

(11) Patent numeris: **3655**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 35/78**

(21) Paraiškos numeris: **IP1520**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 06 26**

(45) Patentio paskelbimo data: **1996 01 25**

(60) SU duomenys: **PCT/EP 90/01114, 1990 07 09 SU 4895031, 1991 03 07**

(31,32,33) Prioritetas: **89112639, 1989 07 11, EP**

(72) Išradėjas:

Samuel N. Okpanyi, DE

Michela Arens-Corell, DE

(73) Patent savininkas:

Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Havelstrasse 5, D-64295 Darmstadt, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žaboliienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Terapinis preparatas

(57) Referatas:

Išradimo objektas yra augalinis nuskausminantis ir priešuždegiminis preparatas, turintis
populus tremula
Solidago virgaurea
Fraxinus excelsior, skirtas panaudoti pagrindinio terapinio preparato gamybai.

Išradimo objektas yra augalinis nuskausminantis ir prieš uždegiminis preparatas, skirtas panaudoti pagrindinio terapinio preparato gamybai.

- 5 Uždegiminių reumatologinių susirgimų, tokių kaip reumatologiniai artritai, terapijoje naudoja du skirtingus principus. Pirmojo esmė ta, kad mažina skausmą ir uždegiminius simptomus sąnariuose. Tuo tikslu naudojami įvairių klasių junginiai, pvz., salicilo rūgšties dariniai, acto ir propioninės rūgšties dariniai arba oksikamai. Bendras jų pavadinimas - "nesteroidiniai priešreumatiniai preparatai" /NSPRP/. Jų aktyvumą vertina pagal veikimą pačiuose sąnariuose. Poveikis pasireiškia pagal situaciją. Pokyčiai uždegiminio reumatinio susirgimo eigoje nėra šių medikamentų veikimo rezultatas.

- 20 Grynai augalinės kilmės medicininis preparatas, aprašytas paraiškoje **** WO 87/02248, taip pat veikia kaip nesteroidinis priešreumatinis preparatas /NSPRP/, tačiau pasižymi didesniu tolerantiškumu.

- 25 Žinomi ir intensyviai siūlomi nauji preparatai, kurie turi gerą poveikį bendrai neišgydomų chroniškų susirgimų eigai (taip vadinami "susirgimą modifikuojantys vaistiniai preparatai"). Laikantis nustatytų dozių, jų poveikis skausmui ir uždegimams pasireiškia tik po ilgo /keleto mėnesių/ vartojimo; jie lydimi daugybės pašalinių poveikių (beveik trečdaliui pacientų tenka nutraukti tokį gydymo kursą). Jų aktyvumas pradžioje pasireiškia tuo, kad pagerėja chroniško uždegimo simptomai, būtent, eritrocitų nusėdimas, kuris dažniausiai naudojamas, analizuojant uždegiminio susirgimo eigą. Kiti tyrimai lieka nepasikeitę, pavyzdžiui, tyrimas su 35 C-reaktyviniu baltymu (CRB). Galutinis tokio gydymo tikslas - sumažinti ar pilnai išvengti reumatinio užde-

gimo sukkelto sąnarių suirimo. Tokia terapija pastaruoju metu vadinama "pagrindine terapija".

5 Atsižvelgiant į dažnus ir kartais skausmingus pašalininius efektus, gydant pagrindinės terapijos metodais, yra kruopščiai paruoštos gydymo taisyklės. Pavyzdžiui, galima pateikti rezultatus, kaip keitėsi eritrocitų nusėdimo greitis dvigubo "tuščio" tyrimo, kuris truko 20 savaičių, metu /Vard. Dž. R. ir kt., Arthritis and Rheumatism, 26 t., Nr. 11, 1983, 1303-1315 psl./.

Medikamentas	ENG prieš gydymą	ENG po 20 savaičių
Placebo	55	51
Auranofin	63	22
Auksinis natrio tiomalatas	58	33

ENG - eritrocitų nusėdimo greitis mm/val. - tik per pirmąją valandą.

15 Įvairių tyrimo centrų darbo rezultate netikėtai buvo nustatyta, kad pagrindiniai terapiniai efektai yra pasiekiami ir naudojant medicininių preparatų, pasiūlytą paraiškoje WO 87/02248.

20 Šis skausmą raminantis ir priešūždegiminis preparatas yra augalinis ir skiriasi tuo, kad turi savo sudėtyje Populus tremula, Solidago virgaurea ir Fraxinus excelsior, kaip vienintelius aktyvumo reiškėjus.

25 Tinkamiausiame variante preparatas, esantis šio išradimo objektu, turi 50-70 tūrio % Populus tremula, 10-30 tūrio % Solidago virgaurea ir 10-30 tūrio % Fraxinus excelsior.

