

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 11009

(13) С1

(46) 2008.08.30

(51) МПК (2006)  
А 61К 31/726  
А 61К 35/16

(54)

## БИОСОВМЕСТИМЫЙ ЗАМЕНИТЕЛЬ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

(21) Номер заявки: а 20060579

(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.

RU 2002461 С1, 1993.

WO 01/85179 А2.

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

Василёнкайтис В.В. Искусственная синовиальная жидкость для суставов: Автореферат диссертации. - Рига, 1989. - С. 74-81.

Goldberg V.M. et al. // Osteoarthritis Cartilage. - 2005. - V.13, № 3. - P. 216-224.

Maneiro E. et al. Clin. Exp. Rheumatol. - 2004. - V.22, № 3. - P. 307-312.

(57)

Биосовместимый заменитель синовиальной жидкости на основе 1 % водного раствора гиалуроната натрия из гребней петухов, отличающийся тем, что дополнительно содержит сыворотку аутокрови пациента при следующем соотношении компонентов, мас. %:

1 % водный раствор гиалуроната натрия	63-88
сыворотка аутокрови пациента	остальное.

Изобретение относится к области лекарственных средств (ЛС) для лечения заболеваний суставов. Лечение ведут путем инъекции в суставную полость ЛС, содержащих активные ингредиенты на основе полисахаридов, в частности гиалуроновую кислоту и ее производные.

Течение патологических процессов в суставах всегда сопровождается изменениями состава, структуры и свойств синовиальной жидкости (СЖ). Прежде всего, снижается вязкость и ухудшается смазочная способность СЖ, в ней накапливаются патологические иммунные комплексы и деструктивные элементы. Одним из эффективных методов лечения таких заболеваний является локальная терапия, т.е. инъекция ЛС в суставную полость. В качестве таких ЛС используют кортикостероидные гормоны, цитостатические препараты, ингибиторы протеолитических ферментов, противовоспалительные средства [1].

# ВУ 11009 С1 2008.08.30

В последнее десятилетие в артрологии сформировалась тенденция, состоящая в хондропротекции, т.е. предотвращении или замедлении патологических изменений хряща и других тканей сустава. Одним из перспективных путей решения этой проблемы является инъекция в суставную полость заменителей СЖ.

Первым разработанным в СССР заменителем СЖ был водный 15 %-ный раствор поливинилпирролидона (ПВП) [2]. Его использовали, чтобы временно восполнить дефицит СЖ, уменьшить воспаление синовиальной оболочки и суставных хрящей, улучшить смазку сустава.

Недостаток такого препарата состоит в низком уровне совместимости ПВП и синовиальной среды сустава.

Сегодняшний уровень ЛС - заменителей СЖ - определяет группа препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту (несульфатированный гликозамин, относящийся к классу неразветвленных полисахаридов) или ее соли - гиалуронаты. Это компонент естественной СЖ, определяющий гелеобразование и реологические свойства смазочного слоя в суставе. Типичные примеры гиалуронатных заменителей СЖ - препараты "Хиалган" ("Hyalgan", фирма "Fidia", Италия) [3] и "Хиа-джект" ("Hya-ject", фирма "ORMED", Германия) [4]. Они представляют собой очищенный водный 1 %-ный раствор гиалуроната натрия, полученного из гребней петухов. Терапевтический эффект от применения этих препаратов связан с восполнением вязкости находящейся в суставе патологически измененной СЖ.

"Хиалган" и "Хиа-джект" не эффективны при лечении "сухих" суставов, синовиальная оболочка которых атрофирована, и имеют достаточно высокую цену - более 200 долларов за ампулу объемом 2 мл.

В 1990-х годах было обнаружено, что высокая смазочная способность естественной СЖ определяется свойствами эфиров холестерина и жирных кислот, которые образуют жидкие кристаллы холестерического типа. Новейшее поколение заменителей СЖ отличается наличием в биосовместимой полимерной основе жидкокристаллических компонентов.

