

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **032067**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.04.30

(21) Номер заявки
201591638

(22) Дата подачи заявки
2014.03.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/12* (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) СОВМЕСТНОЕ ВВЕДЕНИЕ СТЕРОИДОВ И ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА

(31) 13/791,685

(32) 2013.03.08

(33) US

(43) 2016.02.29

(86) PCT/US2014/022169

(87) WO 2014/138712 2014.09.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЛЕВОЛТА ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
Десай Кетан (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(56) US-A1-20110263537

US-A1-20040063670

DI LORENZO G. et al. "Phase II Trial of Gemcitabine, Prednisone, and Zoledronic Acid in Pretreated Patients with Hormone Refractory Prostate Cancer Urology, 28 February 2007, vol. 69, "№ 2, pp. 347-351 See abstract.

LASLETT L. L. et al. "Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year a randomised controlled trial", Annals of the Rheumatic Diseases, 31 August 2012, vol. 71, № 8, pp. 1322-1328 See abstract.

JONES A. et al. "Intra-articular corticosteroids are effective in osteoarthritis but there are no clinical predictors of response", Annals of the Rheumatic Diseases, 30 November 1996, vol. 55, № 11, pp. 829-832 See abstract.

(57) Раскрывается комбинированная терапия для лечения остеоартрита. Комбинированная терапия предусматривает совместное введение стероида и золедроновой кислоты. Совместное введение стероида снижает продуцирование цитокинов и тем самым снижает провоспалительные эффекты золедроновой кислоты. Совместное введение золедроновой кислоты со стероидом лечит остеоартрит и помогает предупреждать наступление остеоартрита у пациентов с риском остеоартрита.

B1**032067****032067****B1**

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к способу применения совместного введения стероидов и золедроновой кислоты для профилактики и лечения остеоартрита ("ОА"). Введение стероидов может быть пероральным, парентеральным, ингаляционным или с помощью суппозитория.

Уровень техники

Золедроновая кислота, продаваемая как Zometa/Aclasta/Reclast, представляет собой содержащий азот бисфосфонат, который используют для лечения гиперкальциемии при злокачественной опухоли, для лечения костного метастаза, ассоциированного со злокачественными опухолями, такими как рак предстательной железы и молочной железы, для профилактики и лечение остеопороза и для лечения болезни Паджета. Золедроновую кислоту вводят внутривенной инфузией 4 мг каждые 3-4 недели (Zometa) при множественной миеломе и костном метастазе других злокачественных опухолей или 5 мг один раз в год (Aclasta/Reclast) при неонкологических показаниях. При необходимости ее также используют для лечения гиперкальциемии при злокачественной опухоли.

Введение золедроновой кислоты осложняется синдромом, описываемым как "синдром постдозирования" (PDS), который поражает до 44% пациентов, как описано в инструкции по применению препарата Zometa (<http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Zometa.pdf>). Синдром характеризуется лихорадкой, тошнотой, костной болью, арталгией, миалгией, ознобом и т.п. Кроме того, введение золедроновой кислоты приводит к усугублению арталгии у персон, страдающих остеоартритом, как описано в инструкциях по применению препаратов Aclasta/Reclast/Zometa. Этиология этого явления не определена, но оно ассоциируется с повышением уровней фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкина 6 (IL-6) и гамма-интерферона (γ IFN) (Dicuonzo G. et al., 2003, Schweitzer D.H. et al., 1995, Thiebaud D. et al., 1997). Эти цитокины, как правило, продуцируются Т-клетками. Золедроновая кислота может вызывать стимуляцию подгруппы Т-клеток, известных как гамма-дельта (γ - δ) Т-клетки (Mariani S. et al., 2005). При стимуляции эти клетки, особенно V γ 9/V γ 2 Т-клетки, могут составлять до 10% циркулирующих CD3 Т-клеток. При стимуляции золедроновой кислотой эти γ - δ Т-клетки продуцируют интерлейкин 2 (IL-2) и TNF. IL-2, в свою очередь, может стимулировать продуцирование других цитокинов, таких как IL-6 и γ -IFN. Таким образом, лечение золедроновой кислотой может стимулировать подгруппу Т-клеток, что может приводить к синдрому постдозирования из-за продуцирования и высвобождения провоспалительных цитокинов.

Были бы желательны композиции и способы предотвращения проявления синдрома постдозирования. Настоящее изобретение обеспечивает такие композиции и способы.

