



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0034202

(51)⁷ C08B 11/12; A61P 41/00; C08B 37/08; (13) B
A61K 31/4439; C07D 401/04

-
- (21) 1-2013-03718 (22) 17/05/2012
(86) PCT/IB2012/052483 17/05/2012 (87) WO/2012/156938 22/11/2012
(30) RU2011119848 17/05/2011 RU; RU2011153043 26/12/2011 RU
(45) 26/12/2022 417 (43) 25/06/2014 315A
(73) JOINT STOCK COMPANY "PHARMASYNTEZ" (RU)
JSC "Pharmasyntez" patent attorney RF Fedorov D.V. office 3, dom 23, ul.
Krasnogvardeyskaya Irkutsk, 664007, Russian Federation
(72) SHURYGIN, Mikhail Gennadievich (RU); SHURYGINA, Irina Aleksandrovna
(RU).
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)
-

- (54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ P38 MAP-KINAZA ĐỂ PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ KẾT
DÍNH, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế p38 MAP-kinaza để điều trị và phòng ngừa sự
kết dính và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các lĩnh vực dược phẩm, thuốc lâm sàng và thử nghiệm, và khoa học thú y. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến các hợp chất mới để điều trị và phòng ngừa sự kết dính, các dược phẩm chứa các hợp chất này để điều trị và phòng ngừa sự hình thành kết dính. Các hợp chất được mô tả trong sáng chế thể hiện tác dụng ức chế p38 MAP-kinaza.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự hình thành kết dính là vấn đề hiện đang được quan tâm của y học lâm sàng. Vì sự kết dính thường cản trở sự vận động bình thường của các mô, bao gồm các cơ quan, nên nó được xem là biến chứng nghiêm trọng sau phẫu thuật. Tỷ lệ mắc kết dính trong ổ bụng nằm trong khoảng từ 67% đến 93% sau các phẫu thuật mổ bụng nói chung và lên đến 97% sau các phẫu thuật xương chậu phụ khoa mở.

Đã thống kê được là, ở Mỹ cứ 100.000 người thì có 117 người phải nằm viện vì các vấn đề liên quan đến kết dính, và tổng chi phí cho phí tổn nằm viện và phẫu thuật là khoảng 1,3 tỉ đô la Mỹ [Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994/ N.F. Ray, W.G. Denton, M. Thamer et al.// J. Am. Coll. Surg.- 1998.- Vol. 186.- P. 1–9].

Các phương pháp chính để phòng ngừa sự kết dính bao gồm điều chỉnh các kỹ thuật phẫu thuật, giới hạn vết thương vào các cấu trúc trong bụng, và sử dụng các tá dược để làm giảm sự hình thành kết dính [Risberg B.O. Adhesions:

Preventive strategies/ B.O. Risberg// Eur. J. Surg. Suppl.- 1997.- Vol. 577.- P. 32-39].

Tuy nhiên, việc sử dụng một số dược phẩm để phòng ngừa sự kết dính bị hạn chế bởi một số yếu tố sau đây:

- 1) Các vùng thiếu máu cục bộ có nguy cơ tạo kết dính, nhưng chúng ở xa dòng máu và do đó xa các tác dụng dược lý của thuốc được sử dụng bằng các đường thông thường (bằng đường miệng, trong tĩnh mạch, trong cơ, v.v.);
- 2) Cơ chế hấp thu cực nhanh đặc trưng cho màng bụng ảnh hưởng đến thời gian bán thải và hiệu quả của nhiều thuốc được sử dụng trong màng bụng;
- 3) Chất chống kết dính nên thể hiện hoạt tính đặc hiệu chống sự tạo thành kết dính của nó mà không phải là tác dụng phục hồi vết thương bình thường, tác dụng này là cần thiết cho việc điều trị bằng phẫu thuật thích hợp.

Thrombokinaza trong màng bụng, fibrinolysin, streptokinaza, urokinaza, hyaluronidaza, chymotrypsin, trypsin, papain, và pepsin tác dụng trực tiếp bằng cách phá vỡ khối tơ huyết và gián tiếp bằng cách kích thích hoạt tính của chất hoạt hóa plasminogen. Việc ứng dụng các hợp chất này vẫn đang chờ đợi các thử nghiệm lâm sàng trên người thích hợp [Alpay Z. Postoperative adhesions: from formation to prevention/ Z. Alpay, G.M. Saed, M.P. Diamond// Semin. Reprod. Med.- 2008.- Vol. 26, N 4.- P. 313-321].

Việc sử dụng các chất chống viêm không steroid, glucocorticosteroid và kháng histamin, progesteron/estrogen, chất chống đông máu, chất phân hủy fibrin, và các kháng sinh chưa được phát hiện ra là hữu ích trong việc làm giảm sự kết dính kèm theo profin an toàn chưa đầy đủ và tỉ lệ mắc phải nhiều tác dụng phụ cao [Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynaecologic surgery/ Practice committee of the American society for

reproductive medicine, The society of reproductive surgeons// Fertil. Steril.- 2008.- Vol. 90, Suppl. 5.- S. 144-149].

Cách tiếp cận dựa vào cơ chế gây bệnh để ngăn ngừa sự kết dính là sử dụng các phương pháp và hợp chất phòng ngừa sự gầy và sự kết dính các bề mặt bụng bị tổn thương [Davey A.K. Surgical adhesions: A timely update, a great challenge for the future/ A.K. Davey, P.J. Maher// J. of Minimally Invasive Gynecology.- 2007.- Vol. 14.- P. 15–22].

Hàng rào lý tưởng thể hiện profin an toàn và hiệu quả cao nên là không viêm, không gây miễn dịch, và tồn tại trong suốt pha phục hồi lớp tế bào trung biểu mô quan trọng, lưu lại ở vị trí không có vết khâu hoặc kẹp, và ngoài ra vẫn duy trì tác dụng khi có mặt máu và có thể thoái biến hoàn toàn. Thêm vào đó, nó không nên cản trở sự lành vết thương, không thúc đẩy sự nhiễm trùng và các quá trình ung thư, cũng như bản thân nó không gây ra sự kết dính [Yeo Y. Polymers in the prevention of peritoneal adhesions/ Y. Yeo, D.S. Kohane// European. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.- 2008.- Vol. 68.- P. 57–66].

Hiện nay, các dung dịch polyme [Falabella C.A. Cross-linked hyaluronic acid films to reduce intra-abdominal postsurgical adhesions in an experimental model/ C.A. Falabella, W. Chen// Dig. Surg.- 2009.- Vol. 26, N 6.- P. 476-481], các màng rắn [Hyaluronan derivatives in postsurgical adhesion prevention/ D. Pressato, E. Bigon, M. Dona et al. // in: Hyaluronan: Proceedings of an International Meeting, September 2000, North East Wales Institute, UK, Woodhead Publishing, Cambridge, England, 2002. - P. 491–499], các hydrogel được đúc sẵn [A novel hyaluronan-based gel in laparoscopic adhesion prevention: preclinical evaluation in an animal model/ P.A.D. Laco, M. Stefanetti, D. Pressato et al.// Fertil. Steril.- 1998.- Vol. 69.- P. 318–323] hoặc hydrogel tại chỗ [Next-generation hydrogel films as tissue sealants and adhesion

barriers/ S.L. Bennett, D.A. Melanson, D.F. Torchiana et al.// J. Card. Surg.- 2003.- Vol. 18.- P. 494–499] được sử dụng làm hàng rào ngăn ngừa sự hình thành kết dính.

Việc sử dụng dung dịch á tinh để tách các lớp ổ bụng trong một thời gian dài đã được phát hiện ra là không thích hợp do sự hấp thu nhanh nước và chất điện giải từ khoang màng bụng, với tối đa 500ml natri clorua đồng thẩm thấu bị hấp thu trong ít hơn 24 giờ ở người [Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man/ L. Shear, C. Swartz, J. Shinaberger et al.// N. Engl. J. Med.- 1965.- Vol. 272.- P. 123-127]. Vì phải mất từ 5 đến 8 ngày để các bề mặt màng bụng phục hồi lớp tế bào trung biểu mô, dung dịch á tinh nên được hấp thu trước quá trình lắng đọng fibrin và sự tạo kết dính hoàn tất. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỉ lệ tạo kết dính lại xấp xỉ là 80% ở các bệnh nhân được nhận dung dịch á tinh [De Cherney A.H. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers/ A.H. De Cherney, G.S di Zerega// Surg. Clin. North. Am.- 1997.- Vol. 77.- P. 671-688].

Các nỗ lực được thực hiện nhằm ứng dụng các nguyên liệu polyme khác nhau, cụ thể là các polyme của glucoza (Dextran 70, isodextrin), carboxymetyl xenluloza, và axit hyaluronic.

Dextran 70 (32% dextran 70 (Hyskon, Pharmacia, Sweden)) là dung dịch được sử dụng thường xuyên để chống kết dính. Các đặc điểm chính của nó là như sau: dextran được hấp thu chậm và kéo chất lỏng vào trong khoang bụng. Nó cũng làm giảm sự tạo cục [Gutmann J.N. Principles of laparoscopic microsurgery and adhesion prevention/ J.N. Gutmann, M.P. Diamond// in: Practical Manual of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy: Ed. Azziz R.,

Murphy A.A.- New York: Springer, 1992.- P. 55-64]. Các nghiên cứu tiếp theo của quan sát ban đầu này không cho thấy sự giảm kết dính. Ngoài ra, các tác dụng phụ đáng kể như cổ trướng, tăng cân, tràn dịch màng phổi, phù mô, bất thường chức năng gan, và, hiếm gặp là đông máu rải rác trong lòng mạch và phản vệ đã được ghi nhận và dung dịch dextran hiện nay rất ít khi được sử dụng. [di Zerega G.S. Contemporary adhesion prevention/ G.S. di Zerega// Fertil. Steril. - 1994.- Vol. 61.- P. 219-235]. Các kết quả này là không nhất quán [Tulandi T. Intraperitoneal instillates/ T. Tulandi// Infertil. Reprod. Med. Clin. North. Am.- 1994.- Vol. 5.- P. 479-483]

Đã nhận ra nhiều khó khăn trong việc sử dụng các màng polytetrafloroetylen xếp làm hàng rào tại chỗ do sự hình thành các nang giả [The Surgical Membrane Study Group: Prophylaxis of pelvic sidewall adhesions with Gore-Tex surgical membrane: A multicentre clinical investigation// Fertil. Steril.- 1992.- Vol. 57.- P. 921-923]. Ngoài ra, việc sử dụng nguyên liệu này trong phẫu thuật soi ổ bụng là rất khó khăn về mặt kỹ thuật [Tulandi T. Adhesion prevention in laparoscopic surgery/ T. Tulandi// Int. J. Fertil. Menopausal. Stud.- 1996.- Vol. 41.- P. 452-457]. Nó đòi hỏi sự cố định vật lý và không dễ thoái biến. Do đó, nó nên được để lại hoặc được lấy ra bằng phẫu thuật sau đó. Các quy trình loại bỏ có thể gây ra các tổn thương do phẫu thuật và dẫn đến sự hình thành kết dính. Các khó khăn về kỹ thuật này và các vấn đề về tính khả dụng làm cho thuốc này không phổ biến, và hiện nay rất hiếm khi được sử dụng.

Xenluloza tái sinh oxy hóa (Oxidised regenerated cellulose-ORC) (Interceed) là tá dược duy nhất được chấp nhận cho các mục đích cụ thể là ngăn ngừa sự kết dính sau phẫu thuật. ORC có vẻ như làm giảm sự tạo kết dính/tạo kết dính lại vượt xa tác dụng đạt được bằng kỹ thuật phẫu thuật. ORC làm giảm

cả diện tích bề mặt chảy máu và sự tạo kết dính-tạo kết dính lại đến 20% [Interceed (TC7) Adhesions Barrier Study Group: Prevention of postsurgical adhesions by Interceed (TC7), an absorbable adhesion barrier: A prospective, randomized multicenter clinical study//Fertil. Steril.- 1989.- Vol.51.- P. 933-938]. Khi được sử dụng trên bề mặt màng bụng chảy máu, nó chuyển thành gel trong vòng 8 giờ [Synergistic effects of Interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model/M.P. Diamond, C.B. Linsky, T. Cunningham et al.//Fertil. Steril.- 1991.- Vol.55.- P. 389-394]. ORC có thể được sử dụng dễ dàng bằng kỹ thuật soi ổ bụng và không cần khâu. Tuy nhiên, quan sát lâm sàng chỉ ra rằng các lượng chảy máu nhỏ ở thời điểm ORC được sử dụng làm cho máu thấm qua sợi dệt của nguyên liệu này. Các nguyên bào sợi phát triển dọc theo các sợi của cục máu đông kèm theo sự lắng đọng collagen và sự tăng sinh mạch tiếp theo [Frankfurter D. Pelvic adhesive disease/D. Frankfurter, A.H. De Cherney//Postgrade Obstet. Gynecol.- 1996.- Vol.16.- P. 1-5]. Điều này có nghĩa là sự có mặt của máu trong màng bụng đã phủ nhận tác dụng có lợi bất kỳ [Effect of blood on the efficacy of barrier adhesion reduction in the rabbit uterine horn model/C.B. Linsky, M.P Diamond., G.S. di Zerega et al.//Infertility.- 1988.- Vol.11.- P. 273-280].

