



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 033 162** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 31/79**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 4138329/14, 18.07.1986

(46) Опубликовано: 20.04.1995

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Терапевтический архив. 1984, N 11, с.73-77.

(71) Заявитель(и):

Институт механики металлополимерных систем ,

Белорусский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии

(72) Автор(ы):

Купчинов Б.И.,
Воронович И.Р.,
Белоенко Е.Д.,
Бобрышева С.Н.,
Родненков В.Г.,
Ермаков С.Ф.,
Белый В.А.

(73) Патентообладатель(ли):

Купчинов Борис Иванович

(54) ИСКУССТВЕННАЯ СИНОВИАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и касается синовиальной жидкости. Цель - повышение смазочной способности. Сущность изобретения заключается в том, что искусственная синовиальная жидкость содержит мезогенные эфиры холестерина,

натрийкарбоксиметилцеллюлозу, гемодез, при этом компоненты содержатся в определенном количестве. В качестве мезогенных эфиров холестерина используют смесь из ацетата холестерина, пеларгоната и олеата холестерина. 1 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 0 3 3 1 6 2 C 1

RU 2 0 3 3 1 6 2 C 1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 033 162** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 31/79**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4138329/14, 18.07.1986

(46) Date of publication: 20.04.1995

(71) Applicant(s):
Institut mekhaniki metallopolimernykh sistem,
Belorusskij nauchno-issledovatel'skij
institut travmatologii i ortopedii

(72) Inventor(s):
Kupchinov B.I.,
Voronovich I.R.,
Beloenko E.D.,
Bobrysheva S.N.,
Rodnenkov V.G.,
Ermakov S.F.,
Belyj V.A.

(73) Proprietor(s):
Kupchinov Boris Ivanovich

(54) **ARTIFICIAL SYNOVIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: artificial synovia has mesogenic cholesterol esters, carboxymethylcellulose sodium and hemodez, and these components have at the definite quantity. A

mixture of cholesterol acetate, pelargonate and cholesterol oleate is used as mesogenic cholesterol esters. EFFECT: increased lubricant capability. 2 cl, 2 tbl

RU 2 0 3 3 1 6 2 C 1

RU 2 0 3 3 1 6 2 C 1

Изобретение относится к области медицины, а именно для лечения ревматоидного артрита и остеоартроза.

При ревматических заболеваниях сустава, в частности при ревматоидном артрите и деформирующем остеоартрозе, происходит патологическое изменение всех параметров синовиальной среды. Уменьшается ее количество, изменяется состав, реологические свойства, что приводит к резкому повышению коэффициента трения и износу хрящевых поверхностей. Это вызывает резкие боли, хруст, уменьшение объема движений в суставе.

В настоящее время арсенал искусственных средств для инъекций в сустав, способный хотя бы частично имитировать такую динамическую систему, как синовия, небольшой.

Известно применение для этих целей кремнийорганических жидкостей [1] Однако эти исследования не дали существенных результатов и не имели статистической значимости. Незначительный положительный эффект был получен при использовании кремнийорганической жидкости с вязкостью 300 сСт за счет того, что достаточно высокая вязкость смазочного вещества обеспечивала разделение поверхности хрящей друг относительно друга и, следовательно, способствовала уменьшению износа и болевых ощущений у пациентов. Но в то же время увеличение вязкости смазочного вещества неизбежно влекло за собой высокие усилия сдвига, что нежелательно для пораженных суставов.

В работе [2] рассматривается возможность использования в качестве смазочного вещества для суставов длинноцепочных полимеров, растворимых в жидкости. В частности, речь идет о применении для этих целей окиси полиэтилена. Она хорошо растворяется в воде, имеет достаточно высокую молекулярную массу, позволяющую в небольших концентрациях получать довольно вязкие растворы. Микроснимки окиси полиэтилена, замороженной на предметном стекле в условиях действия нагрузки, обнаруживают подобие структуры синовиальной жидкости в тех же условиях. Однако термо-механодеструкция таких смазочных веществ не позволяет применять их в суставах из-за резкого падения вязкости вещества, приводящего к ухудшению его фрикционных свойств; из-за затруднений, связанных со стерилизацией смазочного материала.

Наиболее близкой по технической сущности и достигаемому результату к изобретению является искусственная синовиальная жидкость (ИСЖ) для лечения ревматоидного артрита и остеоартроза водный раствора поливинилпирролидона (ПВП). Этот препарат способен временно восполнять дефицит синовии, оказывать противовоспалительное и лубрикационное действие, улучшать обмен в суставной полости [3] В настоящее время 15%-ный водный раствор ПВП разрешен для клинического применения.

