

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039339**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.01.14**

(21) Номер заявки  
**201992048**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.03.06**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/195* (2006.01)  
*C08L 5/08* (2006.01)

---

(54) **ВЯЗКОУПРУГИЙ РАСТВОР И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ВИСКОСАППЛЕМЕНТАРНОЙ ТЕРАПИИ**

---

(31) **17/51823**

(32) **2017.03.07**

(33) **FR**

(43) **2020.01.31**

(86) **PCT/FR2018/050499**

(87) **WO 2018/162830 2018.09.13**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЛАБОРАТУАР ДЕ РЮМАТОЛОЖИ  
АПЛИКЕ (FR)**

(72) Изобретатель:  
**Сак-Эпе Патрик, Шуфт Аллен,  
Конрозье Тьерри (FR)**

(74) Представитель:  
**Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.  
(RU)**

(56) **US-A1-2014088039  
WO-A2-2012141536  
RU-C1-2128030**

---

(57) Настоящее изобретение относится к вязкоупругому раствору, содержащему 1-70 мг/мл полисахарида, выбранного из гиалуроновой кислоты либо одной из ее солей, и 1-70 мг/мл антифибринолитического средства, выбранного из транексамовой кислоты, и его применению в вискосапплементарной терапии.

---

**B1**

**039339**

**039339  
B1**

Настоящее изобретение относится к вязкоупругому раствору, содержащему полисахарид и антифибринолитическое средство, а также к применению этого раствора в ревматологии.

В анатомии сустав относится к структуре, позволяющей соединить две кости и придать им подвижность по отношению друг к другу. Кроме двух образующих его костей, сустав включает в себя гиалиновый хрящ, который покрывает костные поверхности, и синовиальную оболочку, выстилающую фиброзную мембрану, при этом вся указанная группа элементов стабилизируется мышечно-связочной системой. Диартродиаальный сустав характеризуется наличием синовиальной оболочки, биологической жидкости, вырабатываемой синовиальной оболочкой и способствует улучшению подвижности, амортизации ударных воздействий защите суставного хряща от эрозии.

Синовиальная жидкость представляет собой плазменный диализат, состоящий из электролитов, глюкозы, белков, гликопротеинов и гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота синтезируется *in situ* клетками двух типов: синовиоцитами и хондроцитами. Именно эта гиалуроновая кислота и выполняет функцию придания синовиальной жидкости вязкоупругих свойств, необходимых для надежного функционирования суставов.

Остеоартроз представляет собой дегенеративное заболевание суставов, связанное с постепенной дегенерацией хрящевого матрикса, которая происходит под влиянием множества факторов, основные из которых - возраст, избыточные механические напряжения (чрезмерный вес, травмы, отклонение оси), некоторые факторы метаболизма (метаболический синдром, диабет 2-го типа, ожирение) и генетическая предрасположенность.

При артрозе или ответной реакции на чрезмерные механические нагрузки хрящ претерпевает ранние трансформации, которые хондроциты стремятся устранить посредством синтеза фактора роста, а конкретнее ТФР  $\beta$  (тромбоцитарный фактор роста) и ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста). Одновременно с этим активированные хондроциты секретируют в хрящ значительные количества протеаз, "матриксных металлопротеаз" (их обозначают также буквами ММР, от английских слов Matrix Metallo-ProteinaseS), которые и приводят к дегенерации хряща. В результате происходит дисрегуляция плазминоген-плазминовой системы, что дополнительно стимулирует производство ММР, вследствие чего возникает "порочный круг" дегенерации.

Основным симптомом остеоартроза являются боли. Для облегчения болевых ощущений уже в течение более чем шестидесяти лет используют, в частности, внутрисуставные инъекции кортикоидов. Тем не менее, хотя такие инъекции и позволяют облегчить воспалительные суставные боли, их действие является кратковременным и их нельзя повторять более трех-четырех раз в год, в частности из-за сопутствующих нежелательных эффектов.