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием костей и суставов, на которое влияют генетические факторы и факторы окружающей среды. Остеоартрит является изнуряющим нарушением, ежегодно поражающим миллионы пациентов. Для обеспечения облегчения многие терапевтические средства, используемые для лечения остеоартрита, нужно принимать ежедневно, а в некоторых случаях несколько раз в сутки. Продолжительное введение этих терапевтических средств, в том числе нестероидных противовоспалительных средств (NSAID), со временем может привести к нарушениям печени и желудочно-кишечным прободениям. Кроме того, они могут вызывать нарушение функции почек. Другие мероприятия при лечении ОА включают в себя прямую инъекцию в коленный сустав гиалуроновой кислоты, которая обеспечивает облегчение в течение трех-шести месяцев. Ее нельзя использовать для каких-либо других суставов, кроме коленного сустава. Внутрисуставные стероиды используют для лечения ОА, но они оказывают временный эффект и неэффективны при введении каким-либо путем, отличным от внутрисуставного пути. Таким образом, пероральные, внутривенные, ректальные, ингаляционные и местные стероиды не применяются для лечения ОА. Все внутрисуставные терапевтические средства обладают побочным болевым эффектом при инъекции и вероятностью инфицирования суставов. Все эти медицинские препараты облегчают боль, но не оказывают никакого эффекта на заболевание. Таким образом, не существует модифицирующего заболевания средства для лечения ОА. Требуется обеспечение дополнительных средств лечения остеоартрита, которые можно принимать не так часто и которые обладают меньшими побочными эффектами и являются эффективными. Наконец, модифицирующее заболевание лекарственное средство должно быть хорошо применимым. Кроме тех пациентов, у которых выявлен остеоартрит, также есть пациенты с высоким риском остеоартрита. Существуют одобренные медицинские тесты для выявления таких больных. Например, исследования ассоциаций выявили генетические факторы, обуславливающие ОА, гены предрасположенности к нему, которые дают возможность врачам прогнозировать возникновение заболевания на основании генотипической информации. С помощью прогностических анализов можно выявлять отдельный ген восприимчивости или более предпочтительно комбинацию генов восприимчивости. Однако доступно немного предупреждающих терапевтических средств для пациентов с риском развития остеоартрита.

Кроме того, было бы желательно обеспечение композиций и способов для профилактики проявления остеоартрита у пациентов с выявленным риском развития остеоартрита.

Настоящее изобретение обеспечивает такие композиции и способы.

Сущность изобретения

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к совместному введению стероидов и золедроновой кислоты для профилактики или лечения остеоартрита. Стероиды можно вводить в пероральной (представленной как гель, капсула, таблетка, порошок, жидкость или другая фармацевтически приемлемая форма), внутривенной, внутримышечной или ингаляционной форме, с помощью суппозитория или непосредственной инъекцией в сустав.

Совместное введение стероида снижает продуцирование цитокинов, описанных выше, и, таким образом, уменьшает провоспалительные эффекты золедроновой кислоты. Совместное введение золедроновой кислоты со стероидами лечит остеоартрит и помогает предупреждать возникновение остеоартрита у пациентов с риском остеоартрита. Существующие терапевтические средства от остеоартрита принимаются часто, например ежедневно или несколько раз в сутки. В отличие от этого данную комбинацию можно принимать раз в год, полугодие, квартал или месяц.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или профилактики остеоартрита, включающий введение комбинации стероида и золедроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в лечении или профилактике остеоартрита. В одном варианте осуществления изобретения способ включает лечение пациента, страдающего от остеоартрита. В еще одном варианте осуществления изобретения пациент обладает факторами риска, указывающими на то, что он страдает остеоартритом или будет страдать от остеоартрита. В еще одном варианте осуществления изобретения золедроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль вводят путем инфузии, или подкожно, или перорально, или внутримышечно, а стероид вводят в ходе инфузии золедроновой кислоты или в пределах часа перед инфузией золедроновой кислоты или после нее. В еще одном варианте осуществления изобретения золедроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль вводят путем инфузии, или подкожно, или перорально, или внутримышечно, а стероид вводят приблизительно в пределах часа перед инфузией золедроновой кислоты или часа после нее. В еще одном варианте осуществления изобретения стероид вводят перорально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, ингаляцией, инъекцией в сустав или ректально с помощью суппозитория. В еще одном варианте осуществления изобретения доза стероида эквивалентна от 5 до 50 мг преднизолона.