Прототипом изобретения является заменитель СЖ [5] на основе биосовместимого 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 и солей)	остальное.

Недостатки прототипа:

низкая биосовместимость целлюлозно-ПВП основы заменителя;

малая чувствительность к воздействию электромагнитного поля, моделирующего биофизическое поле сустава;

невысокая смазочная способность.

Задачи, на решение которых направлено изобретение:

- 1) повысить биосовместимость заменителя СЖ;
- 2) усилить его чувствительность к воздействию слабого магнитного поля;
- 3) улучшить смазочную способность.

Поставленные задачи решаются тем, что в состав известного заменителя СЖ, состоящего из водорастворимой полимерной основы, биосовместимой с синовиальной средой сустава пациента, и растворенной в ней антифрикционной добавки, введены новые компоненты. В качестве полимерной основы используют ЛС "Хиалган" ("Hyalgan") или "Хиа-джект" ("Hya-ject"), представляющие собой 1 % водный раствор гиалуроната натрия, а в качестве антифрикционной добавки - сыворотку крови пациента, в сустав которого будет сделана инъекция заменителя СЖ. Соотношение компонентов: "Хиалган" или "Хиа-джект" - 63-88 мас. %, сыворотка крови - остальное.

# ВУ 11009 С1 2008.08.30

Сущность изобретения состоит в том, что новый заменитель СЖ образован компонентами, имеющими высокую степень совместимости с синовиальной средой сустава пациента. Во-первых, это ЛС "Хиалган" или "Хиа-джект", биосовместимость которых подтверждена многолетним опытом клинического использования в мировой ортопедии. Во-вторых, это сыворотка крови, донором которой является сам пациент, абсолютно совместимая с его организмом. "Хиалган" или "Хиа-джект" состоят из раствора гиалуроната натрия, который входит в состав естественной СЖ, но отсутствует в сыворотке. Последняя содержит жидкокристаллические смазочные компоненты (эфир холестерина и жирных кислот), отсутствующие в "Хиалгане" или "Хиа-джекте". Предложенный препарат, введенный в полость сустава, в процессе фрикционного воздействия становится гелеподобным и может амортизировать пиковые нагрузки на сустав, предохраняя хрящ. Вместе с тем он сохраняет присущую сыворотке высокую смазочную способность, обеспечивая низкое трение в суставе.

Примеры реализации изобретения.

Предложенный заменитель СЖ готовили, используя криоконсервированную сыворотку крови (СК) IV группы, а также ЛС "Хиалган" ("Hyalgan" производства фирмы "Fidia", Италия) и "Хиа-джект" ("Hya-ject", фирма "ORMED", Германия). Компоненты смешивали в стеклянном стакане с помощью электромагнитной мешалки.

Заменитель 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 образцов приведены в табл. 1.

Таблица 1

№№ составов	1	2	3	4	5	6	7	8	
Содержание компонентов, мас. %	СК	100	75	50	40	37	25	12	10
	"Хиалган"	0	25	50	60	63	75	88	90
	"Хиа-джект"	0	0	0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 1

9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
0	75	50	40	37	25	12	10	0	заменитель СЖ - прототип
100	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	25	50	60	63	75	88	90	100	

Смазочную способность образцов оценивали с помощью маятникового трибометра, который содержит только одну - исследуемую - пару трения. Она состоит из опоры (круглая пластина 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, соединенный с источником постоянного тока. Напряженность магнитного поля на поверхности трения составляла  $H = 1,2$  кА/м.

Регистрировали начальное значение коэффициента трения  $f_0$  в узле трения трибометра, помещая в канавку один из образцов. 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. Результаты измерений представлены в табл. 2.

