

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **61250 B1**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

6(51) A 61 K 33/00
A 61 K 33/26
A 61 K 33/30
A 61 K 33/24
A 61 K 33/32
A 61 K 33/22
A 61 K 33/34
A 61 K 33/16

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 96686

(22) Заявено на 24.07.92

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 2492 (32) 24.07.91 (33) HU

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10А на 24.12.93

(45) Отпечатано на 31.07.97

(46) Публикувано в бюлетин № 4
на 30.04.97

(56) Информационни източници:
HU 176202
GB 2022998

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

Beres Export-Import RT., Budapest (HU)

(72) Изобретател(и):

Jozsef Beres, Kisvarda
Jozsef Beres Jun., Budapest (HU)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова,
1124 София, ул Леонарда да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ, ПРЕДНАЗНАЧЕН ЗА ВЪЗДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ РЕТИКУЛО-ЕНДОТЕЛНАТА СИСТЕМА, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕТО МУ

(57) Фармацевтичния състав съдържа: едно или повече фармацевтичноприемливи, водоразтворими съединения на бор, флуор, магнезий, ванадий, манган, желязо, кобалт, никел, мед, цинк и молибден, като съединенията не могат съвместно да се утаяват с други компоненти от състава и проявяват неутрална или кисела рН стойност във водна среда; аминокиселина; глицерин; L-/ +/- аскорбинова киселина; янтарна киселина; неутрална или кисела и водоразтворима фармацевтичноприемлива сол на етилендиаминтетраоцетна киселина; калиево-натриев тартарат; L-/ +/- винена киселина. Съставът намира приложение за лечение на хронични болкови синдроми, произхождащи от локомоторни заболявания или от съпътстващи ги заболявания с туморен произход.

36 претенции

BG 61250 B1

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ, ПРЕДНАЗНАЧЕН ЗА ВЪЗДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ РЕТИКУЛО-ЕНДОТЕЛНАТА СИСТЕМА, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕТО МУ

ОБЛАСТ НА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до фармацевтичен състав, предназначен за въздействие върху ретикуло-ендотелната система и за лечение на муковисцидоза и хронични болкови синдроми, произхождащи от дегенеративни локомоторни заболявания или от съпътстващите ги заболявания с туморен произход и до метод за получаване на този състав.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Известен е /1/ и /2/ фармацевтичен състав, предназначен за въздействие върху ретикуло-ендотелната система (РЕС), т.е. тъканната система, състояща се от разнородни видове тъкан, разположени в различни анатомични части или органи от човешкия или животински организъм. Фармацевтичният състав съдържа: смес на фармацевтичноприемливи водоразтворими съединения на бор, флуор, магнезий, ванадий, манган, желязо, кобалт, никел, мед, цинк и молибден. Тези съединения не могат да се утаяват съвместно или с други компоненти от състава и притежават неутрална или кисела рН стойност във водна среда; аминокиселина; глицерин; L-/ +/- аскорбинова киселина; неутрална или кисела водоразтворима сол на 2,4,5,7-тетрахалогенфлуоресцеин /2',4',5',7'-тетрахалогенфлуоресцеин - съгласно означенията в настоящото изобретение/; неутрална или кисела водоразтворима фармацевтичноприемлива сол на етилендиаминтетраоцетна киселина; калиево-натриев тартарат; като тегловното съотношение на съединението на бора : флуорното съединение : магнезиевото съединение : ванадиевото съединение : мангановото съединение : съединението на желязото : кобалтовото съединение : съединението на никела : медното съединение : съединението на цинка : молибденовото съединение : аминокиселината : глицерина : L-/ +/-

аскорбиновата киселина : 2,4,5,7-тетрахалогенфлуоресцеиновата сол : солта на етилендиаминтетраоцетната киселина : калиево-натриевият тартарат е 0,01-1 : 0,02-1 : 0,4-3 : 0,02-0,6 : 0,1-2 : 1-6 : 0,1-1 : 0,02-2 : 0,05-1 : 1 : 0,1-3 : 0,01-0,8 : 0,1-2 : 2-8 : 0,01-2 : 0,003-0,5 : 0,1-3 : 0,7-10.

Посоченият състав се получава чрез разтваряне на компонентите във водна среда, смесването им с фармацевтичноприемливи носители, разредители и/или инертни пълнители, след което така получената смес се превръща във фармацевтичен състав по методи, познати per se.