Во втором аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения или профилактики остеоартрита, содержащая стероид и золедроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, в фармацевтически приемлемом растворе для инъекции, где стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, гидрокортизона ацетата, триамцинолона ацетонида, триамцинолонового спирта, бетаметазона, бетаметазон натрия фосфата и дексаметазона или их фармацевтически приемлемой соли, причем доза стероида не превышает эквивалент 50 мг преднизолона и составляет не менее чем эквивалент 5 мг преднизона. В одном варианте осуществления изобретения раствор выбран из группы, состоящей из солевого раствора и фосфатно-буферного солевого раствора. В еще одном варианте осуществления изобретения объединенное количество стероида и золедроновой кислоты составляет приблизительно от 9 до 55 мг.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложена композиция для лечения остеоартрита, содержащая 4 или 5 мг золедроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, растворенные с 5-50 мг преднизолона в нормальном солевом растворе для внутривенной инфузии.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения остеоартрита в суставе, включающий введение комбинации стероида и золедроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли непосредственно в сустав. В одном варианте осуществления изобретения способ дополнительно включает введение анестетика. В еще одном варианте осуществления изобретения суставом является любой сустав, включая коленный, позвоночный, плечевой, тазобедренный, запястный, пястный, межфаланговый, предплюсневой, плюсневой, локтевой, голеностопный, позвоночника или фасеточный суставы. В еще одном варианте осуществления изобретения стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, гидрокортизона ацетата, кортизона ацетата, тиксокортола пивалата, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, триамцинолона ацетонида, триамцинолонового спирта, мометазона, амцинонида, будезонида, дезонида, флуоцинонида, флуоцинолона ацетонида, галцинонида, бетаметазона, бетаметазон натрия фосфата, дексаметазона, дексаметазон натрия фосфата, флуоокртолона, гидрокортизон-17-валерата, аклеометазона дипропионата, бетаметазона валерата, бетаметазона дипропионата, предникарбата, клобетазон-17-бутирата, клобетазол-17-пропионата, флуоокртолона капроата, флуоокртолона пивалата и флупреднидена ацетата, гидрокортизон-17-бутирата, 17-ацепоната, 17-бутепрата и предникарбата или их фармацевтически приемлемых солей. В еще одном варианте осуществления изобретения анестетиком является лидокаин, маркаин, их фармацевтически приемлемая соль или их смесь. В еще одном варианте осуществления изобретения анестетик выбран из группы, состоящей из тетракаина, оксибупрокаина, бензокаина, бутамбена, дибукаина, прамоксина, пропаракаина, проксиметакаина, кокаина, дексмететомидина и пропофола.

В пятом аспекте настоящего изобретения предложено применение комбинации стероида и золедроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для применения в лечении или профилактике остеоартрита. В одном варианте осуществления изобрете-

ния лекарственное средство предназначено для лечения пациента, страдающего от остеоартрита. В еще одном варианте осуществления изобретения лекарственное средство предназначено для введения золедроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли путем инфузии, подкожно, перорально или внутримышечно. В еще одном варианте осуществления изобретения лекарственное средство предназначено для введения стероида перорально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, ингаляцией, инъекцией в сустав или ректально с помощью суппозитория. В еще одном варианте осуществления изобретения доза стероида эквивалентна от 5 до 50 мг преднизолона.

В шестом аспекте настоящего изобретения предложено применение комбинации стероида и золедроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения остеоартрита сустава путем прямой инъекции непосредственно в сустав. В одном варианте осуществления изобретения лекарственное средство дополнительно содержит анестетик. В еще одном варианте осуществления изобретения стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, гидрокортизона ацетата, кортизона ацетата, тиксокортола пивалата, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, триамцинолона ацетонида, триамцинолонового спирта, мометазона, амцинонида, будезонида, дезонида, флуоцинонида, флуоцинолона ацетонида, галцинонида, бетаметазона, бетаметазон натрия фосфата, дексаметазона, дексаметазон натрия фосфата, флуокортолона, гидрокортизон-17-валерата, аклеометазона дипропионата, бетаметазона валерата, бетаметазона дипропионата, предникарбата, клобетазон-17-бутирата, клобетазол-17-пропионата, флуокортилона капроата, флуокортолона пивалата и флу-преднидена ацетата, гидрокортизон-17-бутирата, 17-ацепоната, 17-бутеprата и предникарбата или их фармацевтически приемлемых солей. В еще одном варианте осуществления изобретения анестетик представляет собой лидокаин, маркаин, их фармацевтически приемлемую соль или их смесь. В еще одном варианте осуществления изобретения анестетик выбран из группы, состоящей из тетракаина, оксибупрокаина, бензокаина, бутамбена, дибукаина, прамоксина, пропаракаина, проксиметакаина, кокаина, дексметомидина и пропофола.

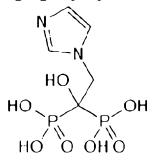
В седьмом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения или профилактики остеоартрита, содержащая золедроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, стероид и анестетик, причем композиция предназначена для инъекции в сустав.

Подробное описание изобретения

Описываются композиции и способы лечения и профилактики остеоартрита. Композиции содержат золедроновую кислоту и стероид.

Золедроновая кислота.

Золедроновая кислота имеет следующую формулу:



Золедроновую кислоту часто вводят в виде бифосфата, но можно вводить в форме фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтически приемлемые соли золедроновой кислоты включают, в частности, ее соли с фармацевтически приемлемыми основаниями, такие как нетоксичные соли металлов, полученные из металлов групп Ia, Ib, IIa и IIb, например соли щелочных металлов, предпочтительно соли натрия или калия, соли щелочно-земельных металлов, предпочтительно соли кальция или магния, соли меди, алюминия или цинка, а также соли аммония с аммиаком или органическими аминами, или основаниями четвертичного аммония, такими как свободные или C-гидроксильированные алифатические амины, предпочтительно низшие моно-, ди- или триалкиламины, например метиламин, этиламин, диметиламин или диэтиламин, моно-, ди- или три(гидроксинизший алкил)амины, такие как этаноламин, диэтанолламин или триэтанолламин, трис(гидроксиметил)аминометан или 2-гидрокси-трет-бутиламин, или низшие N-(гидроксинизший алкил)-N,N-диалкиламины, или низшие N-(полигидроксинизший алкил)-N-алкиламины, такие как 2-(диметиламино)этанол или D-глюкамин, или гидроксиды четвертичного алифатического аммония, например, с гидроксидом тетрабутиламмония.