Таблица 2

№ составов	1	2	3	4	5	6	7	8
$f_0$	0,071	0,069	0,064	0,062	0,057	0,054	0,055	0,060
$f_{\min}$	0,055	0,053	0,047	0,045	0,042	0,041	0,043	0,046

Продолжение табл. 2

9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
0,064	0,069	0,064	0,063	0,057	0,054	0,055	0,061	0,065	0,081
0,050	0,054	0,048	0,047	0,043	0,041	0,042	0,047	0,051	0,078

Анализ данных табл. 2 приводит к следующим заключениям.

1. Все исследованные образцы, включая прототип, обнаруживают, подобно здоровой естественной СЖ, чувствительность к воздействию внешнего магнитного поля:  $f_0$  экспоненциально снижается во времени, приближаясь за 30-40 мин к постоянному значению  $f_{\min}$ . Проявление этого эффекта, несвойственного низкомолекулярным жидкостям (вода, физраствор), свидетельствует, что заменители СЖ адекватно моделируют механизм смазки естественной СЖ.

2. Все смеси СК + ЛС выбранного типа (составы 2-8 и 10-16) превосходят по смазочной способности прототип (18), а составы 5-7 и 13-15 - исходные компоненты смесей (1, 9, 17). Эти составы демонстрируют самую высокую чувствительность к воздействию поля, определяемую по разности  $f_0 - f_{\min}$ .

3. Оптимальные по критерию трения составы 5-7 и 13-15 соответствуют одинаковому интервалу концентрации как "Хиалгана", так и "Хиа-джекта" - от 63 до 88 мас. %. Снижение концентрации этих ЛС менее 63 мас. % (составы 4 и 12 - 60 %) приводит к заметному увеличению значений  $f_0$  и  $f_{\min}$  по сравнению с оптимальными составами 5 и 13. Аналогично, увеличение содержания ЛС более 88 % (8 и 16 - 90 %) заметно ухудшает трибологические показатели смеси по сравнению с составами 7 и 15, находящимися в области оптимальных концентраций.

Итак, задачи, поставленные при создании изобретения, решены. Предложенный заменитель СЖ содержит абсолютно совместимую с синовиальной средой сустава антифрикционную добавку - аутосыворотку крови, которая совмещена с ЛС - "Хиалганом" и "Хиа-джектом", разрешенными Минздравом для инъекции в суставы. Предложенный препарат более чувствителен к воздействию слабого магнитного поля, чем прототип, и превосходит его по смазочной способности. Использование "Хиалгана" или "Хиа-джекта" не в исходном состоянии, а как компонента смесевых ЛС, разбавляемого аутосывороткой, позволяет снизить стоимость медикаментозных средств для инъекций.

Предложенный заменитель СЖ предназначен для снятия болевого синдрома и улучшения функций суставов, патологически измененных артритами. Он найдет применение в медицинских учреждениях для выполнения инъекций в суставы.

Источники информации:

1. Сорока Н.Ф. О ревматоидном артрите (вопросы и ответы). - Мн.: Беларусь, 1988. - 48 с.

2. Василёнкайтис В.В. Клинико-биомеханические основы внутрисуставного применения искусственной синовиальной жидкости при деформирующем остеоартрозе // Механизм действия и терапевтическая эффективность противоревматических препаратов. Труды НИИ экспериментальной и клинической медицины МЗ Литовской ССР. - Вильнюс: "Мокслас", 1983. - Т. 18. - С. 81-84.

# BY 11009 C1 2008.08.30

3. Вырва О.Е. Искусственная синовиальная жидкость в лечении патологии коленного сустава // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2000. - № 2. - С. 146-150.
4. Аннотация к препарату "Нуа-ject" фирмы "ORMED GmbH & Co., KG", Freiburg, 2003. - С. 2
5. Патент РБ 898. Искусственная синовиальная жидкость / Б.И.Купчинов, И.Р.Воронич, Е.Д.Белоенко и др. МПК А 61К 31/79. - Оpubл. 1995 (прототип).