



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110735** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
A61K 36/73 (2006.01)
A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 05471	(72) Винахідник(и):	Кох Егон (DE),
(22) Дата подання заявки:	24.10.2012		Мюш Вернер (DE),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.02.2016		Ньольднер Міхаель (DE),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10 2011 085 413.4		Шьотц Карл (DE)
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	28.10.2011	(73) Власник(и):	ДР. ВІЛЬМАР ШВАБЕ ГМБХ УНД КО. КГ,
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	DE		Willmar-Schwabe-Str. 4, 76227 Karlsruhe,
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.07.2014, Бюл.№ 13	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.02.2016, Бюл.№ 3		реєстр. №207
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2012/071031, 24.10.2012	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 0507035 A1, 07.10.1992
			UA 41976 U, 25.06.2009
			UA 54279 U, 10.11.2010
			RU 2310467 C2, 27.02.2007
			US 2007/286899 A1, 13.12.2007

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТІВ ЛАБАЗНИКА (FILIPENDULA) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО БОЛЮ

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування екстракту лабазника в'язолистого (*Filipendula ulmaria*) для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики хронічного болю без розпізнаваних органічних причин.

UA 110735 C2

Область техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до застосування екстрактів лабазника (*Filipendula*) для лікування або профілактики хронічного болю без розпізнаваних органічних причин.

Рівень техніки

5 Хронічний біль являє собою більш-менш сильний біль, який може зачіпати один або більше ділянок тіла, і який триває протягом більше трьох місяців. Різні процеси можуть викликати хронічний біль (наприклад, травма, ушкодження нервів, попередні захворювання або психологічні фактори), і з цієї причини симптоми хронічного болю розподілені за різними областями прояву (наприклад, F45 "Соматоформні розлади", G43 "Мігрень", G44 "Інші синдроми головного болю", R51 "Головний біль", R52 "Біль, який не класифікований в інших рубриках", M79.7 "Фіброміалгія", R20.2 "Парестезія шкіри", K58 "Синдром подразненого кишечника", N94.3 "Синдром предменструальної напруги" Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (ICD-10)). Хронічний біль, під впливом якого знаходиться даний пацієнт, являє собою тільки такий біль, гострі органічні причини якого не можуть бути виявлені.

15 Хронічний біль має чітку відмінність від гострого болю, тому що гострий біль має чітко визначену фізіологічну функцію, а саме запобігання подальшого негативного впливу на відповідну тканину або весь організм у цілому. Гострий біль викликаний гострими стимулами (наприклад, температурою, тиском, травмою, інфекцією), як правило, локально обмежений ураженою областю, відчувається як "гострий" та викликає захисну і попереджуючу реакції, які повинні запобігти подальшому негативному впливу. Відразу ж після того, як порушення припиняється, біль також зникає.

20 Ця фізіологічна функція не присутня в хронічному болю. Біль не пов'язана з гострою небезпекою фізіологічного порушення. Часто, хронічний біль також менш чітко локалізований та відчувається скоріше як "глухий", і локалізований більш глибоко в тканині. Хронічний біль не зникає. Гіпералгезія є типовим симптомом хронічного болю, коли біль, який викликаний подібними стимулами, відчувається набагато сильніше, ніж це відбувається в нормальному стані. Іншим прикладом є алодинія, при якій стимул відчувається як хворобливий, який у нормальному стані не викликає болю.

30 Крім того, гострий та хронічний біль можуть розрізнятися за механізмом розвитку. Гострий біль викликаний подразненням ноцицептивних нервових закінчень (безпосередньо або через рецептори) і передається як потенціал дії через спинний мозок і головний мозок. Це викликає повну активацію нервів, які згодом повертаються у вихідний стан. При запобіганні включення периферичного стимулу біль також може бути відвернена. Крім того, речовини у центральній нервовій системі можуть впливати на обробку болю та викликати, таким чином, відчуття полегшення болю.

