

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192863** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2022.01.14**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.04.15**

(51) Int. Cl. *A61K 9/06* (2006.01)  
*A61K 31/366* (2006.01)  
*A61K 31/40* (2006.01)  
*A61K 31/404* (2006.01)  
*A61P 19/02* (2006.01)  
*A61K 47/36* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ СТАТИНЫ И  
ПРОИЗВОДНЫЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

---

(31) **102019000006038**

(32) **2019.04.18**

(33) **IT**

(86) **PST/IB2020/053530**

(87) **WO 2020/212853 2020.10.22**

(71) Заявитель:

**ФИДИА ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А.  
(IT)**

(72) Изобретатель:

**Барбера Карло, Пасторелло Андреа  
(IT)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим смеси статина и амидного производного гиалуроновой кислоты, которые полезны при лечении воспаления и деградации суставного хряща при остеоартрите, в частности посттравматического остеоартроза и остеоартроза, вызванного физиологическим старением суставов, и лечении других заболеваний суставов, таких как ревматоидный артрит.

**A1**

**202192863**

**202192863**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571237EA/030

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ СТАТИНЫ И ПРОИЗВОДНЫЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим смеси статина и производного амида гиалуроновой кислоты, которые полезны при лечении воспаления и дегенерации суставного хряща при остеоартрите, в частности, посттравматического остеоартроза и остеоартроза, вызванного физиологическим старением суставов, и при лечении других заболеваний суставов, таких как ревматоидный артрит.

#### Уровень техники

Остеоартроз является наиболее распространенной формой артрита и одной из основных неудовлетворенных клинических потребностей при нарушениях опорно-двигательного аппарата. Хотя традиционно считается, что он является заболеванием «изношенности», которое приводит к разрушению хряща, в настоящее время ОА рассматривается как сложное расстройство, включающее воспалительные компоненты, выделяемые хрящом, синовиальной жидкостью и костью.

Использование статинов в качестве потенциального средства лечения остеоартрита было клинически описано в наблюдательных исследованиях (Kadam 2013; Clockaerts 2012), проведенных с пациентами, которые проходили лечение для контроля холестерина с помощью этого класса лекарственных средств. В литературе также сообщается об эффективности статинов в снижении основных воспалительных эффектов, наблюдаемых при остеоартрозе и ревматоидном артрите, как *in vitro*, так и *in vivo*. См., в частности, Dombrecht 2007 и Yudooh 2010 для симвастатина, Simoropulou 2009 и Pathak 2014 для аторвастатина и Baker 2012 для правастатина.

Однако польза от перорального применения указанных статинов ограничена необходимостью использования высоких терапевтических доз для достижения терапевтического эффекта в суставе.

Более того, биодоступность статинов ограничена их связью с белками плазмы и метаболизмом в печени; различные исследования *in vitro* продемонстрировали, что эффективность статинов на доклинических моделях остеоартроза достигается при концентрациях в микромолярном диапазоне, тогда как концентрация статинов в плазме у пациентов, принимающих перорально, находится в наномолярном диапазоне (Dulak et al., 2005). Например, уровни аторвастатина в плазме у пациентов, которым дозировали 10-80 мг/сутки *per os*, находятся в диапазоне от 2 до 200 нмоль/л, тогда как противовоспалительный эффект статинов, по-видимому, достигается при микромолярных концентрациях. Это поднимает проблему достижения эффективной дозы, которую следует вводить для получения терапевтического эффекта у пациентов с остеоартрозом, без существенного увеличения риска побочных эффектов, включая головные боли, боли в мышцах, гипергликемию и повышенный риск диабета.

Были предприняты некоторые попытки вводить статины непосредственно внутрисуставным путем, либо отдельно (Dinc 2012, Akasaki 2009), либо в сочетании с другими ингредиентами, чтобы улучшить его эффективность, стабильность и характеристики в целом. Например, EP 2446884 объединяет статины с линейной гиалуроновой кислотой для усиления хорошо известных противовоспалительных свойств последней и улучшения ее характеристик, особенно при лечении ревматоидного артрита; Goto 2017 протестировал эффективность однократного введения флувастатина, загруженного в микрогранулы PLGA, на модели животных.

### **Описание изобретения**

В настоящее время неожиданно было обнаружено, что противовоспалительные и хондропротекторные эффекты, типичные для статинов, могут быть синергически усилены по сравнению с одними статинами и с комбинацией с линейной гиалуроновой кислотой (НА), путем комбинирования статинов с амидными производными гиалуроновой кислоты.

