



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **45764** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61K 36/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СКЛАД ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕФОРМУЮЧОГО ПОЛІОСТЕОАРТРИТУ

1

2

(21) u200905857

(22) 09.06.2009

(24) 25.11.2009

(46) 25.11.2009, Бюл.№ 22, 2009 р.

(72) КУЛІШОВ СЕРГІЙ КОСТЯНТИНОВИЧ, ЯКОВЕНКО ОЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ, ТРЕТЯК НАТАЛІЯ ГРИГОРІВНА

(73) КУЛІШОВ СЕРГІЙ КОСТЯНТИНОВИЧ, ЯКОВЕНКО ОЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ, ТРЕТЯК НАТАЛІЯ ГРИГОРІВНА

(57) Склад для лікування деформуючого поліостеоартриту, що містить активні діючі речовини рос-

линного походження, який **відрізняється** тим, що як активні діючі речовини використовують коріння імбиру, хрону, солодки, оману, барбарису, а як екстрагент використовують розчин оцтової кислоти при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

коріння імбиру	20-30
коріння хрону	10-15
коріння солодки	10-15
коріння оману	10-15
коріння барбарису	5-10
9% розчин оцтової кислоти	решта.

Запропонована корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до фармакотерапії ревматичних хвороб і може бути використаний для лікування деформуючого поліостеоартриту, остеохондрозу.

Сучасна ревматологія характеризується інтенсивним розвитком методів лікування деформуючого поліостеоартриту через регулювання експресії генів, які відповідальні за інтенсивність запальних, в тому числі аутоімунних, дегенеративних процесів, цитокінового обміну, рівня металопротеїназ, регенерації хряща.

Проте вибір препаратів, що обмежують експресію вище згаданих генів, інтенсивність запальних, в тому числі аутоімунних, дегенеративних процесів, нормалізують рівень металопротеїназ, цитокіновий обмін, регенерацію залишається обмеженим. Враховуючи значення ксенобіотичних впливів в патогенезі деформуючого поліостеоартриту необхідність пошуку нових лікарських складів та композицій рослинного походження залишається актуальним.

Відомі методи лікування деформуючого поліостеоартриту, остеохондрозу включають препарати з такими активними компонентами як нестероїдні протизапальні сполуки: диклофенак, цефекоксіб, ібупрофен; модулятори обміну хряща: хондроїтин, глюкозамін; канабіоїдні похідні [Пат. СА 2526103, МПК C07D311/80; A61K31/35; C07D405/064; C07D405/14; C07D407/06. Cannabinoid derivatives, methods of making, and use thereof /Inventors:

Moore, Bob M., II. (US); Ferreira, Antonio M. (US); Krishnamurthy, Mathangi (US); Applicants: university of tennessee research foundation (US). - №PCT/US2004/015885 (20.05.2004); №WO2004/113320 (29.12.2004); опубл. 05.01.2006].

Використовують композиції із трав, що мають мінеральні складові, які можуть зменшувати запалення кістково-суглобової системи через вплив на лейкотрієновий, простагландіновий обмін. Локальне застосування їх дозволяє досягти позитивних ефектів без побічних ефектів, що характерні для традиційної протизапальної терапії [Пат. WO2009021119, МПК A61K31/30; A61K31/28; A61K31/315; A61K31/618; A61K45/06. Analgesic cream /Изобретатель(и): Gross Robert L [US]; Leventoff Nancy L [US] ; Заявитель(и): Nabob RX [US]; Gross Robert L [US]; Leventoff Nancy L [US]. - № US20070834944; заявл. 07.08.2007; №WO2008US72485; заявл. 07.08.2008; опубл. 12.02.2009].

Для лікування ревматичних, м'язово-скелетних відхилень застосовують різні синергетичні фітокомпозиції, сполучення коріння ашваганди (Withania somnifera), якірці, що стелються (Tribulus terrestris), бхуміамла (Phyllanthus emblica), ладанне дерево (Boswellia serrata). Саме такі композиції впливають на обмін глікозаміногліканів, зменшують біль, дегенеративні процеси кісток, суглобів, м'язів, хрящової основи (Пат. WO/2009/010992, МПК Synergistic herbal composition for treatment of

