



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 59352

(13) C2

(51) 7 A61K31/05,31/095

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЛІКУВАЛЬНИЙ ЗАСІБ

1

2

(21) 98063146

(22) 16 08 1998

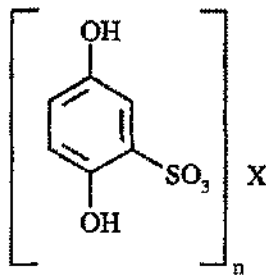
(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Войцек Ласло, HU, Бедьо Тібор, HU, Пок
Тібор, HU, Барток Габор, HU, Агні Жолт, HU

(73) БІОГАЛ Дьодісерд'яр Рт, HU

(56) US A 3509207 28 04 70

(57) 1 Застосування молекули з загальною струк-
турою 1

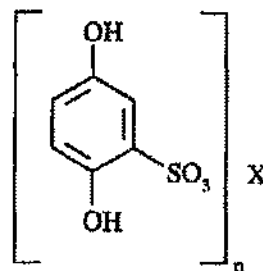
де

x - одно- або двовалентний іон металу, і

n - 1 або 2,

або II метаболіту як активного інгредієнта для ви-
готовлення ліків для попередження або лікування
затримки розвитку плоду2 Застосування за п. 1, для попередження затри-
мки розвитку плоду3 Застосування за п. 1, для лікування затримки
розвитку плоду4 Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,
деX - Ca²⁺, і

n-2

5 Застосування молекули з загальною структурою
1

де

x - одно- або двовалентний іон металу, і

n - 1 або 2,

або II метаболіту як активного інгредієнта для ви-
готовлення ліків для попередження або лікування
дискордантності6 Застосування за п. 5, для попередження диско-
рдантності7 Застосування за п. 5, для лікування дискордан-
тності8 Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,
деX - Ca²⁺, і

n-2

Об'єктом цього винаходу є молекула, яка від-
різняється загальною структурою, зображеною на
Фігурі, дезначення x 1- або 2-валентний іон металу,
адекватний з терапевтичної точки зору,

значення n 1 або 2,

або II метаболіт, який використовують для лі-
кування або попередження затримки або диско-
рдантності розвитку плодуЗастосування готової лікарської форми, до
складу якої входить, як активний інгредієнт, добе-зилат-кальцій, для лікування людей, є відомим на
декількох симптоматологічних ділянках з сімдеся-
тих роківАктивна складова застосовується у декількох
готових лікарських формах, найважливішими се-
ред яких є пероральні продукти (таблетки, капсу-
ли), які відомі за їх широко розповсюдженою заре-
єстрованою назвою "Доксіум" (Doxium) і які
виробляються, наприклад, компанією "OB Lab"
(Швейцарія)

Виготовлення добезилату-кальцію (кальцієва

(13) C2

(11) 59352

(19) UA

сіль 2,5-дигідроксибензолсульфокислоти) обговорюється у патентах США № 3509207 та Іспанії № 335945

Огляд головних симптоматологічних ділянок та випадків виглядає наступним чином

Обстеження 120 пацієнтів, які страждали розширенням вен (первинний та вторинний варікоз) було здійснено Петреком Г (Pietrek G) (Z Allg Med 56 /1980/1217-1222) після 3 місяців перорального лікування доксіумом. За його даними, кількість скарг (патологічне забарвлення шкіри, набряк, відчуття надмірної ваги) зменшилась.

Про лікування пацієнтів, які, за даними подвійного сліпого обстеження, страждали хронічною венозною недостатністю, було повідомлено Геченом Г Дж (Haachen H J) та Лоренцом П (Lorenz P) (Angiology 1982 Липень 33 (7) 480-488). Внаслідок лікування доксіумом кількість суб'єктивних скарг пацієнтів значно зменшилась і, крім того, за даними плетизмографічного аналізу, стан їх здоров'я покращився.

