

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991381 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.12.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/663* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61M 5/178 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА

(31) 102016000123773

(32) 2016.12.06

(33) IT

(86) PCT/IB2017/057685

(87) WO 2018/104879 2018.06.14

(71) Заявитель:
АБИОДЖЕН ФАРМА С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
Неджани Фабио, Трашатти Сильвия
(IT)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композиции для применения при лечении остеоартрита (ОА), где указанная композиция содержит от 5 до 40 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других её фармацевтически приемлемых солей и где указанную композицию вводят внутрисуставно в однократной лекарственной форме один раз в месяц, один раз в две недели или один раз в неделю. Также описаны однократные медикаменты и наборы, включающие их.

A1

201991381

201991381

A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к фармацевтической композиции для применения посредством внутрисуставного введения с целью лечения остеоартрита (ОА), содержащей клондронат натрия или эквивалентное количество клондроновой кислоты или других ее фармацевтически приемлемых солей.

Предшествующий уровень техники

Артрит или остеоартрит (ОА) - это хроническое прогрессирующее заболевание, которое особенно поражает суставы, которые более подвержены механическому стрессу, такие как бедренные и коленные суставы. Когда это состояние возникает, весь сустав подвергается воздействию ряда деградирующих и репаративных процессов, которые в конечном итоге изменяют анатомию и функцию самого сустава, затрагивая все суставные компоненты, такие как хрящ, субхондральная кость и синовиальные ткани. Следовательно, «артритическое» состояние является результатом ряда взаимосвязей между системными факторами (например, пожилым возрастом, ожирением) и местными факторами (например, травмами, чрезмерной нагрузкой), которые в свою очередь модулируются многочисленными предрасполагающими факторами, к которым могут быть добавлены инфекционные и воспалительные явления различной этиологии.

В эту сложность событий долгое время пытались терапевтически вмешаться путем устранения и противодействия отдельным причинным процессам и применения различных терапевтических подходов, в основном ориентированных на лечение воспалительных явлений и вызванной ими боли, главным образом с использованием анальгетиков, местных или системных противовоспалительных средств, или внутрисуставных инъекций различных лекарственных средств, таких как, например, бисфосфонаты, гиалуроновая кислота, антрахиноны, хондроитинсульфат.

Патент EP0203649, принадлежащий Istituto Gentili, описывает, например, композиции для применения при остеоартрите, которые следует вводить внутрисуставным путем (интраартикулярно), включающие бисфосфонаты, предпочтительно клондронат натрия. В частности, в документе описаны водные препараты, содержащие бисфосфонаты в низких концентрациях, в диапазоне от 10^{-1} до 10^{-6} М, с pH от 4,5 до 7,5, изотонические за счет хлорида натрия или других аналогичных вспомогательных веществ. В частности, в документе описана техническая проблема, связанная со стабильностью этих препаратов, решаемая путем добавления аминокислот,

предпочтительно глицина или лизина.

Описанные препараты готовят в водном растворителе, в готовой к употреблению форме или в форме лиофилизата, который восстанавливают в растворителе до использования. Во всех приведенных примерах, относящихся к составам, содержащим клодронат натрия в дозе 1 мг или 0,5 мг, глицин используют в качестве стабилизирующего агента для раствора.

В соответствии с указаниями, приведенными в EP 0203649, возможность приготовления фармацевтически стабильных растворов клодроната натрия фактически обусловлена добавлением стабилизаторов для предотвращения осаждения клодроната, что также отмечается при низких концентрациях, используемых в описанных препаратах.

Публикация Cocco et al. (J. Biol. Res., Boll. Soc. It. Biol. Sper., 1999, N. 11-12 - Vol. LXXV - Idelson - Naples) описывает исследование, проведенное на 20 пациентах с остеоартрозом коленного сустава, которых лечили циклом внутривенных инъекций клодроната натрия в дозе 0,9 мг, в течение общего периода 21 дня, в частности, при введении в дни 1, 3, 7, 10, 14 и 21. Исследование продемонстрировало заметный положительный эффект описанного лечения в отношении болевых симптомов, в частности, в отношении самопроизвольной боли и боли при движении, и в частности, после инъекции, выполненной на 3-й день.

Исследование приводит к выводу о необходимости проведения клинических испытаний для определения фактических преимуществ лечения по сравнению с традиционными методами лечения.

Следует, однако, отметить, что указанное лечение следует считать высоко инвазивным с точки зрения соблюдения режима лечения, учитывая боль от инъекций, которые в соответствии с графиком лечения следует проводить пациенту целых 6 раз всего за 3 недели.

На самом деле, как видно из вышеупомянутых документов, даже сегодня основной терапевтической целью лечения ОА является контроль и уменьшение болевых симптомов, которые всегда сопровождают эту патологию, и которые делают качество жизни пострадавших пациентов критическим, и мы надеемся, что эта цель будет достигнута с помощью терапевтических подходов, которые будут как можно менее инвазивными.

Поэтому исследования постоянно направлены на выявление новых лекарств или новых дозировок и/или схем лечения для известных лекарств, которые проявляют особую эффективность при лечении ОА, в частности, при лечении болевых симптомов ОА, гарантируя при этом высокий уровень соблюдения режима лечения пациентом.

Таким образом, целью настоящего изобретения является обеспечение новой

терапевтической альтернативы для лечения ОА, и в частности, для лечения болевых симптомов ОА, которая в то же время эффективна, безопасна и обеспечивает удовлетворительное соблюдение режима лечения пациентом.

Изложение сущности изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что фармацевтическая композиция, содержащая от 5 до 40 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее фармацевтически приемлемых солей, может быть использована для лечения остеоартрита (ОА) путем внутрисуставного введения в виде однократной лекарственной формы один раз в месяц, или один раз в две недели, или один раз в неделю.

В частности, указанная композиция в одинарной лекарственной форме позволяла лечить болевые симптомы при остеоартрите (ОА).

С помощью настоящего изобретения авторы изобретения продемонстрировали новый тип терапевтического подхода для лечения ОА и, в частности, болевых симптомов ОА, благодаря подтвержденной возможности и эффективности внутрисуставного введения однократных лекарственных форм, содержащих от 5 до 40 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее солей, которые вводят один раз в месяц, один раз в две недели или в неделю, предпочтительно один раз в месяц.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической композиции для применения по изобретению указанная композиция, вводимая в виде однократной лекарственной формы, предпочтительно содержит от 5 до 20 мг, более предпочтительно от 8 до 20 мг клодроната натрия, или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее солей, и при необходимости подходящие фармакологически приемлемые вспомогательные вещества.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанная фармацевтическая композиция для применения в однократной лекарственной форме содержит от 30 до 40 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее солей, и подходящие вспомогательные вещества.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к однократному медикаменту, состоящему из контейнера, выбранного из группы, состоящей из флакона, бутылки, карпулы или предварительно заполненного шприца, и композиции, содержащейся в указанном контейнере и включающей от 5 до 40 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее солей, и при необходимости фармакологически приемлемые вспомогательные вещества. Однократный медикамент по изобретению преимущественно предназначен для применения при лечении остеоартрита

(ОА), где указанный медикамент вводят внутрисуставно в виде однократной лекарственной формы один раз в месяц, или один раз в две недели, или один раз в неделю.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к набору, включающему от 1 до 4, предпочтительно от 1 до 2, еще более предпочтительно 1 однократный медикамент, состоящий из контейнера, выбранного из группы, состоящей из флакона, бутылки, карпулы или предварительно заполненного шприца, и композиции, содержащейся в указанном контейнере и включающей однократную лекарственную форму, содержащую от 5 до 40 мг клондроната натрия или эквивалентную дозу соответствующей клондроновой кислоты или других ее солей, и при необходимости подходящие фармакологически приемлемые вспомогательные вещества. Таким образом, набор по изобретению включает однократные медикаменты для внутрисуставного введения один раз в месяц или один раз в две недели или один раз в неделю для лечения пациентов с ОА.

Авторы изобретения также показали, что указанные композиции, имеющие высокую концентрацию клондроната натрия, приводят к особой стабильности в водном растворе, если составлены так, чтобы получить значения осмоляльности от 380 до 420 мОсм/кг, предпочтительно от 385 до 415 мОсм/кг.