Поэтому были проведены исследования, направленные на выявление альтернативных методов лечения, которые обеспечивали бы эффективное облегчение боли и вместе с тем ограничивали бы недостатки, связанные с применением кортикоидов. В рамках указанных исследований были выявлены методы лечения по принципу так называемой "вискосапплементарной терапии" на основе использования гиалуроновой кислоты. Вискосапплементарная терапия состоит в инъекции вязкоупругого раствора, содержащего обычно гиалуроновую кислоту, в пораженный остеоартрозом сустав с целью его смазывания и ослабления фрикционных явлений, а следовательно, и болевых ощущений, обусловленных суставной дегенерацией. Более того, в процессе развития коленного артроза было зафиксировано очень значительное уменьшение количества гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости и ухудшение ее качества по сравнению с синовиальной жидкостью здорового человека. Гиалуроновая кислота образует вместе с водой вязкоупругий деформируемый гель, который способствует смазыванию сустава, а также нормальному функционированию хряща и связочно-капсулярных структур.

Таким образом, с конца 60-х годов возникли два поколения "препаратов для вискосапплементарной терапии":

препараты для вискосапплементарной терапии "первого поколения", состоят исключительно из гиалуроновой кислоты и различаются между собой лишь такими характеристиками как молекулярная масса, концентрация, структура (линейная или сетчатая) или объем. У этих линейных продуктов с молекулярной массой от  $0,7 \times 10^6$  до  $2 \times 10^6$  Да после стерилизации и с концентрацией, изменяющейся от 0,8 до 2,5%, вязкоупругие свойства прямо пропорциональны их концентрации и молекулярной массе. Продукты с сетчатой структурой различаются типом этой структуры, концентрацией и инъекцируемым объемом;

препараты для вискосапплементарной терапии "второго поколения", связывают раствор гиалуроновой кислоты с многоатомным спиртом (маннит или сорбит), который, обеспечивая защиту молекулы гиалуроновой кислоты от разложения, позволяет повысить эффективность вискосапплементарной терапии.

Несмотря на то, что гиалуроновая кислота в настоящее время широко применяется в ревматологии, существует потребность в еще большем повышении эффективности продуктов. Более того, проблемы со стабильностью и долговечностью растворов гиалуроновой кислоты, вводимые в сустав, ограничивают их смазывающее действие инъекцируемых с течением времени. Поэтому для того, чтобы можно было гарантировать эффективное облегчение боли для страдающих остеоартрозом пациентов, необходимо выполнять очень частые внутрисуставные инъекции. Поэтому крайне важно для повышения комфорта пациен-

тов, страдающих артрозом, продлить стабильность, а значит увеличить время нахождения в суставе препаратов, используемых в вискозапплементарной терапии.

При этом недавно было совершенно неожиданно обнаружено, что добавление некоторых антифибринолитических средств, таких как транексамовая кислота, позволяет значительно улучшить стабильность препаратов для вискозапплементарной терапии в суставе и значительно продлить их смазывающее действие с течением времени.

Поэтому настоящее изобретение относится к вязкоупругому раствору, содержащему полисахарид, выбранный из гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата, кератана, кератансульфата, дерматансульфат, гепарина, гепарансульфата, хитозана, ксантана, альгинатов и каррагинанов либо одной из их солей;

антифибринолитическое средство, выбранное из транексамовой кислоты, эpsilon-аминокапроновой кислоты, протамина и десмопрессина.

Вязкоупругие растворы согласно настоящему изобретению могут использоваться в качестве препаратов для вискозапплементарной терапии и имеют значительно улучшенную стабильность в суставах по сравнению с традиционно применяемыми препаратами для вискозапплементарной терапии. Поэтому время их смазывающего действия значительно продлевается с течением времени.

В рамках настоящего изобретения термин "вязкоупругий раствор" относится к любому раствору, имеющему реологические свойства (вязкость и упругость), сопоставимые или превосходящие, чем таковые у синовиальной жидкости здорового человека. Вязкость раствора, в частности, можно измерять на 6 разных скоростях сдвига с помощью вискозиметра типа конус-пластина для оценки неньютоновского поведения текучей среды. Упругость (линейность) раствора можно измерять посредством испытания на предел прочности на пульсирующий сдвиг небольшой амплитуды, в ходе которого проводят измерение деформационного отклика на незначительное синусоидальное напряжение сдвига для 10 частот от 100 до 0,1 Гц.

Термин "препарат для вискозапплементарной терапии" относится к любому вязкоупругому раствору, пригодный для введения в пораженный остеоартрозом сустав для его смазывания и ограничивания трения и, следовательно, болевых ощущений, связанных с дегенерацией сустава.

Термин "транексамовая кислота" относится к транексамовой кислоте в ее трех формах, а именно синтетического производного лизина с группой карбоновой кислоты и аминогруппой, разветвленных в пара-положениях 1,4 по отношению друг к другу в кольце циклогексана, производного БОК-транексамовой кислоты (защита аминогруппы трет-бутоксикарбонилем) и производного ФМОК-транексамовой кислоты (защита аминогруппы флуоренилметоксикарбонилем).

