



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003124186/15, 04.01.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.01.2002(30) Конвенционный приоритет:
05.01.2001 (пп.1-12) IT UD2001A000002

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2005

(45) Опубликовано: 20.09.2006 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 0015245 A2, 23.03.2000. JP 06192118
A, 12.07.1994. RU 2112446 C1, 10.06.1998.
Г.ДЖЕНКИНС и У.ХАРТУНГ. Химия органических
лекарственных препаратов. Москва, 1949, с.420.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
05.08.2003(86) Заявка РСТ:
IB 02/00003 (04.01.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/053175 (11.07.2002)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

МАРКИНИ Коррадо (IT),
ПИНАТ Фабиано (IT),
ПИНАТ Фабио (IT),
ЦЕККИНИ Франческа (IT)

(73) Патентообладатель(и):

СОСЬЕТЕ ДЕ КОНСЕЙ ДЕ РЕШЕРН Э Д'
АППЛИКАСЬОН СЪЕНТИФИК САС С.К.Р.А.С.)
(FR)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОДУКТА,
ПРИМЕНИМОГО ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ СУСТАВОВ, В ЧАСТНОСТИ ПРИ
КОКСАРТРОЗЕ, ЭПИКОНДИЛИТЕ, И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ МАНЖЕТЫ МЫШЦ-
ВРАЩАТЕЛЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и
представляет собой применение ботулинического
токсина для получения продукта, предназначенного
для внутримышечного введения с целью оказания
эффекта ослабления спазма при лечении
патологических состояний суставов, в частности
при коксартрозе или артрозе тазобедренного

сустава, локтевом эпикондилите и патологическом
состоянии манжеты мышц-вращателей. Данный
продукт позволяет избежать хирургического
вмешательства по рассечению мышцы или
применения вредных веществ, таких как кортизон, и
откладывать, насколько возможно, установку
протеза для устранения потребности в дальнейших
операциях по замене. 11 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 38/16 (2006.01)

A61K 38/48 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2003124186/15, 04.01.2002

(24) Effective date for property rights: 04.01.2002

(30) Priority:
05.01.2001 (cl.1-12) IT UD2001A000002

(43) Application published: 10.01.2005

(45) Date of publication: 20.09.2006 Bull. 26

(85) Commencement of national phase: 05.08.2003

(86) PCT application:
IB 02/00003 (04.01.2002)(87) PCT publication:
WO 02/053175 (11.07.2002)

Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

MARKINI Korrado (IT),
PINAT Fabiano (IT),
PINAT Fabio (IT),
TsEKKINI Francheska (IT)

(73) Proprietor(s):

SOS'ETE DE KONSEJ DE RESHERN Eh D'
APPLIKAS'ON S'ENTIFIK SAS S.K.R.A.S.) (FR)

(54) BOTULINUM TOXIN APPLICATION FOR PRODUCING PREPARATION USABLE FOR TREATING
PATHOLOGICAL ARTICULATION STATES LIKE COXARTHROSIS, EPICONDYLITIS AND
ROTATION MUSCLE CUFF DISORDERS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: preparation is intramuscularly
introduced for achieving spasm relief.

EFFECT: avoided surgical intervention or
harmful substances consumption.

12 cl, 2 tbl

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к применению ботулинического токсина для получения продукта, применимого при патологических состояниях суставов, связанных с напряжением и сокращением мышц, в частности при коксартрозе, или артрозе тазобедренного сустава, локтевом эпикондилите и патологическом состоянии манжеты мышц-вращателей, затрагивающем околосуставные структуры плеча.

Предпосылки создания настоящего изобретения

В уровне техники под термином "артроз" подразумевают хроническую дегенеративную артропатию, которая первично поражает суставной хрящ и вторично поражает костный, синовиальный и капсулярный компонент. Постепенное увеличение среднего возраста населения и эволюционирующий и инвалидизирующий характер заболевания сделали артроз одним из наиболее распространенных заболеваний, приносящих наибольший вред обществу.