Следовательно, в еще одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции в форме водного раствора, содержащего от 5 до 40 мг/мл клондроната натрия или эквивалентное количество соответствующей клондроновой кислоты или других ее солей, и подходящие вспомогательные вещества, где указанная композиция имеет значения осмоляльности в диапазоне от 380 до 420 мОсм/кг, предпочтительно от 385 до 415 мОсм/кг.

Краткое описание чертежей

Характеристики и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания, из вариантов осуществления, представленных в качестве иллюстративных и неограничивающих примеров, и из прилагаемых чертежей, на которых:

- Фигура 1 демонстрирует полученные результаты эффективности, выраженные в виде среднего значения разницы в размере отека, присутствующего в двух воспаленных коленях крысы, после еженедельного лечения клондронатом натрия в концентрациях 2, 10, 20, 30 и 40 мг/мл в 8 группах наблюдения;

- Фигура 2 демонстрирует полученные результаты эффективности, выраженные в виде среднего значения концентрации СТХ-I (в пг/мл) в сыворотке после еженедельного применения клондроната натрия в концентрациях 2, 10, 20, 30 и 40 мг/мл, в 7 группах наблюдения;

- Фигура 3 демонстрирует полученные результаты эффективности, выраженные в виде среднего значения концентрации СТХ-II (в пг/мл) в сыворотке после еженедельного применения клодроната натрия в концентрациях 2, 10, 20, 30 и 40 мг/мл, в 7 группах наблюдения;

- Фигура 4 демонстрирует полученные результаты эффективности, выраженные в виде среднего значения концентрации СОМР (в нг/мл) в сыворотке после еженедельного применения клодроната натрия в концентрациях 2, 10, 20, 30 и 40 мг/мл в 7 группах наблюдения;

- Фигура 5 демонстрирует полученные результаты эффективности, выраженные в виде индекса Mankin, в эксперименте, проведенном на крысах с ОА после ежемесячного лечения клодронатом натрия в концентрации 8 и 12 мг/мл;

- Фигура 6 демонстрирует полученные результаты эффективности, выраженные в виде значения площади хряща, в экспериментах, проведенных на крысах с ОА после ежемесячного лечения клодронатом натрия в концентрации 8 и 12 мг/мл.

Подробное описание изобретения

Таким образом, изобретение относится к фармацевтической композиции для применения при лечении остеоартрита (ОА), где указанная композиция содержит от 5 до 40 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других её фармацевтически приемлемых солей, и где указанную композицию вводят внутрисуставно в однократной лекарственной форме один раз в месяц, один раз в две недели или один раз в неделю.

Для целей настоящего изобретения термин «клодронат натрия, или клодроновая кислота или другие её соли» предназначен для включения всех их полиморфных форм, как аморфных, так и кристаллических, и со-кристаллических, а также безводных, гидратированных и сольватных форм.

Предпочтительно композиция для применения при лечении остеоартрита (ОА) по изобретению направлена на лечение болевых симптомов остеоартрита (ОА).

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической композиции для применения по изобретению указанная композиция, вводимая в виде однократной лекарственной формы, предпочтительно содержит от 5 до 20 мг, более предпочтительно от 8 до 20 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или ее других солей, и при необходимости подходящие фармакологически приемлемые вспомогательные вещества.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанная фармацевтическая композиция для применения в однократной лекарственной форме

содержит от 30 до 40 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее солей.

Предпочтительно указанный клодронат натрия во всех вариантах осуществления находится в форме тетрагидрата.

Подходящими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для внутрисуставного введения являются, например, регуляторы pH, регуляторы изотоничности, стабилизаторы, хелатирующие агенты, консервирующие агенты и антиоксиданты.

Предпочтительными регуляторами pH являются лимонная кислота, цитрат натрия, ацетат натрия, борная кислота, борат натрия, бикарбонат натрия, фосфорная кислота и её соли, еще более предпочтительно лимонная кислота и цитрат натрия (цитратный буфер) и бикарбонат натрия.

Среди регуляторов изотоничности предпочтительными являются хлорид натрия или декстроза.

Среди стабилизаторов предпочтительными являются маннитол, декстран или их смеси.

Среди хелатирующих агентов предпочтительными являются ЭДТА или её соли, такие как ЭДТА натрия.

Среди антиоксидантов предпочтительными являются метабисульфит натрия, метабисульфит калия, бисульфит натрия, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), аскорбиновая кислота и аскорбат натрия.

Среди консервантов предпочтительными являются бензиловый спирт, метилпарабен и пропилпарабен.

В предпочтительном варианте осуществления указанная фармацевтическая композиция для применения содержит клодронат натрия, бикарбонат натрия и хлорид натрия.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанная фармацевтическая композиция в однократной лекарственной форме содержит от 5 до 40 мг клодроната натрия, или эквивалентную дозу соответствующей клодроновой кислоты или других ее солей, бикарбонат натрия, цитратный буфер и хлорид натрия.

В предпочтительном и удобном варианте осуществления композицию для применения по изобретению вводят внутрисуставно в виде однократной лекарственной формы один раз в месяц.

В следующем предпочтительном и удобном варианте осуществления композицию для применения по изобретению вводят внутрисуставно в виде однократной

лекарственной формы один раз каждые две недели.

В еще одном варианте осуществления композицию для применения по изобретению вводят внутрисуставно в виде однократной лекарственной формы один раз в неделю.

Предпочтительно композиция по изобретению находится в форме водного раствора в общем объеме от 1 до 3 мл, предпочтительно в общем объеме около 1 мл. Еще более предпочтительно, указанная композиция в форме водного раствора имеет значение pH от 3,5 до 5,5, предпочтительно от 4,0 до 5,0, еще более предпочтительно от 4,3 до 4,7.

Все фармацевтические композиции для применений, описанных выше, могут быть получены способами, известными в данной области техники в отношении конкретного пути введения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к однократному медикаменту.

Для целей настоящего изобретения однократный медикамент означает контейнер, выбранный из группы, состоящей из флакона, бутылки, карпулы и предварительно заполненного шприца, который содержит композицию, содержащую однократную лекарственную форму, включающую от 5 до 40 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее солей, и при необходимости фармакологически приемлемые наполнители.

Однократный медикамент по настоящему изобретению предпочтительно используют для лечения остеоартрита (ОА), где указанный медикамент вводят внутрисуставным путем в виде однократной лекарственной формы один раз в месяц или один раз в две недели или один раз в неделю.

Композиция из однократного медикамента по изобретению, содержащаяся в контейнере, предпочтительно находится в форме водного раствора, готового к применению. Более предпочтительно, указанный водный раствор имеет объем от 1 до 3 мл, предпочтительно равный примерно 1 мл.

Еще более предпочтительно такой водный раствор представляет собой готовый к употреблению водный раствор, содержащий от 30 до 40 мг клодроната натрия в объеме 1 мл.

Предпочтительно указанный медикамент вводят раз в месяц.

Поскольку медикамент может содержать композицию для применения по изобретению, все предпочтительные аспекты композиции являются предпочтительными также для однократного медикамента.

Следовательно, изобретение относится к однократному медикаменту для применения при лечении остеоартрита, где указанный медикамент вводят внутрисуставно

один раз в месяц.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к набору, включающему от 1 до 4, предпочтительно от 1 до 2, еще более предпочтительно 1 однодозовый медикамент по изобретению.

Набор по изобретению предпочтительно предназначен для использования при лечении остеоартрита (ОА), для которого он будет содержать от 1 до 4 однодозовых медикаментов для внутрисуставного введения этого медикамента один раз в месяц или один раз в две недели или один раз в неделю. Набор по изобретению может предпочтительно содержать информационный вкладыш по применению медикамента и, следовательно, по применению композиции по изобретению.

Следует понимать, что все аспекты, определенные как предпочтительные и удобные для композиции, следует рассматривать как одинаково предпочтительные и удобные также для набора, включающего указанный медикамент, то есть флакон, бутылку, карпулу или предварительно заполненный шприц, и их соответствующего использования.

Наконец, в еще одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции в форме водного раствора, содержащего от 5 до 40 мг/мл клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее солей, и подходящие вспомогательные вещества; имеющего значение осмоляльности в диапазоне от 380 до 420 мОсм/кг, предпочтительно от 385 до 415 мОсм/кг.