Съгласно едно предпочитано изпълнение на изобретението като борно съединение се използва борна киселина; като флуорно съединение се използва натриев флуорид или ванадиев трифлуорид; като магнезиево съединение се използва магнезиев сулфат или магнезиев хлорид или техни хидрати; като ванадиево съединение се използва амониев ванадат или ванадиев трифлуорид; като манганово съединение се използва манганов сулфат или манганов хлорид или техни хидрати; като съединение на желязо се използва феро- или ферисулфат или техен хидрат; като кобалтово съединение се използва кобалтов хлорид или кобалтов сулфат или техен хидрат; като съединение на никела се използва никелов хлорид или никелов сулфат или техен хидрат; като медно съединение се използва купросулфат или негов хидрат; като съединение на цинка се използва цинков сулфат или негов хидрат; като молибденово съединение се използва амониев молибденат или натриев молибденат.

Съгласно друго предпочитано изпълнение на изобретението, като тетрахаалогенфлуоресцеинова сол се използва динатриевата сол на 2',4',5',7'-тетрайодфлуоресцеин, като сол на етилендиаминтетраоцетната киселина се използва динатриевата сол на етилендиаминтетраоцетната киселина и като водна среда се използва дестилираната вода.

Проблемът, който решава изобретението е създаването на фармацевтичен състав, който да се използва за лечение на муковисцидозата и хроничните болкови синдроми, съпътстващи туморните заболявания или произхождащи от дегенеративни локомоторни нарушения.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Същността на изобретението се състои в това, че в състава се включва L-(+) винена киселина, вместо 2',4',5',7'-тетрахалогенфлуоресцеиновата сол. Така полученият състав е подходящ за лечение на посочените по-горе болкови синдроми.

Изобретението се основава допълнително и на познанието, че чрез смяната на компонентите на състава по посочения начин се усилюва ефектът на обичайно прилаганите болкоуспокояващи средства, като например, морфина, който се използва за лечение на хронични болкови синдроми, съпътстващи туморните заболявания. По този начин може да се намалят нежеланите странични ефекти, получени в резултат на употребата на обичайните болкоуспокояващи средства, както и да се въздейства благоприятно върху прага на издръжливост и степента на привикване.

Изобретението се основава и на познанието, че полезните свойства на известните решения от нивото на техниката /1 и 2/ остават практически непроменени при положение, че бъде намалена долната граница на съотношението между някои от компонентите.

И така изобретението се отнася до фармацевтичен състав, предназначен за въздействие върху ретикуло-ендотелната система и за лечение на муковисцидозата и хроничните болкови синдроми, получени вследствие дегенеративни локомоторни заболявания или съпътстващите ги заболявания от туморен произход.

Фармацевтичният състав съдържа: едно или повече фармацевтичноприемливи водоразтворими съединения на бор, флуор, магnezий, ванадий, манган, желязо, кобалт, никел, мед, цинк и молибден. Тези съединения не могат да се утаяват съвместно или с другите компоненти от състава и притежават неутрална или кисела рН стойност във водна среда; аминооцетна киселина; глицерин; L-/+-аскорбинова киселина; янтарна киселина; неутрална или кисела и водоразтворима, фармацевтичноприемлива сол на етилендиаминтетраоцетната киселина; калиево-натриев тартарат; L-/+-винена киселина, като тегловното съотношение между борното съединение : флуорното съединение : магнезиевото съединение : ванадиевото съединение : мангановото съеди-

нение : съединението на желязото : съединението на кобалта : съединението на никела : медното съединение : съединението на цинка : молибденовото съединение : аминооцетната киселина : глицерина : L-/+-аскорбиновата киселина : янтарната киселина : солта на етилендиаминтетраоцетната киселина : калиево-натриевият тартарат : L-/+-винената киселина е 0,01-1 : 0,01-1 : 0,2-3 : 0,01-0,6 : 0,02-2 : 0,15-6 : 0,002-1 : 0,01-2 : 0,01-1 : 0,1-3 : 0,001-0,8 : 0,1-2 : 0,2-8 : 0,01-2 : 0,001-2 : 0,01-3 : 0,01-10 : 0,01-2.

Споменатият състав се получава чрез взаимодействие на гореизброените компоненти във водна среда, след което така получената смес, заедно с един или повече фармацевтичноприемливи разредители и/или инертни пълнители се трансформира във фармацевтичен състав, като се използват методи познати *per se*.

Фармацевтичният състав съгласно изобретението - подобно на фармацевтичния състав от /1 и 2/ - се базира на вода, т.е. компонентите могат да се разтварят и смесват във водна среда.

Като допълнение към гореизброените компоненти, фармацевтичният състав съгласно изобретението може да съдържа вещества, ускоряващи разтварянето, за предпочитане етанол; буфери, предназначени за постигане на желаната фармацевтичноприемлива рН стойност, за предпочитане солна или сярна киселина; обичайните фармацевтични носители, разредители и инертни пълнители.

