

Изобретение относится к области медицины, а именно к препаратам для лечения болезней суставов. Болезнями суставов страдают около 70% населения старше 45 лет. Они выражаются в виде болей в суставе, усиливающихся при движении, ощущением скованности. Воспалительные процессы сопровождаются припухлостью, изменением формы и очертаний суставов.

Кроме того, при артрологических заболеваниях суставов постепенно разрушаются хрящ, покрывающий суставные поверхности, а также костная ткань и внутренняя поверхность суставной сумки.

В настоящее время широкое распространение в мировой медицинской практике для лечения болезней суставов (артритов, артрозов, остеохондроза и т.п.) нашли препараты, в основном, в форме таблеток и в виде инъекций, на основе сахаридов (хондроитинсульфат, глюкозамина гидрохлорид). Лечение этими препаратами не только уменьшает воспаление и боли в суставах, но и продуцирует восстановление разрушенной хрящевой ткани (Насонов Е.Л. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей, Ревматология, М., 2004; K.Pavelka, Archives Internal Medicine, № 10, 2002).

Наиболее близким к заявляемому средству по составу является средство, содержащее в качестве активных ингредиентов полисахарид - хондроитинсульфат - и трансдермальный агент - диметилсульфоксид на известных мазевых основах (мази, линименты, гели) (патент РФ № 2021811, кл. А61К 31/725, А61К 9/06, опубл. 30.10.1994).

Недостатки указанного средства состоят в том, что при использовании в качестве хондропротективной составляющей полисахарида - хондроитинсульфата, обладающего высокой полидисперсной молекулярной массой (8000-50000 Да), ограничена трансдермальная диффузия субстанции в зону сустава, что существенно снижает фармакокинетику препарата, эффект ингибирования процесса разрушения хрящевой ткани и ее регенерации.

Задача, решаемая предлагаемым изобретением - разработка средства для лечения болезней суставов, сочетающего хондропротективное, противовоспалительное и обезболивающее действие с лабильными высокими фармакокинетическими показателями.

Технический результат от использования изобретения заключается в повышении эффективности средства за счет увеличения скорости диффузии активных субстанций в зону сустава.

Указанным результатом является средство для лечения болезней суставов, обладающее хондропротективным, противовоспалительным и обезболивающим действием, содержащее сахарид - соль хондроитинсульфата, диметилсульфоксид и мазевую основу, согласно изобретению оно дополнительно содержит в качестве сахаридов и соль глюкозамина при следующем содержании компонентов, мас. %:

Глюкозамина соль	0,5-10
Хондроитинсульфата соль	0,5-10
Диметилсульфоксид	1,0-20
Мазевая основа	Остальное

Указанные диапазоны концентраций активных ингредиентов являются оптимально приемлемыми, фармакологически значимыми и принятыми в лекарственной практике для аналогичных мазевых форм данной фармакологической группы.

В качестве субстанции соли хондроитинсульфата средство содержит его натриевые, калиевые или кальциевые соли, например по ФС 42-3741-99. В качестве соли глюкозамина оно содержит известные фармацевтические субстанции (зарегистрированные в РФ, например по ФСП 42-0314-1478-01, или импортные, соответствующие требованиям Фармакопеи США 27 издания): гидрохлорид глюкозамина или натриевые, калиевые и кальциевые соли сульфата глюкозамина.

Предпочтительным является содержание динатриевой соли сульфата глюкозамина и гидрохлорида глюкозамина. Низкая молекулярная масса этих сахаридов (573,3 и 215,0 Да, соответственно) и их высокая фармакологическая активность (Е.С.Цветкова, Научно-практическая ревматология, № 2, 2003) в лечении болезней суставов обеспечивают создание эффективных хондропротективных препаратов.

Одномоментное включение в состав средства смеси полисахарида - соли хондроитинсульфата - и моносахарида - соли глюкозамина - обеспечивает достижение известного синергетического эффекта в лечении артрологических заболеваний, поскольку экзогенный глюкозамин дополнительно продуцирует синтез хондроцитами эндогенных хондроитинсульфатов и протеогликанов, являясь их универсальным предшественником (Международный Медицинский журнал, № 3, 2000г.).

Варьирование в составе предлагаемого средства в широком интервале соотношения полисахарид/моносахарид обеспечивает свободу выбора в создании мазевых лекарственных форм квалификаций Rapid, Mikst, Long с различной концентрацией активных ингредиентов и, как следствие, заданными фармакологической активностью, фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками.

