

(19)



(10) **LT 5454 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **5454**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 9/06**
A61K 31/00
A61K 31/167
A61K 31/403
A61K 31/5415
A61K 31/7008
A61P 19/00

(21) Paraiškos numeris: **2006 012**

(22) Paraiškos padavimo data: **2006 02 27**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2007 08 27**

(45) Patent paskelbimo data: **2007 11 26**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: —

(72) Išradėjas:

Sergej Jefimovich VASIUKOV, RU
Tatjana Jurjevna ALEKSANDROVA, RU
Andrej Leonidovich MLADENCEV, RU
Rustam Munirovich IKSANOV, RU

(73) Patent savininkas:

Otkrytoje akcionernoje obshchestvo „Nizhegorodskij chimiko-farmaceuticheskij zavod” (OAO „Nizhfarm”), ul. Salganskaja 7, GSP-459, 603950 Nizhnij Novgorod, RU

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

Ramunė GARŠVIENĖ, Dūkštų g. 28-20, LT-07171 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Priemonė sąnarių ligoms gydyti

(57) Referatas:

Išradimas priklauso medicinos sričiai, būtent išorinio naudojimo sąnarių ligų gydymo priemonėms. Siūlomos sąnarių ligų gydymo priemonės sudėtyje yra sacharidas - gliukozamino druska, junginys, parinktas iš nesteroidinių priešuždegiminių priemonių, būtent ibuprofeno, arba nimesulido, arba piroksikamo, arba meloksikamo, arba diklofenako druskos, arba indometacino, arba ketoprofeno, dimetilsulfoksido ir tepalo pagrindo, esant sekančiam komponentų kiekiui, masės procentais: gliukozamino druska 0,5-10,0; ibuprofenas 0,1-10,0 arba nimesulidas 0,1-1,0; arba piroksikamas 0,1-1,0; arba meloksikamas 0,1-1,0; arba diklofenako druska 0,1-5,0; arba indometacinas 0,1-10,0; arba ketoprofenas 0,1-5,0; dimetilsulfoksidas 1,0-20,0; tepalo pagrindas likęs kiekis. Ši priemonė yra efektyvi dėl mažamolekulinio sacharido ir stambiamolekulinio sacharido mišinio panaudojimo ir to

pasėkoje aktyviosios medžiagos difuzijos greičio į sąnario zoną padidėjimo, o taip pat junginio, parinkto iš NVPS grupės, kurių panaudojimas kartu užtikrina gydomąjį sinergetinį efektą.

Išradimas priklauso medicinos sričiai, būtent išorinio naudojimo priemonėms, skirtoms sąnarių ligoms gydyti. Sąnarių ligos vargina apie 70 % vyresnių, negu 45 metų gyventojų. Jos pasireiškia skausmais sąnariuose, stiprėjančiais judėjimo metu, sąstingio pojūčiais. Uždegiminiai procesai lydimi pabrinkimo, sąnario formos ir kontūrų pasikeitimo.

Be to, dėl artrologinių susirgimų palaipsniui yra kremzlė, dengianti sąnario paviršių, o taip pat kaulinis audinys ir sąnario maišelio vidinis paviršius.

Dabartiniu metu sąnarių ligų (artritų, artrozių, osteochondrozės ir pan.) gydymui pasaulinėje medicinos praktikoje plačiai paplitę preparatai sacharidų pagrindu (gliukozamino druskos, chondroitinsulfatas), daugiausia tablečių arba injekcijų formoje. Gydymas šiais preparatais ne tik sumažina uždegimą ir skausmą sąnariuose, bet ir atstato pažeistą kremzlinį audinį (Nasonov E.L. Kliničeskije rekomendaciji i algoritmy dlja praktikujuščich vračej, Revmatologija, M., 2004; K.Pavelka, Archives Internal Medicine, Nr. 10, 2002, Nr. 7, 2003).

Anksčiau platų paplitimą rado išorinio pritaikymo preparatai – tepalų vaisto formos diklofenako darinių pagrindu. Tačiau pastaruoju metu, nežiūrint į jų gydomąjį efektą, dėmesys šiai grupei ženkliai mažėja dėl jų didelio gastroceptinio aktyvumo ir eilės šalutinių komplikacijų. Be to, nustatyta, kad suderintas pritaikymas atskirai dichlofenako preparatų ir sacharido – gliukozamino užtikrina netikėtą gydomąjį sinergetinį diklofenako efektą, kas leidžia sumažinti jo dozę (V.G. Rudenko "Chondroprotektory", Zdorovje Ukrainy, Kijev, 2004).

