



УКРАЇНА

(19) UA (11) 78164 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/06

A61K 31/7008

A61K 31/10 (2007.01)

A61K 31/737

A61P 19/02 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБ СУГЛОБІВ НА ОСНОВІ САХАРИДІВ

1

2

(21) а200511741

(22) 09.12.2005

(24) 15.02.2007

(31) 2004129985

(32) 12.10.2004

(33) RU

(46) 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.

(72) Васюков Сергей Єфимович, RU, Александрова
Татьяна Юрьевна, RU, Младенцев Андрей Леоні-
довіч, RU, Іксанов Рустам Мунірович, RU(73) ОТКРИТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "НИ-
ЖЕГОРОДСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗА-
ВОД" (ОАО "НИЖФАРМ"), RU

(56) RU C1 2021811 01.09.1992.

RU C1 2085194 27.07.1997.

UA C2 56750 15.05.2003.

RU C1 2181995 10.05.2002.

(57) 1. Засіб для лікування хвороб суглобів, що
містить сахарид - сіль хондроїтинсульфату, диме-
тилсульфоксид і мазеву основу, який **відрізня-**
ється тим, що він додатково містить як сахарид
сіль глюкозаміну при наступному вмісті компонен-
тів, мас. %:

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

2. Засіб за п.1, який **відрізняється** тим, що як сіль
глюкозаміну він містить гідрохлорид глюкозаміну
або натрієву, або калієву, або кальцієву сіль су-
льфату глюкозаміну, а як сіль хондроїтинсульфату
- його калієву або натрієву, або кальцієву сіль.

Винахід відноситься до медицини, а саме до
препаратів для лікування хвороб суглобів. Хворо-
бами суглобів страждає близько 70% населення
старшого 45 років. Вони проявляються у вигляді
болю у суглобі, що підсилюється під час руху, від-
чутті скрутості. 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 внут-
рішня 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 таб-
леток і у вигляді ін'єкцій. Лікування цими препара-
тами не тільки зменшує запалення і біль у сугло-
бах, але і продукує відновлення зруйнованої
хрящової тканини [Насонов Е.Л. Клинические ре-
комендации и алгоритмы для практикующих вра-
чей, Ревматология, М, 2004; K.Pavelka, Archives
Internal Medicine, №10, 2002, №7, 2003].

Найбільш близьким до препарату, що заявля-

ється, 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 то-
му, що при використанні як хондропротективної
складової полісахариду - хондроїтинсульфату,
який має полідисперсну високу молекулярну масу
(8000-50000 Дальтон), обмежена трансдермальна
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
знеболювальну дію з високими фармакокінетич-
ними показниками.

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

(13) C2

(11) 78164

(19) UA

Цей результат забезпечує засіб для лікування хвороб суглобів, який має хондропротективну, протизапальну і знеболювальну дію, що містить сахарид - сіль хондроїтинсульфату, диметилсульфоксид і мазеву основу, і який відповідно до винаходу додатково містить як сахарид і сіль глюкозаміну при наступному вмісті компонентів, мас. %

глюкозаміну сіль	0,5-10
хондроїтинсульфат	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 субстанції солі хондроїтинсульфату засіб містить його натрієві, калієві або кальцієві солі, наприклад за ФС 42-3741-99.

Як сіль глюкозаміну засіб може містити відомі фармацевтичні (наприклад, за ФСП 42-0314-1478-01, або імпорتنі, що відповідають вимогам Фармакопеї США 27 видання): 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].

Одночасне включення до складу суміші полісахариду - солі хондроїтинсульфату і моносахариду - солі глюкозаміну забезпечує досягнення відомого синергетичного ефекту в лікуванні артрологічних захворювань, оскільки екзогенний глюкозамін додатково продукує синтез хондроцити ендогенних хондроїтинсульфатів та протеогліканів, являючись їхнім універсальним попередником. [Международный медицинский журнал, №3, 2000г.]

Варіювання у складі запропонованого засобу в широкому інтервалі співвідношення полісахарид/моносахарид забезпечує свободу вибору у створенні мазевих лікарських форм кваліфікацій Rapid, Mixst, Long з різними концентраціями активних інгредієнтів і, як наслідок, заданими фармакологічною активністю, фармакокінетичними і фармакодинамічними характеристиками.

Використання диметилсульфоксиду як одного з компонентів препарату обумовлене тим, що він має протизапальну і знеболювальну дію при захворюваннях опорно-рухового апарату. 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 компенсації кислотності солей сульфатів глюкозаміну (рН1,5-4,0) 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 (2,2δ-імінодиетанол), триетаноламін, троламін.