Когато разтворителят е дестилирана вода, концентрацията на компонентите може да варира в границите от около 0,001 до 10 тегл. %/обем.

Фармацевтичният състав съгласно изобретението може да се получи от различни комплекси, които образуват заедно един по-сложен комплекс при смесването им във воден разтвор, като свойството им да се разтварят във вода се запазва. Полученият воден разтвор може да се концентрира и концентратът може да бъде абсорбиран от супозиторна маса, за да се получат супозитории или песарии.

Съгласно едно предпочитано изпълнение на изобретението, фармацевтичният състав съдържа като борно съединение борна киселина (за предпочитане от 0,01 до 1,0 тегл. %/обем); като флуорно съединение съдържа натриев флуорид или ванадиев трифлуорид (за пред-

почитане от 0,01 до 1,0 тегл.%/обем); като магнезиево съединение съдържа магнезиев сулфат или магнезиев хлорид или техен хидрат (за предпочитане от 0,2 до 3,0 тегл.%/обем); като ванадиево съединение се използва амониев ванадат или ванадиев трифлуорид (за предпочитане от 0,001 до 0,6 тегл.%/обем); като манганово съединение се използва хидрат на манганов сулфат или тетрахидрат на манганов хлорид (за предпочитане от 0,02 до 2,0 тегл.%/обем); като съединение на желязото се използва хептахидрат на феросулфат или ферисулфат (за предпочитане от 0,15 до 6,0 тегл.%/обем); като кобалтово съединение се използва хексахидрат на кобалтов хлорид или хептахидрат на кобалтов сулфат (за предпочитане от 0,002 до 1,0 тегл.%/обем); като съединение на никела се използва никелов хлорид или хептахидрат на никелов сулфат (за предпочитане от 0,01 до 2,0 тегл.%/обем); ка-

то медно съединение се използва купросулфат или неговият пентахидрат (за предпочитане от 0,01 до 1,0 тегл.%/обем); като съединение на цинка се използва цинков сулфат или неговият хептахидрат (за предпочитане от 0,10 до 3,0 тегл.%/обем); като съединение на молибдена се използва амониев молибденат

//NH₄/₆Mo₇O₂₄.4H₂O/ или натриев молибденат /Na₂MoO₄.2H₂O/ (за предпочитане в количество от 0,001 до 0,8 тегл.%/обем).

Горепосочените, както и следващите данни, отнасящи се до концентрациите в тегл.%/обем трябва да се разбират като количества на индивидуалните компоненти в грамове, разтворени в 100 ml разтвор.

Предпочитаните граници на концентрациите на останалите компоненти от фармацевтичния състав съгласно изобретението са както следва:

Аминооцетна киселина	0,10 до 2,0 тегл.%/обем
Глицерин	0,20 до 8,0 тегл.%/обем
L-/+/-аскорбинова киселина	0,01 до 2,0 тегл.%/обем
Янтарна киселина	0,01 до 2,0 тегл.%/обем
Динатриева сол на етилендиаминтетраоцетна киселина	0,01 до 3,0 тегл.%/обем
Калиево-натриев тартарат	0,01 до 10,0 тегл.%/обем
L-/+/-винена киселина	0,01 до 2,0 тегл.%/обем

Предпочитаното количество на използвания като ускоряващо разтварянето вещество етанол (с концентрация 96 об.%) е в границите от 0,05 до 10,0 тегл.%/обем, а предпочитаното количество на фармацевтичноприемливата киселина, която е за предпочитане солна или сярна киселина, използвана за регулиране рН на разтвора, е в границите от 0,05 до 1,0 тегл.%/обем.

За предпочитане е рН на фармацевтичния състав съгласно изобретението да бъде в границите от 1,9 до 4,0. За регулирането на рН се използва 1n сярна или солна киселина.

Фармацевтичният състав съгласно изобретението може да се приема орално, под формата на капки или ректално или интравагинално под формата на супозитории или песарии.

Фармацевтичният състав, подходящ за ректално или вагинално приемане, се получава, за предпочитане, чрез изпаряване на водния

разтвор до сиропобразна консистенция, след което се оставя да бъде абсорбиран от супозиторната маса. Супозиториите или песариите се получават от тази маса съгласно обичайните технологии, използвани във фармацевтичната промишленост. За предпочитане е супозиторната маса да се получи от какаово масло, карнаубски восък или желатин.

Изобретението се илюстрира със следващите примери, които не го ограничават.

Примерно изпълнение 1.

Фармацевтичен състав в количество 100 l се получава както следва.

1. Получаване на комплексните вещества (лиганди).

а) 300 g динатриева сол на етилендиаминтетраоцетна киселина се разтварят при нагряване в 4 l дестилирана вода.