Золедроновая кислота может быть получена также в форме внутренних солей. Поэтому эти соединения также могут быть превращены в соответствующие соли присоединения кислоты путем обработки сильной протонсодержащей кислотой, такой как галогенводородная кислота, серная кислота, сульфоновая кислота, например метансульфоновая кислота или п-толуолсульфоновая кислота, или сульфинамовая кислота, например N-циклогексилсульфинамовая кислота.

Согласно одному варианту осуществления золедроновую кислоту вводят, как одобрено FDA, то есть инфузией, как правило, инфузиями приблизительно 4-5 мг, один раз в год или один раз каждые два года женщинам в постменопаузный период. Согласно другому варианту осуществления золедроновую кислоту вводят чаще, например один раз в полугодие, квартал или месяц.

При введении в виде инфузии золедроновую кислоту вводят больному человеку или животному в форме, приемлемой для внутривенного введения.

Используемое в настоящем документе выражение "приемлемый для внутривенного введения больному человеку или животному" относится к водному раствору, включающему в себя рифалазил и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных средств, таких как соль, которая образует солевой раствор. Растворы, которые приемлемы для внутривенного введения больному человеку или животному, не включают в себя вспомогательные средства, которые подвергали бы опасности здоровье пациента. Например, определенные органические растворители (например, диметилсульфоксид, этанол, пропанол, ацетон и диметилформамид) смешиваются с водой и применимы для получения водных растворов нерастворимых соединений. Однако эти органические растворители являются ядовитыми при определенных концентрациях, поэтому не должны вводиться внутривенно пациенту при опасных концентрациях. Кроме того, растворы, которые являются приемлемыми для внутривенного введения человеку, как правило, имеют pH от 4 до 9. Следовательно, растворы могут быть буферизированы в случае необходимости, например, с использованием фосфатно-буферного солевого раствора.

Термин "инфузия" означает длительное внутривенное введение золедроновой кислоты или их фармацевтически приемлемой соли в течение периода, превышающего 5 мин, при этом соединения идеально вводить при постоянной или приблизительно постоянной скорости.

В соответствии с одним аспектом данного варианта осуществления пациентам добавляют кальций и/или витамин D, если потребление их с пищей является недостаточным. Терапевт легко может определить, желательна или нет добавка.

В соответствии с другим аспектом данного варианта осуществления для профилактики индуцированного глюкокортикоидом остеопороза у пациентов, которым надлежит принимать глюкокортикоиды в течение по меньшей мере 12 месяцев, золедроновую кислоту вводят один раз в год 5-мг внутривенной инфузией, длящейся не менее чем приблизительно 5 мин, предпочтительно не менее чем приблизительно 15 мин. Для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузный период золедроновую кислоту вводят один раз каждые 2 года 5-мг внутривенной инфузией в течение не менее чем 15 мин. Следовательно, частота дозирования может составлять один раз каждые два года для женщин в постменопаузный период. Пациенты должны надлежащим образом принимать добавки с кальцием и витамином D, если потребление их с пищей является недостаточным. Женщинам в постменопаузный период ежедневно необходимо получать в среднем 1200 мг кальция и 800-1000 международных единиц витамина D.

Однако в соответствии с другими вариантами осуществления золедроновую кислоту вводят инъекций. Золедроновая кислота имеет период полувыведения ($t_{1/2\alpha}$) приблизительно 0,24 ч, и ее введение, как известно, у большой подгруппы пациентов ассоциируется с определенными побочными эффектами. Совместное введение стероидов помогает минимизировать или устранить эти побочные эффекты. Термин "совместное введение" означает, что стероиды можно вводить в пределах двух часов перед золедроновой кислотой или после нее, как правило, в пределах одного часа перед золедроновой кислотой или после нее, и чаще в одно и то же время или в пределах получаса перед золедроновой кислотой или после нее.

Стероиды.