(19) **UA** (11) **45764** (13) **U**

rheumatic and musculo-skeletal disorders (RMSDS) /Изобретатель(и): Patwardhan Bhushan [IN]; Chopra Arvind [IN]; Narsimulu Gumdal [IN]; Handa Rohini [IN]; Bichile Lata S [IN]; Qazi Ghulam Nabi [IN]; Mujumdar Arvind Manohar [IN]; Sumantran Venil N [IN]; Pushpangadam Palpu [IN]; Mehrotra Shanta [IN]; Rawat Ajay Kumar Singh [IN]; Khatoon Sayyada [IN]; Rastogi Subha [IN]; Raghavan Govindarajan [IN]; Raut Ashwinikumar [IN]; Заявитель(и): Council Scient Ind Res [IN]; Patwardhan Bhushan [IN]; Chopra Arvind [IN]; Narsimulu Gumdal [IN]; Handa Rohini [IN]; Bichile Lata S [IN]; Qazi Ghulam Nabi [IN]; Mujumdar Arvind Manohar [IN]; Sumantran Venil N [IN]; Pushpangadam Palpu [IN]; Mehrotra Shanta [IN]; Rawat Ajay Kumar Singh [IN]; Khatoon Sayyada [IN]; Rastogi Subha [IN]; Raghavan Govindarajan [IN]; Raut Ashwinikumar [IN]. - №IN2007DE01524; заявл. 18.07.2007; №WO2008IN00462; заявл. 18.07.2008; опубл. 22.01.2009).

Найбільш близьким до запропонованого складу, є композиція для полегшення болю, що включає такі компоненти як капсацин, капсациноїди та їх аналоги, які блокують больові рецептори, запалення м'язів, суглобів, оптимізують локальний кровообіг, обмін глюкозаміна сульфату. Композиція включає екстракти *Zingiber officinale* (коріння імбиру), *Polygonum cuspidatum* (мексиканського бамбуку), *Salix alba* (білої верби), а також *Aloe barbadensis* (алоє) [Пат. WO/2007/145655, МПК A01N65/00; A01N65/00 . PAIN RELIEF COMPOSITION /Изобретатель(и): Roederer Joy E [US]; Заявитель(и): Guthy Renker Corp [US]; Roederer Joy E [US]. - №US20060450648; заявл. 09.06.2006; №WO2006US41288; заявл. 23.10.2006; опубл. 21.12.2007].

Проте, відомий склад має недостатній ступінь ефективності, обумовлений наявністю в його складі компонентів, що мають переважно протизапальний, знеболюючий ефекти з мінімальним впливом на аутоімунні, дегенеративні процеси в суглобах у хворих на поліостеоартрит.

В основу корисної моделі поставлена задача створити склад для лікування запальної патології суглобів з використанням природної сировини рослинного походження, шляхом підбору лікарських компонентів, які містять активні речовини протизапального, протидегенеративного, ангіопротекторного, венотонізуючого, капіляростабілізуючого спектру дії, досягти підвищення ефективності лікування деформуючого поліостеоартриту, збільшення строків ремісії, зменшення тривалості рецидивів, покращання якості життя хворих.

Поставлену задачу вирішують створенням складу для лікування деформуючого поліостеоартриту, що містить активні діючі речовини рослинного походження, який, згідно корисної моделі, відрізняється тим, що в якості активних діючих речовин використовують коріння імбиру, хрону, солодки, дев'ятисилу, барбарису, а в якості екстрагенту - оцтову кислоту при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Коріння імбиру	20-30
Коріння хрону	10-15
Коріння солодки	10-15
Коріння дев'ятисилу	10-15

Коріння барбарису 5-10  
9% розчин оцтової кислоти решта.

При розробці запропонованого складу автори виходили із умов використання таких лікарських рослин, які б поєднували фармакологічно активні речовини широкого спектру дії:

Імбир (*Zingiber officinale*) - багаторічна трав'яниста рослина родини імбирні (*Zingiberaceae*). Хімічні речовини: алюміній, аспарагін, кальцій, капрілова кислота, холин, хром, жири, германій, залізо, ліноліва кислота, магній, марганець, нікотинова кислота, олеїнова кислота, фосфор, калій, кремній, натрій, вітамін С. Ефірне масло імбиру складається з таких компонентів: гінгерол, гінгерин, ліналол, камфен, феландрен, цитраль, цинеол. Ефекти імбиру: антибактеріальне, протизапальне, антимікробне, антисептичне, бактерицидне, антиартеріосклеротичне, протизгортуюче (пригнічує тромбоксансинтезу і діє як агоніст простагліну), оптимізує вуглеводний обмін, стимулює кровообіг.

