

(19)



(10) **LT 5455 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5455** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 9/00**
A61K 31/00
(21) Paraiškos numeris: **2006 013** **A61K 31/167**
A61K 31/403
(22) Paraiškos padavimo data: **2006 02 27** **A61K 31/5415**
A61K 31/7008
(41) Paraiškos paskelbimo data: **2007 08 27** **A61K 31/726**
(45) Patento 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) Patento 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 - chondroitinsulfato ir gliukozamino druskų mišinys, 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: chondroitinsulfato druska 0,5-10,0; 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 0,1-20,0; 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. Kliniškėje rekomendacijoje algoritmy dlia 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. Tačiau 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 – gliukozaminglikano 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 pasižymintis didele polidispersine molekuline mase (10000-100000 Daltonų), stipriai apriboja medžiagos difuziją į sąnario zoną, kas iš esmės sumažina vaisto farmakokinetiką, kremzlinio audinio irimo sustabdymą ir jo regeneraciją.

Uždavinys, sprendžiamas šiame išradime – sukūrimas Mikst kvalifikacijos vaisto sąnarių ligų gydymui, kuris apjungtų chondroapsauginį, priešuždegiminį ir nuskausminantį poveikį, su aukštais farmakokinetiniais gliukozaamino ir junginio, parinkto iš grupės nesteroidinių priešuždegiminių priemonių, rodikliais, su paskyrimo periodo prailginiu ilgam laikui stambiamolekulinio polisacharido – chondroitinsulfato dėka, ir sąnarių ligų preparatų arsenalo praplėtimas.

Išradimo naudojimo techninis rezultatas yra plataus spektro gydymo priemonės sukūrimas ir preparato efektyvumo padidinimas pakeičiant nestabilų toksišką polisacharidą – glikozaminoglikano polisulfatą mažos molekulinės masės monomerinio sacharido – gliukozamino druskos ir stabilios sudėties polisacharido - chondroitinsulfato mišiniu ir priemonių, skirtų sąnarių ligoms gydyti arsenalo praplėtimas, panaudojant vieną iš priešuždegiminių 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 sacharidą, junginį parinktą iš priešuždegiminių nesteroidinių priemonių grupės, dimetilsulfoksidą ir tepalo pagrindą. Pagal išradimą, sacharidas yra chondroitinsulfato ir gliukozamino druskų mišinys, o kaip nesteroidinė priešuždegiminė priemonė yra ibuprofenas arba nimesulidas, arba piroksikamas, arba meloksikamas, arba diklofenako druska, arba indometacinas, arba ketoprofenas, esant sekančiai komponentų sudėčiai, masės %:

chondroitinsulfato druska	0,5-10,0
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 chondroitinsulfato druską vaistas turi jo natrio druską, arba kalio, arba kalcio druską, o kaip gliukozamino druską turi gliukozamino hidrochloridą, gliukozamino sulfato natrio, kalio, arba kalcio druską, kaip diklofenako druską jo kalio arba natrio druską.

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

Kaip chondroitinsulfato substancijos gali būti naudojamos užregistruotos RF, pavyzdžiui FS 42-3741-99, arba importinės, atitinkančios JAV Farmakopėjos 27 leidimo reikalavimams, jo natrio, kalio arba kalcio druskos.

Kaip gliukozamino druskos gali būti naudojamos žinomos farmacinės medžiagos (užregistruotas PF, pavyzdžiui FSP 42-0314-1478-01, arba importinės, atitinkančios JAV Farmakopėjos 27 leidimo reikalavimams): gliukozamino hidrochloridą, gliukozamino sulfato natrio, kalio ir kalcio druskas. Maža šių sacharidų molekulinė masė (atitinkamai 573,3 ir 215,0 Daltonų) ir aukštas jų farmakologinis aktyvumas, gydant sąnarių ligas, įgalina sukurti efektyvius chondroapsauginius preparatus (E. S. Cvetkova, Naučno-praktičeskaja revmatologija, Nr. 2, 2003).

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

Kaip priešūždegiminį komponentą vaistas turi junginį, parinktą iš NPVS grupės: ibuprofeną arba nimesulidą, arba piroksikamą, arba meloksikamą, arba diklofenako druską, arba indometaciną, arba ketoprofeną, kurių kiekvieno pranašumas yra didelis priešūždegiminis ir nuskausminantis aktyvumas.

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 ligo odą. Dimetilsulfoksidas naudojamas, pavyzdžiui pagal FS 42-2980-98.

Kaip tepalinis 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 gali būti papildomai įdėta šarmų – natrio hidroksido, arba žinomų farmacinių aminių, pavyzdžiui, etanolaminių – dietanolamino (2,2'-imidodietanolas), trietanolamino, trolamino.

Patentuojama priemonė 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 tepaliniu pagrindu ir po to išfasuojamas.

Kiekybinė veikliųjų medžiagų kontrolė preparatuose atliekama pagal žinomas metodikas, priimtas analogiškoms vaisto formoms, užregistruotoms RF ir turinčioms chondroitinsulfatą, gliukozaminą arba dimetilsulfoksidą (spektrofotometriškai, potenciometrinio arba nefelometrinio titravimu).

