

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040893**

(13) **B1**

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

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.12
- (21) Номер заявки
201800236
- (22) Дата подачи заявки
2016.11.09
- (51) Int. Cl. *A61K 35/32* (2015.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
C08B 37/08 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

- (31) **2015148217**
- (32) **2015.11.10**
- (33) **RU**
- (43) **2018.07.31**
- (86) **PCT/RU2016/000757**
- (87) **WO 2017/082771 2017.05.18**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ДИАМЕД-
ФАРМА" (RU)**
- (72) Изобретатель:
**Шестаков Владислав Николаевич,
Персанова Людмила Васильевна (RU)**
- (74) Представитель:
Махлина М.Г. (RU)
- (56) RU-C1-2080857
WO-A1-1996031195
RU-C1-2021812

-
- (57) Изобретение относится к области медицины, в частности к лекарственным средствам для лечения артрологических заболеваний. Основой данного лекарственного средства является натриевая соль хондроитина сульфата (ХС) - мукополисахарида, полученного из животных тканей. Препарат влияет на обменные процессы в соединительной ткани, в том числе в хряще, стимулируя и нормализуя биосинтез гликозаминогликанов. Сущность заключается в том, что получают лиофилизованное лекарственное средство на основе субстанции Na-соли хондроитина сульфата (90-115% основного вещества) с содержанием в 1 ампуле от 95 до 115 мг лиофилизата, что в пересчете на основное вещество составляет от 9,0 до 12,0%. Результат состоит в получении сублимированного лекарственного средства, соответствующего требованиям, применяемым к препаратам, содержащим мукополисахариды, в частности хондроитина сульфат, и являющегося более безопасным в силу отсутствия консервантов, в частности бензилового спирта.

040893
B1

040893
B1

Изобретение относится к области медицины, в частности к лекарственным средствам для лечения артрологических заболеваний.

Основой данного лекарственного средства является натриевая соль хондроитина сульфата (ХС) - мукополисахарида, полученного из животных тканей. Препарат влияет на обменные процессы в соединительной ткани, в том числе в хряще, стимулируя и нормализуя биосинтез гликозаминогликанов.

Хондроитина сульфат - это высокомолекулярный гетерополисахарид, который относится к группе гликозаминогликанов, линейных неразветвленных полимеров.

Строение молекулы ХС обуславливает ее полианионные свойства и участие в процессах транспорта воды, аминокислот и липидов в аваскулярных участках хряща. Длинные цепи ХС, входящие в состав экстрацеллюлярного матрикса, определяют важнейшие биомеханические свойства хрящевой ткани. Хондроитина сульфат - структурный модулятор, который не только синтезируется организмом, но также после введения интегрирует в структуры хрящевой ткани, стимулируя ее синтез и ингибируя деструкцию. Его своевременное назначение и регулярное использование обеспечивают торможение, стабилизацию и профилактику развития деструктивных процессов в суставе. Основная функция хондроитина сульфата в организме - удержание воды и питательных веществ в хряще и обеспечение движения молекул через хрящевую ткань. Это является важнейшим свойством, поскольку в хрящах отсутствует кровь, обеспечивающая метаболитный обмен. Также хондроитина сульфат является хондропротектором. Сохраняемая им в толще хряща вода создает хорошую амортизацию и поглощает удары, что в итоге повышает прочность соединительной ткани.

В настоящее время выпускаются две группы препаратов хондропротективного действия.

Первая группа представляет собой биоактивные концентраты животных тканей.

Афлутоп ("Биотехнос", Румыния) - препарат, представляющий собой биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы и Румалон ("Робофарм", Швейцария) - препарат, производящийся на основе мукополисахаридов, выделяемых из хрящей грудины и костного мозга телят. Препараты обладают довольно высокой терапевтической активностью, однако наличие в препаратах большого количества пептидов (до 8%) приводит к развитию у довольно обширной группы пациентов аллергических реакций, иногда тяжело протекающих, что исключает дальнейшее применение этих препаратов. Препараты противопоказаны к применению при беременности и в период лактации.