Пацієнти, які страждали від вищезгаданих захворювань, були обстежені Балмером А (Balmer A) (Schweiz Rundschau fur Med Praxis, 87 (39) 1978, 1440-1443) перед та після зовнішнього лікування гелем Доксівеніл. До складу цього продукту входить 2% добезилату-кальцію та 2% гепариноиду (гідроекстрасульфат калью). Пацієнти дуже добре переносили лікування і стан здоров'я 80 - 87% з них звернув на поліпшення.

Результати тримісячного лікування пацієнтів з діагностованою діабетичною ретинопатією доксіумом перорально було опубліковано Беррасом Дж П (Barras J P) та Графом К (Graf C) (VASA/1980/9 (2) 161-164). За даними трьох різних аналітичних методів, в'язкість як плазми, так і суцільної крові у кінці їх експерименту зменшилась. Відносна в'язкість та гематокритний показник залишились незмінними.

Капілярну проникність у пацієнтів-діабетиків було досліджено Севіном Р (Sevin R) та Кендетом Дж Ф (Cuendet J F) (Ophtalmologica 162 33-40/1971/33-40). Пацієнтів з ретинопатією було поділено на чотири наведені далі групи:

- виключно мікроаневризми,
- декілька ретинальних кровотеч,
- незначна ретинальна кровотеча,
- позаретинальна кровотеча.

Відповідно до результатів ангіографічного аналізу з флуоресцеїном, пероральна доза доксіуму благотворно впливає на патологічну проникність капілярів та показник їх резистентності.

Результати лікування гемороїдальних кровотеч супозиторіями Доксіпрокт (до складу яких входило 250мг добезилату-кальцію та 40мг активної складової лідокаїну) було опубліковано Берсоном І (Berson I) (Schweizerische Rundschau fur Med Praxis (1975 03 11 /64 (10) 299-301). Внаслідок двократного щоденного введення лікарського засобу впродовж двох тижнів поліпшення спостерігалось у 87% випадків.

На основі узагальнення даних літератури можна дійти висновку, який полягає у тому, що відомими показаннями для перорального застосування добезилату-кальцію є наведені далі

мікроангіопатія, зокрема, діабетична ретинопатія, хронічна венозна недостатність, первинний варікоз, варікоз вагітних, виразки ніг, нічні судороги литкової ділянки, набряк гомілковостопного суглобу. На основі даних, доступних на цей час, він може застосовуватись, як ад'ювант, у наведених далі випадках: зовнішній тромбофлебіт, посттромботичний синдром, набряк, дерматозний стаз, гемороїдальні скарги.

За літературними даними відносно механізму дії, добезилат-кальцій здійснює свій вплив шляхом регулювання патологічних функцій капілярних стінок (підвищена проникність та зменшена резистентність). Він пригнічує розпад колагенових волокон, зменшує підвищену в'язкість як плазми, так і крові. Опосередковано, він пригнічує лімфотечію і, внаслідок цього, зменшує набряк. Максимальний показник концентрації у крові може бути досягнуто через 8 годин після перорального введення 500мг добезилату-кальцію, який складає, приблизно, 8мкг/мл. У часовому проміжку між 3 та 10 годинами спостерігається рівноважний стан. Після 24-годинного введення, концентрація цього препарату у крові складає 3мкг/мл. Середній період напіввиведення з плазми складає 5 годин. Добезилат-кальцій пов'язується з пептидом плазми на рівні 20 - 25%. Він не може бути перенесений через гематоенцефалічний бар'єр і навіть через плацентарний бар'єр. У незначних кількостях він може бути виявлений у материнському молоці. Впродовж перших 24 годин близько 50% перорально введеної кількості видаляється з сечею і майже така ж кількість виводиться з фекаліями. Основна кількість сполуки видаляється без будь-яких перетворень.

Сполука добре переноситься незалежно від періоду лікування, її токсичність дуже низька, значення LD₅₀, визначене на мишах, складає 700мг/кг. Відповідно до даних з літератури, відомих на цей час, відсутня будь-яка взаємодія лікарських засобів.