Siūlomo vaisto gavimo pavyzdžiai.

1 pavyzdys. 0,8 g chondroitinsulfato natrio druskos, 16,0 g gliukoamino sulfato dinatrio druskos ir 1,6 g nimesulido ištirpina šildant 34 ml distiliuoto vandens. Atskirai 50-70 °C temperatūroje išlydo 23,2 g bevandenio lanolino ir 70 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 5,0 mg chondroitino sulfato natrio druskos (0,5 masės %), 100 mg gliukozamino sulfato dinatrio druskos (10 masės %), 10 mg nimesulido (1,0 masės %), 100 mg dimetilsulfoksido (10,0 masės %), 145 mg lanolino, 440 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 chondroitino sulfato kalcio druskos, 0,5 g gliukozoamino hidrochlorido ir 0,1 g natrio diklofenako ištirpina 15,4 distiliuoto vandens. Pasveria 21g polietilenoksido, kurio molekulinė masė 4000 (PEO-4000) ir 42g 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 diklofenako druskos tirpalą vandenyje, po to 1,0 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 chondroitino sulfato kalcio druskos (10 masės %), 5 mg gliukozamino hidrochlorido (0,5 masės %), 1,0 mg natrio diklofenako (0,1 masės %), 10,0 mg dimetilsulfoksido (1,0 masės %), 100 mg glicerino, 420 mg PEO-600, 210 mg PEO-4000 ir 154 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. 10,0 g chondroitinsulfato kalio druskos, 0,5 g gliukozamino sulfato dikalio druskos, 5,0 g kalio diklofeneko ištirpina 20 ml distiliuoto vandens ir į gautą tirpalą įpila 5,0 g dimetilsulfoksido (1 mišinys). Maišant į 37 g glicerino prideda 4 g natrio karboksimetilceliuliozės (Na-KMC) ir palieka maišytis iki pilno Na-KMC ištirpimo (2 mišinys). 0,5 g krakmolo sumaišo su 10 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 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 100 mg chondroitinsulfato kalio druskos (10,0 masės %), 5,0 mg gliukozamino sulfato dikalio druskos (0,5 masės %), 50,0 mg kalio diklofenako (5,0 masės %), 50 mg dimetilsulfoksido (5,0 masės %), 40 mg Na-KMC, 370 mg glicerino, 80 mg emulgatoriaus Nr. 1, 5 mg krakmolo ir 300 mg vandens.

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

13 pavyzdys. 0,5 g chondroitinsulfato natrio druskos, 5,0 g gliukozamino sulfato kalcio druskos, 10 g ibuprofeno, 20 g dimetilsulfoksido, 4 g izopropilo spirito, 17 g etanolio, 3 g karbopolo 940 ištirpina 36 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 5,0 mg chondroitinsulfato natrio druskos (0,5 masės %), 50 mg gliukozamino sulfato kalcio druskos (5,0 masės %), 100,0 mg ibuprofeno (10,0 masės %), 200 mg dimetilsulfoksido (20 masės %), 40 mg izopropilo spirito, 165 mg etanolio, 30 mg karbopolo 940 ir 410 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 subchondriniais 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 triušių 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 %): chondroitinsulfato kalcio druskos – 10,0 g, gliukozamino hidrochlorido – 0,5, natrio diklofenako – 0,1, dimetilsulfoksido 1,0, 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 išsigėrimo. Efektyvumo tyrimas buvo atliekamas dvigubu akluoju metodu, kur palyginamuoju preparatu buvo naudojamas preparatas Chondroksido tepalas (5 % chondroitinsulfato ir 10 % dimetilsulfoksido tepaliniame pagrinde).

Skausmo sindromo intensyvumas pagal vizualinę-analoginę skalę VAS ramybės būklėje sumažėjo nuo 3,8 iki 2,4 balų, judant nuo 6,9 iki 3,0 balų, lipant laiptais nuo 6,8 iki 5,0 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 7,2 balų (kontrolinėje nuo 12,3 iki 8,9 balų).

Atlikti bandymai parodė tiriamo tepalo efektyvumą beveik 79 % ligonių, palyginus su 65 % Chondroksido tepalo atveju, be to, teigiamo efekto gavimo laikas sutrumpėjo 40 % dėl aukštos monomerinio sacharido farmakokinetikos.

Išradimo apibrėžtis

1. Sąnarių ligų gydymo priemonė, turinti sacharidą, junginį, parinktą iš grupės nesteroidinių priešuždegiminių priemonių, dimetilsulfoksidą ir tepalo pagrindą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kaip sacharidą ji turi chondroitinsulfato ir gliukozamino druskų mišinį, 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 %:

chondroitinsulfato druska	0,5-10,0
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
dimetilsulfoksidą	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 chondroitinsulfato druską naudoja jo natrio, kalio arba kalcio druską, kaip gliukozamino druskas naudoja gliukozamino hidrochloridą, gliukozamino sulfato natrio, kalio arba kalcio druską, o kaip diklofenako druską – jo kalio arba natrio druską.