Приемлемые стероиды включают в себя, например, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, кортизона ацетат, тиксокортола пивалат, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, триамцинолона ацетонид, триамцинолоновый спирт, мометазон, амцинонид, будезонид, дезонид, флуоцинонид, флуоцинолона ацетонид, галцинонид, бетаметазон, бетаметазон натрия фосфат, дексаметазон, дексаметазон натрия фосфат, флуокортолон, гидрокортизон-17-валерат, аклеометазона дипропионат, бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, предникарбат, клобетазон-17-бутират, клобетазол-17-пропионат, флуокортилона капроат, флуокортолона пивалат и флупреднидена ацетат, гидрокортизон-17-бутират, 17-ацепонат, 17-бутеprat и предникарбат. Специалист в данной области, например лечащий врач, легко может определить соответствующую вводимую дозу стероида. Однако согласно одному варианту осуществления доза стероидов не превышает эквивалент 50 мг преднизолона и составляет не менее чем эквивалент 5 мг преднизона. Стероиды можно вводить перорально (например, 7,5 мг преднизона), отдельной инфузией (например, 7,5 мг метилпреднизолона), смешанными с золедроновой кислотой в одной и той же инфузии или можно вводить внутримышечно, подкожно, ректальным путем с помощью суппозитория, ингаляцией или инъекцией непосредственно в сустав.

Если предусматривается введение стероида с золедроновой кислотой или их фармацевтически приемлемой солью, следует отметить те, которые являются приемлемыми для перорального введения и которые являются приемлемыми для инъекции (либо внутримышечной (IM), либо внутривенной (IV)). В табл. 1 указывается, какие стероиды приемлемы для перорального введения и/или инъекции.

Таблица 1

Стероид	Пероральное введение	Инъекция (IM/IV)
Гидрокортизон	Y	Y
Гидрокортизона ацетат	Y	Y
Кортизона ацетат	Y	N
Тиксокортола прируват	Y	N
Преднизолон	Y	N
Метилпреднизолон	Y	Y
Преднизон	Y	N
Триамцинолона ацетонид	Y	Y
Триамцинолоновый спирт	Y	Y
Мометазон	N	N
Амцинонид	N	N
Будезонид	Y	N
Дезонид	n	N
Флуоцинонид	n	N
Флуоцинолона ацетонид	N	N
Галцинонид	N	N
Бетаметазон	Y	Y
Бетаметазон натрия фосфат	N	Y
Дексаметазон	Y	Y
Дексаметазон натрия фосфат	N	N
Флуокортон	N	N
Гидрокортизон-17-валерат	N	N
Аклометазона дипропионат	N	N
Бетаметазона валерат	N	N
Бетаметазона дипропионат	N	N
Предникарбат	N	N
Клобетазон-17-бутират	N	N
Клобетазол-17-припионат	N	N
Флуокортोलона капроат	N	N
Флуокортолон пивалат	N	N
Флупреднидена ацетат	?	?
Гидрокортизон-17-бутират	N	N
17-ацепонат	?	?
17-бутеprat	N	N
Предникарбат	N	N

Дополнительные терапевтические средства.

Со стероидом и золедроновой кислотой можно вводить дополнительные терапевтические средства. Можно вводить, например, анальгетики и анестетики. Анестетиком является любое соединение, которое способно блокировать нервные импульсы от зоны дискомфорта в головной мозг. Типичные анестетики включают в себя местные анестетики, такие как маркаин, прокаин (новокаин), хлоропрокаин (незакаин), кокаин, лидокаин, тетракаин (аметокаин, понтокаин), мепивакаин, этидокаин (дуранест), бупивакаин (маркаин), дибукаин (цинхокаин, нуперкаин), прилокаин (цитанест), бензоксинат (дорзакаин), пропаракан (алкаин, оптаин и оптетик), бензокаин (анестезин), бутамбен (бутезин), оксидупрокаин, прамоксин, проксиметакан и агонист альфа-2 адренергического рецептора, такой как дексмететомидин и пропофол.

Выбор анестетика будет зависеть от типа дискомфорта, подлежащего облегчению, и, как правило, это известно специалистам в области анестезии. Например, лидокаин и маркаин обычно инъецируют вместе с кортизоном или гидрокортизоном непосредственно в суставы.

Кроме введения дополнительных терапевтических средств при введении золедроновой кислоты лечение пациента может быть дополнено приемом глюкозаминогликанов, таких как гиалуроновая кислота, глюкозамин, хондроитин и т.п. Эти глюкозаминогликаны, как правило, вводят в пероральном составе, таком как пилюля, таблетка, капсула и т.п., а гиалуроновую кислоту можно инъецировать вместе с золедроновой кислотой или ее фармацевтически приемлемыми солями и стероидом непосредственно в колено, плечо (особенно во вращательную манжету плеча), поясничный отдел позвоночника и в другие суставы, при желании.

Способы лечения.

С целью лечения пациента, страдающего остеоартритом, ему может быть введена комбинация зо-

ледроновой кислоты и стероида. Для обеспечения максимальной эффективности лечение пациентов следует начинать на ранних стадиях патогенеза остеоартрита ("ОА") или, по меньшей мере, как можно раньше.

Введение можно осуществлять, например, один раз в год. Согласно одному варианту осуществления золедроновую кислоту и стероид вводят совместной инъекцией.