Использование диметилсульфоксида в качестве одного из компонентов препарата обусловлено тем, что он обладает противовоспалительным и обезболивающим действием при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Кроме того, известно, что диметилсульфоксид способен проникать через биологические мембраны, в том числе через кожные барьеры, усиливая тем самым диффузию лекарственных веществ через кожу больного. Используется диметилсульфоксид, например, по ФС 42-2980-98.

В качестве мазевой основы средство может содержать основы, применяемые для получения собст-

венно мазей, гелей, линиментов, кремов, паст.

Для компенсации кислотности используемых солей сульфатов глюкозамина (рН 1,5-4,0) до физиологически приемлемых значений рН мазей (рН 4,0-8,0), в основы при приготовлении могут быть дополнительно добавлены неорганические основания, например натрия гидроксид, или иные известные фармацевтические органические основания, например этаноламин - диэтаноламин (2,2'-иминодиэтанол), триэтаноламин, троламин.

Предлагаемое средство относится к фармакологической группе - 8.8, корректор метаболизма костной и хрящевой ткани (Регистр лекарственных средств РФ, 2004г.).

Получение предлагаемого средства осуществляется известным способом - путем смешивания активных ингредиентов с приемлемой мазевой основой с последующей расфасовкой.

Контроль количественного содержания активных ингредиентов в средстве проводится по известным методикам, принятым для аналогичных лекформ, зарегистрированных в РФ и содержащих хондроитинсульфат, глюкозамин или диметилсульфоксид (спектрофотометрически, потенциометрическое или нефелометрическое титрование).

Примеры конкретного получения предлагаемого средства

Пример 1.

4,0 г динатриевой соли глюкозамина сульфата и 4,0 г хондроитинсульфата натрия растворяют в 30 мл дистиллированной воды. Отдельно сплавляют при температуре 50-70°C 26 г безводного ланолина и 80 г вазелина. Раствор солей, смесь ланолина и вазелина, 16 г диметилсульфоксида разделяют и фильтруют и смешивают при постоянном перемешивании при температуре не выше 65°C до получения однородной массы, доводят рН до 4,0-8,0 добавлением раствора натрия гидроксида и охлаждают. Полученное средство фасуют в тубы или банки. В 1 г конечного продукта содержится 25 мг динатриевой соли глюкозамина сульфата (2,5 мас.%), 25 мг хондроитинсульфата натрия (2,5 мас.%), 100 мг диметилсульфоксида (10,0 мас.%), 150 мг ланолина, 500 мг вазелина и 200 мг воды.

Пример 2.

10,0 г гидрохлорида глюкозамина и 0,5 г хондроитинсульфата калия растворяют в 18,5 мл дистиллированной воды. Отвешивают 20 г полиэтиленоксида с молекулярной массой 4000 (ПЭО-4000) и 40 г полиэтиленоксида с молекулярной массой 600 (ПЭО-600) и сплавляют смесь на водяной бане при температуре не выше 65°C. К расплавленной смеси при постоянном перемешивании добавляют раствор гидрохлорида глюкозамина в воде, затем 1,0 г диметилсульфоксида и 10 г глицерина. Смесь перемешивают в течение 3 ч (200 об/мин) до полного охлаждения, доводят рН до 4,0-8,0 добавлением триэтанолamina и фасуют в тубы или банки. В 1 г конечного продукта содержится 100 мг гидрохлорида глюкозамина (10 мас.%), 5 мг хондроитинсульфата калия (0,5 мас.%), 10 мг диметилсульфоксида (1,0 мас.%), 100 мг глицерина, 400 мг ПЭО-600, 200 мг ПЭО-4000 и 185 мг воды.

Пример 3.

0,5 г дикалиевой соли глюкозамина сульфата и 10,0 г хондроитинсульфата кальция растворяют в 19,5 мл дистиллированной воды. Отвешивают 30 г полиэтиленоксида с молекулярной массой 4000 (ПЭО-4000) и 10 г полиэтиленоксида с молекулярной массой 600 (ПЭО-600) и сплавляют смесь на водяной бане при температуре не выше 65°C. К расплавленной смеси при постоянном перемешивании добавляют раствор гидрохлорида глюкозамина в воде, затем 20,0 г диметилсульфоксида и 10 г глицерина. Смесь перемешивают в течение 3 ч (200 об./мин) до полного охлаждения, доводят рН до 4,0- 8,0 добавлением триэтанолamina и фасуют в тубы или банки. В 1 г конечного продукта содержится 5 мг дикалиевой соли глюкозамина сульфата (0,5 мас.%), 100 мг хондроитинсульфата кальция (10,0 мас.%), 200 мг диметилсульфоксида (20,0 мас.%), 100 мг глицерина, 100 мг ПЭО-600, 300 мг ПЭО-4000 и 195 мг воды.