Artimiausias pagal sudėtį pareiškiamajam yra vaistas, kaip aktyvius ingredientus turintis sacharidą – glikozaminglikano polisulfatą, natrio diklofenaką ir transderminį agentą – dimetilsulfoksidą žinomų tepalų pagrindu (RF patentas Nr. 2085194, kurio klasės A61K 31/73, A61K 9/06, paskelbtas 1997.07.27.).

Nurodyto vaisto trūkumai yra tokie, kad naudojant kaip chondroapsauginį komponentą polisacharidą – gliukozamino polisulfatą, kuris yra nestabilus cheminėje sintezėje pusiau sintetinis nenustatytos struktūros (ARTEPARON vaisto pagrindas, kurio registracija RF panaikinta dėl didelio toksiškumo) ir turintis didelę polidispersinę molekulinę masę (10000-100000 Daltonų), stipriai apribota medžiagos difuzija į sąnario zoną, kas iš esmės sumažina vaisto farmakokinetiką, kremzlinio audinio irimo sustabdymą ir jo regeneraciją.

Uždavinys, sprendžiamas šiame išradime – sukurti vaistą sąnarių ligų gydymui, kuris apjungtų chondroapsauginį, priešuždegiminį ir nuskausminantį poveikį su paslankiais aukštais farmakokinetiniais rodikliais, ir praplėsti sąnarių ligų preparatų arsenalą.

Išradimo naudojimo techninis rezultatas yra preparato efektyvumo padidinimas mažos molekulinės masės monomerinio sacharido sąskaita ir, kaip pasėkmė, aktyvių medžiagų difuzijos greičio į sąnario zoną padidinimas ir priemonių, skirtų sąnarių ligoms gydyti arsenalo praplėtimas, panaudojant vieną iš priešūždegiminių junginių atstovų iš NPVS grupės: ibuprofeno, nimesulido, piroksikamo, meloksikamo, diklofenako, indometacino, ketoprofeno, kiekvienas iš kurių derinyje su sacharidu – gliukozamino druska rodo sinergetinį efektą.

Nurodytas rezultatas yra sąnarių gydymo priemonė, turinti chondroapsauginį efektą, priešūždegiminį ir nuskausminantį poveikį, savyje turinti sacharidą, junginį parinktą iš priešūždegiminių nesteroidinių priemonių grupės, o kaip nesteroidinė priešūždegiminė priemonė jame yra ibuprofenas arba nimesulidas, arba piroksikamas, arba meloksikamas, arba diklofenako druska, arba indometacinas, arba ketoprofenas, esant sekančiai komponentų sudėčiai, masės %:

gliukozamino druska	0,5-10,0
ibuprofenas	0,1-10,0
arba nimesulidas	0,1-1,0
arba piroksikamas	0,1-1,0
arba meloksikamas	0,1-1,0
arba diklofenako druska	0,1-5,0
arba indometacinas	0,1-10,0
arba ketoprofenas	0,1-5,0
dimetilsulfoksidas	1,0-20,0
tepalo pagrindas	likęs kiekis

Geriausia, kad kaip gliukozamino druską vaistas turi gliukozamino hidrochloridą arba gliukozamino sulfato natrio druską, arba kalio, arba kalcio druską, o kaip diklofeneko druską – jo kalio arba natrio druską.

Nurodyti veikliųjų medžiagų koncentracijų diapazonai yra optimaliai priimtini, farmakologiškai reikšmingi ir priimtini vaistų praktikoje šios farmakologinės grupės vaistų formoms.

Kaip gliukozamino druską vaistas gali turėti žinomas farmacines medžiagas (užregistruotas PF, pavyzdžiui FSP 42-0314-1478-01, arba importines, atitinkančias JAV Farmakopėjos 27 leidimui): gliukozamino hidrochloridą, gliukozamino sulfato natrio, kalio ir kalcio druskas.

Geriausia yra gliukozamino sulfato dinatrio druska ir gliukozamino hidrochloridas.

Maža šių sacharidų molekulinė masė (573,3 ir 215,0 Daltonų, atitinkamai) ir aukštas jų farmakologinis aktyvumas gydant sąnarių ligas įgalina sukurti efektyvius chondroapsauginius vaistus (E. S. Cvetkova, Naučno-praktičeskaja revmatologija, Nr. 2, 2003).

