



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **78163** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 9/06
A61K 31/10 (2007.01)
A61K 31/7008
A61P 19/02 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБ СУГЛОБІВ НА ОСНОВІ ГЛЮКОЗАМІНУ

1

(21) а200511740
(22) 09.12.2005
(24) 15.02.2007
(46) 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.
(72) Васюков Сергей Єфимович, RU, Александрова
Татьяна Юрьевна, RU, Младенцев Андрей Леоні-
дович, RU, Иксанов Рустам Мунірович, RU
(73) ОТКРИТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "НИ-
ЖЕГОРОДСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗА-
ВОД", RU
(56) RU C1 2021811 01.09.1992
RU C1 2085194 27.07.1997
UA C2 56750 15.05.2003

2

(57) 1. Засіб для лікування хвороб суглобів, що містить сахарид, диметилсульфоксид і мазеву основу, який **відрізняється** тим, що як сахарид він містить сіль глюкозаміну при наступному вмісті компонентів, мас. %:

глюкозаміну сіль	0,5-10
диметилсульфоксид	1,0-20
мазева основа	решта.

2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як солі глюкозаміну він містить гідрохлорид глюкозаміну або натрієву, або калієву, або кальцієву сіль сульфату глюкозаміну.

Винахід відноситься до області медицини, а саме до препаратів для лікування хвороб суглобів. Хворобами суглобів страждає близько 70% населення старшого 45 років. Вони проявляються у вигляді болю у суглобі, що підсилюється під час руху, відчутті скрутності. Запальні процеси супроводжуються припухлістю, зміною форми та обрисів суглобів.

Крім того, при артрологічних захворюваннях суглобів поступово руйнується хрящ, що покриває суглобні поверхні, а також кісткова тканина і внутрішня поверхня суглобної сумки.

Сьогодні широкого розповсюдження у світовій медичній практиці для лікування хвороб суглобів (артритів, артрозів, остеохондрозу і т.п.) набули препарати на основі сахаридів (солі глюкозаміну, хондроїтинсульфат), головним чином у формі таблеток і у вигляді ін'єкцій. Лікування цими препаратами не тільки зменшує запалення і біль у суглобах, але і продукує відновлення зруйнованої хрящової тканини [Насонов Е.Л. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей, Ревматология, М., 2004; K.Pavelka, Archives Internal Medicine, №10, 2002, №7, 003].

Найбільш близьким до препарату, що заявляється, за складом є засіб, що містить як активні

інгредієнти полісахарид - хондроїтинсульфат і трансдермальний агент - диметилсульфоксид на відомих мазевих основах (самі мазі, лініменти, гелі) [патент РФ №2021811, клас А61К31/725, А61К9/06, опубл. 30.10.1994].

Недоліки зазначеного засобу полягають в тому, що при використанні як хондро-ротективної складової полісахариду - хондроїтинсульфату, який має полідисперсну високу молекулярну масу (8000-50000 Дальтон), обмежена дифузія субстанції в зону суглоба, що суттєво знижує фармакокінетику відомого препарату, ефект інгібування процесу руйнування хрящової тканини та її регенерації.

Задача, яку вирішує запропонований винахід, - розробка засобу для лікування хвороб суглобів, який поєднує хондропротективну, протизапальну і знеболюючу дію з високими фармакокінетичними показниками.

Технічний результат від використання винаходу полягає у підвищенні ефективності препарату за рахунок збільшення швидкості дифузії активних субстанцій у зону суглоба.

Цей результат забезпечує засіб для лікування хвороб суглобів, який має хондропротективну, протизапальну і знеболювальну дію, що містить

(13) **C2**(11) **78163**(19) **UA**

сахарид, диметилсульфоксид і мазеву основу, і який відповідно до винаходу, містить як сахарид сіль глюкозаміну (2-дезоксид-2-аміно-D-глюкози) при наступному вмісті компонентів, мас. %

глюкозаміну сіль	0,5-10
диметилсульфоксид	1,0-20
мазева основа	решта.

Зазначені діапазони концентрацій активних інгредієнтів є оптимальними, фармакологічно значущими і прийнятими в лікарській практиці для аналогічних мазевих форм даної фармакологічної групи.

Як сіль глюкозаміну засіб може містити відомі фармацевтичні (наприклад, за ФСП 42-0314-1478-01, або імпорتنі, що відповідають вимогам Фармакопеї США 2004р.) гідрохлорид глюкозаміну, натрієві, калієві і кальцієві солі сульфату глюкозаміну.

Перевагу віддають динатрієвій солі сульфату глюкозаміну та гідрохлориду глюкозаміну.

