

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 10774

(13) С1

(46) 2008.06.30

(51) МПК (2006)

А 61К 35/16

А 61К 35/44

(54)

## ЗАМЕНИТЕЛЬ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

(21) Номер заявки: а 20060133

(22) 2006.02.16

(43) 2007.10.30

(71) Заявитель: Государственное научное учреждение "Институт механики металлополимерных систем имени В.А.Белого Национальной академии наук Беларуси" (ВУ)

(72) Авторы: Пинчук Леонид Семенович; Чернякова Юлия Михайловна; Кадолич Жанна Владимировна; Гольдаде Виктор Антонович (ВУ)

(73) Патентообладатель: Государственное научное учреждение "Институт механики металлополимерных систем имени В.А.Белого Национальной академии наук Беларуси" (ВУ)

(56) ВУ 898 С1, 1995.

RU 2002461 С1, 1993.

WO 01/85179 А2.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. Ч.П. - М.: Медицина, 1993. - С. 181.  
Василенкайтис В.В. Искусственная синовиальная жидкость для суставов: Автореф. дис. Рига, 1989. - С.74-81.

Белоеико Е.Д. и др. Теория и практика медицины. Вып. 2. - Мн., 2000. - С.14-23.

(57)

Заменитель синовиальной жидкости, отличающийся тем, что содержит сыворотку аутокрови пациента и лекарственный препарат "Стекловидное тело" при следующем соотношении компонентов, мас. %:

"Стекловидное тело"	40-85
сыворотка аутокрови	остальное.

Изобретение относится к лечению суставов путем инъекции лекарственных средств, содержащих активные ингредиенты на основе полисахаридов, в частности гиалуроновую кислоту.

Синовиальная жидкость (СЖ) выполняет в суставах несколько функций. Она смазывает подвижное сопряжение костей, служит питательной средой для хряща, выводит из суставной капсулы продукты износа и уничтожает в ней патогенные микроорганизмы, защищает хрящ от механических повреждений, амортизируя ударные нагрузки.

СЖ реагирует на развитие патологического процесса в суставах изменениями своего состава и свойств. Асептическое воспаление суставов обуславливает изменение реологических параметров и смазочной способности СЖ, в ней накапливаются патологические иммунные комплексы и деструктивные элементы. Такая СЖ недостаточно выполняет свои функции.

Одним из высокоэффективных методов лечения суставов является локальная терапия - инъекция в суставную полость лекарственных средств (ЛС). В полость сустава вводят кортикостероидные гормоны, цитостатические препараты, ингибиторы протеолитических

ВУ 10774 С1 2008.06.30

## ВУ 10774 С1 2008.06.30

ферментов, противовоспалительные средства, а также "эндопротезы" (заменители) СЖ. Замена СЖ на ее "эндопротезы" с целью предотвращения патологических изменений в тканях суставов стала тенденцией современной артрологии.

Аналоги - заменители СЖ представляют собой биологически активные синтетические полимеры и их смеси с биополимерами.

В качестве заменителя СЖ применяют 15 % водный раствор поливинилпирролидона (ПВП) [1]. Его используют, чтобы временно восполнить дефицит СЖ, уменьшить воспаление синовиальной оболочки и суставных хрящей, улучшить смазку сустава.

К этой же группе заменителей СЖ относится смазочная композиция [2]. В ее составе - гидрогель на основе декстрана и фосфолипиды. Она демонстрирует более высокую, чем ПВП, смазочную способность при более высокой цене.

Недостатки этих заменителей СЖ:

заметная разница в вязкости искусственной и естественной СЖ, особенно при переменных нагрузках;

неудовлетворительная смазочная способность заменителей;

недостаточная биосовместимость.

Сегодняшний уровень заменителей СЖ определяет группа ЛС, содержащих гиалуроновую кислоту (ГК) - несulfатированный гликозамин, относящийся к классу неразветвленных полисахаридов. Это компонент естественной СЖ, обуславливающий гелеобразование смазочного слоя. В ЛС применяют ГК, синтезированную из гребней петухов. Представителем первого поколения этих ЛС является "Гиалган" ("Hyalgan", фирма "Fidia", Италия) - очищенный раствор гиалуроната натрия [3]. "Синвиск" ("Synvisc", фирма "Bio-matrix", США) состоит из смеси гиаланов А (жидкого) и В (гелеобразного), разведенных в растворе производных ГК [4]. Его терапевтический эффект связан с восполнением вязкости находящейся в суставе патологически измененной СЖ. "Ортовиск" ("Ortovisk", фирма "Anika Therapeutics", США) - высоковязкий раствор гиалуроната натрия, имеющий самую высокую по сравнению с аналогами концентрацию ГК [5].