Хрін звичайний (*Armoracia rusticana* (Lam.) Gaertn.), родина капустяні - *Brassicaceae*, або Хрестоцвіті - *Cruciferae*. Хімічний склад: аскорбінова кислота, вітаміни групи В, каротини, солі калію, кальцію, магнію, заліза, міді; фосфор, сірка, амінокислоти – аспарагін, глютамін, аргінін, ферменти, лізоцим, алілова гірчична олія. Ефекти: бактерицидні, протизапальні властивості, посилює кровообіг.

Оман високий (дев'ятисил) - *Inula helenium* L., семейство айстрових (*As-teraceae*). Хімічний склад: ефірна олія, до складу якої входить геленін, алантол, проазулен, інулін, псевдоінулін, інуленін; оцтова і бензойна кислоти. Ефекти дев'ятисилу: антибактеріальне, протизапальне, антиартеріосклеротичне, протизгортуюче, стимулює кровообіг, оптимізує вуглеводний обмін.

Барбарис звичайний - *Berberis vulgaris* L., родина барбарисові - *Berberidaceae*. Барбарис має алкалоїд берберин, пальматин, аскорбінову кислоту, вітамін К, ятроризин, колумбанін. Ефекти барбарису: антибактеріальне, протизапальне, антиартеріосклеротичне, оптимізує кровообіг.

Лакричний корінь, *Radix Liquiritiae*, корінь солодкої голої (*Glycyrrhiza glabra* L.) та уральської (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.), семейство бобових (*Fabaceae*). Містить лікуразид, гліциризинову, глюкоронову, ураленову кислоти, флавоноїди. Гліциризинова кислота є тритерпеноїдним глікозидом, володіє протизапальними властивостями.

Поєднання вище згаданих лікарських рослин сприяє потенціюванню протизапальних, знеболюючих, протидегенеративних, ангіопротекторних ефектів.

Використання в якості екстрагенту оцтової кислоти обумовлено тим, що вона має власний протизапальний потенціал, стабілізує і модифікує мембрани.

При формуванні складу для лікування запальної патології суглобів враховували принципи тибетської фармакогнозії, зокрема за смаком та кольором [Растения тибетской медицины: Опыт фармакогностического исследования / под ред. Анцуповой Т.П. - Новосибирск: Наука, 1989. -

159с.]. Запропонований склад має протизапальні, антидегенеративні, мембраностабілізуючі, ангіопротекторні, знеболюючі властивості більш виражені ніж у кожного із складових.

Запропонований склад виготовляють таким чином:

Висушену сировину запропонованого складу (коріння імбиру, хрону, солодки, дев'ятисилу, барбарису) подрібнюють, проводять екстракцію 9% розчином оцтової кислоти на протязі 10 днів. Потім сировину віджимають і фільтрують розчин через лійку Бюхнера, в яку закладають фільтруючий матеріал. Одержаний екстракт доповнюють 9 % розчином оцтової кислоти та вимішують до одержання однорідної консистенції. Готовий склад розливають у скляний посуд темного кольору. Використовують суміш для зовнішнього застосування: нанесення на поверхню шкіри суглобів. Зберігати в сухому, прохолодному місці.

З метою дослідження лікувальної ефективності були приготовані та апробовані 3 суміші інгредієнтів.

I суміш, в мас. %:	
Коріння імбиру	20
Коріння хрону	10
Коріння солодки	15
Коріння дев'ятисилу	15
Коріння барбарису	10
9% розчин оцтової кислоти	решта.
II суміш, в мас. %:	
Коріння імбиру	25
Коріння хрону	10
Коріння солодки	15
Коріння дев'ятисилу	10
Коріння барбарису	15
9% розчин оцтової кислоти	решта.
III суміш, в мас. %:	
Коріння імбиру	30
Коріння хрону	5
Коріння солодки	12
Коріння дев'ятисилу	15
Коріння барбарису	15
9% розчин оцтової кислоти	решта.

Запропонований лікарський склад був випробований в клінічних умовах.

Клінічні випробування були проведені на базі ендокринологічного денного стаціонару НДІ ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко АМН України, м. Київ, амбулаторного лікування в обласній клінічній лікарні, м. Полтави.