30 Išskirtinai tinkamiausiame šio išradimo realizacijos variante kompozicija savo sudėtyje turi beveik 60 tūrio %

Populus tremula, 20 tūrio % Solidago virgaurea ir 20 tūrio % Fraxinus excelsior.

Be to, pagal šį išradimą komponento Populus tremula žievės ir lapų santykis 1:2.

Šis išradimas paremtas netikėtu atradimu, kad minėtas medicininis preparatas gali būti vartojamas ne tik skubiam reumatinių susirgimų gydymui, bet, dar daugiau, kaip pagrindinis terapinis preparatas.

Preparato, kuris yra šio išradimo objektas, kaip pagrindinio terapinio agento veikimą iliustruoja tyrimų rezultatai, gauti ligoninės reumatologiniame skyriuje ir išreikšti ENG reikšmėmis preparatui, aprašytam paraiškoje OW 87/02248. Matome aiškų ENG reikšmių sumažėjimą. Galima tvirtai sakyti, kad panaudojus preparatą, aprašytą paraiškoje WO 87/02248, reumatologinių susirgimų uždegiminis aktyvumas, išreikštas C-reaktyvinio baltymo terminais, aiškiai sumažėja.

Kai kurie rezultatai pateikiami lentelėje:

Laiko intervalas	ENG reikšmės vidutinė reikšmė	Standartinė paklaida ±
Prieš WO 87/02248	46,2	32,1
Po 3 mėnesių	37,4	30,9
Po 6 mėnesių	32,9	26,4
Po 9 mėnesių	29,4	21,8
Po 12 mėnesių	27,9	21,3

Būtina turėti omenyje, kad abiejų grupių pacientai, dalyvaujantys tyrimuose, papildomai praėjo ilgą terapiją, kuri buvo pradėta gerokai prieš bandymų pradžią. Tai nieko nekeičia, nes buvo atrasta netikėtai. Efektai buvo pasiekti kaip augalinio preparato pagal WO 87/02248

5 poveikio rezultatas; iš to seka, kad gauti efektai viršija anksčiau pasiektus efektus. Tuo atveju grupę augalinių preparatų, pasiūlytų paraiškoje WO 87/02248, pradėjo nuo labiau nepalankių reikšmių, negu placebo-grupę.

Esant tokioms bandymo sąlygoms, ENG sumažėjimas 31 % yra žymus efektas.

10 Tiriant reumatiniu artritu sergančius 5 pacientus, kurie jau buvo gydomi, pasirodė, kad, papildomai panaudojus augalinį preparatą pagal paraišką WO 87/02248, kitimai vyko mažėjimo kryptimi, t.y. terapine kryptimi. Trims iš penkių pacientų per keturias savaites sumažėjo
15 ENG ir keturiems iš penkių - bandymas su C-reaktyviniu baltymu. Šis efektas yra nuostabus dėl šių priežasčių:

1. Dozės, naudojamos tuo atveju, buvo nustatomos ne pagrindinio terapinio aktyvumo atžvilgiu, o greičiau
20 atitiko simptominės terapijos dozėms.

2. Atskleisti efektai yra papildomi jau žinomiems pagrindinės terapijos efektams. Būtų etiškai nepateisinama atsisakyti nuo žinomos efektyvios terapijos rimtai sergantiems. Buvo visiškai nelaukta, kad tolimesnis pagrindinio terapinio aktyvumo padidėjimas atsiranda virš
25 šios tradicinės terapijos.

3. Būtina turėti omenyje, kad augalinis preparatas pagal paraišką WO 87/02248 daug tolerantiškesnis, negu kiti priešreumatiniai preparatai. Iš to seka, kad yra
30 galimybė

3.1. pasiekti žymesnius efektus, naudojant didesnes dozes ir
35

3.2. padidinti jų efektyvumą, papildomai panaudojus preparatą pagal paraišką WO 87/02248 greta tradicinės pagrindinės terapijos.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Augalinis preparatas, turintis kaip aktyvų pradą šiuos komponentus:

5

Populus tremula,

Solidago virgaurea,

Fraxinus excelsior,

10 skirtus panaudoti pagrindinio terapinio preparato gamybai.

2. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi:

15

50-70 tūrio % Populus tremula,

10-30 tūrio % Solidago virgaurea,

10-30 tūrio % Fraxinus excelsior.

20 3. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi:

60 tūrio % Populus tremula,

20 tūrio % Solidago virgaurea,

20 tūrio % Fraxinus excelsior.

25

4. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad komponentės Populus tremula naudoja žievę ir lapus santykiu 1:2.

30