Tổng kết các phương pháp hiện nay để ngăn ngừa sự kết dính sau phẫu thuật trong khoang bụng, Burlev V.A. et al. (2009) [Burlev V.A. Peritoneal adhesions: pathogenesis and prophylaxis. V.A. Burlev, E.D. Dubinskaya, A.S. Gasparov//Reproductive disorders.- 2009.- No.3.- P. 36-44] khẳng định rằng tất cả các phương pháp hiện nay để ngăn ngừa kết dính là không đủ hiệu quả (và cũng khá đắt) và các nghiên cứu xa hơn được đòi hỏi để cải thiện hiệu quả của các biện pháp chống kết dính.

Giống với sáng chế nhất về mặt kỹ thuật là phương pháp ngăn ngừa kết dính bao gồm tiêm hỗn hợp của gel Lintex-Mesogel vô trùng và derinat vào túi thanh dịch [Method for the prevention of postoperative adhesions: Patent 2363476 of the Russian Federation: MKП51: A61K31/711, A61K31/717, A61P41/00 / Gomon M.S., Lipatov V.A., Konoplya A.I., Bezhin A.I., Loktionov A.L., Kasyanova M.A., Sukovatykh B.S., Godova A.Yu.; patent applicant/holder Gomon M.S., Lipatov V.A.- No. 2007147670/14; submitted on December 20, 2007; published on August 10, 2009, Newsletter No. 22.- 6 pages].

Phương pháp ngăn ngừa kết dính này bao gồm các bước như sau. Trong quá trình phẫu thuật bụng, ví dụ, mở ổ bụng hoặc soi ổ bụng, và/hoặc trước khi phủ túi thanh dịch ở giai đoạn cuối cùng của can thiệp phẫu thuật, các vùng có khả năng phát triển kết dính mới hoặc lặp lại cao (ví dụ, các vùng loại huyết thanh, các vùng nổi mạch máu, các vùng bị viêm cấp hoặc có thể viêm, các vùng bị tổn thương sau khi mổ kết dính, các vùng làm khô bụng, v.v.) được xử lý bằng gel Lintex-Mesogel vô trùng và derinat dự trữ. Thể tích của derinat là từ 1% đến 25% tổng thể tích hỗn hợp. Hỗn hợp của derinat và gel polyme thu được khi hỗn hợp được điều chế ngay trước khi sử dụng, với tỉ lệ các thành phần chính xác. Tỉ lệ của thể tích dung dịch gel so với derinat (trên cơ sở 1,5mg derinat trong 1kg) nên là như dung dịch tiêm được này không vượt quá 25% tổng thể tích, vì nhiều chất lỏng có thể làm giảm độ nhót và hoạt tính chống dính của gel. Với các mục đích ngăn ngừa kết dính, một phần gel được đưa lên bề mặt huyết thanh bằng cách sử dụng xylanh hoặc được ép vào lòng bàn tay của bác sĩ phẫu thuật từ túi đựng, nơi mà hỗn hợp này được bào chế, và được đưa lên bằng cách xoa nhẹ nhàng trên bề mặt bụng chảy máu, các vùng được khử huyết thanh và các vùng có thể xảy ra sự kết dính (các vùng có dấu hiệu viêm hoặc thiếu máu cục bộ: phù, sung huyết, mạch giãn, đổi màu, nhu động, xung động của mạch máu bụng giảm, v.v.). Khi các quá trình khuếch tán xảy ra (ví

dụ, sau khi điều trị bụng cho bệnh nhân bị bệnh viêm phúc mạc toàn thể), hỗn hợp của gel và derinat được sử dụng với liều được tính toán theo bảng được đề cập bởi G. DiZerega (1999 r.), đó là 2,4ml/kg đối với người, và 10,7ml/kg đối với động vật (chuột cống). Khi các quy trình soi ổ bụng được thực hiện, các dụng cụ tiêm đặc hiệu được sử dụng để đưa gel kèm theo derinat dự trữ lên.

Các nhược điểm của phương pháp này bao gồm cần phải điều chế dung dịch vô trùng trong quá trình phẫu thuật, điều này có thể làm cho quá trình phẫu thuật trở nên phức tạp hơn. Các nhược điểm khác bao gồm các khó khăn trong việc đạt được tính đồng nhất, khó khăn trong việc định liều derinat (cần được cân), cần sử dụng dụng cụ tiêm/dụng cụ điều khiển riêng trong các quy trình soi ổ bụng, và sự vắng mặt của các thành phần ức chế hoạt tính của các nguyên bào sợi – các tế bào có hoạt tính tổng hợp kích thích sự hình thành kết dính.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Chất ức chế p38 MAP-kinaza SB203580 được biết là chất ức chế sự tạo thành xytokin tiền viêm [Badger A.M., Bradbeer J.N., Votta B. et al. Pharmacological profile of SB 203580, a selective inhibitor of cytokine suppressive binding protein/p38 kinase, in animal models of arthritis, bone resorption, endotoxin shock and immune function// J. Pharmacol. Exp. Ther.-1996.- Vol. 279.- P. 1453 - 1461].

Tuy nhiên, không có số liệu nào thu được bởi các tác giả sáng chế và không có tài liệu tham khảo nào được phát hiện ra liên quan đến việc sử dụng chất ức chế p38 MAP-kinaza làm chất có hoạt tính chống kết dính.

Mục đích của sáng chế là phát triển các hợp chất để ngăn ngừa và điều trị kết dính, và phát triển các dược phẩm chứa một và/hoặc vài hợp chất được mô tả trên đây với lượng vừa đủ và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được

dụng.

Mục đích khác của sáng chế là phát triển phương pháp để ngăn ngừa kết dính cho phép tránh được việc sử dụng thêm các thuốc trong giai đoạn sau phẫu thuật.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 (Hiệu quả điều trị của hợp chất SB203580, chất ức chế p38 MAP-kinaza)

Fig.1 thể hiện mặt cắt mô của thành ruột trong vùng tạo kết dính. Không có dấu hiệu kết dính nào được thể hiện ở động vật thuộc nhóm thử nghiệm, ngay cả ở vùng tổn thương bụng và trong vùng khâu sau phẫu thuật (vị trí C), nhuộm van Gieson's.

Fig.2 (Hiệu quả điều trị của hợp chất SB203580, chất ức chế p38 MAP-kinaza)

Fig.2 thể hiện mặt cắt mô của thành ruột trong vùng tạo kết dính ở động vật thuộc nhóm đối chứng (nhuộm van Gieson's). Sự kết dính quan sát được được đặc trưng bởi chiều dài, mật độ mô liên kết (vị trí A) và dấu hiệu phân bố mạch (vị trí B) lớn hơn.

Fig.3 (Hiệu quả điều trị của chất ức chế p38 MAP-kinaza — hợp chất thuộc typ (I), trong đó R1 là đơn vị bazơ của polyvinylimidazol)

Fig.3 thể hiện mặt cắt mô của thành ruột trong vùng tạo kết dính (vị trí A) ở động vật thuộc nhóm đối chứng 30 ngày sau khi tạo mô hình (nhuộm van Gieson's). Sự kết dính thành ruột (vị trí A) và sự kết dính phân bố mạch rõ (vị trí B) được thể hiện.

Fig.4 (Hiệu quả điều trị của chất ức chế p38 MAP-kinaza — hợp chất thuộc typ (I), trong đó R1 là đơn vị bazơ của polyvinylimidazol)

Fig.4 thể hiện mặt cắt mô của thành ruột trong vùng tạo kết dính. Không có dấu hiệu kết dính nào ở động vật thuộc nhóm thử nghiệm là rõ ràng, ngay cả ở vùng tổn thương bụng và ở vùng khâu sau phẫu thuật (vị trí C), 30 ngày sau khi tạo mô hình (nhuộm van Gieson's).

Fig.5 (Hiệu quả điều trị của chất ức chế p38 MAP-kinaza — hợp chất thuộc typ (I), trong đó R1 là đơn vị bazơ của polyvinylimidazol)

Fig.5 thể hiện mức độ nghiêm trọng của sự tạo kết dính vào ngày 7, 14 và 28 ở nhóm đối chứng so với nhóm thử nghiệm.

Fig.6

Phổ UV-VIS của dung dịch nước muối được proton hóa chứa hợp chất thuộc typ (I), trong đó R1 là đơn vị bazơ của polyvinylimidazol. Dòng 1 – nước, dòng 2 – dung dịch nước chứa polyvinylimidazol, dòng 3 – hợp chất (I), dòng 4 – hợp chất (I)+polyme polyvinylimidazol.

Fig.7

Phổ UV-VIS của dung dịch nước muối được proton hóa chứa hợp chất thuộc typ (I), trong đó R1 là đơn vị bazơ của carboxymetyl xenluloza. Dòng 1 – nước, dòng 2 – dung dịch nước chứa polyvinylimidazol, dòng 3 – hợp chất (I), dòng 4 – hợp chất (I)+polyme carboxymetyl xenluloza.

Fig.8

Phổ UV-VIS của dung dịch nước muối được proton hóa chứa hợp chất thuộc typ (I), trong đó R1 là đơn vị bazơ của polyvinyltriazol. Dòng 1 – nước, dòng 2 – dung dịch nước chứa polyvinylimidazol, dòng 3 – hợp chất (I), dòng 4 – hợp chất (I)+polyme polyvinyltriazol.

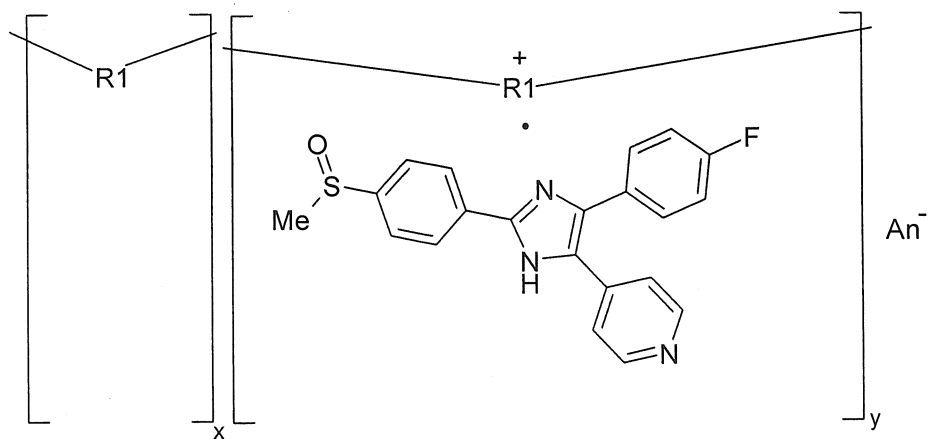
Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng các chất ức chế p38 MAP-kinaza có thể được sử dụng để điều trị và ngăn ngừa sự tạo thành kết dính. Cụ thể là, hợp chất [4-(4-florophenyl)-2-(4-metylsulfonyl-phenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol], còn được biết là SB203580 (công thức hóa học được chỉ ra trong A.Cuenda et. al, FEBS Letters 364(1995) 229-233), và các hợp chất mới khác thuộc typ (I)-(VII) (được mô tả dưới đây), được điều chế theo sáng chế ở nồng độ từ 0,1 đến 100µg/ml (trên cơ sở hoạt chất ức chế hoạt tính p38 MAP-kinaza) và với lượng từ 0,1 đến 500ml (phụ thuộc vào bề mặt túi thanh dịch), đủ để làm ẩm bề mặt túi thanh dịch, tạo ra rào cản đối với sự hình thành kết dính trong túi thanh dịch bị tổn thương (Fig.1).

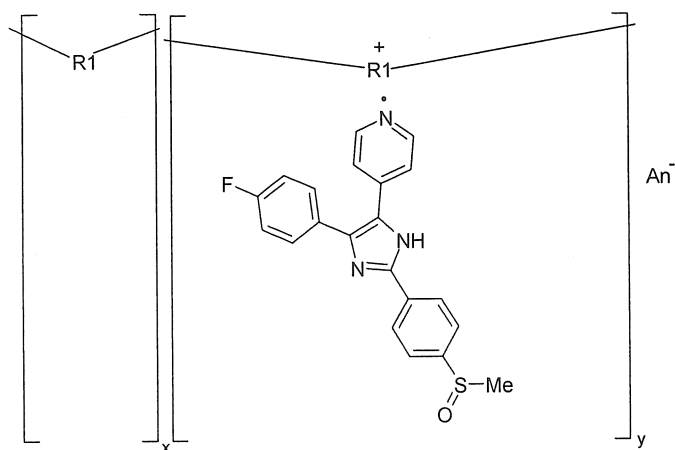
Sáng chế được đặc trưng bởi sự phát triển các hợp chất mới để ngăn ngừa và điều trị sự kết dính, thể hiện hoạt tính ức chế phản ứng tăng sinh quá mức khi tham gia vào các quá trình bệnh lý của bề mặt huyết thanh, và bởi sự phát triển các dược phẩm chứa lượng vừa đủ của một và/hoặc vài hợp chất để ngăn ngừa kết dính cùng với phương pháp ngăn ngừa và điều trị kết dính bằng cách sử dụng các hợp chất này.