За нашими даними, питання відносно застосування добезилату-кальцію під час вагітності, за виключенням лікування варікоза, ще не піднімалось. Причиною цього, можливо, є те, що у інформаційному бюлетені щодо пероральної лікарської форми (доксіум, виробник, наприклад, компанія OM Lab Швейцарія) наводяться наступні твердження: "Лікарську форму не рекомендовано до прийому впродовж першого триместру вагітності", "У разі вагітності молодший медичний персонал повинно бути попереджено", "Лікарський засіб не проходить через плацентарний бар'єр".

Під час вагітності може сформуватись декілька клінічних картин, однією з яких є затримка розвитку плоду. Це означає, що розвиток плоду усередині матки дещо запізнюється у порівнянні до середньої швидкості розвитку на даному етапі вагітності. За національними та міжнародними статистичними даними, частота затримки розвитку плоду складає від 10 до 30%. Значне коливання пояснюється тим, що вимоги до визначення та умови застосування приладів було встановлено лише впродовж останніх 5 - 10 років. Немовлята, які під час пологів мають масу 2500г, відносять зараз не до недорозвинених, але до категорії недоношених,

зокрема, якщо їх було народжено до 37 тижня вагітності. У разі немовлят, народжених після цього періоду з масою, яка перевищує 2500г, діагноз та факт затримки розвитку встановлюється тільки у таких закладах, де під час пологів є присутнім спеціаліст-неонатолог, або немовля потребує інтенсивної терапії. У цьому зв'язку, статистичні дані можуть бути більш сприятливі, ніж фактична кількість випадків.

Додаткова проблема полягає у тому, що наслідком ускладнення хвороби дуже часто є внутрішньоматковий некроз з подальшою пренатальною смертністю, і кількість випадків додаткових пошкоджень є винятково високою.

За літературними даними, опублікованими до цього часу, розвиток хвороби може бути наслідком певних материнських факторів, які цьому сприяють, наприклад, паління, алкоголізм, недоїдання, хвороби обміну речовин та ендокринні захворювання, хронічні хвороби нирок, печінки, легень, токсикоз вагітних, прееклампсія. Плацента також може бути можливим джерелом, наприклад, порушення розвитку матки, труднощі з прикріпленням плаценти, її передчасне старіння або дискордантна двоплідна вагітність. Ці фактори, однак, не було піддано повному дослідженню, так що, незважаючи на вроджений розлад матки і навіть після вагітності з затримкою розвитку плоду може спостерігатись нормальна вагітність.

Існує дві класичні форми внутрішньоматкової затримки розвитку:

- затримка з ранньої стадії вагітності, так звана "первинна затримка розвитку", або
- після нормального початкового розвитку, у другому або третьому триместрі вагітності розвиток плоду уповільнюється або припиняється. Це "вторинна затримка розвитку".

Встановлення діагнозу стало можливим завдяки розповсюдженню сучасних методів ультразвукової ехографії.

Відповідно до рекомендації європейської (і угорської) асоціації ультразвукової техніки, визначення п'яти наведених далі параметрів є необхідним та достатнім для прийняття рішення відносно затримки розвитку плоду:

- діаметру скроневої кістки плоду,
- периметру черепу плоду,
- периметру грудної клітки плоду,
- діаметру грудної клітки плоду,
- довжини стегнової кістки плоду.

Завдяки застосуванню методу кольорової доплерівської ультразвукової ехографії можна також зробити навіть певні виміри кровообігу, які підтверджують встановлення діагнозу. Внаслідок одержання цих даних, впродовж останніх років стало очевидним, що гематокритні показники у плодів з затримкою розвитку є високими, а вуглеводневі та ліпідні резерви вичерпано. У плаценті плодів з затримкою розвитку спостерігали мультифокальну тромботизацію та передчасний некроз, наслідком чого був передчасний розвиток плаценти.

