

Винахід відноситься до області медицини, а саме до препаратів зовнішнього застосування 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 скутості. 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, 2003].

Велике поширення раніше знайшли препарати зовнішнього застосування - мазеві лікарські форми на основі похідних диклофенаку. Однак останнім часом, незважаючи на їхній відомий терапевтичний ефект, інтерес до даної групи різко знижується у зв'язку з їхньою високою гастроцетивною активністю і рядом побічних ускладнень. Разом з тим встановлено, що сукупне застосування окремо препаратів диклофенаку і глюкозаміну забезпечує несподіваний лікувальний синергічний ефект диклофенаку, що дозволяє знизити його дозу [В.Г.Руденко «Хондропротектори», Здоров'я України, Київ, 2004].

Найбільш близьким до препарату, що заявляється, за складом є засіб, що містить як активні інгредієнти сахарид - глікозаміноглікану полісульфат, диклофенак натрію і трансдермальний агент - диметилсульфоксид на відомих мазевих основах [патент РФ №2085194, клас А61К31/73, А61К9/06, опубл. 27.07.1997].

Недоліки зазначеного засобу полягають в тому, що при використанні як хондропротективної складової полісахариду - глікозаміноглікану полісульфату, який є нестабільною у хімічному синтезі напівсинтетичною сполукою невстановленої структури (основа препарату АРТЕПАРОН, знятого з реєстрації в РФ через високу токсичність) і має полідисперсну високу молекулярну масу (10000-100000 Дальтон), різко обмежена дифузія субстанції в зону суглоба, що суттєво знижує фармакокінетику препарату, ефект інгібування процесу руйнування хрящової тканини та її регенерації.

Задача, яку вирішує запропонований винахід, - розробка засобу для лікування хвороб суглобів кваліфікації Mikst, який поєднує хондропротективну, протизапальну і знеболюючу дію з високими фармакокінетичними показниками глюкозаміну і сполуки, вибраної з групи нестероїдних протизапальних засобів, з пролонгацією на тривалий період призначення за рахунок високомолекулярного полісахариду - хондроїтинсульфату і розширення арсеналу даних засобів.

Технічний результат від використання винаходу полягає в створенні лікарського засобу широкого спектра дії і підвищенні ефективності препарату за рахунок заміни нестабільного токсичного полісахариду - глікозаміноглікану полісульфату на суміш мономерного сахариду низької молекулярної маси - солі глюкозаміну і стабільного за складом полісахариду - хондроїтинсульфату і розширення арсеналу засобів для лікування хвороб суглобів за рахунок застосування як протизапальної сполуки одного представника групи НПЗЗ: ібупрофену, німесулід, піроксикаму, мелоксикаму, диклофенаку, індометацину, кетопрофену, кожний з яких у поєднанні із сахаридом - глюкозаміну сіллю виявляє синергічний ефект.

Цей результат забезпечує засіб для лікування хвороб суглобів, який містить сахарид, сполуку, вибрану з групи нестероїдних протизапальних засобів, диметилсульфоксид і мазеву основу, і який відповідно до винаходу, як сахарид містить суміш солей хондроїтинсульфату і глюкозаміну, а як нестероїдний протизапальний засіб він містить ібупрофен або німесулід, або піроксикам, або мелоксикам, або диклофенаку сіль, або індометацин, або кетопрофен при наступному вмісті компонентів, мас. %:

Хондроїтинсульфату сіль	0,5-10,0
Глюкозаміну сіль	0,5-10,0
Ібупрофен	0,1-10,0
або Німесулід	0,1-1,0
або Піроксикам	0,1-1,0
або Мелоксикам	0,1-1,0
або Диклофенаку сіль	0,1-5,0
або Індометацин	0,1-10,0
або Кетопрофен	0,1-5,0
Диметилсульфоксид	1,0-20,0
Мазева основа	Решта.

У кращому варіанті як сіль хондроїтин сульфату засіб містить його натрієву, калієву або кальцієву сіль, як сіль глюкозаміну він містить гідрохлорид глюкозаміну, натрієву, калієву або кальцієву сіль сульфату глюкозаміну, а як сіль диклофенаку - його калієву або натрієву сіль.