Низька молекулярна маса цих сахаридів (573,3 і 215,0 Дальтон, відповідно) і їх висока фармакологічна активність у лікуванні хвороб суглобів забезпечують створення ефективних хондропротективних препаратів [Е.С.Цветкова, Научно-практическая ревматология, №2, 2003].

Використання диметилсульфоксиду як одного з компонентів препарату обумовлене тим, що він має протизапальну і знеболюючу дію при захворюваннях опорно-рухового апарата. Крім того, диметилсульфоксид здатний проникати через біологічні мембрани, у тому числі через шкірні бар'єри, підсилюючи цим дифузію лікарських речовин через шкіру хворого. Використовується диметилсульфоксид, наприклад, за ФС 42-2980-98.

Як мазеву основу можна використовувати основи, які застосовуються для одержання власне мазей, гелів, лініментів, кремів, паст.

Для нейтралізації кислотності солей сульфатів глюкозаміну (рН1,5-4,0), що використовуються, до фізіологічно прийнятних значень рН мазей (рН4,0-8,0), в основи при готуванні можна додатково додавати основи - натрію гідроксид або відомі фармацевтичні аміни, наприклад, етаноламіни - диетаноламін (2,28-імінодиетанол), триетаноламін, троламін.

Запропонований засіб відноситься до фармакологічної групи – 8,8, коректор метаболізму кісткової і хрящової тканини [Регистр лекарственных средств РФ, 2004г.).

Одержання запропонованого засобу здійснюють відомим способом - шляхом змішування активних інгредієнтів з прийнятною мазевою основою з наступною розфасовкою.

Контроль кількісного вмісту активних інгредієнтів у препаратах здійснюють за відомими методами, прийнятими для аналогічних лікформ, зареєстрованих у РФ і які містять глюкозамін або диметилсульфоксид (спектрофотометричне, потенціометричне або нефелометричне титрування).

Приклади конкретного одержання пропонованого засобу.

Приклад 1

8,0м динатрієвої солі глюкозаміну сульфату розчиняють у 30мл дистильованої води. Окремо сплавляють при температурі 50-70°C 26г безводного ланоліну і 80мг вазеліну. Розчин солі, суміш

ланоліну і вазеліну, 16м диметилсульфоксиду окремо фільтрують і змішують при постійному перемішуванні при температурі не вище 65°C до одержання однорідної маси, доводять рН до 4,0-8,0 додаванням розчину натрію гідроксиду і охолоджують. Препарат фасують у туби або банки. У 1г кінцевого продукту міститься 50мг динатрієвої солі глюкозаміну сульфату (5мас.%), 100мг диметилсульфоксиду (10мас.%), 150мг ланоліну, 500мг вазеліну і 200мг води.

Приклад 2

10м гідрохлориду глюкозаміну розчиняють у 19мл дистильованої води. На водяній бані сплавляють суміш 40г поліетиленоксиду з молекулярною масою 600 (ПЕО-600) і 20м поліетиленоксиду з молекулярною масою 4000 (ПЕО-4000) при температурі не вище 65°C. До розплавленої суміші при постійному перемішуванні додають розчин гідрохлориду глюкозаміну у воді, потім 1,0м диметилсульфоксиду і 10г гліцерину. Суміш перемішують протягом 3г (200об/хв) до повного охолодження, доводять рН до 4,0-8,0 додаванням триетаноламіну і фасують у туби або банки. В 1г кінцевого продукту міститься 100мг гідрохлориду глюкозаміну (10мас.%), 10мг диметилсульфоксиду (1мас.%), 100мг гліцерину, 400мг ПЕО-600 і 200мг ПЕО-4000 і 190мг води.

Приклад 3

0,5г гідрохлориду глюкозаміну розчиняють у 9,5мл дистильованої води. На водяній бані сплавляють суміш 40г поліетиленоксиду з молекулярною масою 600 (ПЕО-600) і 20м поліетиленоксиду з молекулярною масою 4000 (ПЕО-4000) при температурі не вище 65°C. До розплавленої суміші при постійному перемішуванні додають розчин гідрохлориду глюкозаміну у воді, потім 20м диметилсульфоксиду і 10м гліцерину. Суміш перемішують протягом 3год. (200об/хв) до повного охолодження, доводять рН до 4,0-8,0 додаванням триетаноламіну і фасують у туби або банки. В 1г кінцевого продукту міститься 5мг гідрохлориду глюкозаміну (0,5мас.%), 200мг диметилсульфоксиду (20мас.%), 100мг гліцерину, 400мг ПЕО-600, 200мг ПЕО-4000 і 95мг води.