Kaip priešūždegiminį komponentą vaistas turi junginį, parinktą iš NPVS grupės: ibuprofeno arba nimesulido, arba piroksikamo, arba meloksikamo, arba diklofenako druskos, arba indometacino, arba ketoprofeno, kurių kiekvieno pranašumas yra didelis priešūždegiminis ir nuskausminantis aktyvumas.

Kaip diklofenako druska vaisto sudėtyje gali būti jo kalio arba natrio druska, pavyzdžiui pagal ND 42-3714-01.

Dimetilsulfoksido, kaip vieno iš vaisto komponentų, panaudojimas apspręstas tuo, kad jis turi priešūždegiminį ir nuskausminantį poveikį, esant judėjimo atramos sistemos ligoms. Be to, dimetilsulfoksidas gali prasiskverbti per biologines membranas, tame tarpe ir per odą, sustiprindamas tuo pačiu gydomųjų medžiagų difuziją per ligonio odą. Dimetilsulfoksidas naudojamas, pavyzdžiui pagal FS 42-2980-98.

Kaip tepalo pagrindas gali būti naudojami pagrindai, naudojami iš esmės tepalų, gelių, skystų tepalų, kremų, pastų gavimui.

Naudojamų gliukozamino druskų sulfatų rūgštingumo (pH 1,5-4,0) neutralizavimui iki fiziologiškai priimtinių tepalų pH reikšmių (pH 4,0-8,0) į pagrindus ruošimo metu gali būti papildomai įdėta šarmų – natrio hidroksido, arba žinomų farmacinių aminių, pavyzdžiui, etanolaminių – dietanolamino (2,2'-imidodietanolas), trietanolamino, trolamino.

Patentuojamas vaistas priklauso farmakologinei grupei – 8.8, kaulinio ir kremzlinio audinio metabolizmo korektorius (RF Vaistinių medžiagų registras, 2004m.).

Patentuojamas vaistas gaunamas žinomu būdu – sumaišant veikliąsias medžiagas su priimtinu tepalo pagrindu ir po to išfasuojamas.

Kiekybinė veikliųjų medžiagų kontrolė preparatuose atliekama pagal žinomas metodikas, priimtas analogiškoms vaisto formoms, užregistruotoms RF ir turinčioms gliukozaminą, ibuprofeną, nimesulidą, piroksikamą, meloksikamą, diklofenako druską, indometaciną, ketoprofeną, dimetilsulfoksidą (spektrofotometriškai, potenciometrinio arba nefelometrinio titravimu).

Siūlomos priemonės gavimo pavyzdžiai.

1 pavyzdys. 4,0 g gliukozamino sulfato dinatrio druskos ir 1,6 g nimesulido ištirpina šildant 32 ml distiliuoto vandens. Atskirai 50-70 °C temperatūroje išlydo 24 g bevandenio lanolino ir 80 g vazelino. Druskų tirpalą, lanolino ir vazelino mišinį, 16 g dimetilsulfoksido atskirai filtruoja ir sujungia pastoviai maišant ne aukštesnėje kaip 65 °C temperatūroje iki vienalytės masės susidarymo, prideda natrio hidroksido tirpalo, kol pH pasiekia 4,0-8,0, ir atšaldo. Preparatą fasuoja į tūbeles arba indelius. 1 g galutinio produkto yra 25 mg gliukozamino sulfato dinatrio druskos (2,5 masės %), 10mg nimesulido (1,0 masės %), 100 mg dimetilsulfoksido (10,0 masės %), 150 mg lanolino, 500 mg vazelino ir 200 mg vandens.

2 pavyzdys. 2-ą pavyzdį gauna kaip ir 1-ą pavyzdį, tik kaip NPVS grupės junginį naudoja piroksikamą.

3 pavyzdys. 3-ą pavyzdį gauna kaip ir 1-ą pavyzdį, tik kaip NPVS grupės junginį naudoja meloksikamą.