35 При хронічному болю виникають різні стимули, які впливають на нервову систему. У цей час передбачається, що порушення функцій нервової системи, наприклад, втрата інгібування NMDA-рецептора та порушена обробка больових процесів у головному мозку залучені в хронічний біль (Villman and Becker 2007; Neuroscientist; 13 (6); 594-615 / Woolf and Salter 2000, Science; 288; 1765-1768). До того ж, пізнавальні та психосоціальні процеси залучені у перцепцію болю. Ця складна та мультифакторіальна система призводить до безперервної перцепції болю, фізична причина якого в багатьох випадках не виявлена. Оскільки залучені не тільки "типові" процеси обробки болю, ні анальгезуючі речовини, які перешкоджають передачі стимулів із периферії (наприклад, лідокаїн), ні деякі анальгезуючі речовини центральної дії не мають тривалого терапевтичного ефекту (Mello and Dickenson 2008; British Journal of Anaesthesia; 101 (1); 8-16 / Hucho and Levine 2007; Neuron; 55; 365-376). До того ж, такі речовини (наприклад, опіоїди) часто мають неясний спектр побічних ефектів.

40 На противагу цьому, у багатьох хронічних больових розладах в окремих випадках застосовуються психотропні препарати, такі як, наприклад, прегабалін, кетамін або мілнаципран, однак їхня дія є обмеженою (Lawson 2008; Drug Discovery Today; 13 (7-8); 333-340 / Hauser et al 2009; JAMA; 301 (2); 198-209 / Sud et al. 2008; European Journal of Pharmacology; 588; 217-231). Таким чином, у цілому ефективних стандартних терапій хронічного болю не існує. До того ж, описані психотропні речовини часто протипоказані через їх неврологічні побічні ефекти.

55 У багатьох захворюваннях із хронічним болем без органічних причин стрес описується як важливий індукуючий або супутній параметр. Відомо, що тривалий стрес часто супроводжується симптомами хронічного болю і є його причиною, що було також показано в експериментах на тваринах (Dina et al. 2009; Neuroscience; 160; 501-507 / Imbe et al 2006; Frontiers in Bioscience; 11; 2179-2192 / Vidal and Jacob 1986; Annals New York academy of sciences; 73-81).

Розкриття винаходу

Таким чином, метою даного винаходу є забезпечення засобів, які можуть ефективно застосовуватися для лікування хронічного болю без розпізнаваних органічних причин, і які по суті не мають побічних ефектів.

Відповідно до винаходу ця мета досягається за рахунок використання екстрактів із різновидів лабазника (*Filipendula*), переважно лабазника в'язолистного (*Filipendula ulmaria*), для лікування та профілактики хронічного болю без розпізнаваних органічних причин, особливо хронічного болю, який викликаний соматоформними розладами, і вульводинії, а також болю в животі, скронево-нижньощелепному суглобі, іншому суглобі, кінцівках, шиї, плечі, спині, поперековому відділі, тазі або хребті, який не має ревматичного походження, а також хронічного болю, який викликаний синдромом подразненого кишечника або синдромом предменструальної напруги, фіброміалгією або парестезією шкіри, або мігренню, кластерним головним болем, хронічною пароксизмальною гемікранією, вазомоторним головним болем, тензійним головним болем або хронічним посттравматичним головним болем. Переважно використовувати надземні частини рослин (листя).

Лабазник (*Filipendula*) відноситься до сімейства Розоцвіті (*Rosaceae*) і включає відповідно до винаходу наступні різновиди: лабазник в'язолистний (*F. ulmaria*), лабазник вузьколопатовий (*F. angustiloba*), лабазник пальчастий (*F. digitata*), лабазник прекрасний (*F. formosa*), лабазник гладчайший (*F. glaberrima*), лабазник камчатський (*F. kamtschatica*), лабазник кірайсійський (*F. kiraishiensis*), лабазник багатопарний (*F. multijuga*), лабазник західний (*F. occidentalis*), лабазник долонеподібний (*F. palmate*), лабазник пурпурний (*F. purpurea*), лабазник червоножилковий (*F. rufinervis*), лабазник червоний (*F. rubra*), лабазник одягнений (*F. vestita*) і лабазник звичайний (*F. vulgaris*) (синонім лабазник шестилепестковий (*F. hexapetala*)). Переважним видом лабазника (*Filipendula*) є лабазник в'язолистний (*Filipendula ulmaria*). Ще одним переважним видом є лабазник звичайний (*Filipendula vulgaris*). Ще одним переважним видом є лабазник пурпурний (*Filipendula purpurea*). Регіони поширення переважної рослини лабазника в'язолистного (*Filipendula ulmaria*) включають північні регіони Європи, Америку й Азію. У традиційній медицині застосовується для лікування застуди і ревматоїдних захворювань (захворювань, які супроводжуються запальними процесами), при цьому як лікарська сировина використовують квітки, а також висушені надземні частини квітучої рослини (листя). Лабазник в'язолистний (*Filipendula ulmaria*) містить похідні саліцилової кислоти, і пов'язаний з розробкою аспірину. Аспірин як похідна саліцилової кислоти належить до групи нестероїдних протиревматичних засобів (NSAID), загальним принципом дії яких є інгібування циклооксигенази-1 і циклооксигенази-2 (COX-1 і COX-2). Шляхом інгібування ферментів COX блокується запальний каскад, тому що циклооксигенази виробляють опосередковуючі запальні процеси простагландини з арахідонової кислоти. Простагландини, поряд із поточним запаленням, також залучені в опосередковування болю, який викликаний запаленням, і з цієї причини NSAID також застосовують при гострому опосередкованому запаленням болі (Brune 2004; Rheumatology; 43 (Suppl.1; i16-i20) / Wallace 2007; British Journal of Pharmacology; 152; 421-428).