Значения осмоляльности были определены в соответствии с Фарм. США, глава 275 озаглавленная «Осмоляльность и осмолярность».

Среди вспомогательных веществ, которые могут быть использованы для регуляции осмоляльности в указанном конкретном диапазоне значений, могут быть использованы вещества, обычно известные как регуляторы осмоляльности, подходящие, в частности, для инъекционных препаратов, такие как, например, декстроза, маннитол и хлорид натрия, предпочтительно хлорид натрия.

Примеры вариантов осуществления настоящего изобретения приведены ниже в качестве иллюстративного и неограничивающего примера.

Примеры

Пример 1

Это исследование было направлено на демонстрацию эффективности при лечении ОА с введением высоких доз клодроната натрия, в частности, до значений 40 мг/мл на каждое введение.

В качестве экспериментальной модели индукции ОА была использована модель,

включающая внутрисуставное введение МНИА (йодоацетата мононатрия).

Внутрисуставное введение МНИА создает модель острого воспаления, которая позволяет изучать деградацию хряща и боль в суставах.

Крыс анестезировали газообразной смесью изофлюрана и кислорода и держали в положении лежа на спине. После того, как нижняя связка была идентифицирована на ощупь, в правое колено проводили однократную внутрисуставную инъекцию йодоацетата мононатрия (МНИА), после бритья кожи в области, при этом сустав оставался слегка согнутым. Количество введенного МНИА было равно 1 мг, растворенному в 50 мкл солевого раствора, имеющего pH около 4,5, как было измерено непосредственно перед введением. В сустав левого колена вместо этого вводили только 50 мкл солевого раствора, и это представляло собой внутренний контроль.

Лечение включало 4 еженедельных введения клодроната натрия с последующей неделей наблюдения.

В исследование были включены 8 групп лечения, каждая из которых состояла из 10 самцов крыс Sprague Dawley; в частности, были испытаны пять групп лечения, состоящих из крыс с ОА, для которых дозы клодроната составляли 2, 10, 20, 30 и 40 мг/мл, что соответствует 0,1; 0,5; 1; 1,5 и 2 мг на крысу, а оставшиеся три группы были представлены крысами с ОА без лечения, которых оперировали, но не лечили, и крысами, которым вводили только плацебо при pH 4,5.

Введенные растворы имели следующий состав:

Доза	Взвешенное количество клодроната натрия (номер серии 1209000044)	Разведение
Плацебо	/	• 4,5 мл солевого раствора + 0,500 мл 1% бикарбоната натрия + 0,058 мл 1 н HCl
2 мг/мл	10 мг	• 3,980 мл физиологического раствора • 0,020 мл 1% бикарбоната натрия
10 мг/мл	12,5 мг	• 0,974 мл физиологического раствора • 0,026 мл 1% бикарбоната натрия
20 мг/мл	25 мг	• 0,950 мл физиологического раствора • 0,050 мл 1% бикарбоната натрия
30 мг/мл	37,5 мг	• 0,922 мл физиологического раствора • 0,078 мл 1% бикарбоната натрия
40 мг/мл	50 мг	• 0,895 мл физиологического раствора • 0,105 мл 1% бикарбоната натрия

Количество клодроната натрия, подлежащего взвешиванию, корректировали на поправочный коэффициент 1,25, связанным с гидратацией молекулы.

В течение периода лечения животных регулярно проверяли на предмет увеличения массы тела, потребления пищи и общего состояния здоровья. Клинические и

гематологические анализы выполняли в конце исследования. Исследовали разницу между размером отека в двух воспаленных коленях для всех групп наблюдения, конечной сывороточной концентрацией СТХ-I (С-телопептида коллагена I типа), в качестве маркера обновления кости, и конечной сывороточной концентрацией СТХ-II (С-телопептида коллагена II типа), в качестве маркера обновления хряща.

Результаты - Оценка разницы в размерах отека между правым и левым коленями.

Измерение разницы в размерах отека правого и левого колена (обозначенного D и выраженного в мм) проводили на анестезированных крысах с использованием цифрового штангенциркуля (штангенциркуль Digi-max W / LCD от Sigma Aldrich).

Таблица 1 ниже показывает средние значения, полученные для каждой группы наблюдения.

Таблица 1

Группа лечения	D, среднее значение (мм) $\pm$ SEM (стандартная ошибка среднего значения)
ОА (без лечения)	0,64 $\pm$ 0,091
ОА плацебо	0,65 $\pm$ 0,069
Клодронат натрия - 2 мг/мл, *p = 0,0117	0,37 $\pm$ 0,067
Клодронат натрия - 10 мг/мл, *p = 0,0004	0,28 $\pm$ 0,063
Клодронат натрия - 20 мг/мл, *p = 0,0002	0,27 $\pm$ 0,047
Клодронат натрия - 30 мг/мл, *p < 0,0001	0,11 $\pm$ 0,043
Клодронат натрия - 40 мг/мл, p = 0,0004	0,28 $\pm$ 0,033
Имитация операции (без лечения), *p = 0,0013	0,31 $\pm$ 0,041

На Фигуре 1 приведен график значений из Таблицы 1.

Как очевидно, заметная и статистически значимая эффективность активного ингредиента в уменьшении отека может быть подтверждена при всех протестированных концентрациях во всех группах наблюдения, проходящих лечение клодронатом натрия.

Особенно неожиданный результат при уменьшении отека наблюдался, в частности, для группы, получавшей растворы, содержащие 30 мг/мл клодроната натрия.

Таким образом, эти результаты демонстрируют эффективность введения композиций, содержащих от 2 до 40 мг/мл клодроната натрия, один раз в неделю при лечении ОА.

Лечение клодронатом натрия в концентрации 30 мг/мл при введении один раз в неделю было особенно эффективным.

Результаты - Оценка значения конечной концентрации СТХ-I в сыворотке крови

Принимая во внимание, что СТХ-I (С-телопептид коллагена I типа) является маркером обмена костной ткани, а уровни его концентрации пропорциональны

остеокластической активности, измерение конечной концентрации СТХ-I в сыворотке крови является мерой эффективности лечения. Следовательно, чем больше значение СТХ-I, тем выше текущая активность деградации кости, что указывает на то, что терапия была менее эффективной, так как очевидно, что она не позволяла снизить остеокластическую активность.

В приведенной ниже Таблице 2 показаны результаты, выраженные в виде концентрации СТХ-I в пг/мл, в 7 группах лечения по сравнению с группой крыс с ОА, не получавших лечения.

Таблица 2

	Значение СТХ-I (пг/мл)	SEM
ОА (без лечения)	5,08	0,043
Плацебо	4,98	0,045
Клодронат натрия - 2 мг/мл	4,77	0,044
Клодронат натрия - 10 мг/мл	4,87	0,055
Клодронат натрия - 20 мг/мл	4,6	0,103
Клодронат натрия - 30 мг/мл, *p <0,0001	4,36	0,133
Клодронат натрия - 40 мг/мл, *p <0,0001	4,16	0,075

На Фигуре 2 показан график значений в Таблице 2.

Как очевидно, значительная эффективность активного ингредиента в снижении сывороточных уровней СТХ-I может быть подтверждена при всех протестированных концентрациях во всех группах наблюдения, подвергающихся лечению клодронатом натрия. Среди прочего, это было высоко достоверно и со статистической точки зрения.

Другим заслуживающим внимания наблюдением является тот факт, что можно предположить тенденцию к дозозависимой эффективности, по меньшей мере, выше 10 мг/мл, при этом наилучшие показатели получены в случае введения растворов, содержащих 30 или 40 мг/мл клодроната натрия.

Таким образом, эти результаты демонстрируют эффективность введения раз в неделю композиций, содержащих от 10 до 40 мг/мл и предпочтительно от 30 до 40 мг/мл клодроната натрия при лечении ОА.

Результаты - Оценка значения конечной сывороточной концентрации СТХ-II

Учитывая, что СТХ-II (С-телопептид коллагена II типа) является маркером обновления хряща, а уровни его концентрации пропорциональны остеокластической активности, измерение конечной величины концентрации СТХ-II в сыворотке является мерой эффективности лечения. Следовательно, чем больше значение СТХ-II, тем выше текущая активность деградации кости, что указывает на то, что терапия была менее эффективной, поскольку она, очевидно, не позволяла снизить остеокластическую

активность.