Nhóm các hợp chất được mô tả trên đây có thể được đặc trưng bởi công thức cấu tạo sau đây.

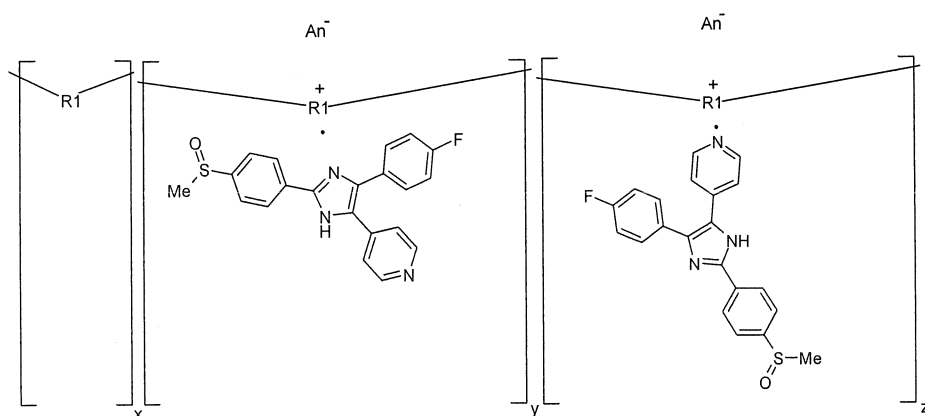
Typ (I):



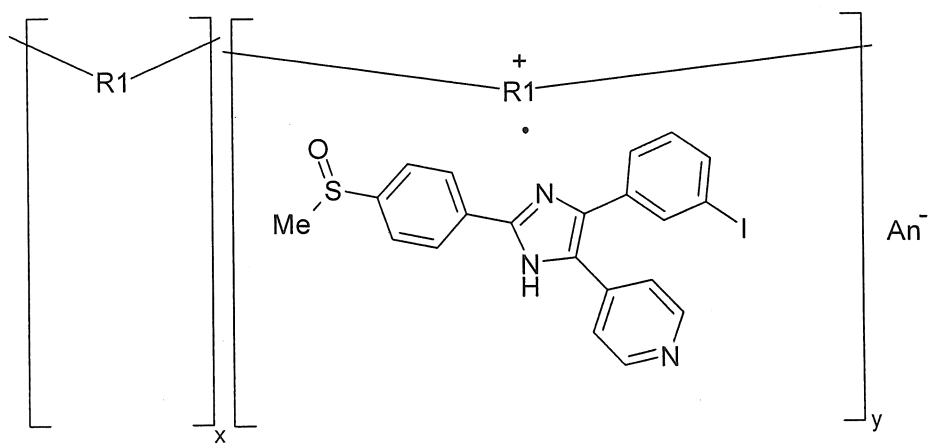
hoặc typ (II):



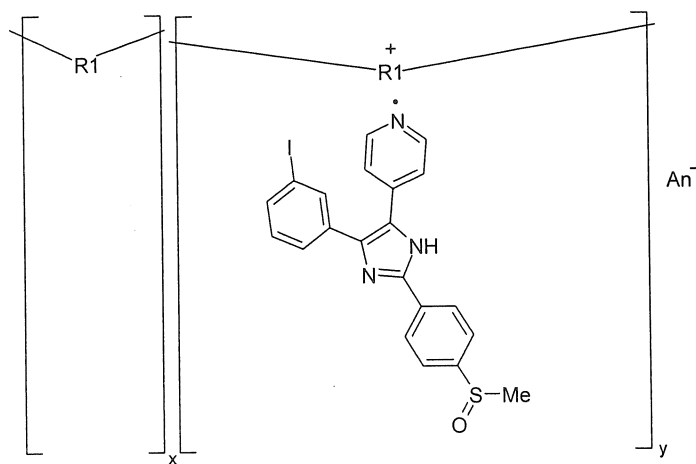
hoặc typ (III):



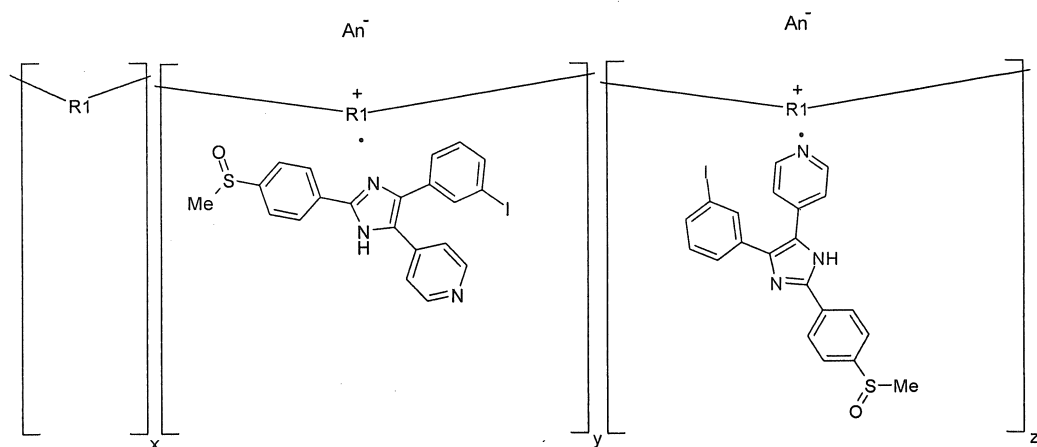
hoặc typ (IV):



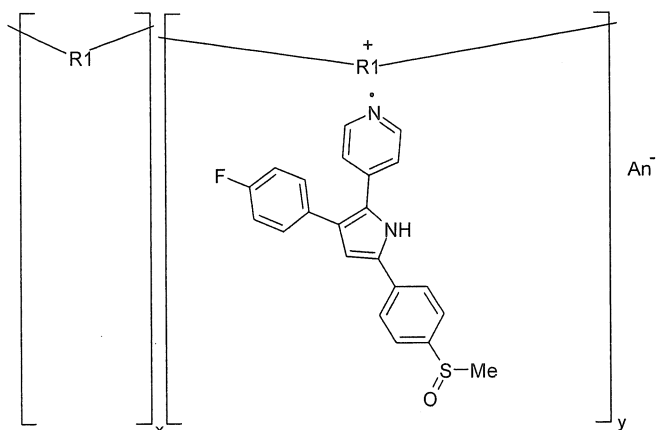
hoặc typ (V):



hoặc typ (VI):



hoặc typ (VII):



trong đó R_1 là đơn vị bazơ của polyme tan trong nước có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp; x , y và z — số nguyên, trong đó x , y và $z \neq 0$; An^- — gốc axit. Các trị số X , Y và Z phụ thuộc vào số lượng đơn vị monome trong phân tử polyme. Thực tế là, mỗi phân tử có n monome. Một số monome này liên kết với chất ức chế p38 MAP-kinaza, phần còn lại của phân tử này vẫn chưa được liên kết. Vì vậy $(X+Y) = n$ (hoặc trong một số trường hợp $X+Y+Z = n$), trong đó n có thể là số nguyên bất kỳ. Trong một phương án theo sáng chế, $x+y+z > 10$.

Sáng chế đề cập đến việc sử dụng SB203580 cho các chỉ định mới, cụ thể là hợp chất có tác dụng chống kết dính.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến dược phẩm được đặc trưng bởi lượng vừa đủ của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả thuộc typ (I)-(VII), hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hợp chất SB203580, hoặc hỗn hợp của nó với hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất thuộc typ (I)-(VII), và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

Lượng thành phần hoạt chất trong dược phẩm, cụ thể là lượng của hợp chất thuộc typ (I)-(VII) hoặc hợp chất SB203580 hoặc hỗn hợp của chúng, đủ để đạt được tác dụng điều trị, có thể thay đổi, phụ thuộc cả vào hợp chất được sử dụng hoặc đường sử dụng của nó, và diện tích bề mặt túi thanh dịch ở bệnh nhân được điều trị.

Liều chấp nhận được của hợp chất thuộc typ (I)-(VII) hoặc hợp chất SB203580 được sử dụng để điều trị bề mặt túi thanh dịch là khoảng từ 0,01 μ g đến 50mg trên cơ sở hợp chất ức chế hoạt tính p38 MAP-kinaza.

Mặc dù thành phần hoạt chất này có thể được sử dụng riêng biệt như một hợp chất hóa học nguyên chất, nhưng tốt hơn là đưa nó vào dược phẩm. Tốt hơn là, lượng thành phần hoạt chất này là từ 0,00001% đến 99,99999% tổng thể tích được phẩm.

Do đó các dược phẩm có thể được trình bày ở dạng các đơn vị liều chuẩn hoặc các liều đơn và có thể được bào chế bằng cách sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp sản xuất thuốc đã biết. Các phương pháp được mô tả trong A.I. Tikhonov, T.G. Yarnykh "Medication Technology", được xuất bản bởi NPU 2002, trang 228, 229, 242, có thể được sử dụng làm một trong số các phương pháp thay thế để bào chế dược phẩm này. Tất cả các phương pháp này đều bao gồm pha tương tác của thành phần hoạt chất với chất mang, bao gồm một hoặc nhiều tá dược. Các dược phẩm thường được bào chế bằng cách cho thành phần hoạt chất tiếp xúc gần và ổn định với chất mang lỏng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế và được sử dụng ở dạng lỏng cho hệ truyền, ở dạng xịt, dung dịch xịt và bay hơi, khí dung bột, gel hoặc hỗn dịch, hoặc ở dạng lỏng khác bất kỳ.

Về đường sử dụng, là thích hợp để đưa dung dịch này lên bề mặt túi thanh dịch, bao gồm vết thương và các cơ quan, hoặc xịt dung dịch này để ngăn ngừa sự kết dính bằng cách sử dụng bình xịt chuyên dụng ngay sau khi bào chế xong.

Sau khi được bào chế, dung dịch ngăn ngừa kết dính có thể được xịt lên vùng cần thiết, và dung dịch được sử dụng để ngăn ngừa sự kết dính ở các vùng vết thương cũng có thể được xịt đều lên vùng cần thiết. Các vùng có khả năng tạo kết dính cũng có thể được xịt toàn bộ.

Để xịt dung dịch này, bình xịt với hai vòi phun áp lực có thể được sử dụng, trong đó các giọt dung dịch được vận chuyển bởi không khí hoặc cacbon dioxit, hoặc bình xịt có một vòi xịt áp lực, trong đó dung dịch này chuyển thành các hạt nhỏ.

Kết quả kỹ thuật của sáng chế dựa vào thực tế là hợp chất thuộc typ (I)-(VII) được tạo ra bằng cách liên hợp polyme bazơ và dẫn xuất được proton hóa của pyridin-imidazol hoặc pyridin-pyrol, và dược phẩm chứa lượng vừa đủ của hợp chất thuộc typ (I)-(VII) và/hoặc hợp chất SB203580, và chất mang dược dụng, chất pha loãng hoặc tá dược được bào chế.

Polyme bazơ thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất thuộc typ (I)-(VII). Tốt hơn là, sử dụng polyetylenimin và copolyme của nó, polyvinylpyridin và copolyme của chúng, polyvinylimidazol và copolyme của nó, polyvinyltriazole và copolyme của nó, chitosan và các dẫn xuất của nó, muối carboxymetyl xenluloza, axit polyacrylic và copolyme của nó, axit

polymethacrylic và copolyme của nó, hoặc axit polymethylmetacrylic và copolyme của nó làm polyme bazo.

Sáng chế cũng yêu cầu là được phẩm được sử dụng trong màng bụng trong quy trình phẫu thuật, xâm lấn tối thiểu hoặc chẩn đoán để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng y học bất kỳ liên quan đến sự tạo thành và/hoặc phát triển kết dính.

Phương pháp để ngăn ngừa sự kết dính bao gồm các bước như sau: chất ức chế p38 MAP-kinaza thích hợp được tiêm vào túi thanh dịch ngay sau quy trình phẫu thuật và/hoặc chẩn đoán.

Phương pháp biến đổi để phòng ngừa kết dính là chất ức chế p38 MAP-kinaza, cụ thể là SB203580 hoặc một trong số các hợp chất thuộc typ (I)-(VII) hoặc hỗn hợp của chúng được tiêm ở dạng dung dịch vô trùng ở nồng độ từ 0,1 đến 100 μ g/ml (trên cơ sở hoạt chất ức chế hoạt tính p38 MAP-kinaza) và với lượng vừa đủ để làm ẩm bề mặt túi thanh dịch. Dung dịch này được sử dụng một lần ở liều có thể ức chế không dưới 50% hoạt tính p38 MAP-kinaza ở vùng bị thương.

Đặc điểm cụ thể của phương pháp này là với bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến rối loạn túi thanh dịch, được phẩm chứa SB203580 hoặc một trong số các hợp chất thuộc typ (I)-(VII) hoặc hỗn hợp của chúng được sử dụng bởi bác sỹ phẫu thuật.

Phương pháp này có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh đi kèm theo bởi sự rỉ dịch hoặc chảy máu trong túi thanh dịch, hoặc bởi sự tổn thương màng huyết thanh.