Приклад 4

3,5м дикалієвої солі сульфату глюкозаміну розчиняють у 21мл дистильованої води і додають до отриманого розчину 10м диметилсульфоксиду (суміш 1). До 40г гліцерину при перемішуванні додають 5м натрійкарбоксиметилцелюлози (Na-KMЦ) і залишають перемішуватися до повного розчинення Na-KMЦ (суміш 2). 0,5г крохмалю змішують з 10мл дистильованої води і додають при перемішуванні суміші 1 і 2 (суміш 3). 8г емульгатора №1 розплавляють на водяній бані при температурі 60°C та при перемішуванні додають його до попередньо підігрітої до 60°C суміші 3. Залишають при перемішуванні протягом 3год., доводять рН до 4,0-8,0 додаванням триетаноламіну і фасують у туби або банки. В 1г кінцевого продукту міститься 50мг дикалієвої солі сульфату глюкозаміну (5мас.%), 100мг диметилсульфоксиду (10мас.%), 50мг Na-KMЦ, 350мг гліцерину, 80мг емульгатора №1, 10мг крохмалю і 360мг води.

Приклад 5

1г кальцієвої солі сульфату глюкозаміну, 20г

диметилсульфоксиду, 5г ізопропілового спирту, 20м етанолу, 4м карбополу 940 розчиняють при температурі 60°C в 50мл дистильованої води. Розчин перемішують (200об/хв) протягом 3год. до повного охолодження, доводять рН до 4,0-8,0 додаванням диетаноламіну і фасують у туби або банки. У 1г кінцевого продукту міститься 10мг кальцієвої солі глюкозаміну сульфату (1мас.%), 200мг диметилсульфоксиду (20мас.%), 50мг ізопропілового спирту, 200мг етанолу, 40мг карбополу 940 і 500мг води.

Ефективність дії засобу вивчали на моделях посттравматичного остеоартрозу, колапсу вушних раковин кроликів і асептичного запалення кінцівки пацюків.

При субхондральних дефектах голівки стегнової кістки пацюків, викликаних хірургічним ушкодженням суглобного хряща, запропонований засіб значно зменшує розмір дефекту у порівнянні з контрольними тваринами.

При внутрішньовенному введенні папаїну у кроликів спостерігається колапс вушних раковин - провисання їхнього периферичного кінця. Використання запропонованого засобу дозволяє відновити тургор вушних раковин, що свідчить про інгібування руйнування хрящової тканини вушних раковин.

Асептичне запалення викликається введенням декстрану під апоневроз задньої лапи пацюків. Протизапальна дія пропонованого засобу виявляється в гальмуванні розвитку асептичного набряку кінцівки пацюків.

Нешкідливість пропонованого засобу оцінювали по його впливу на кон'юнктиву ока та шкіру кроликів. Проведені дослідження показали відсутність

місцевоподразнювальної дії засобу на кон'юнктиву ока і нешкоджену шкіру.

Токсичність засобу досліджували в хронічному досліді (2 місяці) на 16 свинках шляхом на шкірних аплікацій. Встановлено, що він є нетоксичним і не викликає порушення гістологічного епідермісу, дерми і підшкірної клітковини.

Запропонований засіб був випробуваний у клінічних умовах на 11 хворих на остеоартроз і гонартроз. Як випробуваний препарат використовували мазь наступного складу, у мас.%: динатрієва сіль сульфату глюкозаміну - 5мас.%, диметилсульфоксид - 10мас.%, мазева основа - решта (приклад 1 опису заявки). Мазь наносили на вражений суглоб щодня 3-4 рази на день і втирали до повного всмоктування протягом 3 тижнів. Вивчення ефективності проводили подвійним сліпим методом, як препарат порівняння використовували препарат Мазь Хондроксид (5% хондроїтинсульфату і 10% диметилсульфоксиду в мазевій основі).

Інтенсивність больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) у спокої знизилася з 3,9 до 2,3 балів, під час руху - з 6,9 до 3,3 балів, при ходінні по сходах - з 7,0 до 5,0 балів (у контрольній групі - відповідно з 3,75 до 2,8; з 6,9 до 4,1 і з 7,0 до 5,6 балів). Функціональний індекс Лекена зменшився з 12,4 до 8,1 балів (у контролі - з 12,3 до 8,9 балів).

Проведені випробування показали ефективність випробуваної мазі майже у 89% хворих проти 66% для мазі Хондроксид, причому час досягнення позитивного ефекту скорочувався в середньому на 45% за рахунок високої фармакокінетики мономерного сахариду.