Точнее говоря, суставы зачастую оказываются подвержены артрозу, поскольку постоянно подвергаются нагрузкам. Артроз тазобедренного сустава, или коксартроз, также может быть вызван врожденными или приобретенными деформациями. Артроз вызывает боль в области сустава, например тазобедренного сустава, которая, как правило, локализуется на уровне паха, иррадирует в бедро и облегчается при отдыхе. Здесь далее авторы описывают случай тазобедренного сустава, но описание может быть с одинаковым успехом перенесено на другие случаи возможного приложения настоящего изобретения.

Иногда симптоматика артроза тазобедренного сустава может манифестировать как болезненная контрактура некоторых мышц бедра. Функциональное ограничение, накладываемое коксартрозом, весьма важно, учитывая важность данного сустава в повседневной жизнедеятельности.

За последние двадцать лет хирургическое лечение коксартроза претерпело быструю и существенную эволюцию с появлением тотального протезирования тазобедренного сустава. Получаемые немедленные результаты, в сравнении с более ранними методиками, например операцией по Voss или остеотомией бедренной и/или тазовой костей, предоставляют новый и для многих людей определяющий путь лечения коксартроза.

Действительно, до появления артропротезирования одна из наиболее часто практикуемых оперативных методик, предложенная Voss в 1952 году, предусматривала хирургический лизис наиболее важных околосуставных мышц тазобедренного сустава, контрактурованных в ходе развития коксартроза, позволяя достигать, таким образом, цели эффективного и надежного разрыва порочного круга, образованного сочетанием боль-контрактура и контрактура-боль.

Практически операция, предложенная Voss, заключалась в рассечении нескольких групп мышц, составляющих мышечную воронку тазобедренного сустава; данное рассечение вызывало в качестве немедленного эффекта восстановление движения в тазобедренном суставе, а когда пациент приходил в сознание, боль более или менее полностью исчезала. Однако, учитывая травматичность и вредность данной операции, протезирование тазобедренного сустава после своего появления постепенно вытеснило данную методику и в последние годы утвердилось в качестве наиболее эффективной методики восстановления поврежденного или дегенерировавшего сустава.

Однако даже принятие артропротезирования не полностью решило проблему, связанную с коксартрозом, особенно в свете того, что используемые в настоящее время протезы имеют средний срок службы не более 10-15 лет, что зачастую означает необходимость удалять старый протез и устанавливать новый. Подобные операции зачастую весьма сложны, особенно при наличии осложняющего клинического состояния, например, у очень пожилых людей. Таким образом, необходимо, насколько это возможно, откладывать установку какого бы то ни было протеза тазобедренного сустава, а кроме того, в то же время гарантировать, что, пока пациент ожидает операции, ему будет обеспечено высокое качество жизни, отсутствие боли и эффективная артикуляция.

Эпикондилит, напротив, представляет собой тендинопатию прикрепления острого или хронического течения, которая поражает проксимальное сухожильное прикрепление мышц эпикондилоидного происхождения (локтевой мышцы, разгибателя пальцев кисти, разгибателя мизинца, локтевого разгибателя запястья).

5 Причинами такого состояния являются функциональные нагрузки и неоднократные травмы.

Симптоматика характеризуется болью в месте прикрепления сухожилия к надмыщелку.

Консервативное терапевтическое лечение заключается в местных инфильтрациях обезболивающими средствами или кортизоном; если инфильтрационная терапия не
10 устраняет болевые симптомы, как правило, начинают хирургическое лечение, которое заключается в частичном откреплении надмыщелковых мышц для снижения напряжения в месте прикрепления сухожилий вовлеченных мышц.

Напротив, патологическое состояние манжеты мышц-вращателей представляет собой общее патологическое состояние, болезненное, но не травматическое, околосуставных
15 структур плеча. Большинство данных синдромов главным образом относятся к тендинозу надостной мышцы в сегменте, расположенном под акромиально-ключичной дугой; однако оно может затрагивать и другие верхневращательные мышцы (подостную, субспинальную и малую круглую мышцы).

Патологическое состояние манжеты мышц-вращателей представляет собой
20 тендинопатию, развивающуюся у субъектов в возрасте после сорока лет или у молодых людей, занимающихся видами спорта, требующими большого усилия верхней конечности.