Các hợp chất được dự định để phòng ngừa sự kết dính, được phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp để ngăn ngừa và điều trị sự kết dính được mô tả trong sáng chế có thể được sử dụng trong lĩnh vực thuốc thử nghiệm và lâm sàng, và/hoặc thực hành thú y. Chức năng của nó đã được xác nhận bởi các đặc điểm và tính chất riêng biệt đã mô tả trên đây.

Vì vậy, các tác giả sáng chế đã đưa ra bằng chứng thuyết phục là, các chất ức chế p38 MAP-kinaza có thể được sử dụng làm thuốc có tác dụng chống kết dính.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã đạt được mục tiêu tạo ra các hợp chất hữu ích trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa sự kết dính, và phát triển các được phẩm sử dụng các hợp chất này với lượng vừa đủ của một trong số các hợp chất này và/hoặc hỗn hợp của chúng và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát triển phương pháp hữu ích để ngăn ngừa sự kết dính cho phép tránh được việc sử dụng thêm nhiều thuốc trong giai đoạn sau phẫu thuật.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được sử dụng để minh họa mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1

Điều chế các hợp chất thuộc typ (I)-(VII) có tác dụng chống kết dính

Các hợp chất thuộc typ (I)-(VII) được điều chế trong quy trình ba pha theo các sơ đồ 1 đến 3 được đưa ra dưới đây.

Trong pha đầu tiên, dung dịch polyme dựa trên nước, ví dụ, polyvinylimidazol, được điều chế theo sơ đồ 1 để tổng hợp các hợp chất thuộc typ (I)-(VII) có tác dụng chống kết dính.

Trong pha thứ hai, các dung dịch nước được proton hóa chứa các hợp chất thuộc typ (I)-(VII) được điều chế bằng cách hòa tan chúng trong dung dịch nước chứa axit vô cơ hoặc hữu cơ (HAn) theo sơ đồ 2. Ghi lại phổ UV-VIS của các dung dịch nước chứa các hợp chất thuộc typ (I)-(VII).

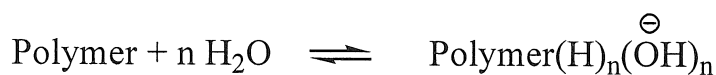
Trong pha thứ ba, trộn dung dịch nước polyme thu được với dung dịch nước chứa các hợp chất thuộc typ (I)-(VII), để trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng đến khi thoái biến hoàn toàn các muối được proton hóa (sự thoái biến các muối được tiếp xúc với môi trường có độ kiềm cao của các dung dịch nước polyme) tạo ra hợp chất thuộc typ (I)-(VII) ở dạng thể liên hợp của polyme bazơ và thành phần hoạt chất (sơ đồ 3).

Lại ghi lại phổ UV-VIS và dựa vào sự biến đổi của nó (so với các muối được proton hóa), khẳng định sự tạo thành hợp chất thuộc typ (I)-(VII) với các polyme.

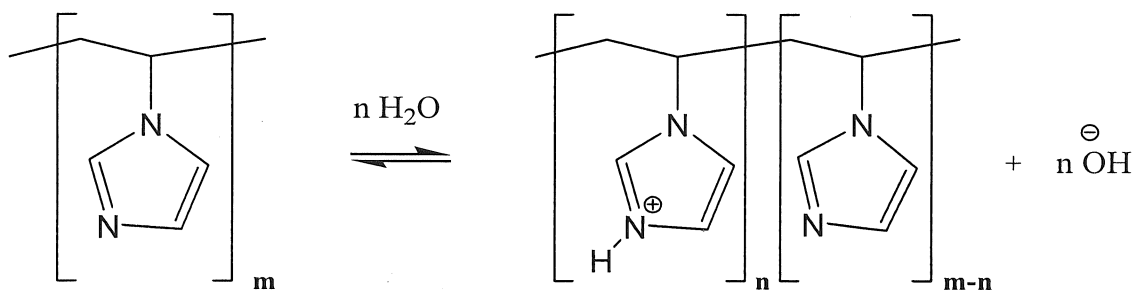
Các hợp chất thuộc typ (I)-(VII) này, trái ngược với các hợp chất gốc không có polyme, có thể được sử dụng để điều trị và ngăn ngừa sự tạo thành kết dính.

Sơ đồ 1.

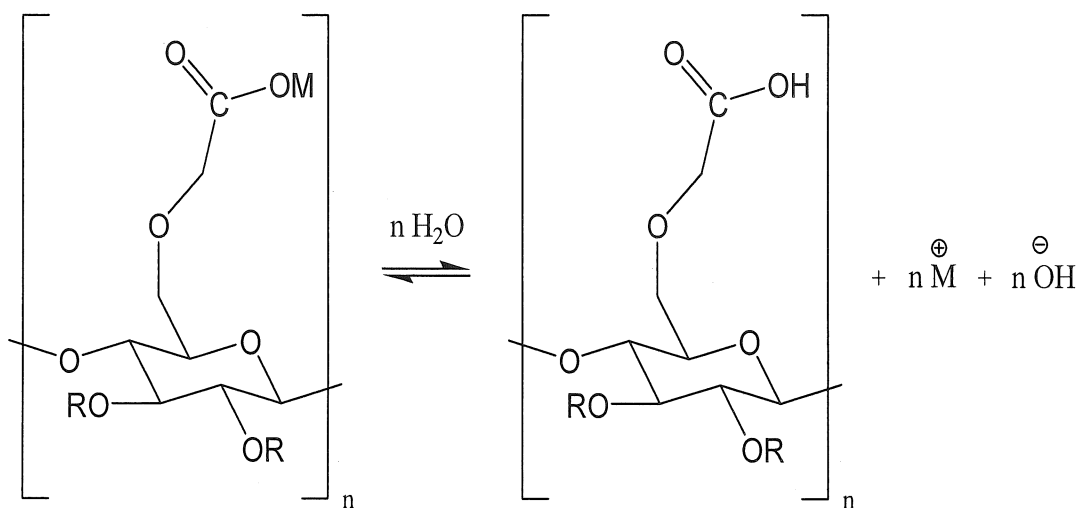
Điều chế dung dịch nước polyme



Điều chế dung dịch nước polyvinylimidazol



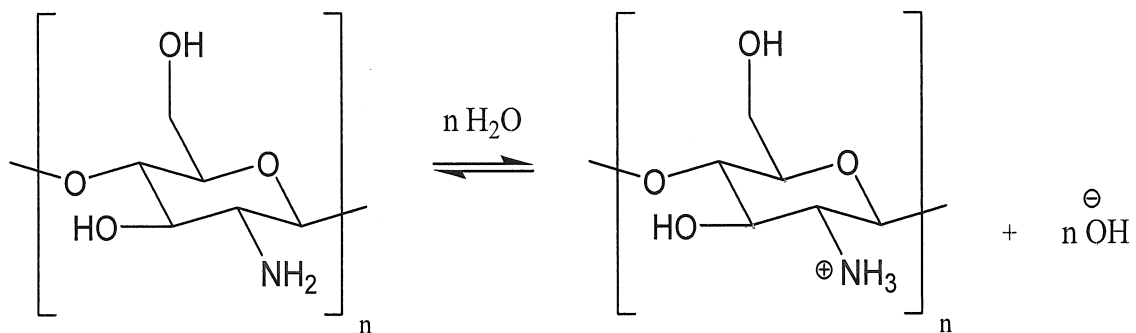
Điều chế dung dịch nước carboxymetyl xenluloza



$\text{R}=\text{H}, \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OM};$

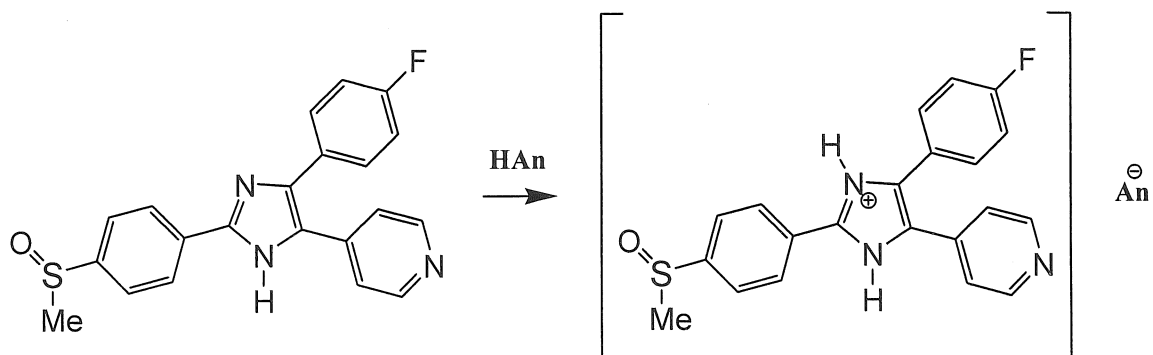
$\text{M}=\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+ \text{ v.v.}$

Điều chế dung dịch nước chitosan



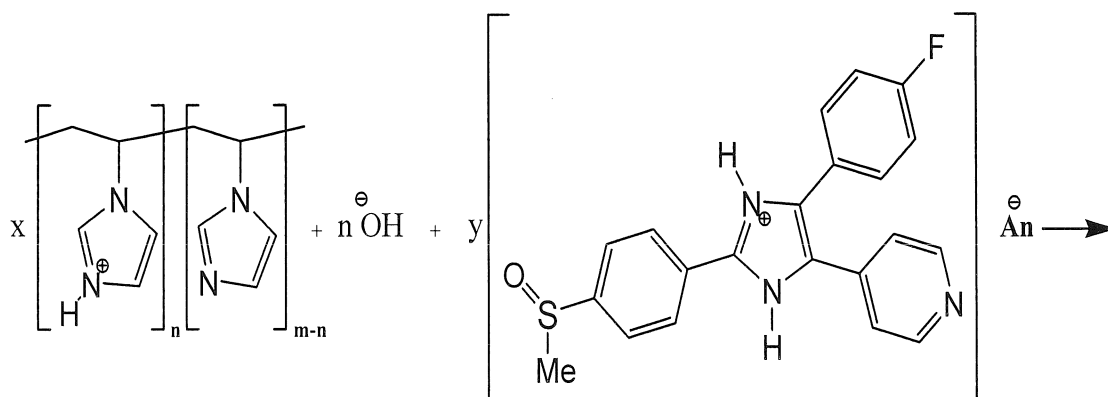
Sơ đồ 2

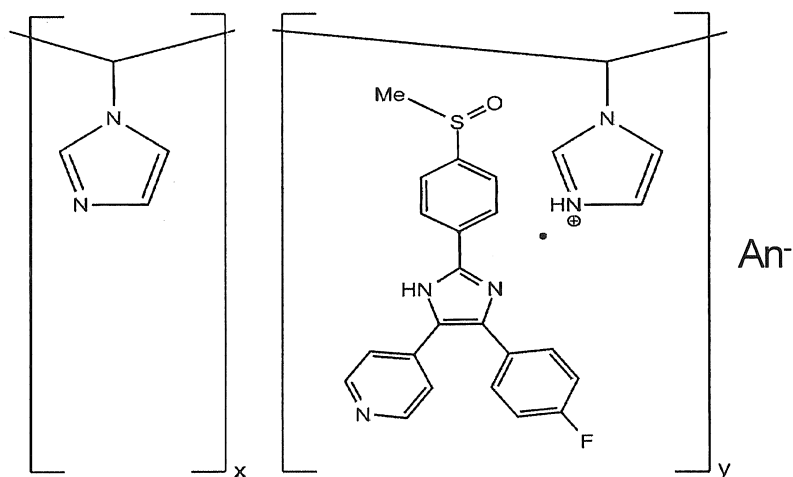
Điều chế các hợp chất tan trong nước được proton hóa thuộc typ (I)-(VII)



Sơ đồ 3

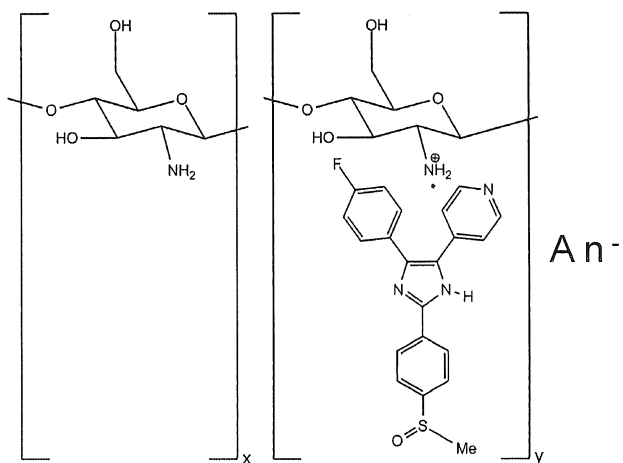
Điều chế các hợp chất thuộc typ (I)-(VII)





Ví dụ 2

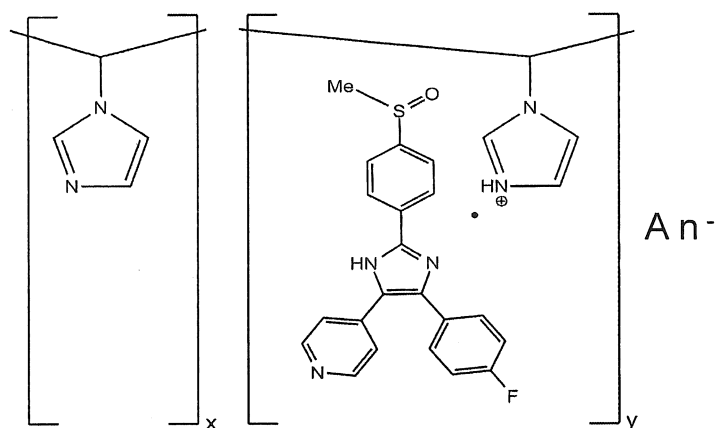
Theo các sơ đồ từ 1 đến 3 đã đưa ra trong ví dụ 1 (xem trên đây), hợp chất thuộc typ (I) được tạo ra trên cơ sở chitosan, polyme có nguồn gốc tự nhiên:



trong đó, x và y — các số nguyên, $x, y \neq 0$.