4 pavyzdys. 10,0 g gliukozamino hidrochlorido ir 0,1 g kalio diklofenako ištirpina 19 ml distiliuoto vandens. Pasveria 20 g polietilenoksido, kurio molekulinė masė 4000 (PEO-4000) ir 40 g polietilenoksido, kurio molekulinė masė 600 (PEO-600) ir mišinį lydo ant vandens vonios ne aukštesnėje kaip 65 °C temperatūroje. Į išlydytą mišinį, pastoviai maišant prideda gliukozamino hidrochlorido ir kalio diklofenako tirpalą vandenyje, po to 10 g dimetilsulfoksido ir 10 g glicerino. Mišinį maišo 3 valandas (200 aps/min) iki visiškai atšąla, prideda trietanolamino, kol pH pasiekia 4,0-8,0, ir fasuoja į tūbeles ir buteliukus. 1 g galutinio produkto yra 100 mg gliukozamino hidrochlorido (10,0 masės %), 1,0 mg kalio diklofenako (0,1 masės %), 10,0 mg dimetilsulfoksido (1,0 masės %), 100 mg glicerino, 400 mg PEO-600, 200 mg PEO-4000 ir 190 mg vandens.

5 pavyzdys. 5-ą pavyzdį gauna kaip ir 4-ą pavyzdį, tik kaip NPVS grupės junginį naudoja ibuprofeną.

6 pavyzdys. 6-ą pavyzdį gauna kaip ir 4-ą pavyzdį, tik kaip NPVS grupės junginį naudoja nimesulidą.

7 pavyzdys. 7-ą pavyzdį gauna kaip ir 4-ą pavyzdį, tik kaip NPVS grupės junginį naudoja piroksikamą.

8 pavyzdys. 8-ą pavyzdį gauna kaip ir 4-ą pavyzdį, tik kaip NPVS grupės junginį naudoja meloksikamą.

9 pavyzdys. 9-ą pavyzdį gauna kaip ir 4-ą pavyzdį, tik kaip NPVS grupės junginį naudoja indometaciną.

10 pavyzdys. 10-ą pavyzdį gauna kaip ir 4-ą pavyzdį, tik kaip NPVS grupės junginį naudoja ketoprofeną.

11 pavyzdys. 0,5 g gliukozamino sulfato kalcio druskos, 5,0 g natrio diklofenako ištirpina 25 ml distiliuoto vandens ir į gautą tirpalą įpila 10,0 g dimetilsulfoksido (1 mišinys). Maišant, į 38 g glicerino prideda 5 g natrio karboksimetilceliuliozės (Na-KMC) ir palieka maišytis iki pilno Na-KMC ištirpimo (2 mišinys). 0,5 g krakmolo sumaišo su 8 ml distiliuoto vandens ir maišant supila 1 ir 2 mišinius (3 mišinys). 8 g emulgatoriaus Nr. 1 išlydo ant vandens vonios, esant 60 °C temperatūrai ir maišant prideda jį į išlanksto iki 60 °C pašildytą 3 mišinį. Palieka maišytis 3 valandas, prideda trietanolamino iki pH pasiekia 4,0-8,0, fasuoja į tūbeles ir indelius. 1 g galutinio produkto yra 5,0 mg gliukozamino sulfato kalcio druskos (0,5 masės %), 50,0 mg natrio diklofenako (5,0 masės %), 50 mg Na-KMC, 100 mg dimetilsulfoksido (10,0 masės %), 380 mg glicerino, 80 mg emulgatoriaus Nr. 1, 5,0 mg krakmolo ir 330 mg vandens.

12 pavyzdys. 12-ą pavyzdį gauna kaip ir 11-ą pavyzdį, tik kaip NPVS grupės junginį naudoja ketoprofeną.

13 pavyzdys. 5,0 g gliukozamino sulfato dinatrio druskos, 10 g ibuprofeno, 20 g dimetilsulfoksido, 5 g izopropilo spirito, 20 g etanolio, 4 g karbopolo 940 ištirpina 40 ml distiliuoto vandens, esant 60 °C temperatūrai. Tirpalą maišo (200 aps/min.) 3 val iki jis pilnai ataušta, prideda dietanolamino iki pH pasiekia 4,0-8,0 ir fasuoja į tūbeles arba indelius. 1 g galutinio produkto yra 50 mg gliukozamino sulfato dinatrio druskos (5,0 masės %), 100,0 mg ibuprofeno (10,0 masės %), 200 mg dimetilsulfoksido (20 masės %), 50 mg izopropilo spirito, 155 mg etanolio, 40 mg karbopolo 940, 5 mg dietanolamino ir 400 mg vandens.

14 pavyzdys. 14-ą pavyzdį gauna kaip ir 13-ą pavyzdį, tik kaip NPVS grupės junginį naudoja indometaciną.

Priemonės poveikio efektyvumą tyrė potrauminės osteoartrozės, triušių ausų kaušelių kolapso ir žiurkių galūnių aseptinio uždegimo modeliuose.