Таким образом, объектом изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие статин и амидное производное гиалуроновой кислоты; композиции в форме геля, которые можно вводить местно или локально непосредственно в полость сустава, околоуставную область и/или надкостницу.

Амидные производные НА, используемые по изобретению, известные из EP1095064 и EP1853279, выбраны из гексадецил-, октадецил- и додециламинов, более предпочтительно гексадециламида, полученного из НА со средневесовой молекулярной массой в диапазоне от 500 кДа до 730 кДа, и со средней степенью амидирования в диапазоне от 0,1% до 10% моль, предпочтительно от 1% до 3% моль, определенной ВЭЖХ после гидролиза амида и конъюгации высвободившегося гексадециламина с флуорофорным веществом. Гексадециламид, имеющий указанные выше характеристики и среднюю степень дериватизации от 1% до 3% моль, описан в EP1853279 и доступен под названием NYADD®-4.

«Средняя молекулярная масса» в настоящем документе означает средневесовую молекулярную массу, рассчитанную способом «характеристической вязкости» (Terbojevich et al., Carbohydr Res, 1986, 363-377).

Статинами, которые можно использовать, предпочтительно являются симвастатин, мевастатин, правастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин и розувастатин. Предпочтительными статинами являются аторвастатин, симвастатин и флувастатин.

Композиции по изобретению могут быть приготовлены суспендированием статина в водном растворе, забуференном при pH, близком к нейтральному, таком как ФСБ. К полученной суспензии добавляют производное амида НА. Полученный гель затем фильтруют и стерилизуют обычными методами, например, в автоклаве.

Если производным амида является NYADD®-4, его концентрация составляет от 5 до 15 мг/мл, предпочтительно, 8 мг/мл. Концентрация статина варьируется от 0,1 до 15 мг/мл, предпочтительно, от 0,5 до 10 мг/мл.

Смесь стерилизуют в автоклаве, если используемый статин является

термостабильным; в случае статинов, которые не являются термостабильными (таких как симвастатин), можно использовать различные способы. Например, гидрогель HYADD®-4 можно смешивать в стерильных условиях с порошкообразным активным ингредиентом, предварительно стерилизованным гамма-лучами; в качестве альтернативы порошку, активный ингредиент может принимать форму таблетки или небольшой лиофилизированной лепешки, всегда приготовленной из стерилизованного порошка. Альтернативно, набор может быть составлен из двойного шприца, один из которых содержит гидрогель HYADD®-4, стерилизованный в автоклаве, и второй содержит порошкообразный активный ингредиент, стерилизованный гамма-лучами. В этом случае содержимое двух шприцев однородно перемешивают во время использования.

Композиции по изобретению составляют систему с контролируемым высвобождением за счет постепенного высвобождения статина с течением времени в результате гидрофобных взаимодействий с углеводородной цепью амидного производного гиалуроновой кислоты.

Местное и/или местно-регионарное, и, в частности, внутрисуставное введение увеличивает эффективность в целевом участке, позволяя использовать очень низкие дозы активных ингредиентов и, таким образом, устраняя общие проблемы, возникающие при системном введении (плохое распределение в целевой анатомической области) и появление побочных эффектов, связанных с высокой дозой.

Композиция также является полностью биосовместимой и биорассасываемой, поскольку она состоит из производного НА, уже используемого при вискоэксплементарном лечении остеоартроза, и имеет длительное время пребывания, поскольку амид НА образует компактные гидрогели, в отличие от линейной НА.

Синергизм комбинации между амидным производным НА, в частности HYADD®-4, и статином был продемонстрирован путем измерения высвобождения коллагена и MMP-13 из культур эксплантатов бычьего хряща. Результаты показаны в примерах и на чертежах ниже.

Таким образом, композиции защищают суставной хрящ от воспалительного повреждения, которое может быть вызвано травмой, прогрессирующим старением структуры сустава или заболеванием, и могут быть успешно использованы при местном и/или местно-регионарном, в частности внутрисуставном, лечении остеоартроза в общем, и посттравматического остеоартроза, остеоартроза, вызванного физиологическим старением сустава и ревматоидного артрита в частности.