Вторая группа препаратов содержит хондроитина сульфат в виде фармацевтической субстанции.

Известен препарат Мукосат, раствор для инъекций, включающий натриевую соль хондроитина сульфата (8-12%), в качестве консерванта - бензиловый спирт - 0,8-1,2% и апирогенную воду - остальное, рН раствора препарата 6,5-7,5, принятый за прототип 1 [1].

Препарат в качестве консерванта содержит бензиловый спирт. Установлены следующие токсические эффекты этого вещества: дыхательная недостаточность, вазодилатация, гипотензия, конвульсии и паралич. Он ответственен за развитие "гаспинг-синдрома" у детей (седативный эффект, нарушение дыхания, изменения моторных функций, гипотензия, почечная недостаточность, позже появляется тромбоцитопения) и их гибели [2].

Известен препарат Хондролон, представляющий собой лиофилизированную форму инъекционного препарата на основе субстанции натриевой соли хондроитина сульфата, принятый за прототип 2 [3].

Недостатками данного способа получения инъекционной формы препарата хондроитинсульфата Хондролон являются:

1) прототипом препарата Хондролон не является препарат Мукосат, поскольку при производстве препарата Мукосат используется субстанция натриевой соли хондроитина сульфата с содержанием основного вещества в соответствии с ВФС 42-2322-94 [4], на которую ссылаются авторы препарата Хондролон, от 90 до 115% и, соответственно в 1 ампуле с содержанием 1 мл препарата содержится от 90 до 115 мг действующего вещества (т.е. 9,0-11,5% [1], а не 26-21%, как указано в таблице, и является ложной информацией [3] поскольку максимальная растворимость натриевой соли хондроитина сульфата составляет 150 мг/мл т.е. 15 % [5]), в то время как в препарате Хондролон в соответствии с примерами в 1 ампуле содержится 100 мг лиофилизованного порошка с содержанием натриевой соли хондроитина сульфата 26-30%, что при растворении лиофилизата в 1 мл растворителя составит всего 2,6-3,0%. Расшифровка веществ, составляющих основную массу лиофилизата (70% и более), отсутствует;

2) для приготовления инъекционных препаратов используется апирогенная вода для инъекций, а не дистиллированная вода, как описано в прототипе 2. Использование дистиллированной воды не обеспечивает отсутствие пирогенов в инъекционной лекарственной форме, а процесс стерилизующей фильтрации, как известно, не удаляет пирогены из раствора;

3) способ получения препарата Хондролон включает процесс лиофилизации, который является известным технологическим процессом, зависящим, в первую очередь, от модели и мощности сублимационной установки, определяющих параметры процесса;

4) способ предполагает запайку ампул в токе азота, что представляется излишним и удорожающим процесс действия, поскольку субстанция хондроитина сульфата является стабильной, имеет срок годности 3 года с возможностью переконтроля и иммонгации срока годности.

Технический результат состоит в разработке инъекционного препарата для лечения артрологиче-

ских заболеваний в лиофилизированной форме натриевой соли хондроитина сульфата с содержанием последнего в лиофилизате не менее 90%, не содержащего консервантов, который обладает аналогичными свойствами, характерными для лекарственных препаратов на основе мукополисахаридов при тех же терапевтических дозах. Указанный результат достигается за счет того, что заявлено средство для лечения артрологических заболеваний, включающее Na-соль хондроитина сульфата, отличающееся тем, что Na-соль хондроитина сульфата содержится в виде лиофилизованного порошка и препарат не содержит консерванта, при следующем соотношении компонентов: лиофилизированный порошок Хондроитина сульфата 95-120 мг, в том числе Хондроитина сульфата 9,0-11,5 мас.%, причем содержание натриевой соли хондроитина сульфата в лиофилизате не менее 90%, а лиофилизат получен из раствора Na-соли хондроитин сульфата в апиrogenной инъекционной воде.