Однако с рядом достоинств препарату на основе ПВП присущи и недостатки: постоянство реологических свойств и несоответствие вязкости натуральной синовии. 15% -ный раствор ПВП имеет вязкость 1,8 усл.ед. а натуральная синовиальная жидкость 3,1 усл.ед. [4] Синовиальная жидкость способна в зависимости от нагрузки менять вязкость, вследствие отжатия из нее низкомолекулярных компонентов и проникновения их в хрящевую ткань [5] Это не является характерным для препарата на основе ПВП. Отсутствие эффекта изменения вязкости под воздействием нагрузки препаратов на основе ПВП приводит к быстрому выводу его из суставной полости [6] низкая смазочная способность. Так при трении хрящей в присутствии ИСЖ на основе ПВП реализуется коэффициент трения не ниже 0,08 [7] а суставы здорового человека имеют коэффициент трения 0,001-0,03, т. е. на порядок ниже [8] несоответствие рН водных растворов рН 15%-ного раствора ПВП составляет 5,2-7,0 ед. [4] а рН натуральной синовии 7,4-8,2 ед. [9]

Целью изобретения является устранение указанных недостатков путем придания препарату на основе ПВП подобия минерального состава, структурно-реологических, фрикционных и щелочных свойств натуральной синовии, т.е. повышение смазочной способности.

Поставленная цель достигается тем, что ИСЖ, согласно изобретению, содержит гемодез (водный раствор ПВП и минеральных солей), натрийкарбоксиметилцеллюлозу (NaКМЦ), мезагенные соединения эфиров холестерина (ЭХ) с мезофазой 28-66°C, включающей и

температуру живого организма, при следующем соотношении компонентов, мас.

Натрийкарбоксиметил- целлюлоза 0,8-1,0

Мезогенные соединения эфиров холестерина 0,5-0,8

Гемодез (водный

5 раствор ПВП и минеральных солей) Остальное

Выбор гемодеза, как основы ИСЖ, обусловлен тем, что он представляет собой водный раствор ПВП и набор минеральных солей, присутствующих в натуральной синовии.

Учитывая, что известный препарат, представляющий собой 15%-ный водный раствор ПВП, имеет коэффициент для пары трения хрящ-хрящ значительно выше, чем при смазке 10 гемодезом, то в дальнейшем в качестве основы ИСЖ был использован его стандартный состав.

Сущность изобретения базируется на следующих фактах:

1. Исследованиями было установлено наличие в синовиальной жидкости человека и животных мезогенных соединений ЭХ [10]

15 2. NaКМЦ и мезогенные соединения ЭХ широко используются в медицине [11] а гемодез применяют как заменитель плазмы крови, пролонгатор совместно вводимых лекарств и противовоспалительный препарат.

3. Добавка мезогенных соединений ЭХ с мезофазой 28-66°C в растворы гемодеза и NaКМЦ обеспечивает при смазке хрящевых поверхностей фрикционные характеристики, 20 такие же как и натуральная синовиальная жидкость. Исследования показали, что смесь мезогенных ЭХ (ацетат холестерина, пеларгонат холестерина и олеат холестерина в соотношении 10, 30, 60 мас. соответственно) обеспечивает наибольшее соответствие составу ЭХ натуральной синовии, а интервал существования мезофазы этой смеси 28- 25 66°C включает температуру живого организма, что является необходимым условием высоких антифрикционных характеристик ИСЖ [10]

4. Водный раствор NaКМЦ, гемодеза и мезогенных ЭХ имеют реологические, щелочные свойства аналогичные натуральной синовии (табл. 1).

NaКМЦ обладает многими свойствами, подобными гиалуроновой кислоте, являющейся компонентом натуральной синовии. NaКМЦ длинноцепочный полимер класса 30 полисахаридов, при небольших концентрациях хорошо растворимый в воде, структурные формулы Na КМЦ и гиалуроновой кислоты сравнимы. Процентное содержание NaКМЦ в ИСЖ обеспечивает вязкость, рН, удельную массу, соответствующими параметрам натуральной синовии.

Предварительно образцы ИСЖ указанного состава испытаны при лечении пораженных 35 остеоартрозом и ревматоидным артритом суставов крыс и кроликов дали положительные результаты. Побочных явлений не отмечено.