З п'ятдесятих років заробили зусилля, спрямовані на лікування затримки розвитку плода. Вдавались до спроб підвищення рівня материнських вуглеводнів або, паралельно з цим, до введення інсуліну у низьких дозах або до введення

діафіліну з метою підсилення материнського кровообігу, застосування вакуумної камери, яка накладалась на стінку живота матері, для зниження атмосферного тиску, або застосування лікарських засобів, до складу яких входили саліцилати, для зменшення в'язкості (або агрегації) материнської крові. З-посеред цих заходів, введення ацетилсаліцилату було досліджено і результати опубліковано Шеном Дж. (Shen J.) та іншими (Br J Clin Pharmacol 35, 1993, № 6 664-67). Вони здійснювали введення лікарського засобу тим вагітним, яким загрожували судоми (прееклампсія) вагітних та затримка розвитку плоду. Було встановлено, що у подібних досліджених випадках ацетилсаліцилат проходить до плоду і будь-якої суттєвої різниці між концентраціями крові матері та плоду не спостерігалось. Це не викликає ніякого впливу у зв'язку з затримкою розвитку плоду. Маткову артерію при вищезгаданій запрогнозованій клінічній картині було обстежено С. Кемпбелом (S. Campbell) методом доплерівської ультразвукової ехографії (The Sixth World Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Роттердам, жовтень 27-31, 1996 Book of Abstracts, стор. 256, стаття № 517). Не сповіщалося про будь-які результати у разі профілактичного введення аспіріну, пов'язаного з затримкою розвитку плоду. Ці дані співпадають з відомим спеціалістам фактом про те, що жоден з вищезгаданих способів лікування не спричинився до підвищення маси плоду з затримкою розвитку, завдяки чому їх застосування не набуло поширення.

Як узагальнення вищезгаданого, можна дійти висновку, що фактори, які сприяють розвитку хвороби, є відомі, прогнозування формування є частково вирішеним, однак ефективність терапевтичних методів є дуже низькою.

Нашою метою, під час зосередження на лікуванні впродовж дослідницької праці, було завершення його консервативної частини, придатної для

- лікування плоду з затримкою розвитку,
- запобігання утворенню запрогнозованого плоду з затримкою розвитку,
- поліпшення стану плоду з затримкою розвитку у випадку дискордантності (багатоплідна вагітність з різною швидкістю розвитку).

Під час проведення експериментів несподівано було виявлено, що добезилат-кальцій є придатним для вищезгаданого лікування, незважаючи на те, що він не проходить через плацентарний бар'єр і безпосередньо у плоді виявлений бути не може. На противагу попередньому консервативному лікуванню, це викликає подив, оскільки вчені зайняті пошуками таких продуктів, які здатні впливати на стан плоду безпосередньо своєю присутністю. Це визнання викликає ще більший подив, зважаючи на інші напрямки дослідницької роботи, де підвищенню материнської "пожертви" надавалось головне значення і цю концепцію було реалізовано шляхом послідовного введення вуглеводного або глюкози до організму вагітної. Ці спроби, однак, результатів не принесли.

Відповідно, об'єктом цього винаходу є молекула, яка відрізняється загальною структурою, зображеною на Фігурі, де

значення x 1- або 2-валентний іон металу, адекватний з терапевтичної точки зору, значення n 1 або 2,

або застосування її метаболіту, придатного для лікування або попередження затримки розвитку плоду, або для лікування або попередження дискордантності. Хімічну структуру згаданої молекули наведено на Фігурі

Додатковим об'єктом цього винаходу є застосування добезилату-кальцію для лікування або попередження затримки розвитку плоду або для лікування або попередження дискордантності