Ví dụ 3

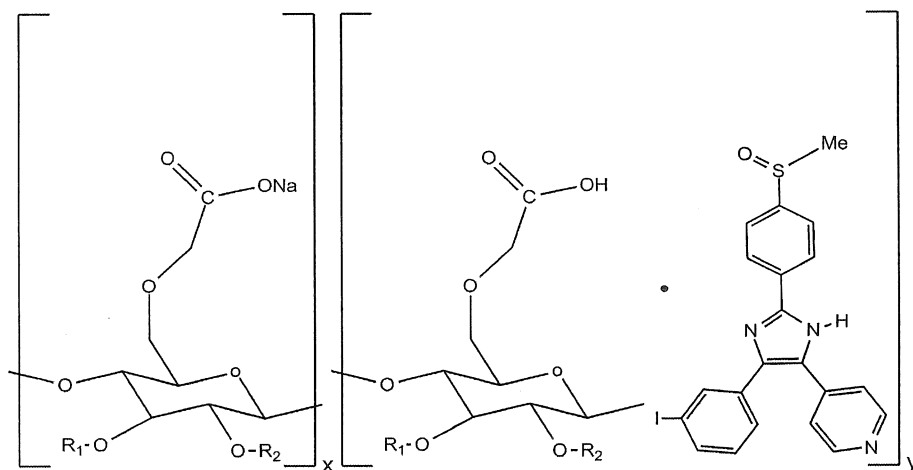
Theo các sơ đồ 1-3 đã đưa ra trong ví dụ 1 (xem trên đây), hợp chất thuộc typ (I) được tạo ra trên cơ sở polyvinylimidazol, polyme có nguồn gốc tổng hợp:



trong đó, x và y — các số nguyên, $x, y \neq 0$.

Ví dụ 4

Theo các sơ đồ 1-3 được đưa ra trong ví dụ 1 (xem trên đây), hợp chất thuộc typ (I) được tạo ra trên cơ sở carboxymetyl xenluloza, polyme có nguồn gốc tổng hợp:



trong đó, x và y — các số nguyên, $x, y \neq 0$.

Ví dụ 5

Sự kết dính trong khoang bụng được tạo ra ở các động vật thí nghiệm (chuột Wistar, 9 tháng tuổi, cân nặng 220-250g) bằng cách gây tổn thương bề

mặt manh tràng và rạch thành bụng trong vùng bị tổn thương. Nghiên cứu này được thực hiện tuân theo các nguyên tắc của Hiệp định châu Âu về Bảo vệ động vật có xương sống được sử dụng cho mục đích thử nghiệm và các mục đích khoa học khác (Strasbourg, Pháp, 1986), cũng như các quy định về điều trị nhân đạo được chỉ rõ trong Hướng dẫn về thực hiện đúng các thử nghiệm trên động vật (Đính kèm với chỉ thị số 755 của Bộ y tế của USSR, ngày 12, tháng 8, 1977).

10 động vật thí nghiệm được sử dụng trong thử nghiệm này. Chúng được chia thành 2 nhóm: nhóm thử nghiệm và nhóm đối chứng.

Trước khi khâu thành bụng, 3ml dung dịch vô trùng SB203580, chất ức chế p38 MAP-kinaza, ở nồng độ 10 μ g/ml được tiêm một lần vào các động vật thử nghiệm. Việc tính toán dựa trên thể tích tối thiểu của dung dịch cần thiết để làm ẩm bề mặt thành bụng (diZerega G.S. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation/ G.S. diZerega// in: Peritoneal surgery: Ed. G.S. diZerega.- Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 2006.- P. 3-38), và nồng độ này được tính toán trên cơ sở IC50 trong lớp biên của các tế bào. Các động vật đối chứng nhận được lượng tương ứng của dung dịch nước muối thông thường.

Vào ngày 28 sau khi khoang bụng bị gây tổn thương, tất cả các động vật đều được mổ xác để kiểm tra các cơ quan trong khoang bụng và để đánh giá mức độ nghiêm trọng và tỉ lệ bị kết dính, biến dạng của các cơ quan trong khoang bụng và sự phân bố các cấu trúc thuộc các typ kết dính khác nhau. Mức độ nghiêm trọng của sự kết dính được tính điểm theo thang kết dính vĩ mô và vi mô [Micronized purified flavonoid fraction may prevent formation of intraperitoneal adhesions in rats// H.G. Yilmaz, I.H. Tacyildiz, C. Keles et al.// Fertil. Steril.- 2005.- Vol. 84, Suppl. 2.- P 1083-1087].

Phúc mạc tạng và các cơ quan trong bụng có liên quan đến sự tạo kết dính được kiểm tra mô học sau khi cố định trong dung dịch FineFIX (Milestone), nạp đầy paraffin, nhuộm bằng hematoxylin-eosin và nhuộm van Gieson's.

Sự kết dính trong khoang bụng được quan sát thấy ở 100% động vật đối chứng, và sự kết dính thành ruột được phát hiện ra ở 100% các trường hợp. Vì vậy, Fig.2 thể hiện mặt cắt mô của thành ruột trong vùng tạo kết dính (vị trí A) ở động vật thuộc nhóm đối chứng (nhuộm van Gieson's). Sự kết dính quan sát được được đặc trưng bởi chiều dài lớn hơn và mật độ mô liên kết lớn hơn, và các dấu hiệu của sự phân bố mạch nhiều hơn (vị trí B).

Không có trường hợp dính thành ruột nào được quan sát thấy ở các động vật thử nghiệm. Fig.1 (được đính kèm trong sáng chế) không thể hiện dấu hiệu nào của sự kết dính ở các động vật thuộc nhóm thử nghiệm, ngay cả ở vùng chấn thương ở bụng và trong vùng khâu sau phẫu thuật (vị trí C), nhuộm van Gieson's.

Mức độ nghiêm trọng của sự tạo kết dính được tính 7 điểm ở nhóm đối chứng, và 2 điểm ở nhóm thử nghiệm ($p < 0,01$).

Các kết quả của thử nghiệm này gợi ý là phương pháp đã mô tả có thể được sử dụng để phòng ngừa sự kết dính trong túi thanh dịch sau khi can thiệp phẫu thuật.

Vì vậy, phương pháp đã mô tả được xem là hữu hiệu trong việc phòng ngừa sự tạo kết dính khi thuốc đặc hiệu được tiêm một lần ngay sau quy trình phẫu thuật, và dẫn đến các tổn thương nhỏ nhất và làm đơn giản hóa việc phòng ngừa kết dính, trong khi đó cũng làm giảm nguy cơ tổn thương cơ quan và nguy cơ nhiễm trùng trong túi thanh dịch.

Ví dụ 6

Sự kết dính trong khoang màng bụng được tạo ra ở các động vật thí nghiệm (chuột Wistar, 9 tháng tuổi, cân nặng từ 220-250g) bằng cách gây tổn thương bề mặt của manh tràng và rạch thành bụng trong vùng bị tổn thương. Thử nghiệm này được thực hiện tuân theo các nguyên tắc của Hiệp định Châu Âu về bảo vệ động vật có xương sống được sử dụng cho mục đích thử nghiệm và các mục đích khoa học khác (Strasbourg, France, 1986), cũng như các quy định về điều trị nhân đạo được ghi rõ trong Hướng dẫn về thực hiện đúng các thử nghiệm trên động vật (Đính kèm theo chỉ thị số 755 của Bộ y tế USSR, ngày 12, tháng 8, 1977).

Ba mươi động vật thí nghiệm được sử dụng trong thử nghiệm này. Chúng được chia thành 2 nhóm: nhóm thử nghiệm và nhóm đối chứng.

Trước khi khâu thành bụng, được phẩm (3ml) chứa hợp chất theo ví dụ 2, ở nồng độ 2×10^{-3} mol/l được tiêm một lần vào các động vật thử nghiệm. Việc tính toán được dựa trên thể tích dung dịch nhỏ nhất cần thiết để làm ẩm bề mặt màng bụng [diZerega G.S. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation/ G.S. diZerega// in: Peritoneal surgery: Ed. G.S. diZerega.- Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 2006.- P. 3-38]). Các động vật đối chứng được tiêm với lượng tương ứng của dung dịch nước muối.

Vào ngày 7, 14 và 28 sau khi khoang bụng được gây tổn thương, tất cả các động vật được mổ xác để kiểm tra các cơ quan trong khoang bụng và đánh giá độ nghiêm trọng và tỉ lệ bị kết dính, biến dạng của các cơ quan khoang bụng và các cấu trúc phân bố của các typ kết dính khác nhau. Phức mạc tạng và các cơ quan trong bụng có liên quan đến sự tạo kết dính được kiểm tra mô học sau khi

cố định trong dung dịch FineFIX (Milestone), nạp đầy paraffin, nhuộm bằng hematoxylin-eosin và nhuộm van Gieson's.

Sự kết dính trong khoang bụng được quan sát thấy ở 100% các động vật đối chứng, và sự kết dính thành ruột được phát hiện ra ở 100% các trường hợp. Sự kết dính quan sát được được đặc trưng bởi chiều dài, và mật độ mô liên kết lớn hơn, và các dấu hiệu phân bố mạch nhiều hơn (đính kèm theo đơn này, Fig.3). Ngoài ra, Fig.3 cũng thể hiện mặt cắt mô của thành ruột trong vùng tạo kết dính (vị trí A) ở động vật thuộc nhóm đối chứng 30 ngày sau khi tạo mô hình (nhuộm van Gieson's). Sự kết dính thành ruột (vị trí A) và sự kết dính phân bố mạch tốt (vị trí B) được thể hiện.

Không có trường hợp dính thành ruột nào được quan sát thấy ở các động vật thử nghiệm. Fig.4 không thể hiện dấu hiệu kết dính nào ở động vật thuộc nhóm thử nghiệm, ngay cả ở vùng tổn thương ở bụng và ở vùng khâu sau phẫu thuật (vị trí C), 30 ngày sau khi tạo mô hình (nhuộm van Gieson's).

Vào ngày 7, 14 và 28, độ nghiêm trọng của sự tạo kết dính ở nhóm đối chứng cao hơn đáng kể so với nhóm thử nghiệm (Fig.5).

Ví dụ 7

Sự kết dính trong khoang màng bụng được tạo ra ở các động vật thí nghiệm đã được chia thành 8 nhóm thử nghiệm, mỗi nhóm gồm 25 con (chuột đực Wistar, 9 tháng tuổi, cân nặng 180-200g) để đánh giá các tác dụng của các hợp chất thuộc typ (I)-(VII) dựa trên chitosan, carboxymetyl xenluloza, polyvinyltetrazol, polyetylenimin, polyvinyltriazol, và axit polyacrylic trên sự ngăn ngừa kết dính. Thử nghiệm này được thực hiện theo các phương pháp đã được mô tả trong ví dụ 5 và 6 của sáng chế.

Các hợp chất thuộc typ (I)-(VII) dựa trên chitosan, carboxymethyl xenluloza, polyvinyltetrazol, polyetylenimin, polyvinyltriazol, và axit polyacrylic (ở liều 10mg/kg trên cơ sở hợp chất ức chế hoạt tính p38 MAP-kinaza) được tiêm ở dạng dung dịch tiệt trùng vào động vật của tất cả các nhóm thử nghiệm (một lần, sau can thiệp phẫu thuật) sau khi tạo mô hình kết dính.

Các động vật đối chứng được tiêm lượng tương ứng của dung dịch nước muối.

Vào ngày 7, 14 và 28 sau khi khoang bụng bị gây tổn thương, tất cả các động vật được mổ xác để kiểm tra các cơ quan khoang bụng và đánh giá mức độ nghiêm trọng và tỉ lệ bị kết dính, sự biến dạng của các cơ quan khoang bụng và cấu trúc phân bố các typ kết dính khác nhau. Phức mạc tạng và các cơ quan trong bụng có liên quan đến sự tạo kết dính được kiểm tra mô học sau khi cố định trong dung dịch FineFIX (Milestone), nạp đầy paraffin, nhuộm bằng hematoxylin-eosin và nhuộm van Gieson's.