Пример 4.

5,0 г кальциевой соли сульфата глюкозамина, 5,0 г хондроитинсульфата натрия, 10,0 г диметилсульфоксида, 5,0 г изопропилового спирта, 20 г этанола, 5 г карбопола 940 растворяют при температуре 60°C в 50 мл дистиллированной воды. Раствор перемешивают (200 об/мин) в течение 3 ч до полного охлаждения, доводят рН до 4,0-8,0 добавлением диэтанолamina и фасуют в тубы или банки. В 1 г конечного продукта содержится 50 мг кальциевой соли глюкозамина сульфата (5,0 мас.%), 50 мг хондроитинсульфата натрия (5,0 мас.%), 100 мг диметилсульфоксида (10,0 мас.%), 50 мг изопропилового спирта, 200 мг этанола, 50 мг карбопола 940 и 500 мг воды.

Эффективность действия средства изучали на моделях посттравматического остеоартроза, коллапса ушных раковин кроликов и асептического воспаления конечности крыс.

При субхондральных дефектах головки бедренной кости крыс, вызванных хирургическим повреждением суставного хряща, предлагаемое средство значительно уменьшает размер дефекта по сравнению с контрольными животными.

При внутривенном введении папаина у кроликов наблюдается коллапс ушных раковин - провисание их периферического конца. Использование предлагаемого средства позволяет восстановить тургор ушных раковин, что свидетельствует об ингибировании разрушения хрящевой ткани ушных раковин.

Асептическое воспаление вызывается введением декстрана под апоневроз задней лапы крыс. Противовоспалительное действие средства проявляется в торможении развития асептического отека конеч-

ности крыс.

Безвредность предлагаемого средства оценивали по его влиянию на конъюнктиву глаза и кожу кроликов. Проведенные исследования показали отсутствие местнораздражающего действия средства на конъюнктиву глаза и неповрежденную кожу.

Токсичность средства исследовали в хроническом опыте (2 месяца) на 12 свинок путем накожных аппликаций. Установлено, что предлагаемое средство нетоксично и не вызывает нарушения гистологического эпидермиса, дермы и подкожной клетчатки.

Предложенное средство было испытано в клинических условиях на 12 больных остеоартрозом и гонартрозом. В качестве испытуемого средства использовали мазь следующего состава: динатриевая соль сульфата глюкозамина - 2,5 мас.%, хондроитинсульфата натрия - 2,5 мас.%, диметилсульфоксид - 10 мас.%, мазевая основа - остальное (пример 1 описания заявки). Мазь наносилась на пораженный сустав ежедневно 3-4 раза в день и втиралась до полного впитывания в течение 3 недель. Изучение эффективности проводилось двойным слепым методом, где в качестве препарата сравнения использовался препарат - мазь хондроксид (5 мас.% хондроитинсульфата и 10 мас.% диметилсульфоксида в мазевой основе).

Интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале ВАШ в покое снизилась с 3,9 до 2,3 баллов, при движении с 6,9 до 3,4 баллов, при ходьбе по лестнице с 7,0 до 5,0 баллов (в контрольной группе - соответственно с 3,75 до 2,8, с 6,9 до 4,1 и с 7,0 до 5,6 баллов). Функциональный индекс Лекена уменьшился с 12,4 до 9,0 баллов (в контроле с 12,3 до 8,9 баллов). Проведенные испытания показали эффективность испытуемой мази почти у 80% больных против 66% для мази хондроксид, причем время достижения положительного эффекта сокращалось в среднем на 40% за счет высокой фармакокинетики мономерного сахара.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство для лечения болезней суставов, содержащее сахарид - соль хондроитинсульфата, диметилсульфоксид и мазевую основу, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит в качестве сахараида соль глюкозамина при следующем содержании компонентов, мас. %:

Глюкозамина соль	0,5-10
Хондроитинсульфата соль	0,5-10
Диметилсульфоксид	1,0-20
Мазевая основа	Остальное

2. Средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве соли глюкозамина оно содержит гидрохлорид глюкозамина, или натриевую, или калиевую, или кальциевую соль сульфата глюкозамина, а в качестве соли хондроитинсульфата - его калиевую, или натриевую, или кальциевую соль.