Відповідно, вищезгадана активна складова є придатною для лікування раннього етапу затримки розвитку плоду або його попередження. Фактори, які сприяють затримці розвитку плоду, було обговорено перед тим, і, відповідно, у випадку їх більш раннього накопичення, розвиток хвороби стає більш імовірним. Якщо затримка розвитку плоду трапилась лише у одному випадку при попередніх вагітностях, припущення відносно розвитку затримки при наступних вагітностях не є обґрунтованим. Однак, після двох або більше немовлят з затримкою розвитку, у випадку наступної вагітності, клінічна картина, з усією ймовірністю, розвивається знову

Відповідно до передбачуваного механізму, кровопостачання плаценти на межі мати-плід під впливом активної складової підсилюється, завдяки чому буде інтенсифіковане постачання плоду киснем та живильними речовинами. На ділянці торочок плаценти припиниться застій крові та утворення мікротромбів. Незважаючи на те, що кровоносні судини матері та плода не змішуються, об'єм крові та її тиск у напрямку плоду будуть також інтенсифіковані завдяки підвищенню об'єму та тиску крові матері

За нашим досвідом, у випадку дискордантності, введення активної складової благодійно впливає на розвиток близнюка-В або близнюка-С, розвиток якого було затримано перед тим. Відповідно до передбачуваного механізму, позитивний результат обумовлено поліпшенням постачання кисню та живильних речовин у плаценту, що забезпечує розвиток близнюка-В або близнюка-С

Цей механізм не пов'язується з механізмом формальних симптомів, його також не можна вивести на їх основі. Це підтверджується тим, що після обстеження пацієнток, які страждали на пре-еклампсію (що супроводжувалась водяною матері, протеїнурією та високим тиском крові), автори зробили висновок, що добезилат-кальцій не посилює протеїнурію та гіпертензію матері, більш того, перетворення тромбоцитів було сприятливим. У вищезгаданий клінічний картині (див. величезний обсяг досліджень) зміна затримки розвитку плоду, яка реєструється на цей час, раніш не реєструвалась і навіть не розглядалась (Lege Artis Medicine, 7 квітня, 1994, стор. 902 - 910)

Для підтримки застосування на новій симптоматологічній ділянці, випробування добезилату-кальцію було проведено на вагітних, розділених на три групи. У разі пацієнток, які належали до першої групи, затримку розвитку плоду було діагностовано ультразвуковим аналітичним методом у відповідності до вимірів, згаданих перед тим, а

саме діаметру скроневої кістки плоду, периметру черепу плоду, периметру грудної клітки плоду, діаметру грудної клітки плоду, довжини стегнової кістки плоду, а також обстеженням серцево-судинної системи плоду, тобто

- аналізом ділянки "нижче звукової кривої" артеріального кровотоку пупкового канатика та наданням показника резистентності згаданої артерії,

- визначенням умов, які панують у спадному відгалуженні ембріональної аорти,

- аналізом ділянки "нижче звукової кривої" кровотоку ембріональної артерії до середнього мозку та наданням показника резистентності згаданої артерії (ці аналізи здійснювали з 28 тижня вагітності)

Пацієнтки, які належали до другої групи, мали дискордантну двоплідну вагітність і діагнози встановлювались за вищезгаданими методами

До третьої групи належали пацієнтки, у яких можна було очікувати накопичення факторів, які сприяли затримці розвитку плоду. До цієї групи було віднесено як нормальні, так і двоплідні вагітності

1 група - діагностована затримка розвитку плоду

Відповідно до діагнозу, який було поставлено відповідно до результатів, одержаних за допомогою вищезгаданих аналізів, до цієї групи належало 144 вагітних жінки. Пацієнткам щоденно вводили 3x1 капсули доксіуму (500мг добезилату-кальцію/капсулу)