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

Як субстанцію хондроїтинсульфату можна використовувати зареєстровані в РФ, наприклад за ФС 42-3741-99, або імпорتنі, що відповідають вимогам Фармакопеї США, 27 видання, його натрієві, калієві або кальцієві солі.

Як сіль глюкозаміну засіб може містити відомі фармацевтичні субстанції [зареєстровані в РФ, 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. Низька молекулярна маса цих сахаридів (573,3 і 215,0 Дальтон, відповідно) та їхня висока фармакологічна активність при лікуванні хвороб суглобів забезпечують створення ефективних хондропротективних препаратів [Е.С. Цветкова, Научно-практическая ревматология, №2, 2003].

Як сіль диклофенаку засіб може містити його калієву або натрієву сіль, наприклад за [НД 42-3714-01].

Як протизапальний компонент засіб містить сполуку, вибрану з групи НПЗЗ: ібупрофен або німесулід, або піроксикам, або мелоксикам, або диклофенаку сіль, або індометацин, або кетопрофен, перевагою

кожного з яких є висока протизапальна та анальгетична активність.

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

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

Для нейтралізації кислотності використовуваних солей сульфатів глюкозаміну (рН 1,5-4,0) до фізіологічно прийнятних значень рН мазей (рН 4,0-8,0), композиція додатково може містити основу - натрію гідроксид або відомі фармацевтичні аміни, наприклад, етаноламіни - діетаноламін (2,2'-імінодіетанол), триетаноламін, троламін.

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

Одержання пропонованого засобу здійснюють відомим способом - шляхом змішування активних інгредієнтів з прийнятною мазевою основою з наступним розфасуванням.

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

Приклади одержання запропонованого засобу

Приклад 1. 0,8г натрієвої солі хондроїтинсульфату, 16,0г динатрієвої солі глюкозаміну сульфату і 1,6г німесулід розчиняють при нагріванні в 34мл дистильованої води. Окремо сплавляють при температурі 50-70°C 23,2г безводного ланоліну і 70г вазеліну, фільтрують і змішують при постійному перемішуванні при температурі не вище 65°C до одержання однорідної маси. Розчин солей, суміш ланоліну і вазеліну, 16г диметилсульфоксиду окремо фільтрують і змішують при постійному перемішуванні при температурі не вище 65°C до отримання однорідної маси, доводять рН до 4,0-8,0 додаванням розчину натрію гідроксиду і охолоджують. Препарат фасують у туби або банки. В 1г кінцевого продукту міститься 5,0мг натрієвої солі хондроїтинсульфату (0,5мас.%), 100мг динатрієвої солі глюкозаміну сульфату (10мас.%), 10мг німесулід (1,0мас.%), 100мг диметилсульфоксиду (10,0мас.%), 145мг ланоліну, 440мг вазеліну і 200мг води.

Приклад 2. Приклад 2 здійснюють, як приклад 1, тільки як сполуку з групи НПЗЗ використовують піроксикам.

Приклад 3. Приклад 3 здійснюють, як приклад 1, тільки як сполуку з групи НПЗЗ використовують мелоксикам.

Приклад 4. 10г кальцієвої солі хондроїтинсульфату, 0,5г гідрохлориду глюкозаміну і 0,1г диклофенаку натрію розчиняють у 15,4мл дистильованої води. Відважують 21г поліетиленоксиду з молекулярною масою 4000 (ПЕО-4000) і 42г 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 і солі диклофенаку у воді, потім 1,0г диметилсульфоксиду і 10г гліцерину. Суміш перемішують упродовж 3 годин (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 кальцієвої солі хондроїтинсульфату (10мас.%), 5мг гідрохлориду глюкозаміну (0,5мас.%), 1,0мг диклофенаку натрію (0,1мас.%), 10мг диметилсульфоксиду (1,0мас.%), 100мг гліцерину, 420мг ПЕО-600, 210мг ПЕО-4000 і 154мг води.

Приклад 5. Приклад 5 здійснюють, як приклад 4, тільки як сполуку з групи НПЗЗ використовують ібупрофен.