Термин "ксантан" относится к любому получаемому путем бактериальной ферментации полисахарида с формулой C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>O<sub>29</sub>, структура которого представляет собой совокупность пентасахаридов, состоящая из комбинации глюкозы, маннозы и производных этих молекул.

Термин "альгинаты" относится к любой водорастворимой соли альгиновой кислоты с щелочными металлами, такими как натрий (ее называют также альгинатом натрия), калий, литий, низшим амином и замещенными катионами аммония типа метиламина, этаноламина, диэтанроламина и триэтанроламина.

Термин "каррагинаны" относится к любому сульфатированному линейному полисахариду, экстрагированному из красных водорослей, химическое строение которого представлено цепочкой молекул галактоз и ангидрогалактозы, образующих дисахаридные или D-галактопиранозные звенья.

Термин "соль" относится к любой соли присоединения минеральной или органической кислоты в результате действия такой кислоты в органическом или водном растворителе, таком как спирт, кетон, простой эфир или хлорированный растворитель, которая была бы приемлемой с точки зрения фармацевтики. В качестве примеров таких солей можно назвать следующие: бензолсульфонат, гидробромид, гидрохлорид, цитрат, этансульфонат, фумарат, глюконат, иодат, изетионат, малеат, метансульфонат, метилен-бис-6-оксинафтонат, нитрат, оксалат, пальмоат, фосфат, салицилат, сульфат, тартрат, теofilлинацетат и п-толуолсульфонат.

Таким образом, вязкоупругий раствор согласно настоящему изобретению содержит полисахарид и антифибринолитическое средство, как определено выше. Предпочтительно настоящее изобретение относится к вязкоупругому раствору, имеющему следующие характеристики, рассматриваемые как по отдельности, так и в комбинации:

в качестве полисахарида выбрана гиалуроновая кислота или одна из ее солей, предпочтительно в качестве полисахарида выбрана гиалуроновая кислота, гиалуронат натрия или гиалуронат цинка, более предпочтительно в качестве полисахарида был выбран гиалуронат натрия;

молекулярная масса полисахарида варьирует от 10 до 4500 кДа, предпочтительно от 500 до 4000 кДа; более предпочтительно от 3000 до 3500 кДа;

раствор содержит от 0,1 до 100 мг/мл полисахарида, предпочтительно от 1 до 70 мг/мл полисахарида; более предпочтительно от 10 до 30 мг/мл полисахарида;

в качестве антифибринолитического средства выбрана транексамовая кислота; и/или

раствор содержит от 0,1 до 100 мг/мл антифибринолитического средства; предпочтительно от 1 до 70 мг/мл антифибринолитического средства; более предпочтительно от 10 до 50 мг/мл антифибринолитического средства.



ринолитическое средство, в качестве которого выбран протамин;

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбран хитозан, и антифибринолитическое средство, в качестве которого выбран десмопрессин;

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбран ксантан, и антифибринолитическое средство, в качестве которого выбрана транексамовая кислота;

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбран ксантан, и антифибринолитическое средство, в качестве которого выбрана эpsilon-аминокапроновая кислота;

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбран ксантан, и антифибринолитическое средство, в качестве которого выбран протамин;

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбран ксантан, и антифибринолитическое средство, в качестве которого выбран десмопрессин;

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбраны альгинаты, и антифибринолитическое средство, в качестве которого выбрана транексамовая кислота;

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбрана эpsilon-аминокапроновая кислота;

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбраны альгинаты, и антифибринолитическое средство, в качестве которого выбран протамин;

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбраны альгинаты, и антифибринолитическое средство, в качестве которого выбран десмопрессин;

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбраны каррагинаны, и антифибринолитическое средство, в качестве которого выбрана транексамовая кислота;

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбраны каррагинаны, и антифибринолитическое средство, в качестве которого выбрана эpsilon-аминокапроновая кислота;

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбраны каррагинаны, и антифибринолитическое средство, в качестве которого выбран протамин; или

вязкоупругий раствор, содержащий полисахарид, в качестве которого выбраны каррагинаны, и антифибринолитическое средство, в качестве которого выбран десмопрессин.