В приведенной ниже Таблице 3 показаны результаты, выраженные в виде концентрации СТХ-II в пг/мл, в 7 группах лечения по сравнению с группой крыс с ОА, не получавших лечения, в конце исследования.

Таблица 3

	Значение СТХ-II (пг/мл)	SEM
ОА (без лечения)	6,66	0,092
Плацебо	7,01	0,091
Клодронат (2 мг/мл)	6,84	0,106
Клодронат (10 мг/мл)	6,48	0,108
Клодронат (20 мг/мл) *p = 0,0005	5,93	0,086
Клодронат (30 мг/мл) *p < 0,0001	5,67	0,074
Клодронат (40 мг/мл) *p = 0,0017	5,73	0,083

На Фигуре 3 показан график значений из Таблицы 3.

Как очевидно, значительная эффективность активного ингредиента в снижении сывороточных уровней СТХ-II может быть подтверждена при всех протестированных концентрациях во всех группах наблюдения, подвергающихся лечению клодронатом натрия. Среди прочего, результаты, полученные со всеми растворами, имеющими концентрацию выше 10 мг/мл, оказались высоко достоверными также со статистической точки зрения.

Другим заслуживающим внимания наблюдением является тот факт, что также результаты, полученные в этом тесте в отношении параметра наблюдения, позволяют предположить тенденцию к дозозависимой эффективности, уже начиная с раствора, содержащего 2 мг/мл клодроната натрия, с лучшими полученными характеристиками, а также в этом случае при введении растворов, включающих 30 или 40 мг/мл клодроната натрия.

Таким образом, эти результаты подтверждают эффективность введения композиций, содержащих от 10 до 40 мг/мл и предпочтительно в диапазоне от 30 до 40 мг/мл клодроната натрия, раз в неделю при лечении ОА.

Результаты - Оценка значения конечной сывороточной концентрации COMP

Учитывая, что наличие высоких концентраций COMP в сыворотке крови является показателем прогрессирования остеоартрита, измерение конечной концентрации COMP (олигомерного матриксного белка хряща) в сыворотке крови является мерой эффективности лечения.

Фактически, COMP, по-видимому, играет фундаментальную роль в формировании и структуре суставного хряща, поскольку он выполняет регуляторную функцию в сборке

коллагеновых волокон II типа, и вместе с другими матриксными белками стабилизирует сеть коллагеновых волокон. При остеоартрите в крови было обнаружено большее количество этого белка, поэтому более высокая концентрация COMP в сыворотке соответствует более поздней стадии дегенерации при остеоартрите.

Таблица 4 ниже показывает результаты, выраженные в виде концентрации COMP в нг/мл, в 7 группах лечения по сравнению с группой крыс с ОА без лечения.

Таблица 4

	Значение COMP (нг/мл)	SEM
ОА (без лечения)	6,63	0,428
Плацебо	7,29	0,64
Клодронат (2 мг/мл)	5,46	0,589
Клодронат (10 мг/мл)	5,52	0,549
Клодронат (20 мг/мл)	5,24	0,538
Клодронат (30 мг/мл)	4,9	0,579
Клодронат (40 мг/мл) *p = 0,0027	3,52	0,496

На Фигуре 4 приведен график значений в Таблице 4.

Как очевидно, значительная эффективность активного ингредиента в снижении уровней COMP в сыворотке может быть подтверждена при всех протестированных концентрациях во всех группах наблюдения, подвергающихся лечению клодронатом натрия.

В частности, эксперимент достиг статистической значимости в соответствии с лечением растворами, содержащими клодронат натрия в концентрации 40 мг/мл, что оказалось особенно эффективным в снижении наблюдаемого параметра.

Опять же, значения, полученные также в этом тесте, показывают тенденцию к дозозависимой эффективности для растворов, содержащих концентрации по меньшей мере 10 мг/мл клодроната натрия, с лучшими показателями, полученными также в этом случае при введении растворов, включающих 30 или 40 мг/мл клодроната натрия, особенно в случае раствора, включающего 40 мг/мл.

Следовательно, также эти результаты подтверждают эффективность введения композиций, содержащих от 10 до 40 мг/мл клодроната натрия, и предпочтительно в диапазоне от 30 до 40 мг/мл, раз в неделю при лечении ОА.

Пример 2

В этом исследовании оценивали эффективность лечения, проводимого путем ежемесячного внутрисуставного введения клодроната натрия самцам крыс Sprague Dawley, страдающим ОА. Лечение включало введение 4 ежемесячных доз клодроната натрия с последующим наблюдением в течение одного месяца.

В экспериментальной модели ОА индуцировали у крыс путем двусторонней хирургической резекции передней крестообразной связки на обеих задних конечностях.

Объем 50 мкл раствора для лечения, имеющего значение рН около 4,5, измеренное непосредственно перед введением, вводили во внутрисуставную полость каждого колена.

Исследование включало 5 экспериментальных групп, каждая из которых состояла из 10 крыс-самцов, в частности две экспериментальных группы, состоящие из крыс с ОА, на которых были испытаны дозы клодроната 8 и 12 мг/мл, что соответствует 0,4 и 0,6 мг на крысу, и оставшиеся три группы, представленные не получавшими лечения крысами с ОА, крысами с имитацией операции, не получавшими лечения крысами, и крысами, получавшими только плацебо.

Инъектированные растворы имели следующий состав:

- доза 0 мг/мл клодроната натрия (плацебо): 5,720 мл солевого раствора + 0,280 мл 0,5% бикарбоната натрия + 18 мкл 1 н HCl;
- доза 8 мг/мл: 60 мг клодроната натрия, растворенного в 5,760 мл солевого раствора + 0,240 мл 0,5% бикарбоната натрия;
- доза 12 мг/мл: 90 мг клодроната натрия, растворенного в 5,640 мл солевого раствора + 0,360 мл 0,5% бикарбоната натрия.

В течение периода лечения животных регулярно проверяли на предмет увеличения массы тела, потребления пищи и общего состояния здоровья. Клинические и гематологические анализы были выполнены в конце исследования. Качество хряща исследовали с помощью гистологического анализа в соответствии с методологией Mankin, описывая наблюдаемые значения хряща в диапазоне от 0 (нормальный хрящ) до 15 (серьезно поврежденный хрящ), а также путем оценки площади хряща гистоморфометрическими измерениями.

Результаты - гистопатологическая оценка

Гистологические исследования проводили на срезах 5-7 мкм фронтальных секций правого колена, пропитанных парафином, в соответствии с модифицированной системой оценки Mankin (Gerwin et Al, Osteoarthritis and Cartilage 18 (2010) S24-S34; Kraus VB, et al Osteoarthritis and Cartilage 18 (Suppl 3) (2010) S24-S34), окрашенных гематоксилин-эозином (H&E), трихромом Мэссона-Голднера (для клеточной архитектуры) и сафранином-О-Fast Green (для структуры хряща).

Согласно этой оценочной шкале, значения которой всегда находятся в диапазоне от 0 (нормальный хрящ) до 15 (серьезно поврежденный хрящ), более низкие значения этого индекса соответствуют лучшему состоянию здоровья хряща.

В приведенной ниже Таблице 5 для каждой группы наблюдений показаны средние

значения индекса Mankin, оцененные в соответствии с процедурой, путем присвоения балла каждому из пяти параметров наблюдения (то есть структуре суставного хряща, содержанию протеогликана, клеточности, целостности базофильной линии и дополнительным признакам, связанным с наличием или отсутствием остеофитов и их размером):

Таблица 5

Лечение	Среднее значение индекса Mankin $\pm$ SEM
ОА (без лечения)	$5,1 \pm 0,623$
ОА Плацебо	$5,2 \pm 0,327$
Клодронат натрия 8 мг/мл	$4,9 \pm 0,458$
Клодронат натрия 12 мг/мл	$2,6 \pm 0,618$
Имитация операции (без лечения)	$1,2 \pm 0,389$

На Фигуре 5 показан график значений в Таблице 5.

Как очевидно, обе группы, проходившие лечение клодронатом натрия, продемонстрировали более низкое значение индекса Mankin, демонстрируя, таким образом, положительное влияние на хрящ благодаря действию клодроната. Этот эффект особенно выражен при дозировке 12 мг/мл.