Симптоматика дифференцирована: острая и хроническая.

Острая симптоматика обычно является следствием усилия и сопровождается серьезным функциональным ограничением в лопаточно-плечевом суставе.

25 Хроническая форма характеризуется рецидивирующими формами боли, она становится более акцентированной как при отведении, так и при вращении изнутри наружу и может быть увязана с возникающим трением; по этой причине она также называется "синдромом соударения".

Лечение не требует хирургического вмешательства в острой форме и в качестве первого
30 подхода в хронической форме; оно заключается в местных инфильтрациях кортизонами и обезболивающими средствами с последующей интенсивной физиокинезитерапией, как активной, так и пассивной.

При синдромах трения можно иссечь клювовидно-акромиальную связку с удалением сумки и акромиопластикой.

35 Все указанные выше патологические состояния имеют в качестве общего компонента мышечное напряжение, которое вызывает давление некоторых сокращенных мышц на соответствующий сустав (тазобедренный, локтевой, плечевой), усугубляя чувство боли и вызывая быструю дегенерацию самого сустава в рамках феномена артроза.

В настоящее время, как уже было указано авторами, указанные патологические
40 состояния подвергаются хирургическому лечению путем рассечения мышц или путем установки протеза или подобного устройства или другим типам лечения, которые указаны авторами выше.

Настоящий заявитель изобрел и воплотил данное изобретение, преодолев недостатки существовавших методик и приобретая дополнительные преимущества, описанные далее.

45 Краткое изложение сущности настоящего изобретения

Настоящее изобретение изложено и охарактеризовано в независимом пункте формулы изобретения, тогда как в зависимых пунктах формулы изобретения представлены другие новаторские характеристики основного воплощения.

50 Целью настоящего изобретения является получение продукта, подходящего для лечения неинвазивным методом патологических состояний суставов, в частности коксартроза, эпикондилита и патологического состояния манжеты мышц-вращателей. Данный продукт позволяет избежать хирургического вмешательства по рассечению мышц или применения вредных веществ, таких как кортизон, и откладывать, насколько

возможно, установку протеза для устранения потребности в дальнейших операциях по замене. Другой целью является такое применение продукта согласно изобретению, которое не вызывает дискомфорт и побочные эффекты у пациента, с тем, чтобы продукт можно было легко применять без необходимости госпитализации и без потребности в

5 специальном оборудовании и чтобы он также был относительно дешев.

Настоящее изобретение относится к применению ботулинического токсина в качестве основного вещества, будь он типа A, B, C, D, E, F или G, который обладает способностью воздействовать на мышечном уровне, оказывая эффект устранения сокращений и постепенного ослабления спазма.

10 Точнее говоря, заявитель обнаружил, что применяемый на мышечном уровне продукт согласно изобретению позволяет воздействовать на мышечное сокращение, развивающееся вследствие коксартроза или иного патологического состояния, развивающегося вследствие мышечного сокращения.

В частном случае коксартроза заявитель подтвердил, что периодические инъекции
15 продукта в длинную приводящую мышцу и/или большую приводящую мышцу, подвздошно-поясничную мышцу или напрягатель широкой фасции вызывает резкое снижение давления, оказываемого головкой бедра на ее естественное ложе, или вертлуг, в тазобедренном суставе; указанное снижение обеспечивает по существу немедленное восстановление максимальной подвижности в тазобедренном суставе наряду с существенным выигрышем
20 в автономной подвижности сустава и уменьшением боли.

Основой такого предчувствия служит тот факт, что тазобедренный сустав подвержен перемежающемуся статическому давлению и постоянному мышечному давлению. Совокупность мышечного сокращения на поверхностях сустава усугубляется при некоторых патологических состояниях, когда мышцы-агонисты и антагонисты приходят в
25 действие одновременно (в случае коксартроза и тазо-вертлужные мышцы, а также приводящие мышцы).

Следовательно, у больного коксартрозом головка бедра сдавливается о вертлуг с непропорциональной силой, если учесть ее уже сниженную способность к сопротивлению; таким образом, когда речь идет о тазобедренном суставе, артроз предполагает тяжелое
30 развитие, крайне болезненное, а потому чрезвычайно инвалидизирующее.