Таким образом, создана новая искусственная жидкость для лечения суставов, которая имитирует по минеральному составу натуральную синовию, а по фрикционным, 40 реологическим, щелочным свойствам ей идентична вследствие реализации системой гемодез, NaКМЦ, ЭХ эффекта синергизма и синерезиса. Подтверждением сказанному являются приведенные исследования смазочной способности предлагаемых составов ИСЖ по отношению к натуральной синовии (табл.2).

В качестве смазочных веществ использовали ИСЖ на основе гемодеза при различном соотношении мезогенных ЭХ и NaКМЦ (табл. 1).

45 Составы готовили следующим образом. В необходимом количестве гемодеза растворяли, согласно рецептуре, навеску NaКМЦ в течение часа, состав прогревался до 70-80°C, затем добавлялась навеска эфиров холестерина в расплавленном состоянии (температура расплава 66°C). Смесь интенсивно перемешивалась при медленном 50 охлаждении до комнатной температуры.

Фрикционные испытания таких систем проводились на специально разработанной машине торцевого трения. Машина обеспечивает чувствительность измерения силы трения соответственно 0,025Н, 0,05Н, 0,25Н. Такое построение измерительной схемы данной машины позволило с высокой точностью определять коэффициент трения в

пределах $0,002 \pm 0,2$ в диапазоне нагрузок 0,2-10,0 МПа. Испытание пары трения проводились по схеме хрящ-стекло при скорости скольжения 0,1 м/с в диапазоне нагрузок 0,2-8,0 МПа. Нагрузка менялась ступенчато. В качестве стеклянных образцов применяли чашки Петри диаметром 0,1 м. Образцы хрящей вырезали из коленного сустава животных и имели размеры 0,01x0,01x0,004 м. При этом хрящ был неподвижным, а чашка Петри с исследуемой жидкостью вращалась.

Повышение статистической значимости экспериментов достигалось следующим образом: из двух эластичных менисков одного сустава вырезались восемь образцов. Каждый из восьми образцов испытывался во всех исследуемых жидкостях. Первый образец в первой жидкости, второй во второй и т.д. Для испытаний взято одиннадцать пар менисков крупного скота. При таком подходе к эксперименту были заведомо исключены ошибки, которые могли возникнуть за счет различного качества хрящей.

В данных опытах использовали натуральную суставную жидкость крупного скота, взятую непосредственно перед экспериментом.

Несомненно, что минимум зависимости коэффициента трения от нагрузки для предлагаемой жидкости и синовии обеспечивается за счет структурно-реологических свойств и активного взаимодействия между смазочной жидкостью и хрящем (проявление синергизма и синерезиса системой NaКМЦ + гемодез + ЭХ). Причем аналогичен и характер изменения коэффициента трения. В то же время ИСЖ прототип имеет значение коэффициента трения в 2 раза больше.

Эффект снижения трения сопряженных хрящей названными системами подтверждается результатами исследований с помощью маятникового трибометра, являющегося наиболее приемлемым для этих целей, т.к. он реализует локомоции, характерные для суставов в живом организме.

По анатомическому строению для исследований с использованием маятникового трибометра наиболее приемлем плечевой сустав. Образцы для трения изготавливали из головки плечевой кости (выпуклая часть) и суставной впадины лопатки (вогнутая часть) животных через 1-2 ч после их убоя. Для каждого опыта изготавливали не менее 3 образцов (хрящ от подлежащей кости не отделяли).

Известно, что наибольшей степенью тяжести поражения суставов является поступление синовиальной жидкости в зону хрящевых сопряжений, что приводит к "сухости" суставов.

С целью моделирования "сухости" суставов перед испытанием все образцы выдерживали в дистиллированной воде в течение 24 ч, а затем высушивали при помощи фильтровальной бумаги и испытывали, минуя стадию хранения.

Головку плечевой кости скрепляли с маятником и устанавливали в суставную впадину лопатки, которую закрепляли на жестком основании. Нагружение такой пары трения осуществляли изменением массы маятника посредством калиброванных грузов. Для сопоставимости результатов исследования во всех опытах площадь контактов хрящей задавали постоянной и оценивали методом переноса при контакте водорастворимой краски с предварительно окрашенной поверхностью хряща на неокрашенную сопряженного с ним хряща. О силе трения судили по времени затухания колебаний маятника, а также по углу наклона к оси абсцисс зависимости "амплитуда колебания от времени". Начальная амплитуда колебаний во всех экспериментах оставалась постоянной для каждой смазочной среды пары хрящ-хрящ.

Найдено время затухания амплитуды и его средняя квадратичная ошибка.

Перед испытанием в исследуемый сустав вводили 1 см^3 смазочного материала. В качестве последнего использовали композицию N 7 с содержанием ЭХ 0,5 мас. натуральную синовиальную жидкость, 15%-ный водный раствор ПВП и гемодез.