Таким образом, эти результаты подтверждают эффективность введения один раз в месяц композиций клодроната в дозировках, составляющих по меньшей мере 8 мг/мл. Эффективность также повышалась с увеличением используемой концентрации клодроната натрия.

Результаты - гистоморфометрическая оценка площади хряща

Гистоморфометрические количественные измерения площади хряща проводили с использованием программного обеспечения Image-Pro Plus 4.1 для Windows (Media Cybernetics, Мэриленд, США). Изображения получали с помощью микроскопа Zeiss Axioskop (2,5X, свет = 5) и цветной камеры JVC (TK-1280 E).

Результаты, полученные для каждой группы наблюдения, показаны в Таблице 6 ниже.

Таблица 6

Лечение	Среднее значение площади хряща $\pm$ SEM
ОА (без лечения)	$415 \pm 171,0$
ОА Плацебо	$422 \pm 136,3$
Клодронат натрия 8 мг/мл	$486 \pm 157,7$
Клодронат натрия 12 мг/мл	$435 \pm 125,9$
Имитация операции (без лечения)	$426 \pm 55,2$

На Фигуре 6 показан график значений из Таблицы 6.

Как очевидно, обе группы, подвергающиеся лечению клодронатом натрия,

проявляли более высокое значение площади хряща, демонстрируя, таким образом, положительное влияние на хрящ благодаря действию клодроната. Этот эффект особенно выражен при дозировке 8 мг/мл.

Эти результаты также подтверждают эффективность введения раз в месяц композиций клодроната в дозах, составляющих по меньшей мере 8 мг/мл.

Пример 3

В этом исследовании оценивали фармакокинетику ^{14}C -Клодроната и локализацию меченого соединения в коленном суставе после однократной внутрисуставной инъекции 0,1 мг ^{14}C -Клодроната, вводимого в виде водного раствора в концентрации 2 мг/мл, на моделях имитации операции и остеоартрита у крыс.

Фармакокинетические параметры ^{14}C -Клодроната были определены путем измерения радиоактивности образцов крови, собранных в различные моменты времени от времени инъекции.

Локализацию меченого соединения в коленном суставе определяли с помощью рентгенографии ног. Подбор концентраций радиоактивности, выраженный в мКи/г, проводили с использованием стандартных кривых.

Это исследование показало, что на модели крыс с остеоартритом уже через 30 минут после инъекции радиоактивность уже была в основном локализована только в суставном хряще с концентрацией около 40 мКи/г по сравнению с концентрациями, даже ниже, чем 1 мКи/г, обнаруживаемыми как в синовиальной полости, так и в бедренной и большеберцовой кости. Кроме того, через несколько часов после инъекции концентрация ^{14}C -Клодроната в крови была уже очень низкой, практически незначительной.

Таким образом, радиоактивность, сконцентрированная почти исключительно в хряще, также показала очень медленное снижение с течением времени; начиная с 72 часов значения имели тенденцию к стабилизации, и через 168 часов после инъекции (т.е. через 7 дней после инъекции) можно было найти среднее значение радиоактивности, все еще равное примерно 25 мКи/г, т.е. все еще равное более 62% от значения, установленного через полчаса после инъекции.

В приведенной ниже Таблице 7 показаны значения радиоактивности, измеренные в хрящах бедренной и большеберцовой кости крыс с остеоартритом, выраженные в мКи/г, в разные моменты времени от момента внутрисуставного введения ^{14}C -Клодроната.

	t = 30 минут	t = 6 часов	t = 24 часа	t = 72 часа	t = 168 часов
Суставной хрящ бедренной кости	42,649±3,763	36,163±4,315	34,712±1,886	25,561±0,984	28,020±0,491
Суставной хрящ большеберцовой кости	36,935±2,517	27,299±3,897	27,840±1,259	22,331±3,995	21,165±1,708

Таким образом, результаты этого кинетического исследования подтвердили высокую аффинность клодроната по отношению к хрящу, что привело к довольно длительному времени пребывания на месте даже через неделю после инъекции, при этом сохранялись высокие концентрации клодроната как в суставном хряще как бедренной, так и большеберцовой кости, подтверждая тем самым обоснование частоты применения лекарства по меньшей мере один раз в неделю.

Кроме того, примерно через две недели после инъекции данные в Таблице 7, которые могут быть математически аппроксимированы экспоненциальной кривой первого порядка, указывают, что концентрация ^{14}C -Клодроната в хрящах бедренной и большеберцовой костей, выраженная в мКи/г, всегда примерно на 40% выше значения, измеренного в $t = 30$ минут; и в частности, что касается хряща бедренного сустава, указанная остаточная концентрация ^{14}C -Клодроната, выраженная в мКи/г, была равна примерно 18,92, то есть составляла около 44,36% от значения, измеренного при $t = 30$ минут.

Удивительно, но примерно через 1 месяц после инъекции остаточное значение концентрации ^{14}C -Клодроната в хряще все еще было значительно выше для обоих участков наблюдения. В конкретном случае хряща бедренного сустава указанное остаточное значение концентрации ^{14}C -Клодроната, выраженное в мКи/г, было по-прежнему равно примерно 8,78 мКи/г, то есть равно примерно 24,27% от значения, измеренного при $t = 30$ минут; следовательно, все еще сохраняется очень существенное остаточное значение.

Таким образом, эти данные являются дополнительным доказательством возможности использования препарата даже с частотой один раз в две недели или раз в месяц.

Очевидно, что применение композиций в форме однократной лекарственной формы клодроната натрия, клодроновой кислоты или других их солей и подходящих вспомогательных веществ, вводимых внутрисуставно, раз в две недели или раз в месяц, и предпочтительно раз в месяц, следует считать особенно выгодными, из-за их большей приемлемости для пациентов, учитывая боль, связанную с такими инъекциями.

Пример 4

С целью определения также максимальных доз клодроната, применяемых при однократном внутрисуставном введении, в этом исследовании оценивали местную переносимость внутрисуставных инъекций клодроната натрия после повторного введения в правое колено самцов и самок крыс Sprague Dawley.

Группы, состоящие из 5 самцов крыс и 5 самок крыс, подвергали

внутрисуставному введению водных растворов, содержащих 4, 14 и 40 мг/мл клодроната натрия (что соответствует дозам 0,2; 0,7 и 2 мг на крысу).

Каждое животное получало в общей сложности 12 внутрисуставных инъекций клодроната или плацебо, вводимых по 3 инъекции в неделю (в понедельник, среду и пятницу) в течение 4 последовательных недель. Для группы с высокой дозировкой и контрольной группы также были предоставлены относительные контрольные группы с той же численностью, что и в основных группах.

В течение периода лечения животных регулярно проверяли на предмет увеличения массы тела, потребления пищи и общего состояния здоровья.

В конце исследования не было зарегистрировано ни смертности, ни поведенческих, ни клинических изменений, связанных с лечением клодронатом натрия. Масса тела и потребление пищи были нормальными для всех животных.

В конце исследования были выполнены гематологические анализы, химико-клинические анализы, анализ мочи и вскрытие.

При вскрытии не было обнаружено никаких отклонений, и гематологические анализы с дифференциальным подсчетом лейкоцитов и анализы мочи не выявили изменений, вызванных лечением.

У самцов, подвергшихся воздействию самой высокой дозы, клодронат натрия вызывал только состояние начального повреждения печени, характеризующееся значительным увеличением значений ЩФ и АлАТ в сыворотке, а у самок той же группы незначительное повреждение почек с увеличением концентрации электролита в сыворотке.

На основании результатов этого исследования можно было сделать обоснованный вывод о том, что повторное внутрисуставное введение хорошо переносилось крысами, и что доза 40 мг/мл представляла собой максимальную переносимую дозу (МПД); промежуточную дозу 14 мг/мл можно рассматривать как МНТД (максимальную нетоксичную дозу).

Таким образом, исследование подтвердило возможность применения композиций, содержащих до 40 мг/мл клодроната натрия в одной дозе.

Таким образом, благодаря исследованиям, проведенным и описанным выше, изобретатели неожиданно обнаружили, что однократные лекарственные формы клодроната натрия с высокой дозой, предпочтительно от 5 до 40 мг, оказались особенно эффективными при контроле или лечении ОА при внутрисуставном введении в неделю, раз в две недели или раз в месяц.