Применение продукта согласно изобретению, введенного на мышечном уровне, таким образом, позволяет уменьшить усилие затронутой мышцы, снижая гиперактивность мышц, которые при чрезмерной активности теряют способность к движению, определяемому
35 другими мышцами-агонистами или антагонистами, таким образом, делая движение более физиологичным. Аналогично снижение мышечной активности ослабляет или устраняет симптомы боли в случае спазмов и болезненных контрактур.

В случае эпикондилита применение продукта согласно изобретению следует той же основной идее, что и хирургическое вмешательство, имея целью устранение растяжения
40 мышцы в месте прикрепления. Данное применение заключается в инфильтрации продукта согласно изобретению с возможной электромиографической поддержкой в вовлеченные эпикондилоидные мышцы.

Напротив, в случае патологического состояния манжеты мышц-вращателей применение продукта согласно изобретению основано на снимающем сокращение действии
45 применяемого токсина при электромиографической поддержке на вовлеченные мышцы-вращатели, которые в большинстве случаев представляют собой надостную мышцу, с целью устранения растяжения мышц в месте прикрепления; данное применение вызывает увеличение субакромиального пространства и обеспечивает лучшую реабилитацию.

В соответствии с настоящим изобретением для изготовления продукта согласно изобретению могут быть применены все подтипы токсинов (A, B, C, D, E, F и G).

50 Применение продукта в соответствии с изобретательским замыслом данного изобретения является абсолютно новым и не могло быть предсказано на основании всего объема предшествующего уровня техники.

Его снимающий сокращение эффект развивается в три основные стадии: связывание со

специфичными пресинаптическими рецепторами, интернализация и токсическая активность.

Продукт в соответствии с настоящим изобретением блокирует передачу импульса по периферическим холинэргическим волокнам, предотвращая высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель и, следовательно, его связывание с холинэргическими постсинаптическими рецепторами. Независимо от размера мышцы применение продукта согласно изобретению во многих случаях поддерживается электромиографическими средствами, которые повышают точность мест инъекции.

При использовании при коксартрозе, эпикондилите и патологическом состоянии манжеты мышц-вращателей в соответствии с настоящим изобретением было подтверждено, что эффективная доза индивидуальна и варьирует пропорционально массе мышцы, подлежащей лечению; более того, иногда с учетом существенных размеров может быть сделано несколько инъекций в различные участки. Появление улучшения также субъективно: у некоторых пациентов оно возникает через несколько часов, у других - даже через неделю. Также важно подчеркнуть, что эффективность данного изобретательского замысла имеет ограниченную продолжительность, в среднем не более трех месяцев.

В соответствии с настоящим изобретением в продукте в качестве основного вещества применяется ботулинический токсин, который взаимодействует с человеческим альбумином и другими агрегатами; данные агрегаты зависят от типа токсина и способов экстракции. Эти другие агрегаты могут представлять собой натриевые соединения, лактозу и/или иное, например соляную кислоту.

Все вместе разбавляют физиологическим раствором, содержащим хлорид натрия, до значений в интервале между 0,45% и 1,0%, предпочтительно 0,9%.

Количество физиологического раствора определяют соответственно типу ботулинического токсина и соответственно типу агрегатов, причем указанный тип определяют по типу используемого процесса экстракции.

В следующем описании авторы описывают применение продукта в случае коксартроза. Авторы указывают среднее необходимое количество ботулинического токсина в продукте для достижения желаемого результата его применения.

Здесь и далее авторы используют в иллюстративных целях тип ботулинического токсина в соответствии с его торговым наименованием, а именно токсин типа A, названный Dysport (товарный знак зарегистрирован на имя IPSEN PHARMACEUTICALS Ltd., Dublin, Ireland). Также применялся в экспериментах токсин типа A, названный BOTOX (товарный знак зарегистрирован на имя ALLERGAN Inc., Irvine, California, USA). В объем настоящего изобретения входит применение, например, токсина типа B, известного под торговым наименованием MYOBLOC (товарный знак зарегистрирован на имя ELAN PHARMACEUTICALS INC., South San Francisco, California, USA). В объем настоящего изобретения также входит применение ботулинических токсинов типа A, B, C, D, E, F или G из других источников.