Зненацька було виявлено, що екстракти з лабазника (*Filipendula*) є ефективними у тваринних моделях у відношенні незапального хронічного болю, що свідчить про їхню терапевтичну ефективність відносно хронічного болю без розпізнаваних органічних причин. Такий ефект ще не був описаний для екстрактів лабазника (*Filipendula*) і не передбачався фармакологічними та клінічними ефектами, які були до цього часу відомі для лабазника.

Для приготування екстрактів із лабазника (*Filipendula*), які застосовуються відповідно до даного винаходу, висушений та подрібнений рослинний матеріал екстрагують органічним розчинником або водою, або сумішшю одного або більше органічних розчинників і/або води при температурі між 10 °C і 100 °C. Екстрагований рослинний матеріал відокремлюють від екстрагуючого розчину, наприклад, шляхом фільтрації та, при необхідності, знову екстрагують розчинником відповідно до першої стадії, і знову відокремлюють від екстрагуючого розчину. Отримані, таким чином, екстрагуючі розчини поєднують, випарюють та сушать.

Переважними органічними розчинниками для екстракції є спирти або кетони, переважно етанол або ацетон і їхні суміші з водою. Особливо переважними є суміші етанолу та води у масовому співвідношенні від 20/80 до 80/20 (від 20 мас. % до 80 мас. %), переважно від 50/50 до 70/30 (від 50 мас. % до 70 мас. %), а також вода. Корисними способами екстракції є, наприклад, мацерація або перколяція (дивися Європейську фармакопею, Видання 6.0). Сушіння може бути проведене відомими способами, такими як, наприклад, ліофілізація або сушіння у вакуумі при кімнатній температурі або підвищеній температурі. Для підвищення концентрації вибраних компонентів можуть бути виконані додаткові стадії концентрування, такі як, наприклад, рідина-рідинний розподіл із застосуванням, наприклад, сумішей 1-бутанол/вода або

етилацетат/вода, адсорбція-десорбція на іонообмінниках, Sephadex LH20, Diaion HP20 й інших смолах, або хроматографічний поділ на хроматографічній колонці RP 18, силікогелі та т.п.

У переважному варіанті здійснення подрібнені листи (надземні частини) лабазника бажаних видів (*Filipendula*) перемішують з етанолом, узятим у кількості від 5 до 10 частин із концентрацією від 50 мас. % до 70 мас. %, протягом від 1/2 години до 3 годин при температурі від 50 °C до 60 °C. Екстрагований рослинний матеріал відокремлюють від екстрагуючого розчину шляхом фільтрації та знову перемішують з етанолом, узятим у кількості від п'яти до десяти частин із концентрацією від 50 мас. % до 70 мас. %, протягом від 1/2 години до 3 годин при температурі від 50 °C до 60 °C і фільтрують. З об'єднаних фільтратів, отриманих на обох стадіях екстрагування, видаляють етанол у вакуумі при температурі від 40 °C до 60 °C, і ліофілізують та/або сушать у вакуумі при температурі від 40 °C до 60 °C у сушильній шафі.

Екстракти переважно вводять перорально у вигляді крапель, порошків, гранул, таблеток, покритих таблеток або капсул. Однак також можливо парентеральне введення у формі розчину для ін'єкції або місцевого застосування у формі кремів, мазей, супозиторіїв, пластирів або аналогічних лікарських форм.