Эти ЛС не всегда эффективны при лечении артрозов и артритов, а при удачном применении обуславливают короткий (3-6 мес.) период ремиссии воспалительного и болевого синдромов. Их цена достаточно высока - 150-200 долларов за ампулу.

В 1990-х годах было установлено, что высокая смазочная способность естественной СЖ обусловлена антифрикционностью не столько ГК, сколько сложных эфиров холестерина и жирных кислот, являющихся жидкими кристаллами холестерического типа [6]. Такие вещества стали применять в качестве компонентов ЛС-заменителей СЖ.

Прототипом изобретения является заменитель СЖ [7] на основе водорастворимого синтетического полимера, содержащий жидкокристаллическую добавку при следующем соотношении компонентов (мас. %):

мезогенные эфиры холестерина	0,2-1,0
натрийкарбоксиметилцеллюлоза	0,8-1,2
гемодез (6 % водный раствор ПВП и солей)	остальное.

Недостатки прототипа:

низкая биосовместимость целлюлозно-ПВП основы ЛС;

малая чувствительность к воздействию электромагнитных полей, моделирующих биофизическое поле сустава;

невысокая смазочная способность.

Задачи, на решение которых направлено изобретение:

повышение биосовместимости заменителя СЖ;

повышение его чувствительности к слабому магнитному полю;

улучшение смазочной способности.

Поставленные задачи решаются тем, что в состав известного заменителя СЖ на основе водорастворимого полимера и антифрикционной добавки введены новые компоненты.

# ВУ 10774 С1 2008.06.30

В качестве полимерной водорастворимой основы используют сыворотку крови пациента, которому будет сделана инъекция заменителя СЖ, а в качестве антифрикционной добавки - препарат "Стекловидное тело" (Corpus vitreum), полученный путем переработки глаз скота. Соотношение компонентов: "Стекловидное тело" - 40-85 мас. %, сыворотка крови - остальное.

Сущность изобретения состоит в том, что основу заменителя СЖ составляет сыворотка крови, донором которой является сам пациент. Поэтому она абсолютно совместима с его организмом. Близкие по химическому составу естественная СЖ и сыворотка крови принципиально отличаются тем, что ГК содержится в здоровой СЖ, но отсутствует в сыворотке. Содержание ГК в препарате "Стекловидное тело" составляет не менее 13 мг %. Добавка "Стекловидного тела" в сыворотку инициирует образование молекулярных комплексов ГК и протеинов. В результате сыворотка становится гелеподобной и, как естественная СЖ, может амортизировать циклические нагрузки на сустав, обеспечивая низкое трение.

Примеры реализации изобретения.

В экспериментах использовали криоконсервированную сыворотку крови (СК) IV группы и препарат "Стекловидное тело" (Corpus vitreum, СТ) производства РУП "Белмед-препараты" (паспорт № 37, серия № 371204). Это бесцветная или слегка желтоватая прозрачная, опалесцирующая жидкость с мелкими кристаллическими и тканевыми взвесями. По основному назначению ее применяют для размягчения и рассасывания рубцовой ткани, при ожоговых, послеоперационных и другого происхождения обширных рубцах, контрактурах суставов, а также как обезболивающее средство при невралгиях, фантомных болях, радикулите [8].

Искусственную СЖ-прототип получали путем смешения мезогенных эфиров холестерина (0,6 мас. %), натрийкарбоксиметилцеллюлозы (1,0 мас. %) и гемодеза (остальное). В качестве мезогенных эфиров холестерина использовали смесь (1:3:6) ацетата холестерина, пералгоната холестерина и олеата холестерина.

Составы исследуемых образцов приведены в табл. 1.

Таблица 1

№ № составов		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Содержание компонентов, мас. %	СК	100	75	65	60	50	25	15	10	0	Искусственная СЖ-прототип
	СТ	0	25	35	40	50	75	85	90	100	

Смазочную способность СЖ оценивали с помощью маятникового трибометра. Его пара трения состоит из опоры (выполнена из сверхвысокомолекулярного полиэтилена), в цилиндрической канавке которой установлена несущая маятник треугольная призма (сталь 12Х18Н9). Опорная грань призмы закруглена ( $r = 2,5$  мм). Испытания проводили при давлении на опору  $p = 0,2$  МПа и скорости скольжения призмы  $v \sim 1$  м/с. Для моделирования биофизического поля сустава круглая опора маятника помещена в соленоид (внутренний диаметр  $D = 21$  мм, диаметр медной проволоки  $d = 0,07$  мм, количество витков  $n = 600 \pm 2$ ), соединенный с источником питания постоянного тока. Напряженность магнитного поля на поверхности трения составляла  $H = 1,2$  кА/м, что соответствует диапазону напряженностей постоянных магнитных полей, применяемых для магнитотерапии суставов.

