



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75587 (13) C2
(51) МПК
A61K 31/727 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЕНОКСАПАРИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЇ МОЗКУ

1

(21) 2002076399
(22) 03.01.2001
(24) 15.05.2006
(86) PCT/FR01/00014, 03.01.2001
(31) 00/00137
(32) 06.01.2000
(33) FR
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Марі Веронік, FR, Штутцманн Жан-Марі, FR,
Юзан Андре, FR, Валь Флоренс, FR
(73) АБЕНТИС ФАРМА С.А., FR
(56) Hillbom et al.: "Comparison of the efficacy of the
low molecular weight heparin enoxaparin with
unfractionated heparin in the prevention of deep vein

2

thrombosis in patients with acute ischemic stroke"
BLOOD, vol. 94, no. 10sup1, pt1, 15 novembre 1999
(1999-11-15), page 183a XP000961033
Harenberg et al.: "Enoxaparin is superior to
unfractionated heparin in the prevention of
thromboembolic events in medical patients at
increased thromboembolic risk" BLOOD, vol. 94, no.
10pt1, suppl.1, 1999, page 399a XP000961034
(57) 1. Застосування еноксапарину для одержання
лікарського засобу, придатного для лікування іше-
мії мозку.
2. Застосування за п.1 для одержання лікарського
засобу, що містить від 5 до 280 мг еноксапарину.

Даний винахід стосується нового терапевтич-
ного застосування еноксапарина.

Еноксапарин (Lovenox®, Clexane®) являє со-
бою низькомолекулярний гепарин, що поставля-
ється для профілактики венозних тромбоемболіч-
них захворювань у хірургії з помірним або високим
ризиком, для попередження коагуляції при екстра-
корпоральній циркуляції в ході гемодіаліза, ліку-
вання тромбозів глибоких вен і, у комбінації з аспі-
рином, для лікування нестабільної стенокардії й
інфарктів міокарда без зубця Q у гострій стадії.
Еноксапарин також може бути використаний для
профілактики і/або лікування травм центральної
нервової системи (WO98/53833) і набряків мозку
(WO98/53834).

Низькомолекулярні гепарини були випробува-
ні для профілактики і/або лікування тромбозів гли-
боких вен у пацієнтів, що страждають ішемією моз-
ку, проте ніякої дії на ішемію не було показано [A.
ELIAS et coll., La Revue de Medecine Interne, 1,
Tome XI, 95-98 (1990); MH. PRINS et coll.,
Haemostasis, 19, 245-250 (1989); AGG. TURPIE et
coll., The Lancet, 523-526 (1987)].

В даний час виявлено, що еноксапарин дозво-
ляє зменшити ускладнення ішемії мозку і, таким
чином, може бути використаний для лікування
ішемії мозку.

Це нове терапевтичне застосування було пе-

ревірено на паціюках відповідно до такої схеми
дослідження:

Самців пацюків Sprague Dawley (230-250 р Iffa
Credo) годували і напували ad libitum і утримували
в умовах 12-годинного циклу світло-темнота. Хіру-
ргічне втручання здійснювали під галотановим
наркозом (1,4% у суміші 70% Na₂O₃/30% O₂). Під
час проведення наркозу нормотермію підтримува-
ли, утримуючи пацюків під термостатичною ковд-
рою. Ізолювали ліву загальну сонну артерію і на-
кладали не тугу лігатуру. Оголювали ліву середню
мозкову артерію за допомогою підскроневої крані-
отомії і накладали мікрозатискач на проксимальну
ділянку артерії, після чого відразу ж накладали
лігатуру на сонну артерію. Через дві години тварин
піддавали повторному наркозу і відновлювали
мозковий кровообіг шляхом зняття затискача із
середньої мозкової артерії і лігатури із сонної ар-
терії. Після цього пацюків поміщали в клітини в
помешканні, в якому підтримували температуру
26-28°C.

Через 48 годин після операції здійснювали
нейрологічне дослідження кожного пацюка, при-
чому дослідник не знав про проведену операцію.
Використовувана нейрологічна шкала наведена в
таблиці 1.

(19) UA (11) 75587 (13) C2

Таблиця 1

Елемент		Норма	Дефіцит
Хватальний рефлекс	Права передня лапа	1	0
Реакції на положення			
Втрата опори	Права передня лапа	1	0
	Права задня лапа	1	0
Рефлекс відновлення рівноваги			
Обертання	Правостороннє	1	0
	Лівобостороннє	1	0
Аномальні пози		Немає	Є
Огинання правої передньої лапи		1	0
Скручування тіла		1	0
Загальна неврологічна оцінка		7	0

Після неврологічного дослідження тварин умертвляли і витягували їхній мозок. Готували серії зрізів товщиною по 1,5мм і фарбували їх 2%-ним 2,3,5-трифенілтетразолійхлоридом (ТТС). Через 24 години пост-фіксації в 10%-ному розчині формальдегіда ушкоджені області (інфаркт мозку) вимірювали на рівні кори і смугастого тіла; об'єми розраховували інтеграцією ушкоджених поверхонь. Значення виражені в мм³ (середнє + стандартне відхилення). Статистичний аналіз здійснювали за допомогою теста Манн-Уїтні або теста Крускал-Уолліса для аналізу непараметричної варіантності з наступним тестом Данна для порівняння груп (*:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001 стосовно контрольної групи).