Применение продукта согласно изобретению для лечения коксартроза испытывали на 10 субъектах, 6 женщинах и 4 мужчинах, в возрасте от 49 до 77 лет (средний возраст 66,4 лет), ожидающих операции по протезированию тазобедренного сустава.

Все пациенты (Таблица 1) подвергались местным инъекциям продукта на уровне большой приводящей мышцы и длинной приводящей мышцы с помощью шприца, соединенного с покрытой тефлоном канюлей, подсоединенной по однополярному методу к электромиографическому устройству.

В следующем описании количества токсина в продукте, вводимом пациентам, определяются в единицах измерения токсина Dysport, поскольку единица измерения токсина Botox разнится. Следует отметить, что различные ботулинические токсины различного происхождения и типа обладают различными рабочими характеристиками, но их применение подпадает под объем настоящего изобретения, поскольку дозировка, необходимая для получения продукта, определяется в результате простого сравнения.

Вообще говоря, авторы могут сообщить, что 50 ME Dysport соответствуют приблизительно 7,5 ME Botox.

В соответствии с настоящим изобретением, базовая доза ботулинического токсина, необходимая для получения продукта согласно изобретению, находится в интервале от 25 до 100 ME Dysport. Авторы считают, что типичной базовой дозой является 50 ME токсина типа Dysport.

Под объем настоящего изобретения подпадает применение продуктов с одной или более базовыми дозами.

Также под объем настоящего изобретения подпадает применение одного или нескольких продуктов, каждый из которых имеет свою базовую дозу.

ПРИМЕРЫ

Таблица 1				
Субъекты	Возраст	Пол	Доза BoNT/A	Зона лечения
1	49	Ж	400 ME Dysport	Длинная приводящая мышца
2	56	Ж	200 ME Dysport	Длинная приводящая мышца
			50 ME Dysport	Большая приводящая мышца
3	61	М	200 ME Dysport	Длинная приводящая мышца
			50 ME Dysport	Большая приводящая мышца
4	64	Ж	200 ME Dysport	Длинная приводящая мышца
			50 ME Dysport	Большая приводящая мышца
5	66	М	200 ME Dysport	Длинная приводящая мышца
			50 ME Dysport	Большая приводящая мышца
6	69	Ж	150 ME Dysport	Длинная приводящая мышца
			100 ME Dysport	Большая приводящая мышца
7	73	М	200 ME Dysport	Длинная приводящая мышца
			50 ME Dysport	Большая приводящая мышца
8	73	М	200 ME Dysport	Длинная приводящая мышца
			50 ME Dysport	Большая приводящая мышца
9	76	Ж	200 ME Dysport	Длинная приводящая мышца
			50 ME Dysport	Большая приводящая мышца
10	77	Ж	200 ME Dysport	Длинная приводящая мышца
			50 ME Dysport	Большая приводящая мышца

В экспериментах для определения как субъективных, так и объективных данных авторы решили провести стандартное объективное исследование тазобедренного сустава, где не определялось удлинение, поскольку это всегда рискованно с самого начала коксартроза, и испытание для специфичной оценки его функциональности по шкале Harris (Таблица 2).

Пациентов исследовали до применения продукта и в двух последующих проверках, соответственно через 1 неделю и 3 месяца. В исследовании до применения авторы оценивали объективность и функциональность, во время проверки через 1 неделю - только функциональность, а во время проверки через 3 месяца - опять и объективность, и функциональность. 8 Пациентам (2-5, 7-10) вводили продукт, содержащий 200 ME токсина Dysport, на уровне длинной приводящей мышцы и 50 ME на уровне большой приводящей мышцы; 1 пациенту (6) 150 ME на уровне длинной приводящей мышцы и 100 ME на уровне большой приводящей мышцы; 1 пациенту (1) 400 ME на уровне длинной приводящей мышцы.

