



(19) **UA** (11) **75 587** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002076399, 03.01.2001

(24) Дата начала действия патента: 15.05.2006

(30) Приоритет: 06.01.2000 FR 00/00137

(46) Дата публикации: 15.05.2006A61K 31/727
20060101AFI20060504RHUA A61P
9/10 20060101ALI20060504VHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/FR01/00014, 20010103

(72) Изобретатель:

Мари Вероник, FR,
Штутцманн Жан-Мари, FR,
Юзан Андре, FR,
Валь Флоренс, FR

(73) Патентовладелец:

АВЕНТИС ФАРМА С.А., FR

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ЭНОКСАПАРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИИ МОЗГА

(57) Реферат:

Данное изобретение относится к применению
эноксапарина для лечения ишемии мозга.

Официальный бюлетьн "Промышленная

собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2006, N 5, 15.05.2006. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **75 587** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002076399, 03.01.2001

(24) Effective date for property rights: 15.05.2006

(30) Priority: 06.01.2000 FR 00/00137

(46) Publication date: 15.05.2006A61K 31/727
20060101AFI20060504RHUA A61P
9/10 20060101ALI20060504VHUA

(86) PCT application:
PCT/FR01/00014, 20010103

(72) Inventor:

MARY VERONIQUE, FR,
STUTZMANN JEAN-MARIE, FR,
UZAN ANDRE, FR,
WAHL FLORENCE, FR

(73) Proprietor:

AVENTIS PHARMA S.A., FR

(54) **USE OF ENOXAPARIN FOR TREATING CEREBRAL ISCHEMIA**

(57) Abstract:

The invention concerns the use of enoxaparin
for treating cerebral ischemia.

Official bulletin "Industrial property". Book

1 "Inventions, utility models, topographies of
integrated circuits", 2006, N 5, 15.05.2006.
State Department of Intellectual Property of the
Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **75 587** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002076399, 03.01.2001

(24) Дата набуття чинності: 15.05.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 06.01.2000 FR 00/00137

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.05.2006A61K
31/727 20060101AFI20060504RHUA
A61P 9/10
20060101ALI20060504VHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/FR01/00014, 20010103

(72) Винахідник(и):
Марі Веронік , FR,
Штутцманн Жан-Марі , FR,
Юзан Андре , FR,
Валь Флоренс , FR

(73) Власник(и):
АВЕНТІС ФАРМА С.А., FR

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЕНОКСАПАРИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЇ МОЗКУ

(57) Реферат:
Даний винахід стосується застосування еноксапарину для лікування ішемії мозку.

Опис винаходу

Даний винахід стосується нового терапевтичного застосування еноксапарина.

Еноксапарин (Lovenox®, Clexane®) являє собою низькомолекулярний гепарин, що поставляється для профілактики венозних тромбоемболічних захворювань у хірургії з помірним або високим ризиком, для попередження коагуляції при екстракорпоральній циркуляції в ході гемодіаліза, лікування тромбозів глибоких вен і, у комбінації з аспірином, для лікування нестабільної стенокардії й інфарктів міокарда без зубця Q у гострій стадії. Еноксапарин також може бути використаний для профілактики і/або лікування травм центральної нервової системи (WO98/53833) і набряків мозку (WO98/53834).

Низькомолекулярні гепарини були випробувані для профілактики і/або лікування тромбозів глибоких вен у пацієнтів, що страждають ішемією мозку, проте ніякої дії на ішемію не було показано [A. ELIAS et coll., La Revue de Medecine Interne, 1, Tome XI, 95-98 (1990); MH. PRINS et coll., Haemostasis, 19, 245-250 (1989); AGG. TURPIE et coll., The Lancet, 523-526 (1987)].

В даний час виявлено, що еноксапарин дозволяє зменшити ускладнення ішемії мозку і, таким чином, може бути використаний для лікування ішемії мозку.

Це нове терапевтичне застосування було перевірено на пацюках відповідно до такої схеми дослідження:

Самців пацюків Sprague Dawley (230-250 р Iffa Credo) годували і напували ad libitum і утримували в умовах 12-годинного циклу світло-темнота. Хірургічне втручання здійснювали під галотановим наркозом (1,4% у суміші 70% Na₂O₃/30% O₂). Під час проведення наркозу нормотермію підтримували, утримуючи пацюків під термостатичною ковдрою. Ізолювали ліву загальну сонну артерію і накладали не тугу лігатуру. Оголювали ліву середню мозкову артерію за допомогою підскроневої краніотомії і накладали мікрозатискач на проксимальну ділянку артерії, після чого відразу ж накладали лігатуру на сонну артерію. Через дві години тварин піддавали повторному наркозу і відновлювали мозковий кровообіг шляхом зняття затискача із середньої мозкової артерії і лігатури із сонної артерії. Після цього пацюків поміщали в клітини в помешканні, в якому підтримували температуру 26-28°C.

Через 48 годин після операції здійснювали нейрологічне дослідження кожного пацюка, причому дослідник не знав про проведену операцію. Використовувана нейрологічна шкала наведена в таблиці 1.

Таблиця 1			
Елемент		Норма	Дефіцит
Хватальний рефлекс	Права передня лапа	1	0
Реакції на положення			
Втрата опори	Права передня лапа	1	0
	Права задня лапа	1	0
Рефлекс відновлення рівноваги			
Обертання	Правостороннє	1	0
	Лівостороннє	1	0
Аномальні пози		Немає	Є
Огинання правої передньої лапи		1	0
Скручування тіла		1	0
Загальна нейрологічна оцінка		7	0

Після нейрологічного дослідження тварин умертвляли і витягували їхній мозок. Готували серії зрізів товщиною по 1,5мм і фарбували їх 2%-ним 2,3,5-трифенілтетразолійхлоридом (ТТС). Через 24 години пост-фіксації в 10%-ному розчині формальдегіда ушкоджені області (інфаркт мозку) вимірювали на рівні кори і смугастого тіла; об'єми розраховували інтеграцією ушкоджених поверхонь. Значення виражені в мм³ (середнє + стандартне відхилення). Статистичний аналіз здійснювали за допомогою теста Манн-Уїтні або теста Крускал-Уолліса для аналізу непараметричної варіантності з наступним тестом Данна для порівняння груп (*:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001 стосовно контрольної групи).