Вязкоупругий раствор может дополнительно содержать многоатомный спирт, который дополнительно позволяет повысить защиту гиалуроновой кислоты от разложения в суставе. Поэтому предмет согласно настоящему изобретению относится также к вязкоупругому раствору, как определено выше, который дополнительно содержит многоатомный спирт.

Предпочтительно в качестве указанного многоатомного спирта был выбран глицерин, пропиленгликоль, сорбит, маннит или силит. Более предпочтительно в качестве многоатомного спирта был выбран маннит или сорбит.

Предпочтительно раствор согласно настоящему изобретению содержит от 0,1 до 100 мг/мл многоатомного спирта, предпочтительно от 1 до 70 мг/мл многоатомного спирта, более предпочтительно - от 5 до 50 мг/мл многоатомного спирта.

Вязкоупругий раствор согласно изобретению вводят внутрисуставно. Для этого предлагаемый раствор может быть приготовлен в форме, пригодной для такого введения. Предпочтительно раствор согласно настоящему изобретению находится во флаконе из стекла или пластполимера емкостью от 0,1 до 20 мл. Более предпочтительно раствор содержится в готовом к использованию шприце.

Вязкоупругий раствор согласно изобретению вводят в объемах, которые могут изменяться в зависимости от того, с каким суставом имеет дело врач и со степенью его повреждения. Предпочтительно предлагаемый раствор вводят в количествах, которые варьируют от 0,1 до 10 мл.

Вязкоупругий раствор согласно настоящему изобретению можно вводить в соответствии с календарным или иным графиком и в любое время дня. Предпочтительно раствор по настоящему изобретению вводят каждые 7-28 дней, более предпочтительно каждые 7 дней. Длительность лечения будет уточняться в зависимости от пациента и интенсивности симптомов.

Таким образом, предлагаемый вязкоупругий раствор можно использовать в качестве препарата для вискозаплементарной терапии. Поэтому изобретения также относятся к применению вязкоупругого раствора, как определено выше в качестве препарата для вискозаплементарной терапии.

Учитывая свойства вязкоупругого раствора согласно изобретению, можно предусмотреть и другие возможности его применения. Поэтому вязкоупругий раствор по настоящему изобретению может быть также применен

в эстетической медицине для заполнения морщин и складок;

в офтальмологии для защиты, смазывания или заживления клеток либо тканей при хирургических вмешательствах на глазах, например хирургическом лечении катаракты или глаукомы, пересадках роговицы, установке внутриглазного имплантата;

в урологии/гинекологии в качестве геля, обеспечивающего возможность, например, увеличения объема сфинктера или уретры, смазывания вагинальной стенки или уменьшения адгезии клеток и тканей.

Для иллюстрации настоящего изобретения приводим ниже некоторые примеры, перечень которых не является исчерпывающим.

Пример 1. Приготовление вязкоупругого раствора согласно изобретению. Последующий способ позволяет получить вязкоупругие растворы А-Е, состав которых приведен в нижеследующих табл. 1-5.

125 мл фосфатно-буферного раствора, рН которого варьирует от 7,0 до 7,3, и регулируют его осмолярность на величину от 260 до 320 мОсм/кг посредством добавления соли NaCl. К этому буферному раствору добавляют заданное количество транексамовой кислоты, а затем гиалуроновой кислоты и выполняют смешивание до получения гомогенного вязкого раствора.

Таблица 1. Вязкоупругий раствор А

Ингредиент	Количество (в мг/мл)
Гиалуронат натрия	18
Транексамовая кислота	10

Таблица 2. Вязкоупругий раствор В

Ингредиент	Количество (в мг/мл)
Гиалуронат натрия	18
Транексамовая кислота	20

Ингредиент	Количество (в мг/мл)
------------	----------------------

Таблица 3. Вязкоупругий раствор С

Гиалуронат натрия	18
Транексамовая кислота	30

Таблица 4. Вязкоупругий раствор D

Ингредиент	Количество (в мг/мл)
Гиалуронат натрия	18
Транексамовая кислота	40

Таблица 5. Вязкоупругий раствор Е

Ингредиент	Количество (в мг/мл)
Гиалуронат натрия	22
Транексамовая кислота	15

Пример 2. Сопротивляемость разложению растворов согласно изобретению. Сопротивляемость разложению гиалуронидазой с течением времени вязкоупругого раствора согласно изобретению (раствор Е, табл. 5) сравнивают с сопротивляемостью традиционного вязкоупругого раствора без транексамовой кислоты (стандартный раствор 1, табл. 6).