Для виготовлення таблеток екстракт змішують з допоміжними речовинами, які є фармацевтично прийнятними та придатними відповідно до продовольчого права, такими як, наприклад, лактоза, целюлоза, діоксид кремнію, кроскармелоза та стеарат магнію, і пресують у таблетки, які необов'язково можуть бути забезпечені придатним покриттям, що складається, наприклад, з гідроксиметилпропілцелюлози, поліетиленгліколя, барвників (наприклад, діоксиду титану, оксиду заліза) і тальку.

Крім того, екстракти можуть бути необов'язково заповнені в капсули з додаванням допоміжних речовин, які є фармацевтично прийнятними і придатними відповідно до продовольчого права, таких як, наприклад, стабілізатори, наповнювачі та тому подібне.

Дозування здійснюють таким чином, щоб забезпечити введення від 5 до 2000 мг, переважно від 10 до 1000 мг, особливо переважно від 60 до 600 мг екстракту на добу.

Екстракти, а також продукти на їхній основі, можуть застосовуватися як лікарські засоби і як харчові продукти. Харчові продукти в даному документі розуміються як, головним чином, дієтичні харчові продукти, харчові добавки, такі як "продукти лікувального харчування" та "дієтичні добавки".

Ефективність екстрактів із лабазника (*Filipendula*) продемонстрована за допомогою експериментів, описаних нижче.

Здійснення винаходу

Фармакологічні дослідження

Гіпералгезія, яка викликана стресом купання:

Больову чутливість у пацюків тестують на гарячій пластинці. Облизування стоп або підскакування розглядається як реакція на біль. Час до виникнення цієї реакції вимірюють та використовують як показник больової чутливості. Стрес купання протягом трьох послідовних днів (30 хв кожне) викликає помітне зниження порога больової чутливості (гіпералгезію). Цей ефект може бути змінений на зворотний шляхом обробки екстрактом лабазника в'язолистного (*Filipendula ulmaria*) відповідно до Прикладу 1 або кетаміном 5 мг/кг (препарат порівняння).

На Фігурі 1 показаний вплив екстракту лабазника в'язолистного (*Filipendula ulmaria*) відповідно до Прикладу 1 на гіпералгезію, яка індукована стресом купання. Показані основні величини часів реакції на гарячій пластинці в різні дні (1 і 4), а також часи реакції через 30 і 60 хвилин після перорального введення контрольного розчинника, екстракту або препарату порівняння на день 4 (стрілка).

Гіпералгезія, яка індукована глюкокортикоїдами:

Стрес-реакції фізіологічно в значній мірі опосередковані вивільненням глюкокортикоїдів (Kolber et al. 2008; Stress; 11(5); 321-338). Шляхом введення кортикостерону за допомогою питної води протягом 14 днів у пацюків стимулюють хронічну стресову ситуацію, яка викликає гіпералгезію. Дану гіпералгезію вимірюють за допомогою пристрою, який визначає поріг больової чутливості при наданні тиску, що збільшується, на задню лапу. Вимірюють час до відсмикування лапи як реакцію на біль. На день 15 виконують 6 вимірів протягом періоду 8 годин (0, 1/2, 1, 2, 4, 8 годин) і на їх основі розраховують "Площу під кривою залежності концентрації від часу" (AUC). Як видно з Фігури 2, екстракт лабазника в'язолистного (*Filipendula ulmaria*) відповідно до Прикладу 1 інгібує у всіх оцінюваних дозах гіпералгезію, яка індукована кортикостероном.

На Фігурі 2 показаний вплив екстракту лабазника в'язолистного (*Filipendula ulmaria*) на гіпералгезію, яка індукована кортикостероном. Зазначена "Площа під кривою" кривих виміру залежності концентрації від часу. *: ймовірність помилки $p \leq 0.05$

Приклад 1: Екстракт із лабазника в'язолистного (*Filipendula ulmaria*)

600 г тонкоподрібнених листів (надземні частини) лабазника в'язолистного (*Filipendula ulmaria*) ретельно перемішують з 4200 г 60 мас. % етанолу протягом 1 години при 60 °С, потім суспензію відсмоктують через фритту (Fritte P4), з об'єднаних фільтратів видаляють етанол у вакуумі при 60 °С, водний залишок, що залишився, заморожують та ліофілізують. Отриману тверду речовину сушать у вакуумі при 40 °С над P₂O₅ і КОН: вихід сухого екстракту 146.2 г (24.4 %).