б) 200 g калиево-натриев тартарат се разтварят в 2 l дестилирана вода.

в) 50 g янтарна киселина и 410 g хептахидрат на магнезиев сулфат се разтварят при нагриване в 2 l дестилирана вода.

г) 50 g L-/+/-винена киселина и 94 g монохидрат на манганов сулфат се разтварят в 1 l дестилирана вода.

д) 60 g борна киселина и 600 g глицерин (с концентрация най-малко 86,4 тегл.%) се разтварят заедно в 200 ml дестилирана вода със слабо загриване.

е) 230 g аминокиселина се разтварят в 800 ml дестилирана вода със слабо загриване, след това към разтвора се прибавя най-напред разтвор на меден сулфат, а след това - разтвор на цинков сулфат така, както е описано в 4. II.

2. 30 g L-/+/-аскорбинова киселина се разтварят в 500 ml дестилирана вода при температура в интервала от 50 до 60°C и при разклащане.

3. При необходимост, рН се регулира в интервала 1,9-4 с L-/+/-аскорбинова киселина.

4. Получаване на комплексните групи.

Комплекс I

В ерленмайерова колба от 1 l се поставят 200 ml вода, 20 g натриев флуорид и 20 g амониев ванадат. След разтваряне, разтворът се излива при разбъркване в съд с вместимост 100 l, в който предварително се поставят 50 l дестилирана вода.

Комплекс II

100 g пентахидрат на купросулфат се разтварят в 500 ml дестилирана вода. В друга колба се разтварят 500 g хептахидрат на цинков сулфат в 1 l дестилирана вода. Към разтвора на аминокиселината киселина получен съгласно 1.е) се прибавят най-напред разтворът на медния сулфат, а след това - разтворът на цинковия сулфат. Полученият по този начин синкаво-виолетов разтвор се излива при разбъркване в съда, в който се намира комплекс I.

Комплекс III

Към 1 l разтвор на динатриева сол на етилендиаминтетраоцетна киселина получен съгласно 1.а) се прибавят: 10 g $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 35 g $\text{NH}_4/\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 52 g $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 8 g NH_4VO_3 и 800 ml дестилирана вода и твърдите компоненти се разтварят с нагриване. Така полученият разтвор се излива в разтвора в споменатия по-горе съд.

1000 g хептахидрат на феросулфат се разтварят постепенно в 4 l дестилирана вода в присъствие на 2 l разтвор на динатриева сол на етилендиаминтетраоцетна киселина, получен съгласно 1.а) и така полученият разтвор също се излива в споменатия по-горе съд, след което се прибавя при разбъркване и останалото количество от разтвора на динатриевата сол на етилендиаминтетраоцетната киселина. По този начин се получава синкаво-зелен размътен разтвор.

Комплекс IV

410 g хептахидрат на магнезиев сулфат и 50 g янтарна киселина се разтварят в 1 l дестилирана вода с леко загриване, след което така полученият разтвор се излива при разбъркване в разтвора в споменатия по-горе съд.

Комплекс V

94 g монохидрат на манганов сулфат и 50 g L-/+/-винена киселина се разтварят в 500 ml дестилирана вода с нагриване, след което така полученият разтвор се излива при разбъркване в разтвора в споменатия по-горе съд.

Комплекс VI

60 g борна киселина и 600 g глицерин се разтварят в присъствие на 200 ml дестилирана вода с леко загриване, след което така полученият разтвор се излива в разтвора в споменатия по-горе съд.

5. Получаване на състава.

Най-напред разтворът на калиево-натриев тартарат съгласно 1.б), а след това и разтворът на L-/+/-аскорбиновата киселина съгласно 2 се изливат в разтвора в споменатия по-горе съд. Обемът на разтвора в този съд се долива до 98 l с дестилирана вода. След това се измерва рН на разтвора: рН трябва да бъде в границите от 1,9 до 4. Ако рН стойността е по-висока от 4,0, тя се регулира до около 3,0 чрез прибавяне на допълнително количество от L-аскорбинова киселина. Най-накрая обемът на разтвора се долива до 100 l.

Така полученият разтвор се оставя да престои 12 до 24 h. През това време разтворът се избистря, цветът му става жълтеникаво-зелен. След като се направи качествен анализ, разтворът се формулира (от него се приготвят съответните лекарствени форми).