Регистрировали начальное значение коэффициента трения ( $\mu_0$ ) в узле трения трибометра, помещая в канавку один из образцов, состав которых приведен в табл. 1. Затем включали соленоид и снимали зависимость  $\mu$  от времени ( $\tau$ ) воздействия поля на смазочный слой. По зависимости  $\mu(\tau)$  для каждого образца определяли минимальное значение ( $\mu_{\min}$ ) коэффициента трения. Значения  $\mu$  получали путем компьютерной обработки электрических сигналов трибометра, соответствующих затуханию колебаний маятника (количество повторений 5-7, доверительный интервал 95 %, коэффициент корреляции 0,88). Результаты измерений представлены в табл. 2.

№ № составов	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\mu_0$	0,076	0,074	0,071	0,068	0,063	0,066	0,068	0,075	0,080	0,081
$\mu_{\min}$	0,070	0,065	0,062	0,056	0,050	0,053	0,058	0,064	0,077	0,078

Анализ результатов экспериментов приводит к следующим заключениям.

1. Все исследованные составы, включая прототип, подобно здоровой естественной СЖ, обнаруживают чувствительность к воздействию внешнего магнитного поля:  $\mu$  экспоненциально снижается с увеличением времени (в пределах 60 мин) действия поля. Это свидетельствует, что они адекватно моделируют механизм смазки естественной СЖ.

2. Смеси СТ + СК превосходят по смазочной способности прототип и исходные компоненты смесей. Они демонстрируют наибольшую чувствительность к воздействию магнитного поля, оцениваемую по разности ( $\mu_0 - \mu_{\min}$ ).

3. Оптимальные по критерию составы заменителя СЖ находятся в интервале концентраций СТ от 40 до 85 мас. %. Снижение содержания СТ менее 40 % (состав 3) приводит к заметному увеличению значений  $\mu_0$  и  $\mu_{\min}$  по сравнению с оптимальным составом 4. Аналогично, увеличение содержания СТ более 85 % (состав 8) значительно ухудшает триботехнические показатели ЛС по сравнению с составом 7, находящимся в области оптимальных концентраций.

Итак, задачи, поставленные при создании изобретения, решены. Предложенный заменитель СЖ имеет абсолютно совместимую с организмом пациента основу - аутосыворотку крови и добавку, разрешенную Минздравом к применению для инъекций в мягкие ткани и суставы. Он более чувствителен к воздействию слабого магнитного поля, чем искусственная СЖ-прототип, и превосходит последний по смазочной способности. ЛС "Стекловидное тело" не является дефицитным компонентом и выпускается промышленностью Беларуси.

Предложенный заменитель СЖ предназначен для улучшения свойств и функций естественной СЖ с целью уменьшения болевого синдрома и замедления патологических изменений в суставах, пораженных остеоартрозом.

Источники информации:

1. Терапевтический архив. - 1984. - № 11. - С. 73-77.
2. Patent WO 0 185 179, МПК А 61К 31/721, 31/685; А 61 L 27/20, 27/52; А 61 Р 41/00, 2001.
3. Вывра О.Е. Искусственная синовиальная жидкость в лечении патологии коленного сустава // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2000. - № 2. - С. 146-150.
4. Клинические аспекты применения препарата "Синвиск" // Margo Anterior. - 2002. - № 4. - С. 5-8.
5. Peuron J. Intra-articular Hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state-of-the-art review // J. of Rheumatology. - 1993. - Vol. 20. - Sup. 39. - P. 10-15.
6. Ермаков С.Ф. Трибофизика жидких кристаллов в металло- и биополимерных сопряжениях: Дис. ... док. техн. наук. - Гомель, 2001.
7. Патент РБ 898, МПК А 61К 31/79, 1995 (прототип).
8. Машковский М.Д. Стекловидное тело. Лекарственные средства. В 2-х ч. Ч. 2. - М.: Медицина, 1993. - С. 181.