Таким образом, предлагаемый состав ИСЖ вследствие проявления системой гемодез + NaКМЦ + ЭХ синергизма и синерезиса обеспечивает минеральный состав, структурно-реологические свойства и pH среды, идентичные натуральной синовии, улучшает обмен веществ и оказывает противовоспалительное влияние.

Л и т е р а т у р а

1. Dowson D. Wright V. The lubrication of Human joints. Bio-Engineerin Group on Human joints University of Leeds. England.

2. Gvoxdononic D. Wright V. Dowson D. Formation of lubricating monolayers at the cartilage surface. Annals of the Pheumatic Discases 1975. Vol. 34 Suppl. p.p. 100.

5 3. Искусственная синовиальная жидкость для внутрисуставного лечения ревматоидного артрита и остеоартроза (Разработка, клинко-экспериментальное и биомеханическое обоснование) Терапевтический архив. 1984, N 11, с. 73-77.

4. Василенкайтис В. В. Клинико-биомеханические основы внутрисуставного применения искусственной синовиальной жидкости при деформирующем остеоартрозе. Тр. НИИ экспериментальной и клинической медицины Минздрава Лит.ССР, вып. XVIII, 1983, 124 с.

10 5. Павлова В.Н. Синовиальная среда суставов. М. Наука, 1980, 124 с.

6. Биополимеры, функциональные макромолекулы ревматоидной и артрозной суставной среды и обоснование некоторых методов ее реологической и лекарственной корреляции. Т. НИИ экспериментальной и клинической медицины Минздрава Лит.ССР, вып. XIII, 1973, с. 15 523-541.

7. "Масленка" для сустава. Изобретатель и рационализатор, N 8, 1985, с. 16-17.

8. Мур Д. Основы и применения трибоники. М. Мир, 1978, 488 с.

9. Синовиальная жидкость и значение ее исследования в диагностике заболевания суставов. Вопросы ревматизма. 1974, N 4.

20 10. Купчинов Б.И. п др. К вопросу о механизме функционирования сустава, как трущегося органа ДАН БССР, 1985, т. XXIX, с. 463-465.

11. Иванов В. Р. Термографическая диагностика холестерическими жидкими кристаллами в клинической медицине. Журнал всесоюзного химического общества им. Д.И.Менделеева. т. XXVIII, N 2, 1983, с. 68-75.

25

Формула изобретения

1. ИСКУССТВЕННАЯ СИНОВИАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ на основе водорастворимого полимера, отличающаяся тем, что, с целью повышения смазочной способности, она дополнительно содержит мезогенные эфиры холестерина, натрийкарбоксиметилцеллюлозу 30 и гемодез при следующем соотношении компонентов, мас.

Мезогенные эфиры холестерина 0,2-1,0

Натрийкарбоксиметилцеллюлозы 0,8-1,2

Гемодез Остальное

2. Жидкость по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве мезогенных эфиров холестерина 35 используют смесь из ацетата холестерина, пеларгоната холестерина, олеата холестерина в массовом соотношении соответственно 10 30 60.

40

45

50

Таблица 1

Состав	Состав, мас. %				
	Гемодез (ПВП+мин. соли)	NaKMЦ	Эфиры хо- лестерина	η , усл. ед.	pH
1	100	–	–	1,7	6
2*	99,5	0,5	–	2,0	6,5
3	99,2	0,8	–	2,5	7,0
4	99,0	1,0	–	3,1	7,5
5*	98,0	1,2	–	3,5	8,0
6*	98,8	1,0	0,2	3,1	7,5
7	98,5	1,0	0,5	3,1	7,5
8	98,2	1,0	0,8	3,1	7,5
9*	98,0	1,0	1,0	3,1	7,5
10	15%-ный водный раствор ПВП (прототип)			1,8	6
11	Натуральная синовия			3,1	7,5

* Запредельные составы.

Таблица 2

Состав	Среднее значение коэффициента трения при удельном давлении, МПа		
	1,5	3,0	7,0
1	0,018	0,016	0,0196
2*	0,018	0,015	0,016
3	0,0148	0,0136	0,00135
4	0,0172	0,014	0,0146
5*	0,0182	0,015	0,0164
6*	0,0148	0,0136	0,0135
7	0,007	0,0089	0,0086
8	0,0075	0,0098	0,001
9*	0,0174	0,015	0,012
10 (прототип)	0,024	0,0186	0,019
11	0,0082	0,01	0,01

* Запредельные составы.