Таблица 6. Традиционный вязкоупругий раствор (стандартный раствор 1)

Ингредиент	Количество (в мг/мл)
Гиалуронат натрия	22
Транексамовая кислота	0

Для этого измеряют изменение вязкости с течением времени для двух вязкоупругих растворов с использованием следующего протокола:

растворяют 5,8 мг фермента (гиалуроидаза из яичек овцы, Тип III, лифилизированный порошок, более 500 Е/мг от Sigma Aldrich (англ. hyaluronidase Sigma from sheep type testes, Type III, lyophilized powder,  $\geq 500$  U/mg)) в 5 мл фосфатно-буферного раствора PBS с рН, составляющей 7,3 (фосфатно-солевой буфер Дюльбекко, Tamron Gibco от Life Technologies (англ. DPBS Tamron Gibco by Life Technologies));

динамику разложения гиалуроновой кислоты в растворе Е и в стандартном растворе 1 измеряют путем измерения вязкости в  $1 \text{ c}^{-1}$ .

Тесты проводились с 5 мкл ферментного раствора на 3 мл раствора Е или стандартного раствора 1.

Таким образом, наклон кривой был измерен ферментативного разложения после добавления 5 мкл гиалуронидазы. Результаты приведены в табл. 7 ниже.

Таблица 7. Наклон кривой ферментативного разложения после добавления гиалуронидазы

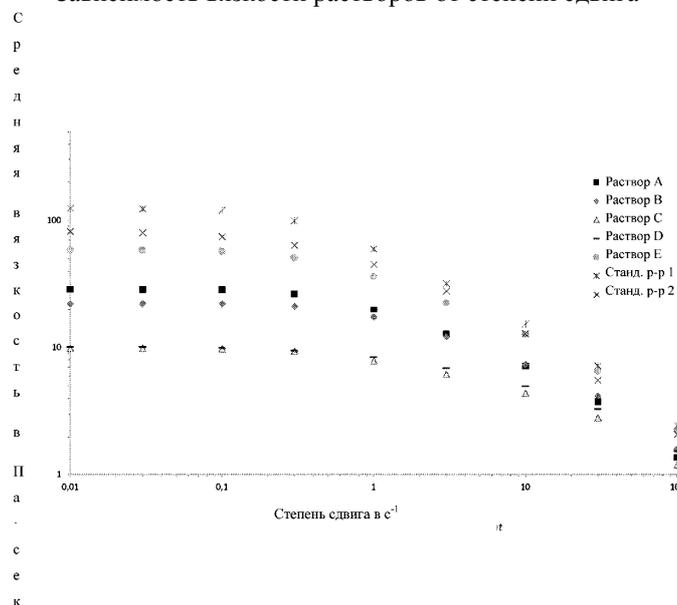
	Тест 1	Тест 2
Стандартный раствор 1	0,019	0,015
Раствор Е	0,0041	0,0042

Как демонстрируют приведенные выше результаты, наклон кривой деградации гиалуроновой кислоты в три раза меньше в присутствии 15 мг/мл транексамовой кислоты (средние значения: 0,0042 против 0,015). Это указывает на то, что транексамовая кислота эффективно защищает гиалуроновую кислоту от разложения гиалуронидазой, увеличивает время нахождения и повышает стабильность гиалуроновой кислоты. Раствор согласно настоящему изобретению (состав Е). Таким образом, предлагаемый раствор является гораздо более устойчивым и эффективным с течением времени, чем традиционно используемые растворы.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Вязкоупругий раствор для вискоапплементарной терапии, содержащий 1-70 мг/мл полисахарида, выбранного из гиалуроновой кислоты либо одной из ее солей; 1-70 мг/мл антифибринолитического средства, выбранного из транексамовой кислоты.
2. Раствор по п.1, характеризующийся тем, что он содержит от 10 до 30 мг/мл полисахарида.
3. Раствор по п.1, характеризующийся тем, что он содержит от 10 до 50 мг/мл антифибринолитического средства.
4. Раствор по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что он дополнительно содержит многоатомный спирт, в качестве которого выбран глицерин, пропиленгликоль, сорбит, маннит или ксилит, более предпочтительно маннит или сорбит.
5. Раствор по п.4, характеризующийся тем, что он содержит от 0,1 до 100 мг/мл многоатомного спирта.
6. Применение раствора по любому из пп.1-5 в качестве препарата для вискоапплементарной терапии.

Зависимость вязкости растворов от степени сдвига



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2