В соответствии с одним аспектом данного варианта осуществления 7,5 мг метилпреднизолона может быть растворено с приблизительно 4-5 мг золедроновой кислоты в подходящей среде для инъекции, такой как нормальный солевой раствор или фосфатно-буферный солевой раствор (до 100 куб. см) путем осторожного перемешивания вращением при комнатной температуре в течение одной минуты. Эту смесь идеально использовать в течение 5 мин после смешивания, если держать при комнатной температуре, или в течение часа, если держать в холодильнике, с тем, чтобы минимизировать возможность образования осажженной формы.

Согласно другому варианту осуществления стероид принимают перорально или путем ингаляции, а золедроновую кислоту вводят путем инфузии.

Согласно другому варианту осуществления смесь золедроновой кислоты и стероида инъецируют непосредственно в сустав, такой как коленный, плечевой или тазобедренный сустав. Согласно данному варианту осуществления золедроновая кислота и стероид могут быть объединены с анестетиком, или анестетик может быть введен незадолго до комбинации золедроновой кислоты и стероида или после нее.

Типичные анестетики в соответствии с данным вариантом осуществления включают в себя лидокаин и маркаин.

Типичные стероиды в соответствии с данным вариантом осуществления включают в себя кортизон, гидрокортизон и их фармацевтически приемлемые соли.

Способы прогнозирования возникновения остеоартрита.

Описываемые в настоящем документе способы лечения остеоартрита также могут быть использованы для профилактики возникновения остеоартрита у пациентов с риском развития остеоартрита.

Для обеспечения максимальной эффективности лечение пациентов идеально начинать на ранних стадиях патогенеза остеоартрита (см., например, Yu et al., "Efficacy of zoledronic acid in treatment of osteoarthritis is dependent on the disease progression stage in rat medial meniscal tear model," *Acta Pharmacol Sin.* 2012 Jul; 33(7):924-34). Следовательно, может быть полезной идентификация пациентов с риском развития остеоартрита и минимизация поражения их суставов.

В литературе описываются многочисленные способы прогнозирования остеоартрита у человека и у других млекопитающих. Эти способы включают в себя, например, оценивание подвижности суставов и генетическое тестирование с использованием известных аллелей, прогнозирующих остеоартрит. Например, способы прогнозирования остеоартрита тазобедренного сустава у лабрадоров ретриверов описываются у Corfield, et al., "Assessment of the hip reduction angle for predicting osteoarthritis of the hip in the Labrador Retriever," *Aust Vet J.* 2007 Jun; 85(6):212-6. Способы прогнозирования остеоартрита тазобедренного сустава у людей раскрываются, например, у Birrell et al., "Predicting radiographic hip osteoarthritis from range of movement," *Oxford Journals Medicine Rheumatology*, Volume 40, Issue 5Pp. 506-512. Ограничение в диапазоне вращения предсказывало наличие ОА у новых кандидатов на основное лечение с болью в тазобедренном суставе, и результаты этого обследования могут быть использованы для информированного принятия решений в отношении лечения способами, раскрываемыми в настоящем документе.

Способы прогнозирования остеоартрита колена раскрываются, например, у Takahashi et al., "Prediction model for knee osteoarthritis based on genetic and clinical information," *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R187. Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием костей и суставов, обуславливаемым генетическими и окружающими факторами. Последние исследования ассоциаций выявили генетические факторы, обуславливающие ОА, гены предрасположенности к нему, которые дают возможность прогнозировать возникновение заболевания на основании генотипической информации. Прогнозирование может основываться на эффектах только одного гена восприимчивости или проводиться с использованием моделей прогнозирования ОА на основе более чем одного гена. Аллели риска, которые могут быть оценены, включают в себя три гена восприимчивости: аспорин (ASPN), фактор роста и дифференцировки 5 (GDF5) и двойные А-домены фактора фон Виллебранда (DVWA). Клиническая информация, а также ряд аллелей риска могут быть использованы для прогнозирования ОА.

Настоящее изобретение станет более понятным со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

Примеры

Пример 1. Лечение больных остеопорозом золедроновой кислотой и стероидами.

Восемь пациентов, страдающих остеопорозом, лечили одной инфузией только золедроновой кислоты (четыре больных) или одной инфузией комбинации преднизона и золедроновой кислоты (ЗР, четыре больных). Все четверо больных, получавших золедроновую кислоту, страдали от PDS. В отличие от них ни один из пациентов, получавших ЗР, не страдал от PDS.

Из 8 субъектов у пятиртых был остеоартрит. Из этих пятиртых троих лечили с помощью ЗР, а двоих - с помощью золедроновой кислоты. Все трое субъектов, которых лечили с помощью ЗР, показывали сни-

жение суставной боли (шкала VAS) через шесть месяцев после одной инфузии, а один субъект - через один год после одной инфузии. В группе с лечением золедроновой кислотой оба субъекта показывали тот же (один) или худший (один) уровень боли, чем до одной инфузии.