Приклад 2: Таблетки

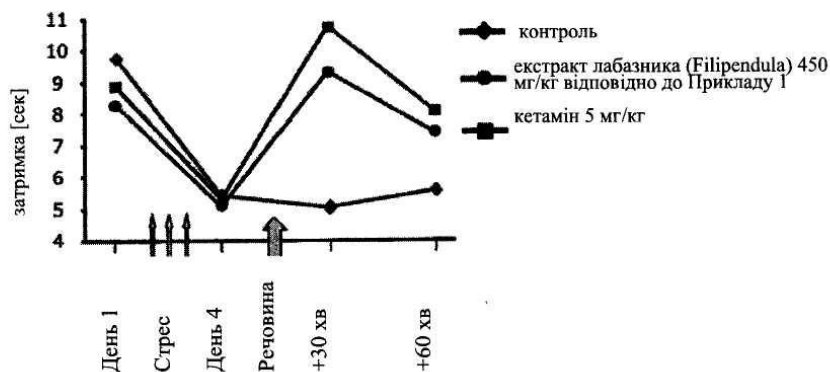
Сухий екстракт із лабазника в'язолистного (*Filipendula ulmaria*) (екстракт відповідно до Прикладу 1) змішують з допоміжними речовинами та пресують у таблетки (серцевина таблетки = позиції 1-6). На таблетки наносять покриття з гідроксипропілметилцелюлози (позиції 7-10).

	Компонент	мг/таблетка
1	Сухий екстракт із лабазника в'язолистного (<i>Filipendula ulmaria</i>) відповідно до Прикладу 1	100.0
2	Мікрокристалічна целюлоза	117.0
3	Лактози моногідрат	58.0
4	Кроскармелоза	15.0
5	Високодисперсний діоксид кремнію	3.0
6	Стеарат магнію	6.0
7	Гідроксипропілметилцелюлоза	15.0
8	Поліетиленгліколь	3.0
9	Тальк	1.0
10	Діоксид титану	2.0

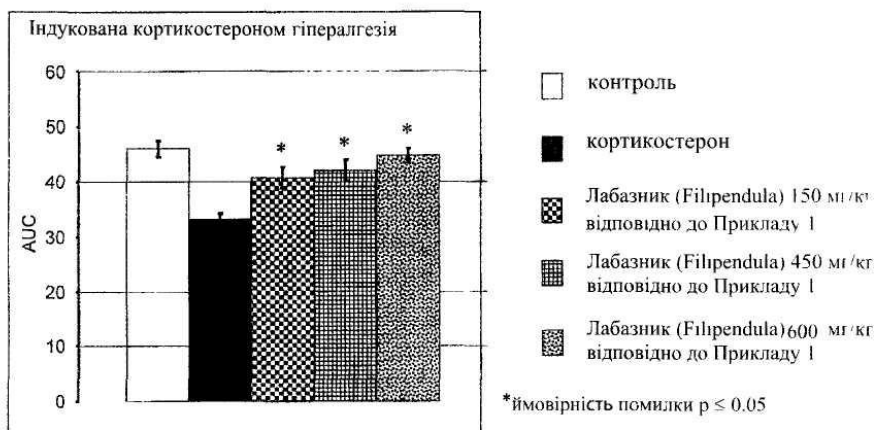
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Застосування екстракту лабазника в'язолистного (*Filipendula ulmaria*) для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики хронічного болю без розпізнаваних органічних причин, причому екстракт одержують шляхом екстрагування листя лабазника в'язолистного (*Filipendula ulmaria*) з 5-10 частинами 50-70 мас. % етанолу від 1/2 години до 3 годин при 50-60 °С, при цьому екстракт вводять перорально або парентерально, при цьому хронічний біль, викликаний соматоформними розладами, вибраними з психалгії, головного болю, болю в спині та хронічному больовому розладі з соматичними і психологічними факторами або вибраний з вульводинії або болю в животі, плечі, спині, поперековому відділі або хребті, який не має ревматичного походження, або хронічний біль, викликаний синдромом подразненого кишечника або синдромом передменструальної напруги, або хронічний біль, викликаний парестезією шкіри, або хронічний біль, викликаний кластерним головним болем, хронічною пароксизмальною гемікранією, вазомоторним головним болем, тензійним головним болем або хронічним посттравматичним головним болем.

Фігура 1



Фігура 2



Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601