Мінімальний період лікування складав два тижні, оптимальний - 6 - 10 тижнів

Лікування розпочинали у 2 - 3 триместрі вагітності. Окрім здійснення вищезгаданих аналізів та визначення стану серцево-судинної системи, після започаткування лікування щотижневе вимірювали кількість амніотичної рідини, а також визначали ступінь розвитку плаценти. Виходячи з вищезгаданих параметрів у разі, якщо ступінь розвитку плоду та його маса відповідали характеристичним значенням строку вагітності, ми починали підтримувальне лікування. Щоденна підтримувальна доза складала 2x1 капсули доксіуму

За нашими результатами, основу яких складають як стан плоду, так і функціональний аналіз (випробування без стресу, параметри серцево-судинної системи), доношування вагітності стало можливим у тих випадках, коли, окрім затримки розвитку, причиною переривання вагітності був функціональний стан плоду. Вплив доксіуму був найбільш виявленим у випадках, і наслідком його застосування була маса новонароджених немовлят у межах 10 - 90%, сприятливих для доношування до належного або майже до належного строку, якщо

- лікування розпочинали перед 32 - 34 тижнями вагітності та

- затримка розвитку плоду не була пов'язана з хворобою материнського організму, яка викликала його затримку та/або "сухими" пологами

2 група - дискордантна двоплідна вагітність

У цій групі було досліджено 23 вагітні жінки. Пацієнток було діагностовано та контрольовано, як вказано для 1 групи

Початкова щоденна доза складала 3x2 табле-

тки доксіуму (250мг добезилату-кальцію/капсулу) Підтримувальна щоденна доза складала 2х2 таблетки доксіуму

Одержані нами результати були такими ж добрими, як і у разі першої групи. У обох групах у новонароджених немовлят

- не спостерігалось концентрації крові,
- не спостерігалось характерного підвищення агрегування тромбоцитів,
- в'язкість крові була нормальною,
- насичення киснем було на фізіологічному рівні,
- метаболізм вуглеводнів, ліпідів та жирів не потребував будь-якого виправлення у разі, якщо тривалість лікування складала всього 8 - 10 тижнів

3 група - запрогнозована затримка розвитку плоду

Для обстеження було відібрано 93 вагітні жінки, у яких було виявлено накопичення сприятливих для затримки розвитку плоду факторів. Контроль за пацієнтками здійснювали таким же самим чином, що і у першій групі. Введення доксіуму (щоденно 2х2 таблетки доксіуму, те ж саме, що і зазначене перед тим для підтримувальної дози) було започатковано на 14 тижні вагітності і припинено за 2 тижні до пологів

Відповідно до нашого досвіду, затримки розвитку плоду у обстеженому колі не було виявлено

Як підсумок наших результатів

- добезилат-кальцій ефективно застосовується для лікування або попередження вищезгаданих захворювань,

- на основі групи, яку було піддано лікуванню, протипоказань при цьому захворюванні виявлено не було,

- у випадку пацієнтів, яких було піддано лікуванню, не було виявлено будь-якої взаємодії лікарських засобів

Якщо період введення не перевищує 2 тижнів, рекомендована мінімальна щоденна доза добезилату-кальцію складає 500мг, максимальна доза дорівнює 3000мг

Переваги цього рішення з точки зору пацієнтів

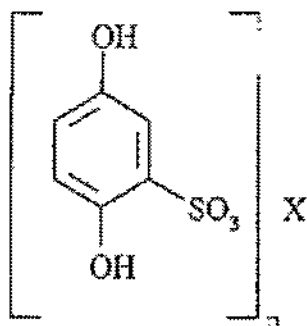
- застосування активної складової рекомендовано для нової симптоматологічної ділянки, у той час як її застосування для лікування людей нараховує вже більше 20 років,

- готова лікарська форма не має ніякої або тільки дуже обмежену побічну дію,

- активний компонент не здатний здолати плаценту, він не проникає до організму плоду,

- він забезпечує добрі терапевтичні результати на тих ділянках, де до цього часу лікування приносило тільки обмежений успіх,

- впродовж 2 або 3 триместру вагітності достатньо започаткувати введення лікарського засобу навіть тільки для попередження



Фіг.