В следующем исследовании, таком как одностороннее слепое, одноцентровое исследование, 20 субъектов с коленным остеоартритом рандомизировали на группы с внутривенным введением либо ZP, либо ZA в отношении 1:1. Субъектов наблюдали в течение шести месяцев. Эффективность измеряли с учетом изменения боли по 100-мм визуальной аналоговой оценке (VAS) от исходного уровня (средние значения). У пациентов спрашивали об уровне боли без приема медицинских препаратов для неотложного лечения (NSAID или трамадола). Плотность минералов кости (BMD) определяли от исходного уровня и через шесть месяцев для выявления какого-либо эффекта по отношению к кости.

Результаты представлены в представленной ниже табл. 2.

Таблица 2

Группа	PDS (число отчетов/общее)	ΔBMD	Δ среднее VAS
ZA	6/10	0	-10 мм
ZP	0/10	0	-40 мм

ZP были явно более эффективными в контроле боли при ОА, чем ZA отдельно, с дополнительным преимуществом, заключающимся в отсутствии симптомов постдозирования. Эффективность не могла быть результатом преднизолона, поскольку IV преднизолон сам по себе не оказывает эффект на артритную боль, по этой причине стероиды не вводятся перорально или внутривенно при остеоартрите (а только внутрь сустава).

Кроме того, эффект преднизолона является временным, менее суток, и, таким образом, не может являться причиной анальгетического эффекта в течение шести месяцев. Эффект ZA был подобен наблюдавшемуся в более раннем исследовании.

Ссылки.

1. Dicunzio G, Vincenzi B, Santini D et al. Fever after Zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6. *J Interferon Cytokine Res* 2003; 23: 649-654.
2. Schweitzer DH, Oostendorp-van de Ruit M, Van der Pluijm G et al. Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylaminohydroxyl - propylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 956-962.
3. Thiebaud D, Sauty A, Burckhardt P et al. An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 386-392.
4. Mariani S, Muraro M, Pantaleoni F, Fiore F, Nuschak B, Peola S, et al. Effector T cells and tumor cells as immune targets of Zoledronic acid in multiple myeloma. *Leukemia* 2005; 18: 139-45.
5. Masoodi, Nasseer A. Oral Bisphosphonates and the Risk for Osteonecrosis of the Jaw. *BJMP* 2009 2(2) 11-15. June 2009).
6. Woo SB, Hellstein JW, and Kalmar JR. Systemic Review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-6.
7. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population based analysis. *J Natl Cancer Institute* 2007 Jul 4; 99(13): 1016-24.
8. Corfield, et al. Assessment of the hip reduction angle for predicting osteoarthritis of the hip in the Labrador Retriever. *Aust Vet J*. 2007 Jun; 85(6): 212-6.
9. Birrell et al. Predicting radiographic hip osteoarthritis from range of movement. *Oxford Journals Medicine Rheumatology*, Volume 40, Issue 5Pp. 506-512.
10. Takahashi et al. Prediction model for knee osteoarthritis based on genetic and clinical information. *Arthritis Research & Therapy* 2010; 12: R187.

Содержание всех упоминаемых источников, описываемых в настоящем документе, включено в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

Вышеприведенное описание иллюстрирует настоящее изобретение, но не ограничивает его. Хотя описано несколько типичных вариантов осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области будет понятно, что возможны многочисленные модификации в типичных вариантах осуществления без существенного отступления от новых идей и преимуществ настоящего изобретения. Следовательно, все такие модификации должны быть включены в объем настоящего изобретения, определяемый формулой изобретения. Поэтому следует понимать, что вышеприведенное описание иллюстрирует настоящее изобретение и не ограничивается раскрываемыми конкретными вариантами осуществления, и

что модификации раскрываемых вариантов осуществления, а также остальных вариантов осуществления должны быть включены в объем приложенной формулы изобретения. Настоящее изобретение определяется следующей формулой изобретения, при этом эквиваленты формулы изобретения подлежат включению в нее.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики остеоартрита, включающий введение комбинации стероида и золедроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в лечении или профилактике остеоартрита.

2. Способ по п.1, при этом способ включает лечение пациента, страдающего от остеоартрита.

3. Способ по п.1, при этом пациент обладает факторами риска, указывающими на то, что он страдает остеоартритом или будет страдать от остеоартрита.

4. Способ по п.1, в котором золедроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль вводят путем инфузии, или подкожно, или перорально, или внутримышечно, а стероид вводят в ходе инфузии золедроновой кислоты или в пределах часа перед инфузией золедроновой кислоты или после нее.

5. Способ по п.1, в котором золедроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль вводят путем инфузии, или подкожно, или перорально, или внутримышечно, а стероид вводят приблизительно в пределах часа перед инфузией золедроновой кислоты или часа после нее.

6. Способ по п.1, в котором стероид вводят перорально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, ингаляцией, инъекцией в сустав или ректально с помощью суппозитория.

