

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 11014

(13) С1

(46) 2008.08.30

(51) МПК (2006)

A 61K 31/70

A 61K 35/16

A 61P 19/00

(54)

ЗАМЕНИТЕЛЬ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

(21) Номер заявки: а 20060580

(22) 2006.06.12

(43) 2008.02.28

(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.

ВУ а20040667, 2006.

RU 2268052 С2, 2006.

Чернякова Ю.М. и др. Журнал технической физики. - 2005. - Т. 75. - Вып. 5. - С. 119-123.

Чернякова Ю.М. и др. Медицинские новости. - 2005. - № 2. - С. 9-14.

JP 2000-136138 А.

(57)

Заменитель синовиальной жидкости, содержащий водорастворимую полимерную основу, **отличающийся** тем, что в качестве водорастворимой полимерной основы содержит лекарственное средство "Синвиск" и дополнительно содержит сыворотку крови пациента, которому вводится заменитель синовиальной жидкости, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

"Синвиск"	33-67
сыворотка крови	остальное.

Изобретение относится к лечению заболеваний суставов путем инъекции в суставную полость лекарственных средств, содержащих активные ингредиенты на основе полисахаридов, в частности гиалуроновую кислоту (ГК).

Синовиальная жидкость (СЖ) выполняет в суставах несколько функций:

обеспечивает смазку подвижного сопряжения костей;

обеспечивает иммунологическую защиту тканей сустава и удаляет из них продукты износа;

участвует в процессе питания суставного хряща;

амортизирует ударные нагрузки на сустав, защищая хрящ от механических повреждений.

СЖ реагирует на развитие патологического процесса в суставе изменениями своего состава и свойств. Воспаление сустава обычно сопровождается снижением вязкости и смазочной способности СЖ, накоплением в ней патологических иммунных комплексов и деструктивных элементов. Такая СЖ недостаточно выполняет свои функции.

ВУ 11014 С1 2008.08.30

ВУ 11014 С1 2008.08.30

Одним из высокоэффективных методов лечения заболеваний суставов является локальная терапия, т.е. инъекция в суставную полость лекарственных средств (ЛС). В качестве последних используют кортикостероидные гормоны, цитостатические препараты, ингибиторы протеолитических ферментов, противовоспалительные средства, а также заменители СЖ. Целью введения заменителей является хондропротекция, т.е. предотвращение патологических изменений хряща и других тканей суставов, что составляет современную тенденцию артрологии.

Аналогами изобретения служат заменители СЖ, которые можно разделить на три группы.

Препараты первой группы представляют собой биологически активные синтетические полимеры и их смеси с полимерами. Водный 15 %-ный раствор поливинилпирролидона (ПВП) [1] используют, чтобы временно восполнить дефицит СЖ, уменьшить воспаление синовиальной оболочки и суставных хрящей, улучшить смазку сустава. В состав смазочной композиции [2] входят гидрогель на основе дкстрана и фосфолипиды. Смесь этих компонентов дороже ПВП, но демонстрирует более высокую смазочную способность.

Недостатки заменителей первой группы:

пониженная вязкость по сравнению с естественной СЖ, что особенно ощутимо при переменных нагрузках;

неудовлетворительная смазочная способность;

недостаточная биосовместимость.

Вторая группа объединяет ЛС, содержащие ГК - несурфатированный гликозамин, который относится к классу неразветвленных полисахаридов, препараты этой группы определяют сегодняшний медикаментозный уровень заменителей СЖ. Их основной компонент ГК входит в состав естественной СЖ. Он обуславливает гелеобразование смазочного слоя в суставе, его смазочную способность и демпфирование механических нагрузок. Типичные представители таких ЛС - "Гиалган", "Синвиск" и "Ортовиск" - содержат ГК и ее производные, извлеченные из гребней петухов. "Гиалган" ("Hyalgan", фирма "Fidia", Италия) - очищенный раствор гиалуроната натрия [3]. "Синвиск" ("Synvisk", фирма "Biomatrix", США) состоит из смеси гиланов 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].

Третью группу образуют заменители СЖ, содержащие жидкокристаллические компоненты. Такие ЛС появились в 1990-х годах, когда было установлено, что высокая смазочная способность естественной СЖ объясняется свойствами содержащихся в ней сложных эфиров холестерина и жирных кислот. Эти вещества, являющиеся жидкими кристаллами холестерического типа [6], в настоящее время активно применяют в качестве компонентов искусственных СЖ.

Недостатки большинства таких препаратов - несоответствие их вязкости оптимальному (по критерию демпфирования ударных нагрузок) значению, которое характерно для естественной СЖ, и проблемы биосовместимости.

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 %-ный водный раствор ПВП)	остальное.

Недостатки прототипа:

низкая биосовместимость целлюлозно-ПВП основы ЛС;

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

невысокая смазочная способность.

ВУ 11014 С1 2008.08.30

Задачи, на решение которых направлено изобретение:
повышение биосовместимости заменителя СЖ;
усиление его чувствительности к воздействию слабого магнитного поля;
улучшение смазочной способности.

Поставленные задачи решаются тем, что в состав известного заменителя СЖ, состоящего из смеси биосовместимой с организмом пациента водорастворимой полимерной основы и растворенной в ней антифрикционной добавки, введены новые компоненты. В качестве полимерной водорастворимой основы используют ЛС "Синвиск" ("Synvisk"), а в нее дополнительно вводят сыворотку крови пациента, в сустав которого будет сделана инъекция заменителя СЖ. Соотношение компонентов (мас. %): "Synvisk" - 33-67, сыворотка крови - остальное.