Для целей настоящего изобретения указанные композиции предпочтительно вводят

раз в месяц.

Пример 5

Определенные композиции по изобретению были приготовлены в виде однодозовой лекарственной формы, в форме водного раствора, для введения раз в неделю, две недели или в месяц, включающей клодронат натрия в форме тетрагидрата, чьи качественные количественные составы и значения pH, осмоляльности и плотности показаны в Таблице 8 ниже.

Таблица 8

Компонент	Количество на однодозовую лекарственную форму (мг)				
Клодронат натрия (в форме тетрагидрата)	5,00 6,25	10,00 12,50	20,00 25,00	30,00 37,50	40,00 50,00
Вспомогательные вещества	Количество на однодозовую лекарственную форму (мг)				
Хлорид натрия	9,4	10,03	7,428	4,732	2,598
Натрия гидрокарбонат	0,125	0,25	0,4	0,6	1
Вода для инъекции	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл
Параметры					
pH	4,6	4,5	4,4	4,4	4,5
Осмоляльность (мОсм/кг)	395	400	388	408	413
Плотность (г/мл)	1,014	1,016	1,021	1,027	1,032

Как видно из таблицы, все приготовленные композиции имели особенно высокие значения осмоляльности. Осмоляльность определяли осмометром GONOTEC, модель OSMOMAT 3000-D, серийный номер 3000150264 в соответствии с Фарм. США, глава 785 под названием «Осмоляльность и осмолярность».

Указанные составы были подвергнуты исследованию стабильности в соответствии с руководящими принципами ICH при следующих трех конкретных условиях: 25°C±2°C/ относительной влажности (ОВ) 60%±5% ОВ (долгосрочные испытания), 30°C±2°C/65% ОВ ± 5% ОВ (промежуточные условия) и 40°C±2°C/ 75% ОВ ± 5% ОВ (ускоренные испытания).

После 3-месячного хранения были оценены следующие параметры: внешний вид, цветность и прозрачность раствора, pH, количество твердых частиц, концентрация клодроната натрия, и концентрация любых фосфатов и других продуктов деградации.

Было обнаружено, что все измеренные параметры соответствуют техническим требованиям, даже в условиях ускоренных испытаний.

Таким образом, исследование стабильности неожиданно подтвердило возможность приготовления стабильных водных растворов с высокой концентрацией клодроната натрия, особенно в концентрациях, составляющих от 5 до 40 мг/мл, когда указанные

водные растворы имеют значения осмоляльности, составляющие от 380 до 420 мОсм/кг.

Таким образом, композиции по изобретению в однократной лекарственной форме, содержащие клондронат натрия в диапазоне от 5 до 40 мг/мл и характеризующиеся осмоляльностью в диапазоне от 380 до 420 мОсм/кг, предпочтительно в диапазоне от 385 до 415 мОсм/кг, оказались стабильными и, следовательно, особенно пригодными для целей изобретения.

Таким образом, авторы настоящего изобретения продемонстрировали с помощью настоящего изобретения, что новый тип терапевтического подхода для терапии и лечения ОА, и в частности, болевых симптомов ОА, доступен сегодня благодаря проверенной возможности и эффективности введения внутрисуставным путем однократных лекарственных форм, содержащих клондронат натрия в диапазоне от 5 до 40 мг или эквивалентное количество клондроновой кислоты или других ее солей, и соответствующие вспомогательные вещества, которые следует вводить раз в неделю, раз в две недели или раз в месяц, и предпочтительно раз в месяц.

Авторы изобретения также продемонстрировали, что указанные композиции, имеющие высокую концентрацию клондроната натрия, особенно стабильны в водном растворе, если они приготовлены так, чтобы получить значения осмоляльности, составляющие от 380 до 420 мОсм/кг, предпочтительно от 385 до 415 мОсм/кг.

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением можно готовить флаконы, бутылки, карпулы и шприцы на одну дозу, предварительно заполненные указанными композициями, также в форме водного раствора.

Предпочтительно указанные флаконы, бутылки, карпулы и предварительно заполненные шприцы на одну дозу, содержащие однократные формы лекарственного средства, можно вводить пациентам, страдающим ОА, раз в месяц, раз в две недели или раз в неделю внутрисуставным путем, в частности, для лечения болевых симптомов.

Предпочтительно указанные флаконы, бутылки, карпулы или предварительно заполненные шприцы могут продаваться в форме набора, включающего их в количестве 1, 2 или 4.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для применения при лечении остеоартрита (ОА), где указанная композиция содержит от 5 до 40 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее фармацевтически приемлемых солей, и где указанная композиция находится в однократной лекарственной форме, вводимой внутрисуставно один раз в месяц, один раз в две недели или один раз в неделю.
2. Композиция для применения по п.1, где указанное лечение представляет собой лечение болевых симптомов остеоартрита (ОА).
3. Композиция для применения по п.п.1 или 2, где указанная композиция содержит от 5 до 20 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее фармацевтически приемлемых солей.
4. Композиция для применения по п.3, где указанная композиция содержит от 8 до 20 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее фармацевтически приемлемых солей.
5. Композиция для применения по п.п.1 или 2, где указанная композиция содержит от 30 до 40 мг клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее фармацевтически приемлемых солей.
6. Композиция для применения по любому из п.п.1-5, где указанный клодронат натрия находится в форме тетрагидрата.
7. Композиция для применения по любому из п.п.1-6, где указанную композицию вводят внутрисуставно в виде однократной лекарственной формы один раз в месяц.
8. Композиция для применения по любому из п.п.1-6, где указанную композицию вводят внутрисуставно в виде однократной лекарственной формы один раз в две недели.
9. Композиция для применения по любому из п.п.1-6, где указанную композицию вводят внутрисуставно в виде однократной лекарственной формы один раз в неделю.
10. Композиция для применения по любому из п.п.1-9, где указанная композиция в однократной лекарственной форме находится в форме водного раствора.
11. Композиция для применения по п.10, где указанная композиция в форме водного раствора имеет объем от 1 до 3 мл, предпочтительно равный 1 мл.
12. Композиция для применения по п.п.10 или 11, где указанная композиция в форме водного раствора имеет значение pH от 3,5 до 5,5, предпочтительно от 4,0 до 5,0, более предпочтительно от 4,3 до 4,7.
13. Однократный медикамент, состоящий из контейнера, выбранного из группы, состоящей из флакона, бутылки, карпулы и предварительно заполненного шприца, и

композиции, содержащейся в указанном контейнере и включающей от 5 до 40 мг клодроната натрия, или эквивалентное количество клодроновой кислоты или ее других фармацевтически приемлемых солей, и при необходимости, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

14. Однодозовый медикамент по п.13, где композиция из однодозового медикамента находится в форме готового к употреблению водного раствора.

15. Однодозовый медикамент по п.14, где водный раствор имеет объем от 1 до 3 мл, предпочтительно равный 1 мл.

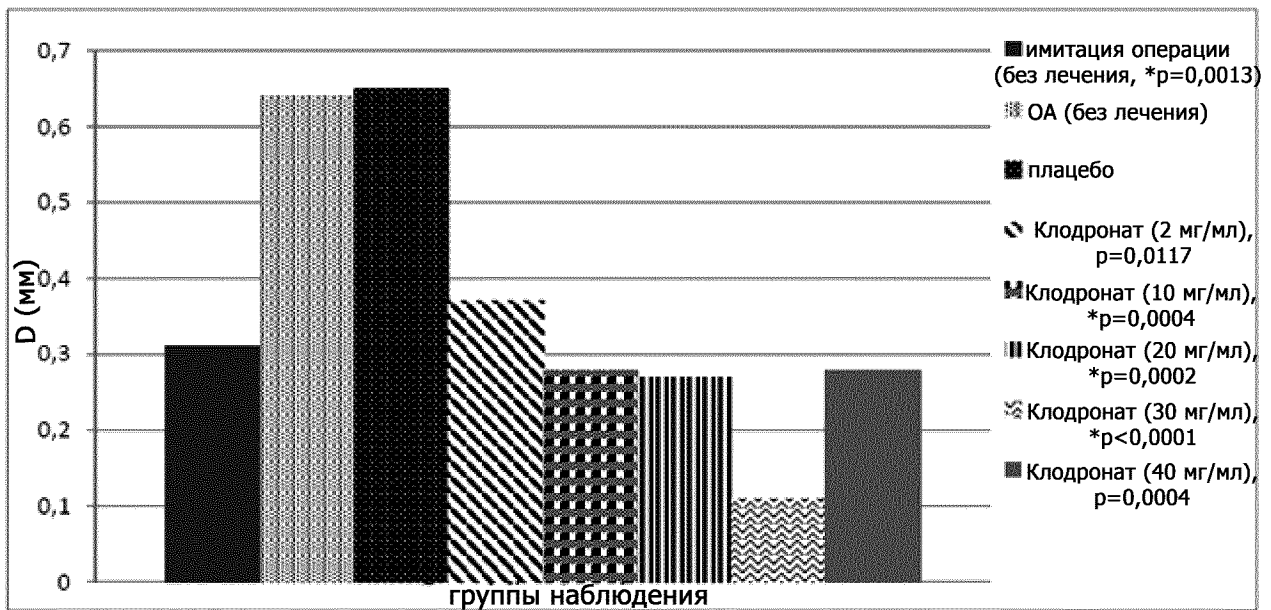
16. Однодозовый медикамент по любому из п.п.13-15, где композиция из однодозового медикамента находится в форме готового к употреблению водного раствора, содержащего от 30 до 40 мг клодроната натрия в объеме 1 мл.