100 ml от така получения разтвор съдържа следните компоненти:

Амониев метаванадат	NH_4VO_3	0,028 g
Натриев флуорид	NaF	0,020 g
Аминооцетна киселина	$\text{C}_2\text{H}_3\text{NO}_2$	0,23 g
Купросулфат	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	0,10 g
Цинков сулфат	$\text{ZnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	0,50 g
Амониев молибдат	$/\text{NH}_4/{}_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,035 g
Никелов/II/ сулфат	$\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,052 g
Кобалтов/II/ хлорид	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0,010 g
Сол на етилендиаминтетра- оцетната киселина		
/ЕДТА $\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/$	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,30 g
L-/+/-аскорбинова киселина	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$	0,030 g
Феросулфат	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	1,0 g
Магнезиев сулфат	$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,41 g
Янтарна киселина	$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$	0,050 g
Манганов/II/ сулфат	$\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,094 g
L-/+/-винена киселина	$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$	0,050 g
Борна киселина	H_3BO_3	0,060 g
Глицерин /87%/	$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$	0,60 g
Калиево-натриев тартарат	$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot \text{KNa} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,20 g

Пример 2.

Повтаря се методът от пример 1 с изключение на това, че количествата на изходните вещества се избират така, че 100 ml от приготвения готов разтвор да съдържат следните количества от компонентите в g:

Амониев метаванадат	0,068
Натриев флуорид	0,30
Аминооцетна киселина	1,94
Купросулфат	0,012
Цинков сулфат	2,85
Амониев молибдат	0,020
Никелов/II/ сулфат	0,070
Кобалтов/II/ хлорид	0,0021
Сол на етилендиаминтетра- оцетната киселина	
/ЕДТА $\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/$	0,20
L-/+/-аскорбинова киселина	0,40
Феросулфат	0,153
Магнезиев сулфат	2,94
Янтарна киселина	0,030
Манганов/II/ сулфат	0,23
L-/+/-винена киселина	1,94
Борна киселина	0,30
Глицерин /87%/	7,92
Калиево-натриев тартарат	0,10

25

Пример 3.

Повтаря се методът от пример 1 с изключение на това, че количествата на изходните вещества са избрани така, че 100 ml от приготвения готов разтвор да съдържат следните количества от компонентите в g:

30

35

40

45

50

Амониев метаванадат	0,576
Натриев флуорид	0,95
Аминооцетна киселина	0,50
Купросулфат	0,99
Цинков сулфат	1,00
Амониев молибдат	0,768
Никелов/II/ сулфат	1,92
Кобалтов/II/ хлорид	0,10
Сол на етилендиаминтетра- оцетната киселина	
/ЕДТА $\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/$	2,97
L-/+/-аскорбинова киселина	1,94
Феросулфат	1,50
Магнезиев сулфат	0,60
Янтарна киселина	1,98
Манганов/II/ сулфат	1,96
L-/+/-винена киселина	0,10
Борна киселина	0,98
Глицерин /87%/	1,0
Калиево-натриев тартарат	9,78

Пример 4.

Повтаря се методът от пример 1 с изключение на това, че количествата на изходните вещества са избрани така, че 100 ml от приготвения готов разтвор да съдържат следните количества от компонентите в g:

Амониев метаванадат	0,0011
Натриев флуорид	0,012
Аминооцетна киселина	0,11
Купросулфат	0,50
Цинков сулфат	0,11
Амониев молибдат	0,0011
Никелов/II/ сулфат	0,012
Кобалтов/II/ хлорид	0,97
Сол на етилендиаминтетра- оцетната киселина /ЕДТА Na ₂ ·2H ₂ O/ L-/+/-аскорбинова киселина	0,011 0,012
Феросулфат	5,76
Магнезиев сулфат	0,206
Янтарна киселина	0,011
Манганов/II/ сулфат	0,021
L-/+/-винена киселина	0,011
Борна киселина	0,011
Глицерин /87%/	0,21
Калиево-натриев тартарат	0,012

По-долу е определена фармацевтичната активност на състава съгласно изобретението въз основа на резултатите от тестове и изследвания, които са дадени тук в детайли.

Тестовите и изследванията са проведени в няколко института под контрола на лекар.

На тестовите се подлагат пациенти от женски и мъжки пол на различна възраст. Те приемат състава съгласно изобретението под формата на разтвор (1 ml съответства на около 18 капки). Капките, съдържащи състава, се приемат с чай или слабо питие. В допълнение към капките, на пациентите също се дават и

100 до 300 mg на ден аскорбинова киселина под формата на таблетки или воден разтвор в зависимост от броя на приетите капки. На пациенти, страдащи от повишена киселинност на стомаха, се дава незадължително също от

д) Тест за болкоуспокояващата активност при случаи на хронични болки, получавани в резултат на дегенеративни локомоторни нарушения.

Метод: съляп подбор, двойно съляп, с плацебо контрол.

Място на провеждане на теста: Ортопедична клиника към Медицинския университет в Будапеща.