Сущность изобретения состоит в том, что заменитель СЖ образован компонентами, имеющими высокую степень биосовместимости с организмом пациента. Во-первых, это - препарат "Синвиск", биосовместимость которого подтверждена десятилетним опытом клинического использования в мировой медицине. Во-вторых, это сыворотка крови, донором которой является сам пациент, абсолютно совместимая с его организмом. "Синвиск" содержит избыток ГК, которая входит в состав естественной СЖ, но отсутствует в сыворотке. Последняя является носителем жидкокристаллических смазочных компонентов, отсутствующих в "Синвиске". Препарат, введенный в полость сустава, в процессе фрикционного воздействия становится гелеподобным, может амортизировать пиковые нагрузки на сустав, предохраняя хрящ, но сохраняет присущую сыворотке высокую смазочную способность, обеспечивая низкое трение в суставе.

Примеры реализации изобретения.

В экспериментах использовали криоконсервированную сыворотку крови (СК) IV группы и ЛС "Синвиск" ("Synvisk") производства фирмы "Biomatrix" (США). Компоненты смешивали в стеклянном стакане с помощью электромагнитной мешалки.

Искусственную СЖ-прототип получали смешиванием 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 исследованных образцов приведены в табл. 1.

Таблица 1

№ составов		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Содержание компонентов, мас. %	СК	100	85	70	67	50	33	20	15	0	Искусственная СЖ-прототип
	"Синвиск"	0	15	20	33	50	67	70	85	100	

Смазочную способность СЖ оценивали с помощью маятникового трибометра. Его пара трения состоит из опоры (круглая пластинка из высокомолекулярного 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 $p = 0,15$ МПа и скорости скольжения призмы $v \sim 1$ м/с. Для моделирования биофизического поля сустава опора помещена в соленоид (внутренний диаметр $D = 21$ мм, диаметр медной проволоки $d = 0,07$ мм, количество витков $n = 600$), соединенный с источником 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 (f_0) в узле трения трибометра, помещая в канавку один из образцов искусственной СЖ, составы которых приведены в табл. 1. Затем включали соленоид и снимали зависимость f от времени (t) воздействия поля соленоида на смазочный слой. Для каждого образца по зависимости $f(t)$ определяли минимальное значение коэффициента трения (f_{\min}). Значения f получали путем компьютерной обработки электрических сигналов, соответствующих затуханию колебаний маятника (количество повторений 5-7, доверительный интервал 2,1 %, коэффициент надежности 95 %). Результаты измерений представлены в табл. 2.

Таблица 2

№ составов	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
f_0	0,071	0,073	0,076	0,065	0,054	0,060	0,069	0,070	0,070	0,081
f_{\min}	0,055	0,058	0,061	0,049	0,040	0,049	0,058	0,060	0,060	0,078

Анализ результатов, приведенных в табл. 2, приводит к следующим заключениям.

1. Все исследованные образцы, включая прототип (состав 10), подобно естественной СЖ, обнаруживают чувствительность к воздействию внешнего магнитного поля: f_0 экспоненциально снижается, приближаясь к постоянному значению f_{\min} , за 30-40 мин. Проявление этого эффекта, несвойственного низкомолекулярным жидкостям (вода, физиологический раствор), свидетельствует, что исследованные составы адекватно моделируют механизм смазки естественных суставов с помощью СЖ.

2. Все смеси СК + "Синвиск" (составы 2-8) превосходят по смазочной способности прототип (10), а составы 4-6 - исходные компоненты смесей (1 и 9). Составы 1-6 с содержанием СК > 67 % демонстрируют очень высокую чувствительность к воздействию поля, определяемому по разности $f_0 - f_{\min}$.

3. Оптимальные по критерию трения составы 4-6 соответствуют интервалу концентраций "Синвиска" от 33 до 67 мас. %. Снижение содержания "Синвиска" менее 33 % (состав 3) приводит к заметному увеличению значений f_0 и f_{\min} , по сравнению с оптимальным составом 4. Аналогично, увеличение содержания "Синвиска" более 67 % (7) значительно ухудшает трибологические показатели смеси по сравнению с составом 6, находящимся в области оптимальных концентраций.

Итак, задачи, поставленные при создании изобретения, решены. Предложенный заменитель СЖ содержит абсолютно совместимую с организмом пациента антифрикционную жидкость - аутосыровотку крови, которая совмещена с ЛС - "Синвиском", разрешенным Минздравом для инъекции в суставы. Предложенный заменитель более чувствителен к воздействию слабого магнитного поля, чем искусственная СЖ-прототип, и превосходит его по смазочной способности. Использование "Синвиска" как компонента смесового ЛС, разбавляемого сывороткой, позволяет снизить стоимость медикаментозных средств для инъекции, т.к. ампула "Синвиска" стоит 150-200 у.е.

Предложенный заменитель СЖ предназначен для снятия болевого синдрома и улучшения функций патологически измененных артрозом суставов. Он найдет применение в медицинских учреждениях, имеющих "чистые" помещения, оборудованные для выполнения инъекций в суставы.

Источники информации:

1. Терапевтический архив, 1984. - № 11. - С. 73-77.
2. Patent WO 0 185 179, МПК А 61К 31/721, 31/685; А 61L 27/20, 27/52; А 61Р 41/00, 2001.
3. Вырва 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. Peyron 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 соприкосновениях. Дис.... док. тех. наук, 2001. - Гомель.
7. Патент РБ 898, МПК А 61К 31/79, 1995 (прототип).