7. Способ по п.1, при котором доза стероида эквивалентна от 5 до 50 мг преднизолона.

8. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики остеоартрита, содержащая стероид и золедроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, в фармацевтически приемлемом растворе для инъекции, где стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, гидрокортизона ацетата, триамцинолона ацетонида, триамцинолонового спирта, бетаметазона, бетаметазон натрия фосфата и дексаметазона или их фармацевтически приемлемой соли,

причем доза стероида не превышает эквивалент 50 мг преднизолона и составляет не менее чем эквивалент 5 мг преднизона.

9. Композиция по п.8, в которой раствор выбран из группы, состоящей из солевого раствора и фосфатно-буферного солевого раствора.

10. Композиция по п.8, в которой объединенное количество стероида и золедроновой кислоты составляет приблизительно от 9 до 55 мг.

11. Композиция для лечения остеоартрита, содержащая 4 или 5 мг золедроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, растворенные с 5-50 мг преднизолона в нормальном солевом растворе для внутривенной инфузии.

12. Способ лечения остеоартрита в суставе, включающий введение комбинации стероида и золедроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли непосредственно в сустав.

13. Способ по п.12, дополнительно включающий введение анестетика.

14. Способ по п.12 или 13, в котором суставом является любой сустав, включая коленный, позвоночный, плечевой, тазобедренный, запястный, пястный, межфаланговый, предплюсневой, плюсневой, локтевой, голеностопный, позвоночника или фасеточный суставы.

15. Способ по п.12 или 13, в котором стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, гидрокортизона ацетата, кортизона ацетата, тиксокортола пивалата, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, триамцинолона ацетонида, триамцинолонового спирта, мометазона, амцинонида, будезонида, дезонида, флуоцинонида, флуоцинолона ацетонида, галцинонида, бетаметазона, бетаметазон натрия фосфата, дексаметазона, дексаметазон натрия фосфата, флуокортолона, гидрокортизон-17-валерата, аклеометазона дипропионата, бетаметазона валерата, бетаметазона дипропионата, предникарбата, клобетазон-17-бутирата, клобетазол-17-пропионата, флуокортилона капроата, флуокортолона пивалата и флуопреднидена ацетата, гидрокортизон-17-бутирата, 17-ацепоната, 17-бутеpratа и предникарбата или их фармацевтически приемлемых солей.

16. Способ по п.13, в котором анестетиком является лидокаин, маркаин, их фармацевтически приемлемая соль или их смесь.

17. Способ по п.13, в котором анестетик выбран из группы, состоящей из тетракаина, оксибупрокаина, бензокаина, бутамбена, дибукаина, прамоксина, пропаракаина, проксиметакаина, кокаина, дексметомидина и пропофола.

18. Применение комбинации стероида и золедроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для применения в лечении или профилактике остеоартрита.

19. Применение по п.18, в котором лекарственное средство предназначено для лечения пациента, страдающего от остеоартрита.

20. Применение по п.18, в котором лекарственное средство предназначено для введения золедроновой

вой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли путем инфузии, подкожно, перорально или внутримышечно.

21. Применение по п.18, в котором лекарственное средство предназначено для введения стероида перорально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, ингаляцией, инъекцией в сустав или ректально с помощью суппозитория.

22. Применение по п.18, в котором доза стероида эквивалентна от 5 до 50 мг преднизолона.

23. Применение комбинации стероида и золедроновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения остеоартрита сустава путем прямой инъекции непосредственно в сустав.

24. Применение по п.23, в котором лекарственное средство дополнительно содержит анестетик.

25. Применение по п.23, в котором стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, гидрокортизона ацетата, кортизона ацетата, тиксокортола пивалата, преднизолона, метилпреднизолона, преднизона, триамцинолона ацетонида, триамцинолонового спирта, мометазона, амцинонида, будезонида, дезонида, флуоцинонида, флуоцинолона ацетонида, галцинонида, бетаметазона, бетаметазон натрия фосфата, дексаметазона, дексаметазон натрия фосфата, флуокортолона, гидрокортизон-17-валерата, аклеометазона дипропионата, бетаметазона валерата, бетаметазона дипропионата, предникарбата, клобетазон-17-бутирата, клобетазол-17-пропионата, флуокортилона капроата, флуокортолона пивалата и флуопреднидена ацетата, гидрокортизон-17-бутирата, 17-ацепоната, 17-бутеpratа и предникарбата или их фармацевтически приемлемых солей.

26. Применение по п.23, в котором анестетик представляет собой лидокаин, маркаин, их фармацевтически приемлемую соль или их смесь.

27. Применение по п.23, в котором анестетик выбран из группы, состоящей из тетракаина, оксибупрокаина, бензокаина, бутамбена, дибукаина, прамоксина, пропаракаина, проксиметакаина, кокаина, дексмететомидина и пропофола.

28. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики остеоартрита, содержащая золедроновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, стероид и анестетик, причем композиция предназначена для инъекции в сустав.