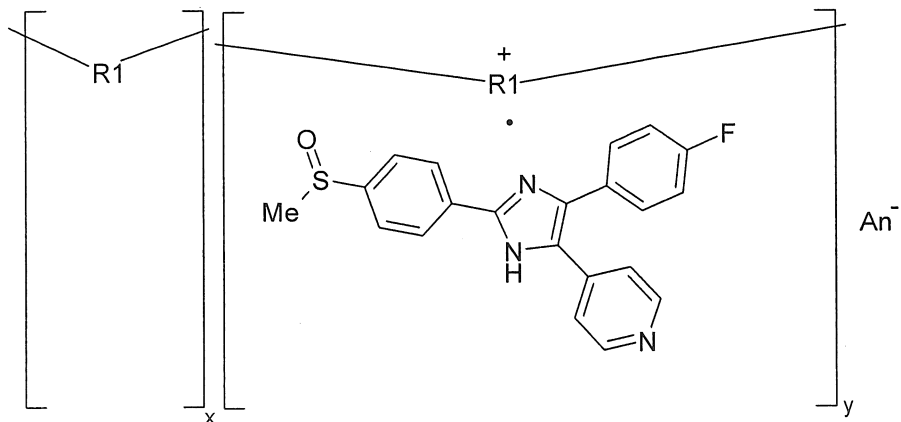
Sự kết dính trong khoang màng bụng được quan sát thấy ở 100% trường hợp, và sự kết dính thành ruột được phát hiện ở 100% trường hợp trong nhóm đối chứng.

Không có trường hợp dính thành ruột nào được quan sát thấy ở bất kỳ trường hợp nào ở mỗi nhóm trong số 6 nhóm thử nghiệm.

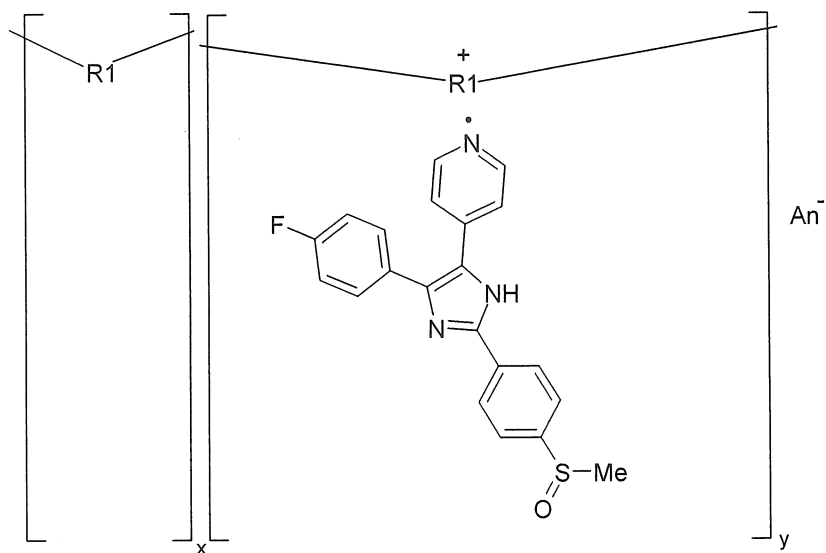
Vào ngày 7, 14 và 30, mức độ nghiêm trọng của sự tạo kết dính ở nhóm đối chứng cao hơn đáng kể so với nhóm thử nghiệm.

Yêu cầu bảo hộ

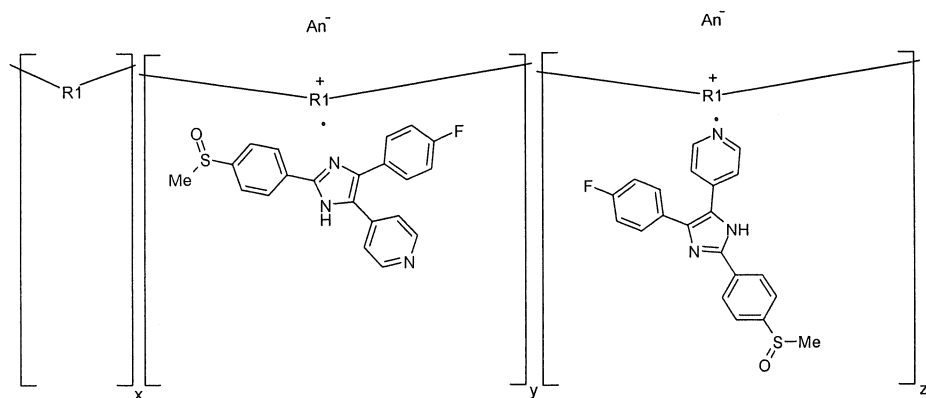
1. Dược phẩm chứa hợp chất ức chế p38 MAP kinaza có tác dụng chống kết dính, trong đó hợp chất ức chế p38 MAP kinaza là hợp chất thuộc typ (I):



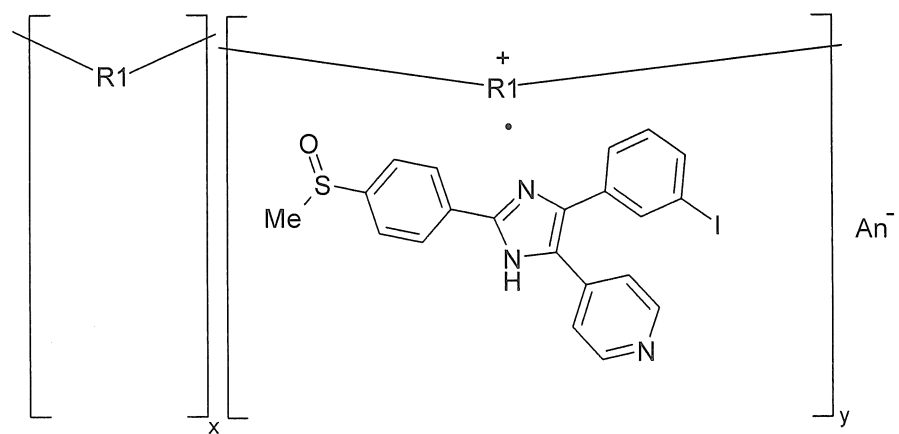
hoặc (II):



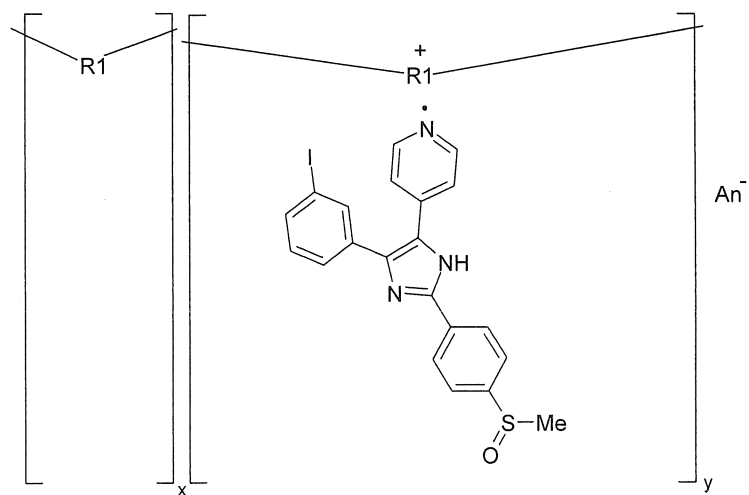
hoặc (III):



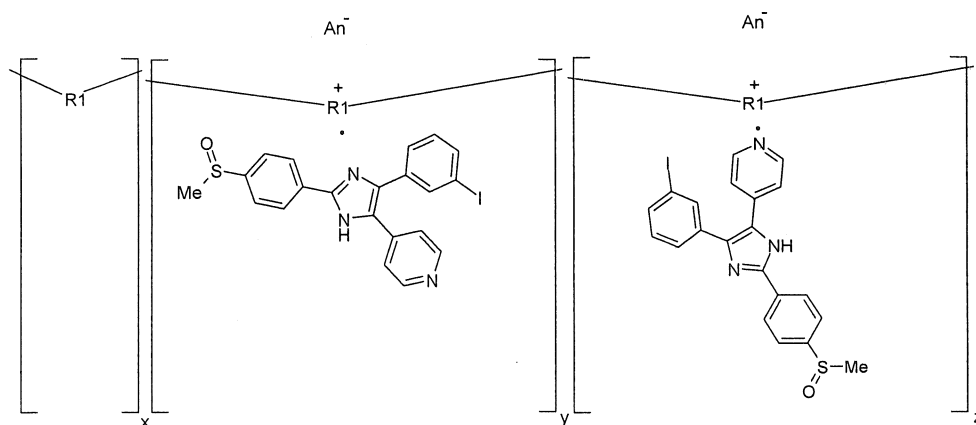
hoặc (IV):



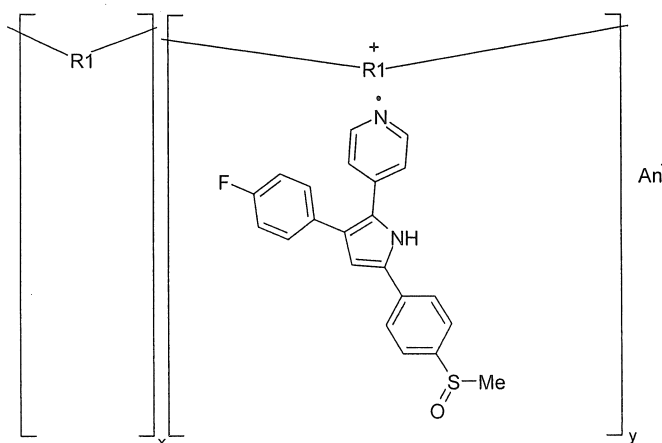
hoặc (V):



hoặc (VI):



hoặc (VII):



trong đó R_1 - đơn vị cấu trúc của polyme tan trong nước có tính chất bazơ có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp; x , y và z là các số nguyên, ngoài ra $x \neq 0$ và $y \neq 0$; An^- - gốc axit.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó R_1 là đơn vị cấu trúc của chitosan và các dẫn xuất của nó.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó R_1 là các đơn vị cấu trúc của polyvinyltetrazol và các copolyme của nó.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó R_1 là đơn vị cấu trúc của muối carboxymetylxenluloza.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó R_1 là đơn vị cấu trúc của polyvinyl

imidazol và các copolyme của nó.

6. Được phẩm theo điểm 1, trong đó R1 là đơn vị cấu trúc của polyetylenimin và các copolyme của nó.

7. Được phẩm theo điểm 1, trong đó R1 là đơn vị cấu trúc của polyvinylpyridin và các copolyme của chúng.

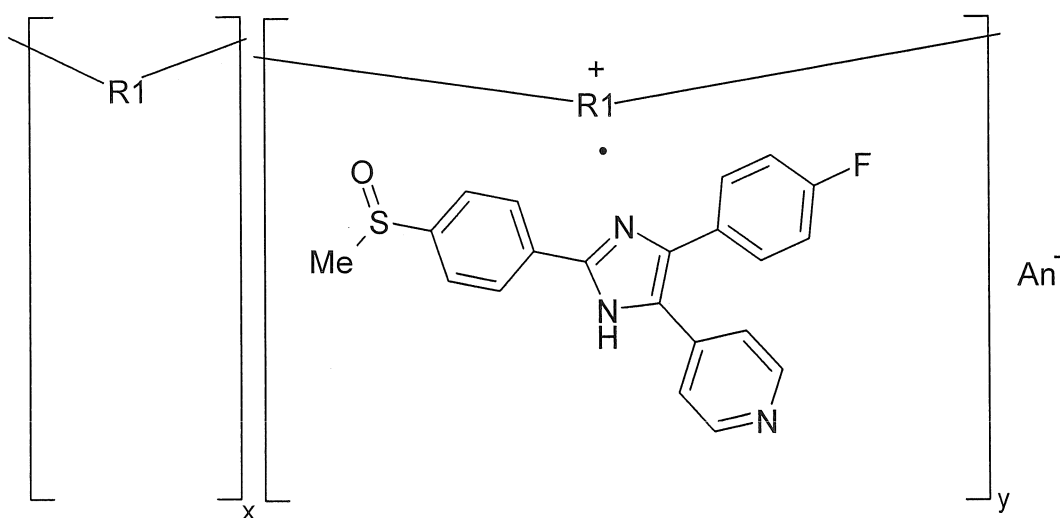
8. Được phẩm theo điểm 1, trong đó R1 là đơn vị cấu trúc của polyvinyltriazol và các copolyme của chúng.

9. Được phẩm theo điểm 1, trong đó R1 là đơn vị cấu trúc của muối của axit polyacrylic và các copolyme của nó.

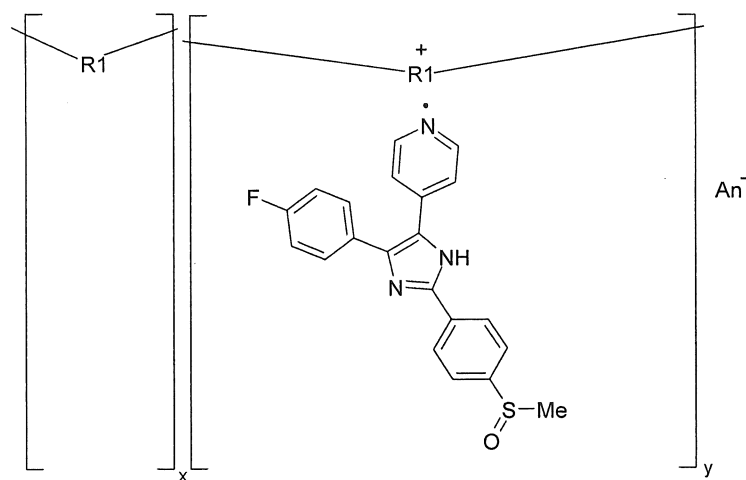
10. Được phẩm theo điểm 1, trong đó R1 là đơn vị cấu trúc của muối của axit polymetacrylic và các copolyme của nó.

11. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hợp chất ức chế p38 MAP kinaza là hợp chất bất kỳ thuộc typ (I)-(VII) hoặc hỗn hợp của chúng với nhau hoặc với hợp chất 4-(4-flophenyl)-2-(4-metylsulphinylphenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol.

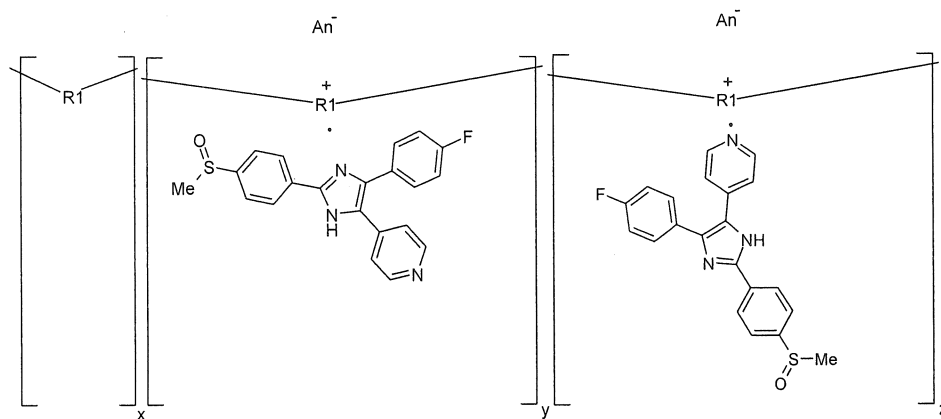
12. Hợp chất ức chế p38 MAP kinaza thuộc typ (I):



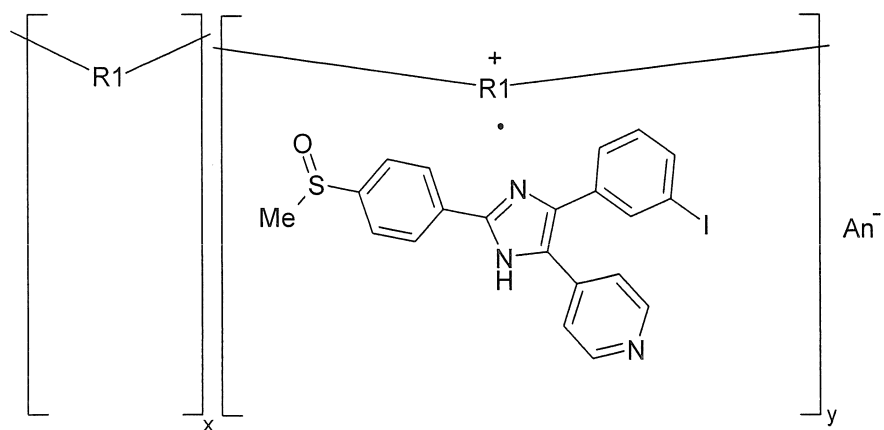
hoặc (II):



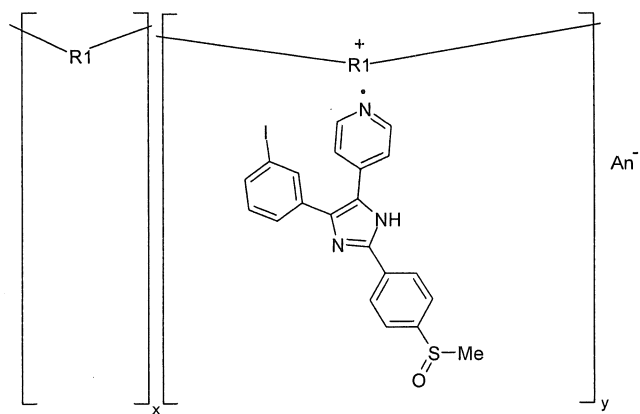
hoặc (III):



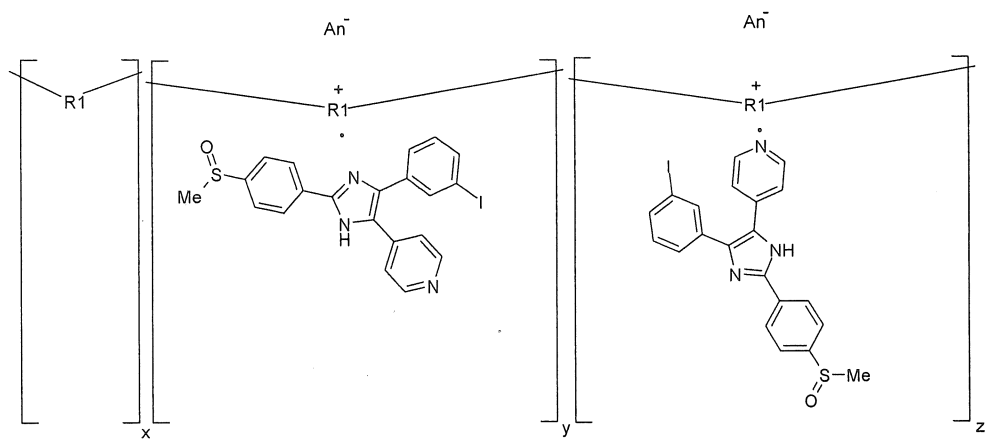
hoặc (IV):



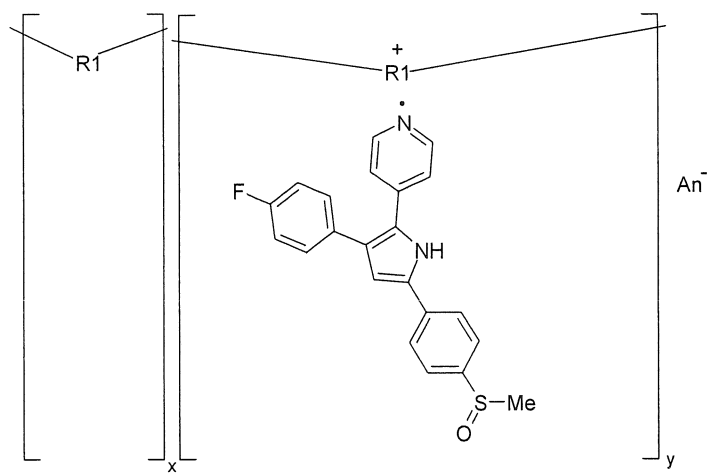
hoặc (V):



hoặc (VI):



hoặc (VII):



trong đó R_1 - đơn vị cấu trúc của polyme tan trong nước có tính chất bazơ có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp; x , y và z là các số nguyên, ngoài ra $x \neq 0$ và $y \neq 0$; An^- - gốc axit.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_1 là đơn vị cấu trúc của chitosan và các dẫn xuất của nó.

14. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_1 là đơn vị cấu trúc của polyvinyltetrazol và các copolyme của nó.

15. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_1 là đơn vị cấu trúc của muối carboxymethylxenluloza.

16. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_1 là đơn vị cấu trúc của polyvinyl imidazol và các copolyme của nó.

17. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_1 là đơn vị cấu trúc của polyetylenimin và các copolyme của nó.

18. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_1 là đơn vị cấu trúc của polyvinylpyridin và các copolyme của chúng.

19. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_1 là đơn vị cấu trúc của polyvinyltriazol và các copolyme của chúng.

20. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_1 là đơn vị cấu trúc của muối của axit polyacrylic và các copolyme của nó.

21. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_1 là đơn vị cấu trúc của muối của axit polymetacrylic và các copolyme của nó.

22. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của một trong số các hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 21 hoặc hỗn hợp của chúng và lượng thích hợp của chất mang, dung môi hoặc tá dược được dùng.

23. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất 4-(4-flophenyl)-2-(4-metylsulphinylphenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazol và một hoặc một số hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 21, lượng thích hợp của chất mang, dung môi hoặc tá dược được dùng.