Различные дозы токсина в продукте, примененные в последних двух случаях, объясняются попыткой эмпирического определения оптимальной дозы в соответствии с типом пациента, подлежащей применению для лечения данного патологического состояния. Для достижения наилучшей точности все инъекции были сделаны под контролем электромиографа. Более того, каждому пациенту назначали в течение одной недели ежедневные упражнения на растяжку приводящих мышц, состоящие в вытягивании ноги приблизительно на 10 секунд в 5 повторах и 20 минутах велотренажера, для ускорения распространения токсина по мышечной ткани.

Таблица 2	
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА	
БАЛЛЫ ПО HARRIS	

5

10

15

20

25

ИМЯ ФАМИЛИЯ ВОЗРАСТ
Боль в тазобедренном суставе Хромота
(44) нет (11) нет
(40) легкая, время от времени (8) легкая
(30) средняя (5) умеренная
(20) умеренная (0) сильная
(10) сильная
(0) постоянная
Поддержка Сидение
(11) нет (5) комфортное на любом стуле
(7) с тростью для продолжительных прогулок (3) комфортное на любом стуле
(5) с тростью в течение долгого времени (0) некомфортное на любом стуле
(3) с двумя тростями
(2) один костыль
(0) два костыля
(0) неспособность ходить
Покрываемое расстояние Лестница
(11) неограниченное (4) обычно без помощи перил
(8) шесть кварталов (500-1000 м) (2) обычно с помощью перил
(5) два-три квартала (500 м) (1) в любом случае справляется сам
(2) только по дому (0) неспособность
(0) сидя в постели
Обувь и носки Общественный транспорт
(4) легко (1) способен пользоваться общественным транспортом
(2) с трудом (0) не способен пользоваться общественным транспортом
(0) с трудом
Отсутствие деформаций
(4) Если пациент имеет:
ОБЩЕЕ ЧИСЛО БАЛЛОВ
A: <30° контрактура во время сгибания
B: <10° контрактура во время приведения
C: <10° контрактура во время вращения изнутри наружу
D: гетерометрия <3,2 см

30

В соответствии с наблюдаемыми в ходе объективного исследования улучшениями результаты подразделяли на отдельные аспекты, из которых оно состояло:

I) Нормальные значения подвижности во время сгибания тазобедренного сустава: от 0° до 135°

35

Среднее значение до применения; 103,3° (интервал 85°-120°).

Среднее значение после применения: 115° (интервал 100°-130°).

Улучшение средних значений: 11,7°.

Неизменное состояние: 4 пациента.

40

II) Нормальные значения подвижности во время отведения тазобедренного сустава: от 0° до 45-50°

Среднее значение до применения: 31° (интервал 0°-40°).

Среднее значение после применения: 36,5° (интервал 0°-45°).

Улучшение значений: 5,5°. Неизменное состояние: 4 пациента.

45

III) Нормальные значения подвижности во время приведения тазобедренного сустава: от 0° до 20°-30°

Среднее значение до применения: 6° (интервал 0°-25°).

Среднее значение после применения: 14,5° (интервал 0°-30°).

Улучшение средних значений: 8,5°.

Неизменное состояние: 3 пациента.

50

IV) Нормальные значения подвижности во время вращения наружу тазобедренного сустава: от 0° до 45°

Среднее значение до применения: 31° (интервал 0°-45°).

Среднее значение после применения: 36,2° (интервал 5°-45°).

Улучшение средних значений: 5,2°.

Неизменное состояние: 4 пациента.

V) Нормальные значения подвижности во время вращения вовнутрь тазобедренного сустава: от 0° до 35°

5 Среднее значение до применения: 13° (интервал 0°-25°).

Среднее значение после применения: 20° (интервал 0°-35°).

Улучшение средних значений: 7°.

Неизменное состояние: 4 пациента.

10 VI) Нормальные значения подвижности во время сгибания-отведения тазобедренного сустава: от 0° до 70°

Среднее значение до применения: 33,5° (интервал 5°-45°).

Среднее значение после применения: 43° (интервал 5°-60°).

Улучшение средних значений: 9,5°.

15 Неизменное состояние: 2 пациента.

