CH 682716 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 682716 A5

(51) Int. Cl.[5]: A 61 K 31/35
A 61 K 31/37
A 61 K 31/185

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 58/92

(22) Anmeldungsdatum: 13.01.1992

(24) Patent erteilt: 15.11.1993

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.11.1993

(73) Inhaber:
Christian Fricker, Schöfflisdorf

(72) Erfinder:
Fricker, Christian, Schöfflisdorf

(74) Vertreter:
Patentanwaltsbureau R. A. Maspoli, Zürich

(54) Benzo-Pyrone und/oder Dobesilat-Calcium enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung.

(57) Degenerative Knochen- und Gelenkserkrankungen von Mensch und Tier entsprechen in ihrer Pathophysiologie dem Kompartment-Syndrom.

Sie können auf Grund dieser Erkenntnis kausal mit Zubereitungen von Benzo-Pyronen und/oder mit Zubereitungen von Dobesilat-Calcium als Aktivwirkstoff behandelt werden.

Beschreibung

Die Verwendung von Benzo-Pyronen zur Linderung begleitender Ödeme ist in der Literatur beschrieben: auch die AU-B-25 216/84 lehrt und beansprucht derartige Behandlungen.

In der US-A 3 509 207 wird der Einsatz von Dobesilat-Calcium zum Stillen von Blutungen beschrieben.

Kompartment-Syndrome zeichnen sich aus durch einen schmerzhaften Druckanstieg in anatomisch vorgegebenen, begrenzt dehnbaren Räumen. Im Gegensatz dazu sind Oedeme durch eine schmerzlose Schwellung charakterisiert.

Kompartment-Syndrome beschränken sich auf Gewebe, deren Volumen infolge zirkulatorischer Störungen nicht vergrössert werden kann, d.h. in denen sich auf Grund anatomischer Gegebenheiten kein Ödem ausbilden kann.

Das Konzept des Kompartment-Syndroms kann entsprechend dem Geschehen in den Muskellogen auch auf Knochen, Bänder und auf die Gelenkkapsel übertragen werden.

Kennzeichnend für das Kompartment-Syndrom ist der unphysiologisch erhöhte Druck in den erkrankten Geweben:

Eine erhöhte Gefässpermeabilität führt zu einem vermehrten Flüssigkeitseinstrom in das Interstitium sowie zur Freisetzung von Substanzen zurn Aufbau eines osmotischen Gradienten in der gleichen Richtung.

Beide Faktoren führen im Interstitium zu einer positiven Flüssigkeitsbilanz. Knochen, Bänder und Gelenkkapsel bilden für die in ihnen eingebetteten Strukturen eine begrenzende Hülle. Ihr Volumen kann sich nicht ausdehnen, so dass ein interstitieller Druckanstieg resultiert.

Die Folge ist eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation. Es entstehen hämodynamisch stillgelegte Areale, in denen die Zirkulationsstörung in Sinne eines circulus vitiosus aufrechterhalten wird. Durch die verzögerte Mikrozirkulation wird das Sauerstoffangebot reduziert. Das Sauerstoffdefizit führt zur anaeroben Glykolyse und zur Azidose. Die Folgen für die Funktion und die Struktur der Zellen sind vielfältig, wobei die Schädigungsskala schliesslich beim Zelltod endet. Der Sauerstoffmangel beeinflusst die Regulation des interstitiellen Drucks im Sinne einer negativen Rückkopplung:

– Die Gefässpermeabilität wird erhöht, d.h. es findet ein vermehrter Flüssigkeitseinstrom ins Interstitium statt.
– Es werden zusätzlich Substanzen für den Aufbau eines osmotischen Gradienten in Richtung Interstitium frei; siehe Abbildung.

Es ist bekannt, dass bei degenerativen Gelenkserkrankungen (z.B. Koxarthrose, Gonarthrose, Patellar Pain, Metatarsus Köpfchennekrose) in den am Gelenk beteiligten Knochen ein erhöhter Druck vorliegt.

Es ist bekannt, dass bei der Podotrochlose des Pferdes (Strahlbeinlahmheit) der Druck im Strahlbein erhöht ist.

Auf Grund der Analogie darf angenommen werden, dass der Druck in der Gelenkkapsel ebenfalls erhöht ist.

Wesentliche Grundlage für den neuen Anwendungsbereich von Benzo-Pyronen und Dobesilat-Calcium bildet die Übertragung des Kompartment-Syndrom-Konzeptes auf mit Druckerhöhung einhergehende Erkrankungen von Knochen und Gelenken bei Mensch und Tier.

Die erfindungsgemässen human- und veterinärmedizinischen Zubereitungen sind in den Patentansprüchen charakterisiert.

Benzo-Pyrone und Dobesilat-Calcium vermögen durch Stabilisierung der Kapillarwände einerseits und durch Proteinresorption andererseits den Druck im erkrankten Kompartment abzubauen. Der Druckabbau ermöglicht in der Folge eine Normalisierung der Mikrozirkulation und somit eine Gesundung der betroffenen Gewebe.

Wie eigene, kontrollierte Versuche zeigen, eignen sich Benzo-Pyrone wie auch Dobesilat-Calcium zur kausalen Therapie dieser auf innerem Überdruck in Knochen und Gelenken beruhenden Erkrankungen. Dies trifft insbesondere in der Human- und Veterinärmedizin für den Problemkreis der Osteoarthrose und in der Veterinärmedizin für die Podotrochlose des Pferdes zu.

Das 5,6-α-Benzopyron wurde in der Tagesdosis von:
2–4 mg/kg KGW beim Menschen,
2–4 mg/kg KGW beim Hund und
0,5–1 mg/kg KGW beim Pferd
peroral verabreicht.

Das Dobesilat-Calcium wurde in der Tagesdosis von:
10–20 mg/kg KGW beim Menschen und
10–20 mg/kg KGW beim Hund
peroral verabreicht.

Der Therapieerfolg wurde in der Regel nach einer Behandlungsdauer von 2–4 Monaten festgestellt. Rezidive wurden nur selten beobachtet.

Patentansprüche

1. Human- und veterinärmedizinische Zubereitungen als Mittel zur therapeutischen Behandlung und Prophylaxe von auf dem Konzept des Kompartment-Syndroms beruhenden Knochen- und Gelenkserkrankungen, enthaltend Benzo-Pyrone und/oder Dobesilat-Calcium als Aktivwirkstoffe.

2. Pharmakologische Zubereitung gemäss Patentanspruch 1 in Forn von parenteral, oral oder rektal zu verabreichenden Lösungen, Feststoffzubereitungen wie Depot- bzw. Retard-Dragees, Pulverzubereitungen oder Granulate und Suppositorien.

3. Pharmakologische Zubereitung gemäss Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Pulver- bzw. Granulatzubereitungen neben Excipientien Benzo-Pyrone und/oder Dobesilat-Calcium als Aktivwirkstoffe zu 1–10 Gew.-% enthalten.