Діагностика була проведена на основі клініко-анамнестичних даних та результатів лабораторних досліджень. Клінічне обстеження пацієнтів проводилося як до, так і після 20-ти денного курсу лікування. Воно включало анамнестичні дані, вимірювання розміру суглобів і об'єму рухів. Основною метою терапії було потенціювання протизапальних, знеболюючих, протидегенеративних, ангіопротекторних ефектів. З метою запобігання алергічних реакцій проводили фармакологічну пробу на запропонований склад з оцінкою через 20 хвилин, 3-6 годин і 12-24 години.

У групі з 47 хворих на деформуючий поліостеоартрит на фоні серцево-судинної, панкреато-біліарної патології, цукрового діабету 2-го типу був

проведений курс лікування з використанням складів №1 (у 15 хворих із 47), №2 (у 17 хворих із 43), №3 (у 15 хворих із 43). Локально застосовували вище згаданий склад 3 рази на день. В результаті лікування досягли зменшення дози нестероїдних протизапальних препаратів як перорально, так і парентерально, тривалості курсу лікування, зменшення тривалості рецидивів, зменшення болю в суглобах. Кращий ефект спостерігали від складу №3 з переважанням дози імбиру.

В загальній характеристиці всі хворі в наших дослідженнях відзначали різний характер і інтенсивність болю в суглобах. Біль був періодично постійним, ниючим. Акцентували увагу на біль при навантаженнях, бо він залежить від стану хряща та вираженості змін в капсульно-зв'язковому апараті суглоба. Набряк в області уражених суглобів був у 25 (53,2%) із 47 пацієнтів, після лікування визначався у 5 хворих (10,2%) ( $P < 0,01$  за критерієм знаків). Локальна терапія доповнювалась системним лікуванням цукрового діабету, супутніх захворювань серцево-судинної та травної систем на фоні дієтотерапії з вегетаріанською спрямованістю.

Позитивні результати були отримані у 43 (91,5%) із 47 пацієнтів ( $P < 0,01$  за критерієм знаків), які застосовували склад для лікування деформуючого поліостеоартриту.

Приклад 1. У хворого К., 58 років, на деформуючий поліостеоартрит, II ст. на фоні ІХС, стенокардії напруження III класу, гіпертонічної хвороби II ст., цукрового діабету 2-го типу, застосування в комплексному лікуванні аплікації на ураженні суглоби вище згаданого складу, привели до скорочення часу прийому протизапальних нестероїдних препаратів перорально, зменшення больового та набрякового синдромів.

Приклад 2. У 63 річної хворої С. на деформуючий поліостеоартрит, II-III ст. на фоні ІХС, стенокардії напруження II класу, гіпертонічної хвороби II ст., хронічного холециститу в результаті дієтотерапії з вегетаріанською спрямованістю з мінімальним рівнем термічної обробки, прийому нітратів, сартанів, статинів, відвару коренів барбарису, локального застосування запропонованого складу спостерігали зменшення больового синдрому в дібних суглобах верхніх та нижніх кінцівок.

Приклад 3. Хвора П., 70 років, з поліостеоартритом, II ст. на фоні цукрового діабету 2-го типу, хронічного рецидивуючого панкреатиту, хронічного холециститу, гіпертонічної хвороби II ст., ІХС: кардіосклерозу атеросклеротичного з частою суправентрикулярною екстрасистолією самостійно приймала перорально ібупрофен, що привело до загострення панкреато-біліарної патології. Підхід до лікування було змінено - застосували локально запропонований нами склад, дієтотерапію з вегетаріанською спрямованістю з мінімальним рівнем термічної обробки, прийом кордарону, сартанів, статинів, відвару коренів барбарису з позитивним результатом.

Запропонований лікарський склад відповідає вимогам щодо препаратів, що застосовуються локально: є ефективним; у нього відсутні місцеві токсичні реакції; здатен досягати тканини-мішені.

Таким чином, запропонований лікарський склад у порівнянні з відомим забезпечує підвищення ефективності лікувально-профілактичних властивостей, за рахунок широкого спектру його фармакологічної дії, досягнення оптимальної ліку-

вальної концентрації лікарського препарату в ураженому органі, зменшення токсичної дії медикamentозних препаратів і може бути використаний в комплексному лікуванні деформуючого поліостеоартриту.