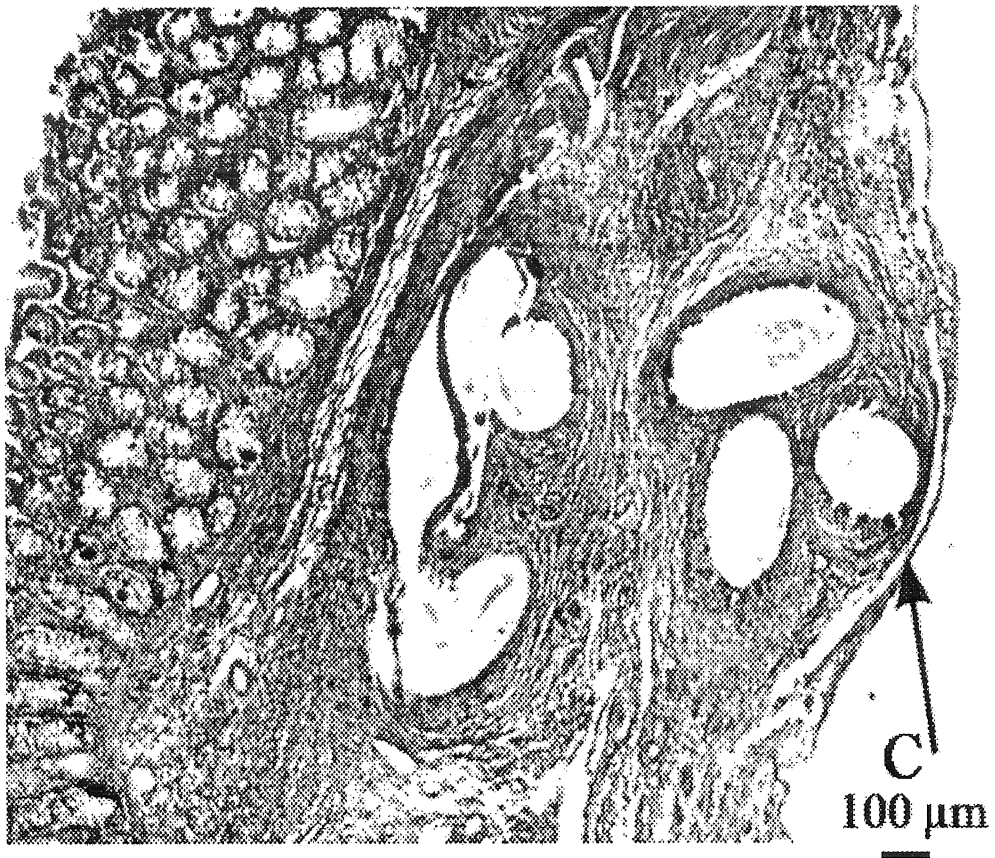


Fig.1

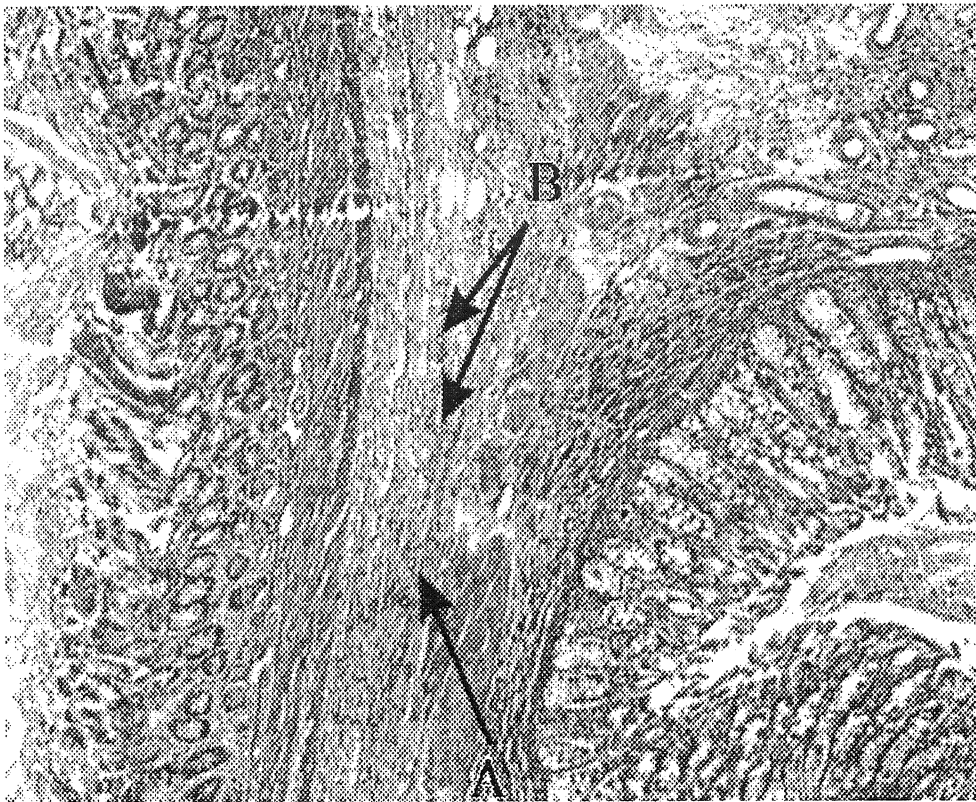


Fig.2

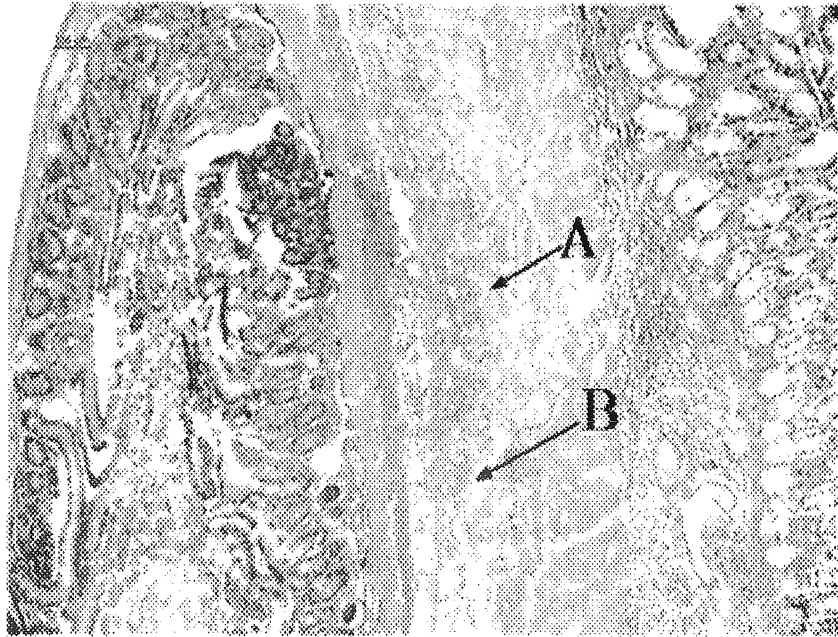


Fig.3



Fig.4

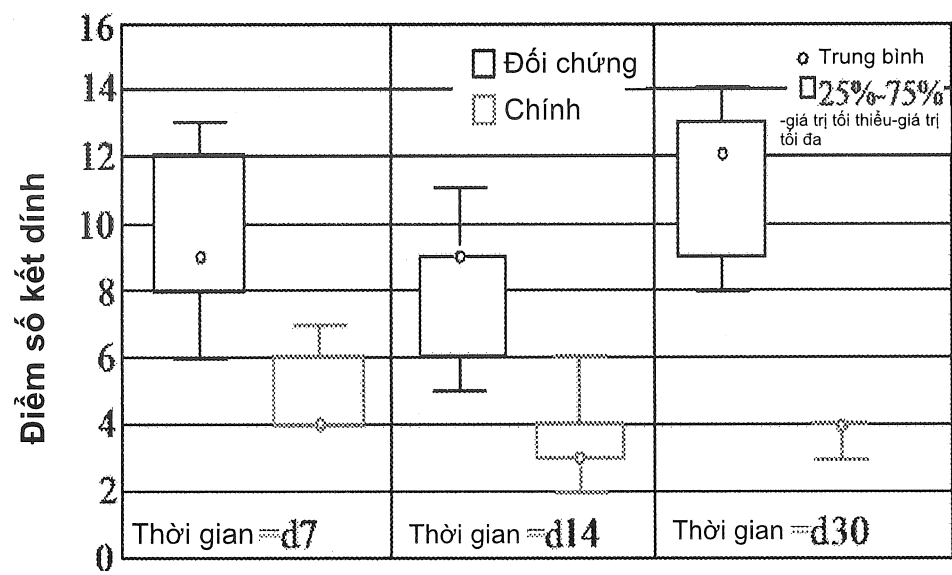


Fig.5

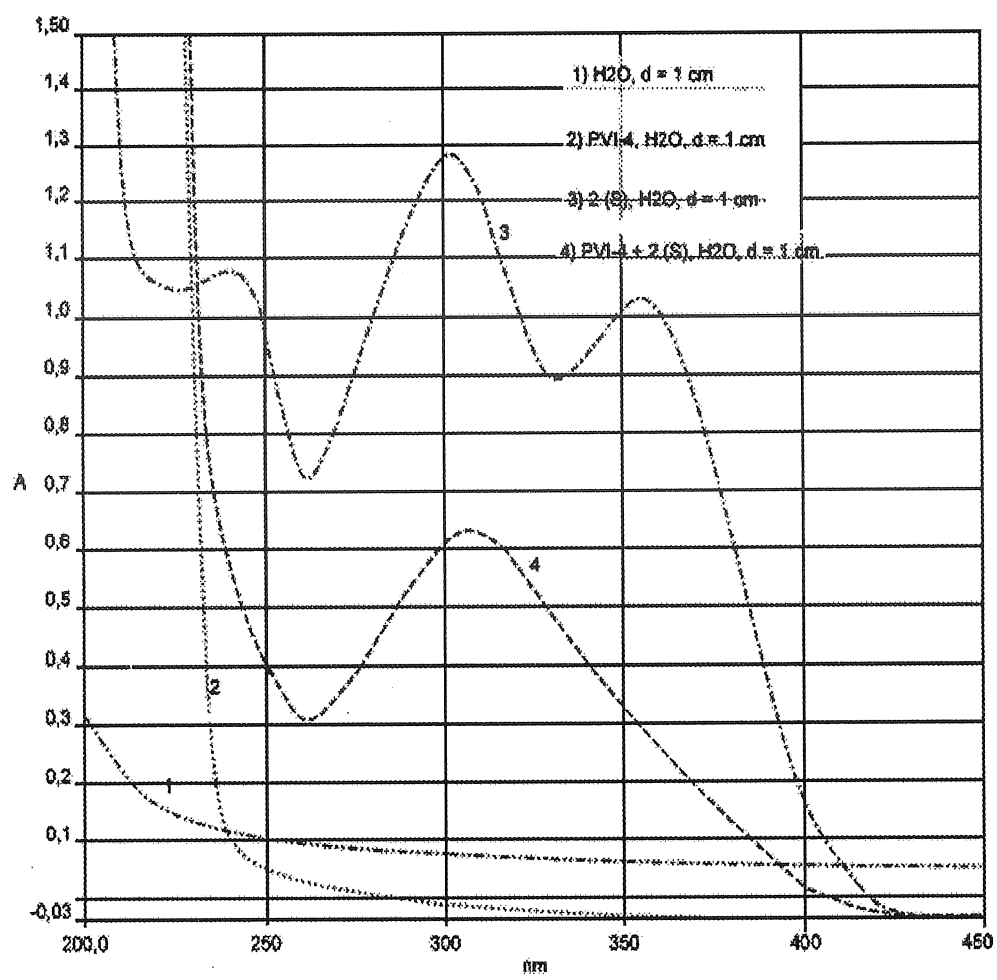


Fig.6

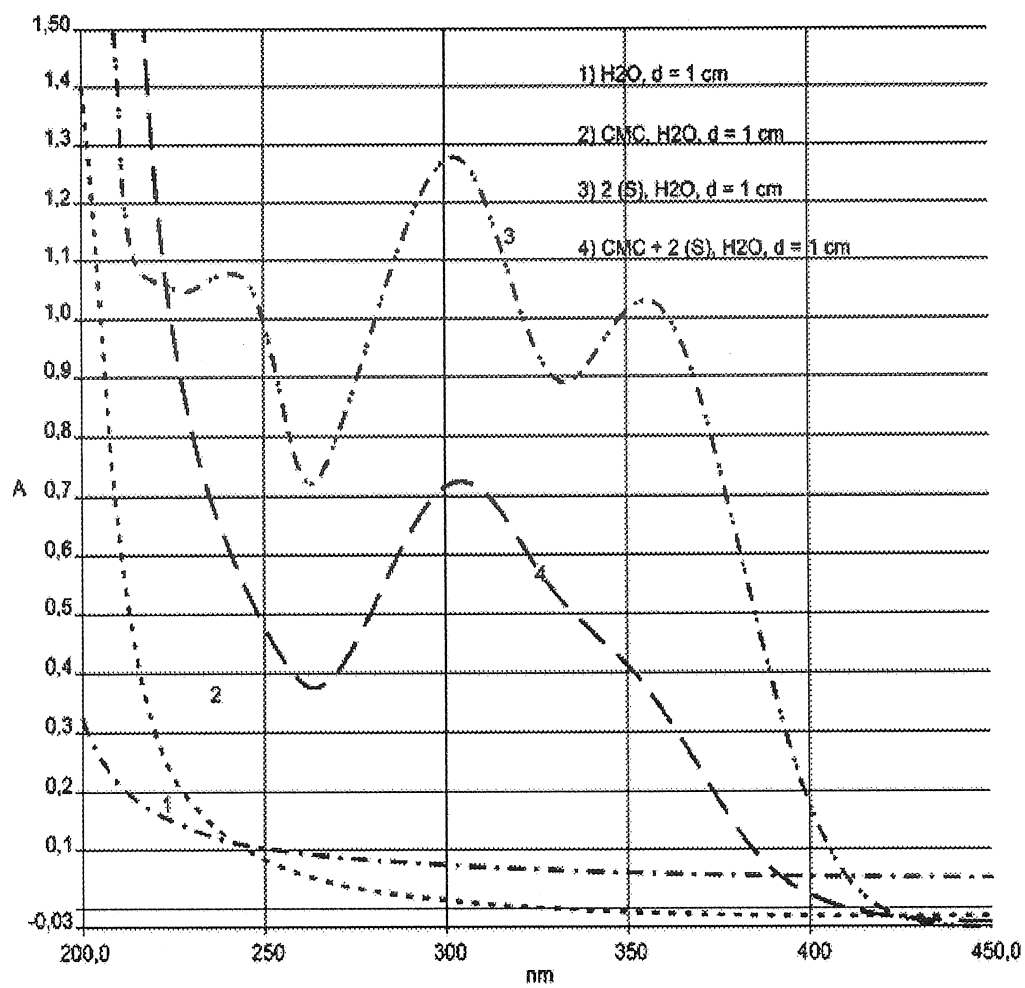


Fig.7

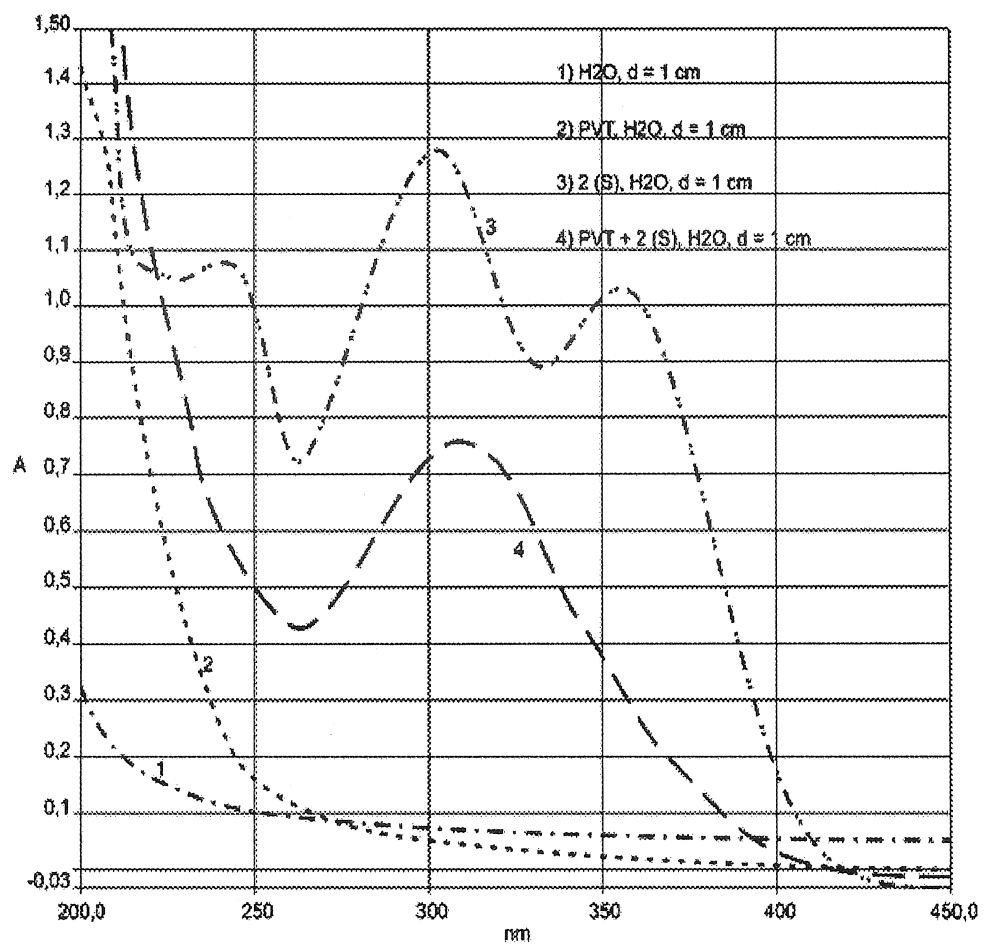


Fig.8