Съставът съгласно примерно изпълнение 1 се дава на възрастни пациенти в следните количества:

- пациентите с тегло над 70 kg получават 3 x 20 капки дневно в продължение на 1 седмица, а след това 2 x 20 капки в продължение на 2 седмици и - в зависимост от подобрението - 2 x 10 или 1 x 10 капки дневно в продължение на следващите 2 седмици.

- пациентите с тегло по-малко от 70 kg получават 2 x 20 капки в продължение на 1 седмица, след това - 2 x 20 капки в продължение на 2 седмици и - в зависимост от подобрението - 1 x 10 капки дневно в продължение на още 1 или 2 седмици.

На тест се подлагат общо 156 пациенти, от които на 76 пациенти (Група I) се дава активния състав, а на останалите 86 пациенти се дава плацебо. В група I, подобрение се наблюдава при 57 пациенти (75%), а в група II - подобрение има при 26 пациенти (32,5%). В групите I и II състоянието съответно на 19 (25%) и на 54 (67,5%) пациенти остава постоянно.

Резултатите от теста, класирани в съответствие със специфичните заболявания на пациентите, са обобщени в таблица 1.

Таблица 1

Диагноза	Общ	Брой на пациентите	
		подобрение (%)	без промяна (%)
Хумероскапуларен периартрит	5	5 (100)	0 (0)
Остеопороза	6	7 (87,5)	1 (12,5)
Спондилоза дорзалис и лумбалис	19	15 (79)	4 (21)

Таблица 1 (продължение)

Колянна артроза	12	9 (75)	3 (25)
Лумбаго, болки в лумбалната област, стеноза на спиналния канал	3	2 (67)	1 (33)
Други: Артроза на лактите (артрозис кубити), радиокарпална артроза, остеомиелит, РсР, песг. сар. fem.	13	10 (77)	3 (23)

Б) Тест за болкоуспокояващата активност при случаи на хронични болкови синдроми, които съпътстват туморни заболявания.

Метод: Сляп подбор с морфинов контрол. 20

Тестовите са проведени в Държавната онкологична клиника в Будапеща.

На този тест са подложени 35 пациенти, 17 от които приемат морфин и 1 капка от състава съгласно примерно изпълнение 2, изчислено за 1 kg живо тегло при всяко третиране (група I), а на 18 пациенти се дава само морфин (група II). В група I дозата морфин се намалява наполовина спрямо дозата, приема на от пациентите от група II. 25

Пълно облекчаване на болката се постига при 12 пациенти (71%) от група I, докато същият резултат може да бъде постигнат чрез прием на двойни морфинови дози с 11 пациенти (61%) от група II. Намаляване, но не и облекчаване на болката е констатирано в групи I и II, съответно при 5 (29%) и при 7 (39%) пациенти. 30

В) Изследване върху промените на клиничното състояние на деца, страдащи от муковисцидоза. 40

Муковисцидозата е вродено заболяване на основата на генетично увреждане и се счита за неизлечимо даже и в наши дни. Неговото най-съществено проявление се състои в това, че продуктът на жлезите става силно вискозен, противоположно на продукта на нормалните жлези. Следователно дебелият слой отделени продукти, произведени от жлезите, се полепва към повърхността на белите дробове и дихателните пътища покрити със слизеста мембрана и не може да бъде отделен самопроизволно. 50

Натрупаните отделени продукти и патогенното им задържане предизвиква постоянно възпаление, което може да доведе до разрушаване на белите дробове. Най-неблагоприятният резултат в храносмилателния тракт е недостатъчната концентрация на ензима в дванадесетопръстника вследствие на сгъстения панкреатичен сок, което води до влошаване на храносмилането и оползотворяването на хранителните вещества. В резултат на това пациентите отделят обилно неусвоена храна чрез дефекацията и страдат от хроничен недостиг на енергия.

Лечението в този случай се фокусира върху разтварянето на дебелия слой отделени продукти и заместването на липсващите ензими и витамини. Въпреки това целият недостиг не може напълно да бъде компенсиран, дори и при най-грижливото лечение. В допълнение на това може да се каже, че податливостта към инфекции също е по-висока. 35

Тестът се провежда с 40 деца, страдащи от муковисцидоза, 5 от които отказват да приемат състава съгласно изобретението. И така резултатите се отнасят само до лечението на 35 деца. Възрастта на децата варира между 3 и 18 години.

Метод: Съставът съгласно примерно изпълнение 3 се дава в продължение на 6 месеци при дневна доза от 1 капка за 1 kg телесно тегло.

Тестът е проведен в Детската болница (Heim Pal) в Будапеща.