У дослідженні 1 еноксапарин вводили 12 пацюкам із розрахунку 1,5мг/кг внутрішньо, через 2 години і 24 години після початку ішемії. Тварини з контрольної групи (10 пацюків) одержували тільки інертний носій (0,9%-ний фізіологічний розчин хлориду натрію) по такий же схемі.

У дослідженні 2 досліджували еноксапарин а, що відчиняються терапевтичні можливості. Лікування почали через 5 годин після ішемії з повторним введенням через 24 години. Дослідження проводилося у відношенні дозозалежного ефекта еноксапарина на ушкодження мозку. Досліджувані дози складали 0,5:1 і 1,5мг/кг внутрішньо (9-10 пацюків у кожній групі). Контрольна група з 11 пацюків одержував тільки інертний носій (0,9%-ний фізіологічний розчин хлориду натрію).

У дослідженні 3 еноксапарин вводили 10 пацюкам по 1,5мг/кг внутрішньо через 5 і 24 години після початку ішемії. Контрольна група з 13 пацюків одержував тільки інертний носій (0,9%-ний фізіологічний розчин хлориду натрію).

У дослідженні 4 додержували тієї ж схеми, що й в інших дослідженнях, але ліву середню мозкову артерію піддавали необоротній каутеризації, тоді як оклюзія лівої сонної артерії не проводилася. Еноксапарин вводили 13 пацюкам по 1,5мг/кг внутрішньо, через 5 і 24 години після початку ішемії. Контрольна група з 13 пацюків одержував тільки інертний носій (0,9%-ний фізіологічний розчин хлориду натрію).

Отримані результати подані в таблиці 2.

Таблиця 2			
Дослідження		Ушкодження кори	Нейрологічний показник по 7-бальній шкалі
5	Дослідження 1	Контрольна група,	186±18
	еноксапарин 2×1,5мг/кг внутрівено	131±13*	1,7±0,3
10	Дослідження 2	Контрольна група	203±12
	Група, що одержувала еноксапарин		
	20×0,5мг/кг внутрівено	164±15	
	2×1мг/кг внутрівено	142±24*	
	2×1,5мг/кг внутрівено	129±17*	
15	Дослідження 3	Контрольна група	195±12
	Група, що одержувала еноксапарин 2×1,5мг/кг	129±16**	1,8±0,3
	Дослідження 4	Контрольна група,	137±23
	Група, що одержувала 2×1,5мг/кг внутрівено		1,7±0,2

Ці результати показують, що в дослідженні 1 еноксапарин істотно покращує нейрологічний показник після 48 годин розвитку ішемії мозку і, крім того, значно, на 30%, зменшує ушкодження кори, в дослідженні 2 еноксапарин зменшує ушкодження кори на 30% (2×1мг/кг) і 36%(2×1,5мг/кг), у дослідженні 3 еноксапарин істотно покращує нейрологічний показник і зменшує ушкодження кори на 34%, у дослідженні 4 еноксапарин істотно покращує нейрологічний показник і зменшує ушкодження кори на 49%. Кровотечі при цих дослідженнях не спостерігалося. Лікарські засоби складаються з еноксапарина у формі композиції, у якій він комбінований із будь-яким іншим фармацевтично сумісним продуктом, що може бути інертним або фізіологічно активним. Лікарські засоби по винаході можуть бути використані, переважно, при внутрішньовенному або підшкірному введенні.

Стерильні композиції для внутрішньовенного або підшкірного введення звичайно являють собою водяні розчини. Ці композиції можуть також містити ад'юванти, зокрема, що змочують, що ізотонізують, що емульгують, що диспергують і стабілізують агенти. Стерилізація може здійснюватися декількома засобами, наприклад асептичною фільтрацією, введенням до складу композиції агентів, що стерилізують, опроміненням. Вони також можуть бути отримані у виді твердих стерильних композицій, що можуть бути в момент застосування розчинені в стерильній воді або в будь-якому іншому придатному для ін'єкцій стерильному середовищі.

Як приклад такої композиції, можна розчинити 20мг еноксапарина в достатньому для одержання 0,2мл розчину кількості дистильованої води.

Дози залежать від необхідного ефекту, тривалості лікування і використаного шляху введення; звичайно вони складають від 0,2 до 4мг/кг у добу при підшкірному введенні, тобто від 14 до 280мг у добу для дорослої людини, при разовій дозі від 5 до 280мг.

Як правило, лікар визначає відповідні дозування, виходячи з віку, маси тіла й інших чинників, що мають відношення до пацієнту що спостерігається.

Даний винахід також стосується засобу лікування ішемії мозку людини,

Даний винахід також стосується засобу лікування ішемії мозку людини, що включає введення ефективної кількості еноксапарина.

Даний винахід також стосується застосування еноксапарина для одержання лікарського засобу, придатного для лікування ішемії мозку.

Формула винаходу

1. Застосування еноксапарину для одержання лікарського засобу, придатного для лікування ішемії мозку.
2. Застосування за п.1 для одержання лікарського засобу, що містить від 5 до 280 мг еноксапарину.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 5, 15.05.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.