VII) Нормальные значения подвижности во время сгибания-приведения тазобедренного сустава: от 0° до 30°

Среднее значение до применения: 7° (интервал 0°-20°).

Среднее значение после применения: 11° (интервал 0°-20°).

20 Улучшение средних значений: 4°.

Неизменное состояние: 5 пациентов.

VIII) Нормальные значения по шкале Harris от 0° до 107°.

Среднее значение до применения: 55,4° (интервал 27°-83°).

Среднее значение через 1 неделю: 82,6° (интервал 48°-104°).

25 Среднее значение через 3 месяца: 79,4° (интервал 57°-103°).

Таким образом, оказалось возможным продемонстрировать экспериментально, что применение продукта согласно изобретению на основе ботулинического токсина позволяет отложить необходимость протезирования тазобедренного сустава и повысить качество жизни пациентов, ожидающих операции, даже несмотря на то, что хирургия тазобедренного сустава в любом случае остается предпочтительным способом лечения в терапии коксартроза.

Предлагаемое применение представляет собой обратимый и "неинвазивный вариант" хирургического подхода, позволяющий интегрировать применяемую на сегодняшний день хирургическую терапию, снижение применения обезболивающих средств, отодвигание 35 возраста, в котором выполняется операция, и улучшение качества жизни пациента в процессе ожидания, который во многих случаях занимает продолжительный период времени.

В следующей формуле изобретения авторы заявляют применение ботулинического токсина типа A Dysport для получения продукта согласно изобретению, поскольку 40 определение базовой разовой дозы для получения продукта согласно изобретению проводят как простое сравнение характеристик других токсинов, как токсинов типа A, так и токсинов типов B, C, D, E, F и G.

Формула изобретения

45 . Применение ботулинического токсина для получения продукта, предназначенного для внутримышечного введения с целью оказания эффекта ослабления спазма при лечении патологических состояний суставов, в частности при коксартрозе или артрозе тазобедренного сустава, локтевом эпикондилите, и патологическом состоянии манжеты 50 мышц-вращателей плеча.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что для изготовления подлежащего введению продукта ботулинический токсин выбирают из группы, содержащей токсин подтипов A, B, C, D, E, F и G.

3. Применение по п.2, отличающееся тем, что указанный продукт содержит в качестве

базовой дозы количество ботулинического токсина, которое, например, при использовании Dysport типа А находится в интервале от 25 до 100 МЕ и предпочтительно составляет 50 МЕ.

5 4. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанный продукт для применения может содержать несколько базовых доз или одновременно могут применяться несколько подтипов токсина, таких, как А, В, С, D, Е, F, G, содержащих базовую дозу.

5. Применение по п.4, отличающееся тем, что указанный продукт также содержит человеческий альбумин в сочетании с ботулиническим токсином.

10 6. Применение по п.5, отличающееся тем, что указанный продукт также содержит, по меньшей мере, лактозу в сочетании с ботулиническим токсином.

7. Применение по п.6, отличающееся тем, что указанный продукт также содержит, по меньшей мере, натриевое соединение в сочетании с ботулиническим токсином.

15 8. Применение по п.7, отличающееся тем, что указанный продукт содержит физиологический раствор, содержащий от 0,45 до 1,0%, предпочтительно 0,9% по весу хлорида натрия.

9. Применение по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что при использовании при коксартрозе указанный продукт вводят в пораженные мышцы бедра, такие, как, в частности, большая приводящая мышца, длинная приводящая мышца, подвздошно-поясничная мышца или напрягатель широкой фасции.

20 10. Применение по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что при использовании при эпикондилите указанный продукт вводят в пораженные эпикондилоидные мышцы, такие, как локтевая мышца, разгибатель пальцев кисти, разгибатель мизинца, локтевой разгибатель запястья, для снижения напряжения в сухожильных прикреплениях указанных мышц.

25 11. Применение по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что при использовании при патологическом состоянии манжеты мышц-вращателей указанный продукт вводят в пораженные мышцы-вращатели, такие, как надостная мышца, подостная мышца subspinal и малая круглая мышца.

30 12. Применение по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что внутримышечное введение указанного продукта связано с использованием электромиографического контроля.

35

40

45

50