Приклад 6. Приклад 6 здійснюють, як приклад 4, тільки як сполуку з групи НПЗЗ використовують німесулід.

Приклад 7. Приклад 7 здійснюють, як приклад 4, тільки як сполуку з групи НПЗЗ використовують піроксикам.

Приклад 8. Приклад 8 здійснюють, як приклад 4, тільки як сполуку з групи НПЗЗ використовують мелоксикам.

Приклад 9. Приклад 9 здійснюють, як приклад 4, тільки як сполуку з групи НПЗЗ використовують індометацин.

Приклад 10. Приклад 10 здійснюють, як приклад 4, тільки як сполуку з групи НПЗЗ використовують кетопрофен.

Приклад 11. 10,0г калієвої солі хондроїтинсульфату, 0,5г дикалієвої солі сульфату глюкозаміну, 5,0г диклофенаку калію розчиняють у 20мл дистильованої води і доливають до отриманого розчину 5,0г диметилсульфоксиду (суміш 1). До 37г гліцерину при перемішуванні додають 4г натрійкарбоксиметилцелюлози (Na-KMC) і залишають перемішуватися до повного розчинення Na-KMC (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 і при перемішуванні додають його до попередньо підігрітої до 60°C суміші 3. Залишають при перемішуванні упродовж 3 годин, доводять рН до 4,0-8,0 додаванням триетаноламіну і фасують у туби або банки. В 1г кінцевого продукту міститься 100мг калієвої солі хондроїтинсульфату (10,0мас.%), 5,0мг дикалієвої солі сульфату глюкозаміну (0,5мас.%), 50,0мг диклофенаку калію (5,0мас.%), 50мг диметилсульфоксиду (5,0мас.%), 40мг Na-KMC, 370мг гліцерину, 80мг емульгатора №1, 5мг крохмалю і 300мг води.

Приклад 12. Приклад 12 здійснюють, як приклад 11, тільки як сполуку з групи НПЗЗ використовують кетопрофен.

Приклад 13. 0,5г натрієвої солі хондроїтинсульфату, 5,0г кальцієвої солі сульфату глюкозаміну, 10,0г ібупрофену, 20г диметилсульфоксиду, 4г ізопропілового спирту, 17г етанолу, 3г карбополу 940 розчиняють при температурі 60°C в 36мл дистильованої води. Розчин перемішують (200об/хв) упродовж 3 годин до повного охолодження, доводять рН до 4,0-8,0 додаванням діетаноламіну і фасують у туби або банки. У кінцевому засобі в 1г міститься 5,0мг натрієвої солі хондроїтинсульфату (0,5мас.%), 50,0мг кальцієвої солі

глюкозаміну сульфату (5,0мас.%), 100,0мг ібупрофену (10,0мас.%), 200мг диметилсульфоксиду (20,0мас.%), 40мг ізопропілового спирту, 165мг етанолу, 30мг карбополу 940 і 410мг води.

Приклад 14. Приклад 14 здійснюють, як приклад 13, тільки як сполуку з групи НПЗЗ використовують індометацин.

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 місцевоподразнюючої 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 11 хворих на остеоартроз і гонартроз. Як випробуваний препарат використовували мазь наступного складу, мас. %: кальцієвої солі хондроїтинсульфату - 10, гідрохлориду глюкозаміну - 0,5, диклофенаку натрію - 0,1, диметилсульфоксиду - 1,0, мазева основа - решта (приклад 4 опису заявки). Мазь наносили на вражений суглоб щодня 3-4 рази на день і втирали до повного всмоктування впродовж 3 тижнів. Вивчення ефективності проводили подвійним сліпим методом, де 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 3,8 до 2,4 балів, під час руху - з 6,9 до 3,0 балів, при ходінні по сходах - з 6,8 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 12,7 до 7,2 балів (у контролі з 12,3 до 8,9 балів).

Проведені випробування показали ефективність випробуваної мазі майже в 79% хворих проти 65% для мазі Хондроксид, причому час досягнення позитивного ефекту скорочувався в середньому на 40% за рахунок високої фармакокінетики мономерного сахариду.