Esant žiurkių klubo kaulo galvutės subchondriniam defektams, kuriuos sukelia chirurginis sąnario kremzlės pažeidimas, siūloma priemonė žymiai sumažina defekto mastą, lyginant su kontroliniais gyvūnais.

Įvedus į veną papainą, triušiams stebimas ausų kaušelių kolapsas – jų periferinio galo nusvirimas. Siūlomos priemonės panaudojimas leidžia atstatyti ausų kaušelių turgorą, kas liudija apie ausų kaušelių kremzlinio audinio irimo sustabdymą.

Aseptinis uždegimas sukeliamas įvedant dekstraną po žiurkės užpakalinės letenos aponeuroze. Siūlomos priemonės priešuždegiminis poveikis pasireiškia tuo, kad stabdomas žiurkių galūnių aseptinio pabrinkimo vystymasis.

Siūlomos priemonės nekenksmingumas buvo vertinamas pagal jos poveikį į triušų akies konjunktyvą ir odą. Atlikti tyrimai parodė, kad priemonė nesukelia vietinio dirginančio poveikio į akies konjunktyvą ir nepažeistą odą.

Priemonės toksiškumas buvo tiriamas chroniško bandymo metu (2 mėnesiai) su 12 kiaulyčių aplikacijų ant odos būdu. Nustatyta, kad ji netoksiška ir nesukelia histologinio epidermio, dermos ir poodinio ląstelių pažeidimo.

Siūloma priemonė buvo išbandyta klinikinėse sąlygose su 11 ligonių, sergančių osteoartritu ir gonartritu. Kaip bandomąją priemonę naudojo sekančios sudėties tepalą (masės %): gliukozamino sulfato dinatrio druska – 10,0, natrio diklofenakas – 0,1, dimetilsulfoksidas – 1, tepalo pagrindas – likęs kiekis (paraiškos aprašymo 4 pavyzdys). Tepalas buvo tepamas trijų savaičių bėgyje ant pažeisto sąnario kasdien, 3-4 kartus per dieną ir įtrinamas iki pilno įsigėrimo. Efektyvumo tyrimas buvo atliekamas dvigubu akluoju metodu, kur palyginamuoju tepalu buvo naudojamas preparatas Chondroksido tepalas (5 % chondroitinsulfato ir 10 % dimetilsulfoksido tepalo pagrinde).

Skausmo sindromo intensyvumas pagal vizualinę-analoginę skalę VAS ramybės būklėje sumažėjo nuo 3,8 iki 2,6 balų, judant nuo 6,8 iki 3,2 balų, lipant laiptais nuo 6,8 iki 5,5 balų (kontrolinėje grupėje - atitinkamai nuo 3,75 iki 2,8; nuo 6,9 iki 4,1 ir nuo 7,0 iki 5,6 balų). Funkcinis Lekenio indeksas sumažėjo nuo 12,7 iki 8,2 balų (kontrolėje nuo 12,3 iki 8,9 balų).

Atlikti bandymai parodė tiriamo tepalo efektyvumą beveik 77 % ligonių palyginus su 65 % Chondroksido tepalo atveju, be to, teigiamo efekto gavimo laikas sutrumpėjo 44 % dėl greitos monomerinio sacharido farmakokinetikos.

Išradimo apibrėžtis

1. Sąnarių ligų gydymo priemonė, turinti sacharidą, junginį, parinktą iš grupės nesteroidinių priešuždegiminių priemonių, dimetilsulfoksidad ir tepalo pagrindą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kaip sacharidą ji turi gliukozamino druską, o kaip nesteroidinę priešuždegiminę priemonę turi ibuprofeną, arba nimesulidą, arba piroksikamą, arba meloksikamą, arba diklofenako druską, arba indometaciną, arba ketoprofeną, esant sekančiam komponentų kiekiui, masės %:

gliukozamino druska	0,5-10,0
ibuprofenas	0,1-10,0
arba nimesulidas	0,1-1,0
arba piroksikamas	0,1-1,0
arba meloksikamas	0,1-1,0
arba diklofenako druska	0,1-5,0
arba indometacinas	0,1-10,0
arba ketoprofenas	0,1-5,0
dimetilsulfoksidas	1,0-20,0
tepalo pagrindas	likęs kiekis

2. Priemonė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kaip gliukozoamino druską naudoja gliukozamino hidrochloridą, gliukozamino sulfato natrio, kalio arba kalcio druską, o kaip diklofenako druską - jo kalio arba natrio druską.