Осуществление изобретения

Предлагается препарат, представляющий собой лиофилизованную форму натриевой соли хондроитина сульфата с содержанием последнего в лиофилизате не менее 90%, что при растворении в 1 мл инъекционной воды составит не менее 9,0%.

Пример 1. 104 г субстанции с содержанием натриевой соли хондроитина сульфата 96,2% растворяют в 1000 мл апиrogenной инъекционной воды, устанавливают рН от 6,0 до 7,5 раствором гидроокиси натрия, проводят процесс стерилизующей фильтрации, разливают в ампулы по 1 мл и осуществляют сублимацию известным способом. Ампулы с лиофилизированным лекарственным средством запаивают. Получают 103 мг лиофилизованного порошка в 1 ампуле, что соответствует 99,7 мг натриевой соли хондроитина сульфата, остаточная влага - остальное, что при растворении в 1 мл инъекционной воды даст раствор с содержанием активного вещества 9,97%.

Пример 2. 103 г субстанции с содержанием натриевой соли хондроитина сульфата 97,1% растворяют в 1000 мл апиrogenной инъекционной воды, устанавливают рН от 6,0 до 7,5 раствором гидроокиси натрия, проводят процесс стерилизующей фильтрации, разливают в ампулы по 1 мл и осуществляют сублимацию известным способом. Ампулы с лиофилизированным лекарственным средством запаивают. Получают 104 мг лиофилизованного порошка в 1 ампуле, что соответствует 99,4 мг натриевой соли хондроитина сульфата, остаточная влага - остальное, что при растворении в 1 мл инъекционной воды даст раствор с содержанием активного вещества 9,9 %.

Изучение специфического действия препарата на некоторых экспериментальных моделях патологических процессов хрящевой ткани показало, что препарат обладает аналогичными свойствами, характерными для лекарственных препаратов на основе мукополисахаридов при тех же терапевтических дозах.

Источники информации.

1. Патент Российской Федерации 22021812, кл. МПК А61К. Средство для лечения артрологических заболеваний. Дата публикации 30.10.1994 г. (Государственный институт кровезаменителей и медицинских препаратов).

2. Benzyl Alcohol. Swarupa G. Kulkarni and Harihara M. Mehendale. Encyclopedia of Toxicology. 2005.

3. Патент Российской Федерации 2080857, кл. МПК А61К. Способ получения инъекционной формы препарата хондроитинсульфата "Хондролон". Дата публикации 10.06.1997 г. (Научно-производственное объединение "Иммунопрепарат").

4. ВФС 42-2322-94, Хондроитинсульфат.

5. Патент EP 0820274 A1. Package holding a procatenol hydrochloride aqueous solution formulation, and a procatenol hydrochloride aqueous solution formulation. Дата публикации 28.01.1998 г.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство для лечения артрологических заболеваний, включающее не менее 90% натриевой соли хондроитина сульфата, в котором натриевая соль хондроитина сульфата содержится в виде лиофилизованного порошка в количестве 95-120 мг, полученного из раствора натриевой соли хондроитина сульфата в апиrogenной инъекционной воде, и не включающее консервант.

2. Средство по п.1, содержащееся в ампуле.

3. Средство по п.2, содержащее 103 мг лиофилизованного порошка в ампуле.

4. Средство по п.2, содержащее 104 мг лиофилизованного порошка в ампуле.

5. Средство по п.2, содержащее 99,7 мг натриевой соли хондроитина сульфата в виде лиофилизованного порошка в ампуле.

6. Средство по п.2, содержащее 99,4 мг натриевой соли хондроитина сульфата в виде лиофилизованного порошка в ампуле.

7. Препарат, полученный растворением средства по п.1 в 1 мл инъекционной воды.

8. Препарат по п.7, содержащий не менее 9% натриевой соли хондроитина сульфата.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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