В резултат на лечението със състава съгласно изобретението, общото здравословно състояние и физическата активност на значител-

на част от децата се подобри. Учениците издържат по-добре на натоварванията, свързани с училището. Апетитът на голямата част от децата се повишава и в резултат на това теглото им нараства.

Промяната в съдържанието на желязо и цинк в кръвния серум на пациентите се измерва и се установява, че съдържанието на цинк и желязо се увеличава съответно при 32

(91%) и 18 (51%) пациенти и играе с голяма вероятност значителна роля за подобряване на състоянието на пациентите. Друг благоприятен резултат е, че съдържанието на ферисолите нараства в кръвния серум на 25 (71%) пациенти.

Наблюденията, които се отнасят до клиничното състояние на пациентите, са дадени в таблица 2.

Таблица 2

	Подобрение (%) Брой на пациентите	Без промяна (%) Брой на пациентите
Телесно тегло	28 (80)	7 (20)
Ръст	30 (86)	5 (14)
		А % Б %
Здравословно състояние	27 (77)	5 (14) 3 (9)
Физическа активност	24 (69)	6 (17) 5 (14)
Апетит	28 (80)	4 (11) 3 (9)
Дефекация	15 (43)	10 (54) 1 (3)

А = признакът е благоприятен в първоначалното му състояние

Б = признакът е неблагоприятен в първоначалното му състояние

Горните тестове недвусмислено показват, че прилагането на състава съгласно изобретението води до много благоприятни клинични резултати при лечението на муковисцидозата и хроничните болкови синдроми, които се появяват в резултат на дегенеративни локомоторни заболявания или съпътстващи ги заболявания с туморен произход.

Дозата на фармацевтичния състав съгласно изобретението зависи от състоянието, телесното тегло и заболяването на пациента. Дневната доза може да варира между 5 и 500 капки, като за предпочитане се дават 20-150 капки и още по-добре 40-80 капки дневно.

Патентни претенции

1. Фармацевтичен състав, предназначен за въздействие върху ретикуло-ендотелната система и за лечение на муковисцидоза и хронични болкови синдроми, произхождащи от дегенеративни локомоторни заболявания или съпътстващи ги заболявания с туморен произход,

30 характеризиращ се с това, че съдържа: едно или повече фармацевтичноприемливи, водоразтворими съединения на бор, флуор, магнезий, ванадий, манган, желязо, кобалт, никел, мед, цинк и молибден, като тези съединения не могат да се утаяват съвместно или с други

35 компоненти от състава и притежават неутрална или кисела рН стойност във водна среда; аминокетна киселина; глицерин; L-/+/-аскорбинова киселина; янтарна киселина; неутрална или кисела, водоразтворима, фармацевтичноприемлива сол на етилендиаминтетраоцетната киселина; калиево-натриев тартарат; L-/+/-винена киселина.

2. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че компонентите му се намират в следното масово съотношение: борното съединение : флуорното съединение : магнезиевото съединение : ванадиевото съединение : мангановото съединение : съединението на желязото : кобалтовото съединение : съединението на никела : медното съединение : съединението на цинка : молибденовото съеди-

нение : аминокиселината : глицерина : L-/+/-аскорбиновата киселина : янтарната киселина : солта на етилендиаминтетраоцетната киселина : калиево-натриевия тартарат : L-/+/-винената киселина = 0,01-1 : 0,01-1 : 0,2-3 : 0,01-0,6 : 0,02-2 : 0,15-6 : 0,002-1 : 0,01 : 2 : 0,01-1 : 0,1-3 : 0,001-0,8 : 0,1-2 : 0,2-8 : 0,01-2 : 0,001-2 : 0,01-3 : 0,01-10 : 0,01-2.

3. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че борното съединение представлява борна киселина. 10

4. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че флуорното съединение представлява натриев флуорид или ванадиев трифлуорид. 15

5. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че магнезиевото съединение представлява магнезиев сулфат или магнезиев хлорид.

6. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че ванадиевото съединение представлява амониев ванадат или ванадиев трифлуорид. 20

7. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединението на мангана представлява хидрат на манганов сулфат или тетрахидрат на манганов хлорид. 25

8. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединението на желязото представлява хептахидрат на феросулфат или ферисулфат. 30

9. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединението на кобалта представлява хексахидрат на кобалтов хлорид или хептахидрат на кобалтов сулфат. 35

10. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединението на никела представлява никелов хлорид или хептахидрат на никелов сулфат.

11. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че медното съединение представлява купросулфат или пентахидрат на купросулфат. 40

12. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединението на цинка представлява цинков сулфат или хептахидрат. 45

13. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединението на молибдена представлява амониев молибдат или натриев молибдат. 50

14. Състав съгласно претенция 1, харак-

теризиращ се с това, че сол на етилендиаминтетраоцетната киселина представлява дихидрат на натриевата сол на етилендиаминтетраоцетната киселина.

15. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа фармацевтичноприемлива киселина в количество, с което се постига рН на състава в границите от 1,9 до 4,0.

16. Състав съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че фармацевтичноприемливата киселина е сярна киселина или солна киселина.

17. Състав съгласно претенция 16, характеризиращ се с това, че фармацевтичноприемливата киселина е In разтвор на тази киселина.

18. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа ускоряващо разтварянето фармацевтичноприемливо вещество.

19. Състав съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че веществото ускоряващо разтварянето е етанол.

20. Състав съгласно претенция 19, характеризиращ се с това, че съдържа 96 об. % етанол.

21. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че е получен в подходяща за орален прием форма.

22. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че е получен в подходяща за ректално или вагинално приложение форма.

23. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа борното съединение в количество от 0,01 до 1,0 тегл. %/обем, изчислено по отношение на целия обем на състава.

24. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа флуорното съединение в количество от 0,01 до 1,0 тегл. %/обем, изчислено по отношение на общия обем на състава.

25. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа магнезиевото съединение в количество от 0,2 до 3,0 тегл. %/обем, изчислено по отношение на общия обем на състава.

26. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа съединението на ванадия в количество от 0,001 до 0,6

тегл. % /обем, изчислено по отношение на общия обем на състава.

27. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа мангановото съединение в количество от 0,02 до 2,0 тегл. % /обем, изчислено по отношение на общия обем на състава.

28. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа съединението на желязото в количество от 0,15 до 6,0 тегл. % /обем, изчислено по отношение на общия обем на състава.

29. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа съединението на кобалта в количество от 0,002 до 1,0 тегл. % /обем, изчислено по отношение на общия обем на състава.

30. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа съединението на никела в количество от 0,01 до 2,0 тегл. % /обем, изчислено по отношение на общия обем на състава.

31. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа медното съединение в количество от 0,01 до 1,0 тегл. % /обем, изчислено по отношение на общия обем на състава.

32. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа съединението на цинка в количество от 0,10 до 3,0 тегл. % /обем, изчислено по отношение на общия обем на състава.

33. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа съединението на молибдена в количество от 0,001 до 0,8 тегл. % /обем, изчислено по отношение на общия обем на състава.

34. Приложение на състава съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че е за лечение на муковисцидоза и хронични болкови синдроми, произхождащи от локомоторни заболявания или съпътстващите ги заболявания с туморен произход.

35. Лечение на муковисцидоза и хронични болкови синдроми, произхождащи от локо-

моторни заболявания или съпътстващите ги заболявания с туморен произход, характеризиращо се с това, че се използва състав съгласно претенция 1 в дневна доза от 5 до 500 капки, за предпочитане от 50 до 150 капки.

36. Метод за получаване на фармацевтичен състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че едно или повече фармацевтичноприемливи, водоразтворими съединения на бор, флуор, магнезий, ванадий, манган, желязо, кобалт, никел, мед, цинк и молибден, като тези съединения не се утаяват съвместно или с други компоненти от състава и притежават неутрална или кисела рН стойност във водна среда; аминокетна киселина; глицерин; L-/+/-аскорбинова киселина; янтарна киселина; неутрална или кисела и водоразтворима, фармацевтичноприемлива сол на етилендиаминтетраоцетната киселина; калиево-натриев тартарат; и L-/+/-винена киселина взаимодействат във водна среда, след което незадължително така полученият разтвор се смесва с един или повече фармацевтичноприемливи носители и/или разреждатели и фармацевтичният състав се формулира съгласно стандартните методи, като масовото съотношение на борното съединение : флуорното съединение : магнезиевото съединение : ванадиевото съединение : мангановото съединение : съединението на желязото : съединението на кобалта : съединението на никела : медното съединение : съединението на цинка : съединението на молибдена : аминокетната киселина : глицерина : L-/+/-аскорбиновата киселина : янтарната киселина : солта на етилендиаминтетраоцетната киселина : калиево-натриевия тартарат : L-/+/-винената киселина в споменатия състав е 0,01-1 : 0,01-1 : 0,2-3 : 0,01-0,6 : 0,02-2 : 0,15-6 : 0,002-1 : 0,01 : 2 : 0,01-1 : 0,1-3 : 0,001-0,8 : 0,1-2 : 0,2-8 : 0,01-2 : 0,001-2 : 0,01-3 : 0,01-10 : 0,01-2.

Литература

1. HU 176 202.

2. GB 2 022 998.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Ел.Калайджиева

Редактор: Е.Синкова

Пор. 38372

Тираж: 40 ЗС