17. Однодозовый медикамент по любому из п.п.13-16 для применения при лечении остеоартрита, где указанный медикамент вводят внутрисуставно один раз в месяц.

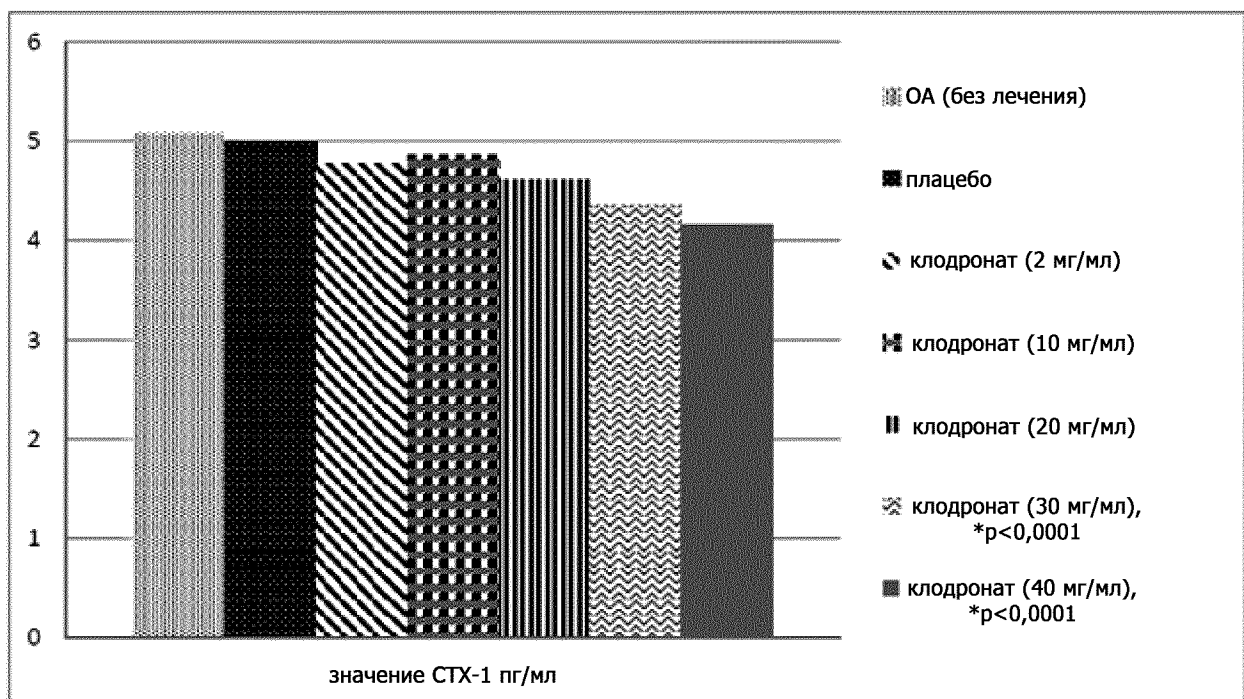
18. Набор, содержащий от 1 до 4, предпочтительно от 1 до 2, более предпочтительно 1 однодозовый медикамент по любому из п.п.13-17.

19. Фармацевтическая композиция в форме водного раствора, содержащая от 5 до 40 мг/мл клодроната натрия или эквивалентное количество клодроновой кислоты или других ее фармацевтически приемлемых солей и подходящие вспомогательные вещества, имеющая значение осмоляльности в диапазоне от 380 до 420 мОсм/кг, предпочтительно от 385 до 415 мОсм/кг.

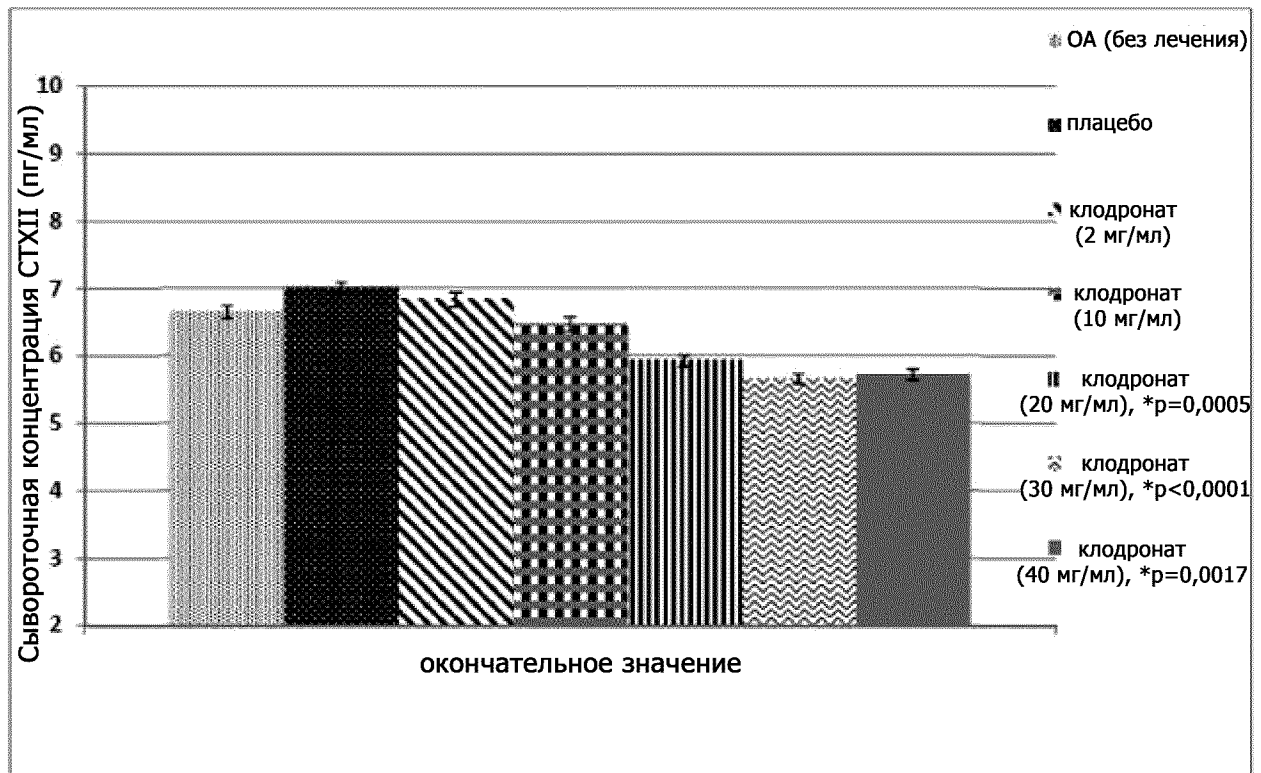
20. Фармацевтическая композиция по п.19, где подходящим вспомогательным веществом является хлорид натрия.



