

Винахід відноситься до області медицини, а саме до препаратів зовнішнього застосування для лікування хвороб суглобів. Хворобами суглобів страждає близько 70% населення старого 45 років. Вони проявляються у вигляді болю у суглобі, що підсилюється під час руху, відчутті скруті. 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 сахариду - 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, який поєднує хондропротективну, протизапальну і знеболюючу дію з лабільними високими фармакокінетичними показниками та розширення арсеналу препаратів для лікування суглобів.

Технічний результат від використання винаходу полягає у підвищенні ефективності препарату за рахунок низької молекулярної маси мономерного сахариду і, як наслідок, збільшення швидкості дифузії активних субстанцій у зону суглоба, 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 з сахаридом - глюкозаміну сіллю виявляє синергічний ефект.

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

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 глюкозаміну засіб містить гідрохлорид глюкозаміну або натрієву, або калієву, або кальцієву сіль сульфату глюкозаміну, а як сіль диклофенаку - його калієву або натрієву сіль.

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 субстанції [зареєстровані в РФ, наприклад за ФСП 42-0314-1478-01, або імпортові, що відповідають вимогам Фармакопії 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) та їхня висока фармакологічна активність у лікуванні хвороб суглобів забезпечують створення ефективних хондропротективних препаратів [Е.С.Цветкова, Научно-практическая ревматология, №2,2003].

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.

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

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-діетаноламін (2, 28-імінодіетанол), 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 методиками, прийнятими для аналогічних лікформ, зареєстрованих у РФ і які містять глюкозамін, ібупрофен, німесулід, піроксикам, мелоксикам, диклофенаку сіль, індометацин, кетопрофен, диметилсульфоксид (спектрофотометричне, потенціометричне або нефелометричне титрування).

Приклади одержання запропонованого засобу.

Приклад 1. 4,0г динатрієвої солі глюкозаміну сульфату і 1,6г німесуліду розчиняють при нагріванні в 32мл дистильованої води. Окремо сплавляють при температурі 50-70°C 24г безводного ланоліну і 80г вазеліну. Розчин солей, суміш ланоліну і вазеліну, 16г диметилсульфоксиду роздільно 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. В 1г кінцевого продукту міститься 25мг динатрієвої солі глюкозаміну сульфату (2,5мас.%), 10мг німесуліду (1,0мас.%), 100мг диметилсульфоксиду (10,0мас.%), 150мг ланоліну, 500мг 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. 10,0г гідрохлориду глюкозаміну і 0,1г диклофенаку калію розчиняють у 19мл 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 і диклофенаку калію у воді, потім 10г диметилсульфоксиду і 10г гліцерину. Суміш перемішують протягом 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 гідрохлориду глюкозаміну (10,0мас.%), 1,0мг диклофенаку калію (0,1мас.%), 10,0мг диметилсульфоксиду (1,0мас.%), 100мг гліцерину, 400мг ПЕО-600, 200 мг ПЕО-4000 і 190мг 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. 0,5г кальцієвої солі сульфату глюкозаміну, 5,0г диклофенаку натрію розчиняють у 25мл дистильованої води і доливають до отриманого розчину 10,0г диметилсульфоксиду (суміш 1). До 38г гліцерину при перемішуванні додають 5г натрійкарбоксиметилцелюлози (Na-KMЦ) і залишають перемішуватися до повного розчинення Na-KMЦ (суміш 2). 0,5г крохмалю змішують з 8мл 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 протягом 3год., доводять рН до 4,0-8,0 додаванням триетаноламіну і фасують у туби або банки. В 1г кінцевого продукту міститься 5,0мг кальцієвої солі сульфату глюкозаміну (0,5мас.%), 50,0мг диклофенаку натрію (5,0мас.%), 50мг Na-KMЦ, 100мг диметилсульфоксиду (10,0мас.%), 380мг гліцерину, 80мг емульгатора №1, 5,0мг крохмалю і 330мг води.

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

Приклад 13. 5,0г динатрієвої солі сульфату глюкозаміну, 10г ібупрофену, 20г диметилсульфоксиду, 5г ізопропілового спирту, 20г етанолу, 4г карбополу 940 розчиняють при температурі 60°C в 40мл дистильованої води. Розчин перемішують (200об./хв.) упродовж 3год. до повного охолодження, доводять рН до 4,0-8,0 додаванням діетаноламіну і фасують у туби або банки. В 1г кінцевого продукту міститься 50мг динатрієвої солі глюкозаміну сульфату (5,0мас.%), 100,0мг ібупрофену (10,0мас.%), 200мг диметилсульфоксиду (20мас.%), 50мг ізопропілового спирту, 155мг етанолу, 40мг карбополу 940, 5мг діетаноламіну і 400мг 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 папашу 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 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, у мас. %: динатрієва сіль сульфату глюкозаміну - 10,0, диклофенак натрію – 0,1, диметилсульфоксид - 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 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 3,8 до 2,6 балів, під час руху - з 6,8 до 3,2 балів, при ходінні по сходах - з 6,8 до 5,5 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 8,2 балів (у контролі - з 12,3 до 8,9 балів).

Проведені випробування показали ефективність випробуваної мазі майже у 77% хворих проти 65% для мазі Хондроксид, причому час досягнення позитивного ефекту скорочувався в середньому на 44% за рахунок високої фармакокінетики мономерного сахариду.