У дослідженні 1 еноксапарин вводили 12 пацієнтам із розривом 1,5мг/кг внутрішньо, через 2 години і 24 години після початку ішемії. Тварини з контрольної групи (10 пацієнтів) одержували тільки інертний носій (0,9%-ний фізіологічний розчин хлориду натрію) по такій же схемі.

У дослідженні 2 досліджували еноксапарин а, що відзначаються терапевтичні можливості. Ліку-

вання почали через 5 годин після ішемії з повторним введенням через 24 години. Дослідження проводилося у відношенні дозозалежного ефекта еноксапарина на ушкодження мозку. Досліджувані дози складали 0,5:1 і 1,5мг/кг внутрішньо (9-10 пацієнтів у кожній групі). Контрольна група з 11 пацієнтів одержувала тільки інертний носій (0,9%-ний фізіологічний розчин хлориду натрію).

У дослідженні 3 еноксапарин вводили 10 пацієнтам по 1,5мг/кг внутрішньо через 5 і 24 години після початку ішемії. Контрольна група з 13 пацієнтів одержувала тільки інертний носій (0,9%-ний фізіологічний розчин хлориду натрію).

У дослідженні 4 додержували тієї ж схеми, що й в інших дослідженнях, але ліву середню мозкову артерію піддавали необоротної каутеризації, тоді як оклюзія лівої сонної артерії не проводилася. Еноксапарин вводили 13 пацієнтам по 1,5мг/кг внутрішньо, через 5 і 24 години після початку ішемії. Контрольна група з 13 пацієнтів одержувала тільки інертний носій (0,9%-ний фізіологічний розчин хлориду натрію).

Отримані результати подані в таблиці 2.

Таблиця 2

Дослідження		Ушкодження кори	Неврологічний показник по 7-бальній шкалі
Дослідження 1	Контрольна група,	186±18	1,7±0,3
	еноксапарин 2×1,5мг/кг внутрішньо	131±13*	3,1±0,2*
Дослідження 2	Контрольна група	203±12	
	Група, що одержувала еноксапарин 20×0,5мг/кг внутрішньо	164±15	
	2×1мг/кг внутрішньо	142±24*	
	2×1,5мг/кг внутрішньо	129±17*	
Дослідження 3	Контрольна група	195±12	1,8±0,3
	Група, що одержувала еноксапарин 2×1,5мг/кг	129±16**	3,4±0,3***
Дослідження 4	Контрольна група,	137±23	1,7±0,2
	Група, що одержувала 2×1,5мг/кг внутрішньо		

Ці результати показують, що в дослідженні 1 еноксапарин істотно покращує неврологічний показник після 48 годин розвитку ішемії мозку і, крім того, значно, на 30%, зменшує ушкодження кори,

в дослідженні 2 еноксапарин зменшує ушкодження кори на 30% (2×1мг/кг) і 36%(2×1,5мг/кг), у дослідженні 3 еноксапарин істотно покращує

неврологічний показник і зменшує ушкодження кори на 34%,

у дослідженні 4 еноксапарин істотно покращує неврологічний показник і зменшує ушкодження кори на 49%.

Кровотечі при цих дослідженнях не спостерігалось. Лікарські засоби складаються з еноксапарина у формі композиції, у якій він комбінований із

будь-яким іншим фармацевтично сумісним продуктом, що може бути інертним або фізіологічно активним. Лікарські засоби по винаході можуть бути використані, переважно, при внутрішньовенному або підшкірному введенні.

Стерильні композиції для внутрішньовенного або підшкірного введення звичайно являють собою водяні розчини. Ці композиції можуть також містити ад'юванти, зокрема, що змочують, що ізотонізують, що емульгують, що диспергують і стабілізують агенти. Стерилізація може здійснюватися декількома засобами, наприклад асептичною фільтрацією, уведенням до складу композиції агентів, що стерилізують, опроміненням. Вони також можуть бути отримані у виді твердих стерильних композицій, що можуть бути в момент застосування розчинені в стерильній воді або в будь-якому іншому придатному для ін'єкцій стерильному середовищі.

Як приклад такої композиції, можна розчинити

20мг еноксапарина в достатньому для одержання 0,2мл розчину кількості дистильованої води.

Дози залежать від необхідного ефекту, тривалості лікування і використаного шляху введення; звичайно вони складають від 0,2 до 4мг/кг у добу при підшкірному введенні, тобто від 14 до 280мг у добу для дорослої людини, при разовій дозі від 5 до 280мг.

Як правило, лікар визначає відповідні дозивання, виходячи з віку, маси тіла й інших чинників, що мають відношення до пацієнту що спостерігається.

Даний винахід також стосується засобу лікування ішемії мозку людини,

Даний винахід також стосується засобу лікування ішемії мозку людини, що включає введення ефективної кількості еноксапарина.

Даний винахід також стосується застосування еноксапарина для одержання лікарського засобу, придатного для лікування ішемії мозку.