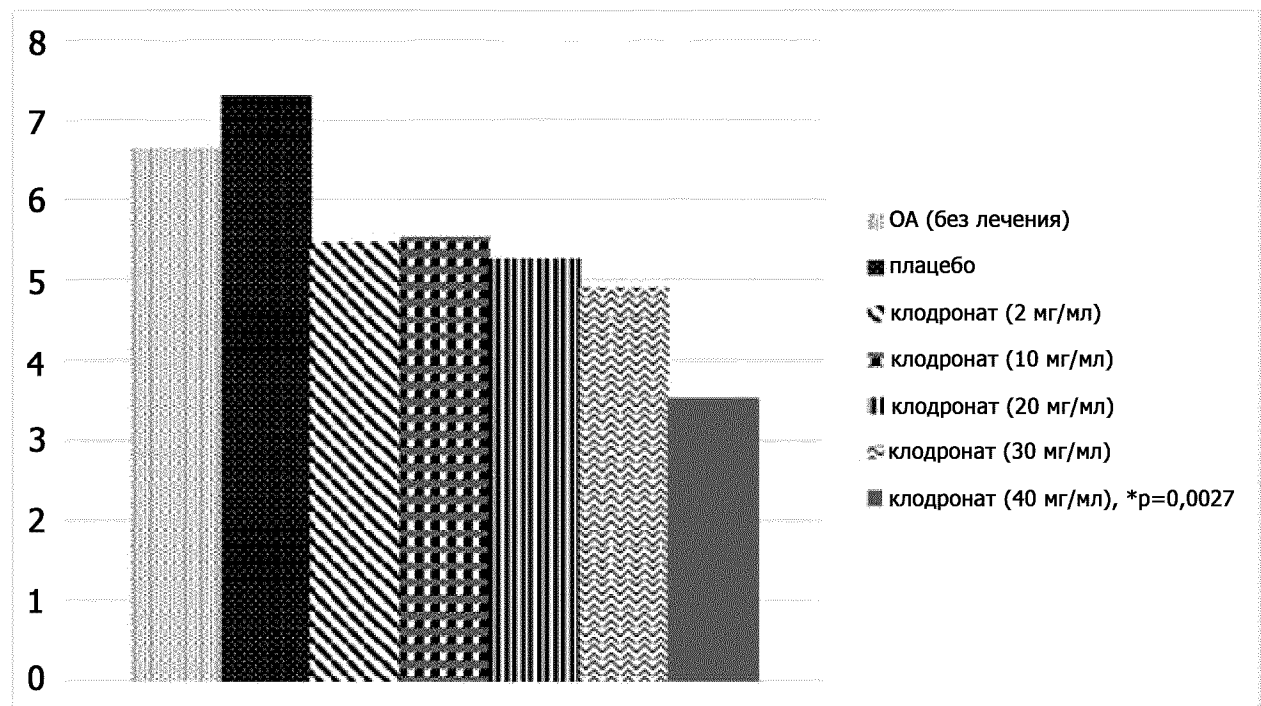
Фиг. 1



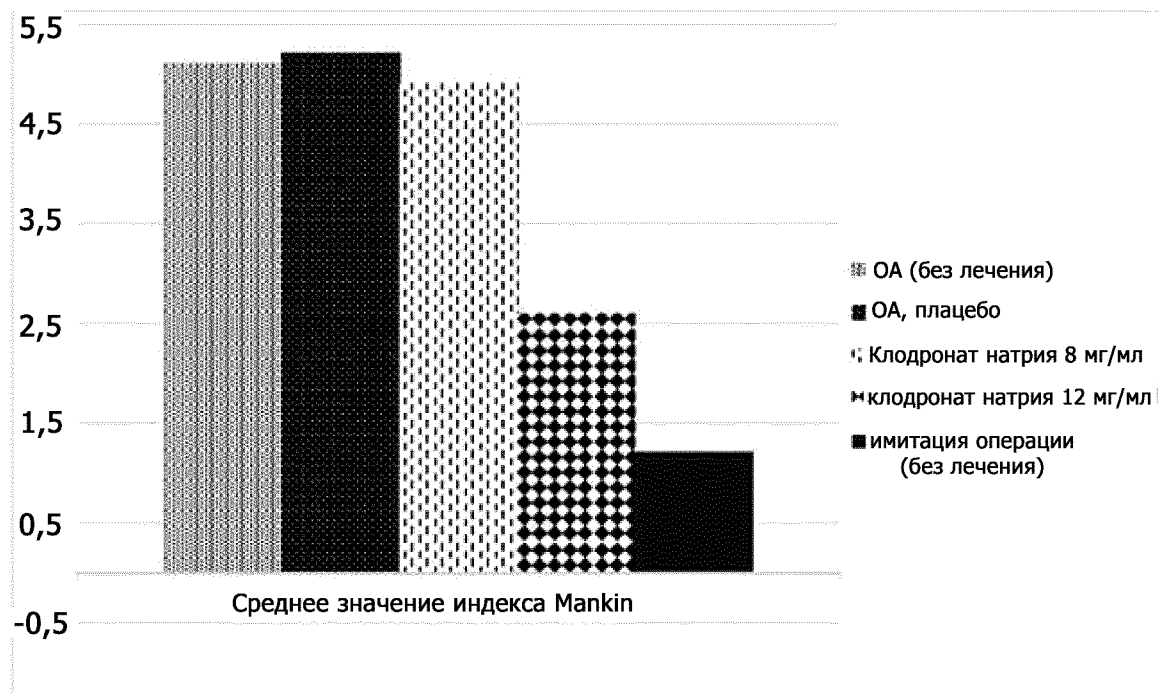
Фиг. 2



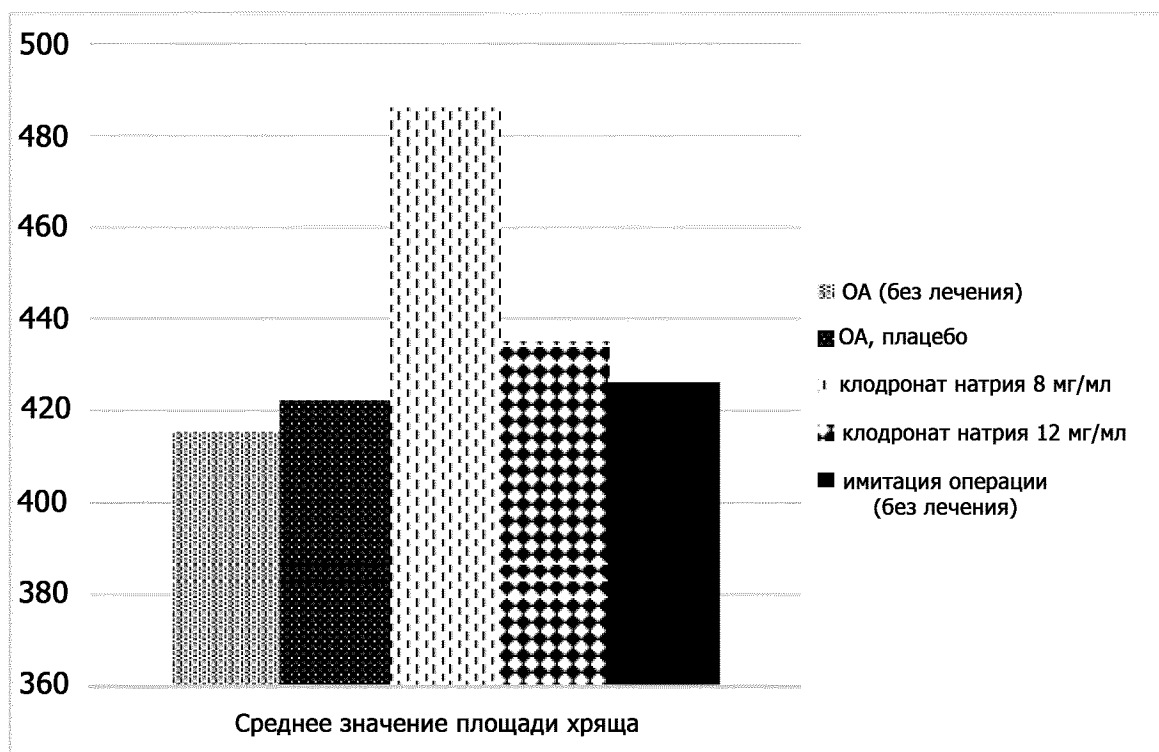
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6