаламин, рибофлавин, биотин, инъекционный
10 раствор Pan-B-Comp или их комбинацию.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая вещество, ускоряющее свертывание крови.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, которая предназначена для введения в барабанную полость.

15 8. Фармацевтическая композиция по п. 1, где нейросенсорная тугоухость является старческой глухотой (пресбиакузисом); потерей слуха от воздействия шума; внезапной потерей слуха; аутоиммунной потерей слуха; ишемической потерей слуха; потерей слуха, связанной с черепно-мозговой травмой; потерей слуха, связанной с ототоксичным лекарственным средством; генетической потерей слуха; повреждением Кортиева органа,
20 вызванным вирусной или бактериальной инфекцией, или функциональным нарушением Кортиева органа, вызванным другими причинами или неизвестными причинами; или их сочетанием.

9. Способ предотвращения или лечения нейросенсорной тугоухости у субъекта, который включает введение PRP в барабанную полость субъекта.

25 10. Способ по п. 9, в котором субъект имеет нейросенсорную тугоухость или имеет риск появления нейросенсорной тугоухости.

11. Способ по п. 9, дополнительно включающий введение дексаметазона, витамина B1, витамина B6, витамина B12, тиамин гидрохлорида, пиридоксин гидрохлорида, никотинамида, D-пантенола, цианокобаламина, рибофлавина, биотина, инъекционного
30 раствора Pan-B-Comp или их комбинации.

12. Способ по п. 9, дополнительно включающий введение вещества, ускоряющего свертывание крови.

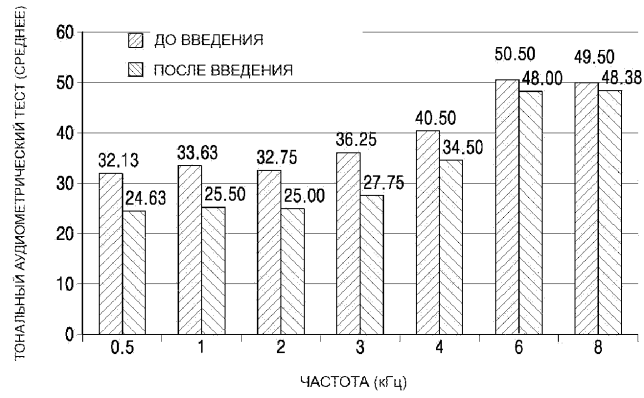
13. Способ по п. 9, включающий получение PRP из крови субъекта и введение полученной PRP в барабанную полость субъекта.

35 14. Способ по п. 13, который включает введение PRP в барабанную полость сразу после выделения из крови субъекта и введение в барабанную полость PRP, проинкубированной при комнатной температуре в течение примерно от 1 минуты до 40 минут после выделения из крови субъекта.

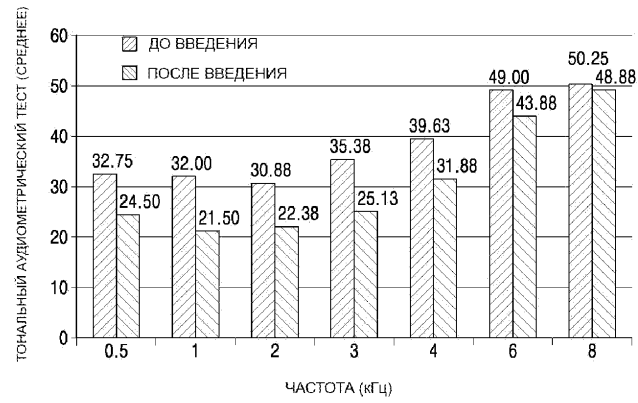
40

45

1/1



Фиг. 1



Фиг. 2