Запропонований засіб відноситься до фармакологічної групи - 8.8, коректор метаболізму кісткової і хрящової тканини [Регистр лекарственных средств РФ, 2004р.].

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 хондроїтинсульфат, глюкозамін або диметилсульфоксид (спектрофотометричне, потенціометричне або нефелометричне титрування).

Приклади конкретного одержання пропонованого засобу.

Приклад 1

4,0г динатрієвої солі глюкозаміну сульфату і 4,0г хондроїтинсульфату натрію розчиняють у 30мл дистильованої води. Окремо сплавляють при температурі 50-70°C 26г безводного ланоліну і 80г вазеліну. Розчин солей, суміш ланоліну і вазеліну, 16г 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. Отриманий засіб фасують у туби або банки. У 1г кінцевого продукту міститься 25мг динатрієвої солі глюкозаміну сульфату (2,5мас.%), 25мг хондроїтинсульфату натрію (2,5мас.%), 100мг диметилсульфоксиду (10,0мас.%), 150мг ланоліну, 500мг вазеліну і 200мг води.

Приклад 2

10,0г гідрохлориду глюкозаміну і 0,5г хондроїтинсульфату калію розчиняють у 18,5мл дистильованої води. Відважують 20г поліетиленоксиду з молекулярною масою 4000(ПЕО-4000) і 40г поліетиленоксиду з молекулярною масою 600(ПЕО-600) і сплавляють суміш на водяній бані при температурі не вище 65°C. До розплавленої суміші при постійному перемішуванні додають, розчин гідрохлориду глюкозаміну у воді, потім 1,0г диметилсульфоксиду і 10г 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. У 1г кінцевого продукту міститься 100мг гідрохлориду глюкозаміну (10мас.%), 5мг хондроїтинсульфату калію (0,5мас.%), 10мг диметилсульфоксиду (1,0мас.%), 100мг гліцерину, 400мг ПЕО-600, 200мг ПЕО-4000 і 185мг води.

Приклад 3

0,5г дикалієвої солі глюкозаміну сульфату і 10,0г хондроїтинсульфату кальцію розчиняють у 19,5мл дистильованої води. Відважують 30г поліетиленоксиду з молекулярною масою 4000(ПЕО-4000) і 10г поліетиленоксиду з молекулярною масою 600(ПЕО-600) і сплавляють суміш на водяній бані при температурі не вище 65°C. До розплавленої суміші при постійному перемішуванні дода-

ють розчин гідрохлориду глюкозаміну у воді, потім 20,0г диметилсульфоксиду і 10г 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. У 1г кінцевого продукту міститься 5мг дикалієвої солі глюкозаміну сульфату (0,5мас.%), 100мг хондроїтинсульфату кальцію (10,0мас.%), 200мг диметилсульфоксиду (20,0мас.%), 10мг гліцерину, 100мг ПЕО-600, 300мг ПЕО-4000 і 195мг води.

Приклад 4

5,0г кальцієвої солі сульфату глюкозаміну, 5,0г хондроїтинсульфату натрію, 10,0г диметилсульфоксиду, 5,0г ізопропілового спирту, 20мг етанолу, 5г 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 50мг кальцієвої солі глюкозаміну сульфату (5,0мас.%), 50мг хондроїтинсульфату натрію (5,0мас.%), 100мг диметилсульфоксиду (10,0мас.%), 50мг ізопропілового спирту, 200мг етанолу, 50мг 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 запропонованого засобу виявляється в гальмуванні розвитку асептичного набряку кінцівки пацюків.

Нешкідливість запропонованого засобу оцінювали по його впливу на кон'юнктиву ока та шкіру кроликів. Проведені дослідження показали відсутність місцевоподразнювальної дії засобу на кон'юнктиву ока і неушкоджену шкіру.

Токсичність засобу досліджували в хронічному досліді (2 місяці) на 12 свинках шляхом нашкірних аплікацій. Встановлено, що він є нетоксичним і не викликає порушення гістологічного епідермісу, дерми і підшкірної клітковини.

Запропонований засіб був випробуваний у клінічних умовах на 12 хворих на остеоартроз і гонартроз. Як випробуваний препарат використовували мазь наступного складу, у мас. %: динатрієва сіль сульфату глюкозаміну - 2,5мас.%, хондроїтинсульфату натрію - 2,5%, 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 3,4 балів, при ходінні по сходах - з 7,0 до 5,0 балів (в 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 9,0 балів (у контролі - з 12,3 до 8,9 балів).

Проведені випробування показали ефективність випробуваної мазі майже у 80% хворих проти 66% для мазі Хондроксид, причому час досягнення позитивного ефекту скорочувався в середньому на 40% за рахунок високої фармакокінетики мономерного сахариду.