#### **Краткое описание чертежей**

Фигура 1: действие симвастатина (SIM), отдельно или в сочетании с линейной гиалуроновой кислотой (НА) или HYADD®-4, на снижение высвобождения коллагена.

Фигура 2: действие симвастатина (SIM), отдельно или в сочетании с линейной гиалуроновой кислотой (НА) или HYADD®-4, на снижение продуцирования MMP-13.

Фигура 3: сравнение эффективности статинов симвастатина (SIM), аторвастатина (АТО) и ловастатина (ЛОВ).

Изобретение подробно проиллюстрировано приведенными ниже примерами.

**Пример 1:** Приготовление геля, состоящего из NYADD®-4 (8 мг/мл) и аторвастатина (5 мг/мл).

30 мл 10 мМ ФСБ, pH  $7,4 \pm 0,1$  наливают в 200 мл реактор, оборудованный мешалкой; затем добавляют 0,5 г аторвастатина и смесь выдерживают при перемешивании в течение 1 часа, чтобы обеспечить однородное диспергирование порошка в растворе; добавляют 70 мл ФСБ pH  $7,4 \pm 0,1$  и, поддерживая перемешивание, добавляют 0,8 г NYADD®-4; смесь оставляют при перемешивании на 3 часа, а затем выдерживают не менее 3 часов. Полученную гелеобразную суспензию (100 мл) перемешивают в течение 30 минут, фильтруют через фильтр из нержавеющей стали с пористостью 105 мкм и снова перемешивают в течение не менее 10 минут. Затем суспензию помещают в шприцы и стерилизуют в автоклаве.

**Пример 2:** Приготовление геля, состоящего из NYADD®-4 (8 мг/мл) и аторвастатина (1 мг/мл).

30 мл 10 мМ ФСБ, pH  $7,4 \pm 0,1$  наливают в 200 мл реактор, оборудованный мешалкой; затем добавляют 0,1 г аторвастатина и смесь выдерживают при перемешивании в течение 1 часа, чтобы обеспечить однородное диспергирование порошка в растворе; добавляют 70 мл ФСБ pH  $7,4 \pm 0,1$  и, поддерживая перемешивание, добавляют 0,8 г NYADD®-4; смесь оставляют при перемешивании на 3 часа, а затем выдерживают не менее 3 часов. Полученную гелеобразную суспензию (100 мл) перемешивают в течение 30 минут, фильтруют через фильтр из нержавеющей стали с пористостью 105 мкм и снова перемешивают в течение не менее 10 минут. Затем суспензию помещают в шприцы и стерилизуют в автоклаве.

**Пример 3:** Приготовление геля, состоящего из NYADD®-4 (8 мг/мл) и симвастатина (5 мг/мл) с перемешиванием предварительно стерилизованных ингредиентов.

100 мл 4 мМ ФСБ, pH  $7,0 \pm 0,1$  наливают в 200 мл реактор, оборудованный мешалкой; 0,8 г NYADD®-4 выливают в реактор при перемешивании; перемешивание продолжают около часа, и затем смесь выдерживают не менее 3 часов. Полученный гель (100 мл) перемешивают не менее 10 минут, фильтруют через фильтр из нержавеющей стали с пористостью 105 мкм и снова перемешивают еще не менее 10 минут. Затем гель стерилизуют в автоклаве.

100 мл геля, содержащего 8 мг/мл NYADD®-4, полученного и стерилизованного, как описано выше, выливают в ламинарном шкафу (в асептических условиях) в 200 мл реактор, оборудованный мешалкой, и стерилизуют; затем добавляют 0,5 г порошка симвастатина, стерилизованного гамма-лучами, и смесь выдерживают при перемешивании в течение 3 часов, чтобы обеспечить равномерное диспергирование порошка в геле. Полученную стерильную суспензию затем помещают в шприц.

**Пример 4:** Приготовление геля, состоящего из NYADD®-4 (8 мг/мл) и симвастатина (5 мг/мл) в наборе с двойным шприцем.

100 мл 4 мМ ФСБ, рН  $7,0 \pm 0,1$  наливают в 200 мл реактор, оборудованный мешалкой; 0,8 г HYADD®-4 добавляют в реактор при перемешивании; перемешивание продолжают около часа, а затем смесь выдерживают не менее 3 часов. Полученный гель (100 мл) перемешивают не менее 10 минут, фильтруют через фильтр из нержавеющей стали с пористостью 105 мкм и снова перемешивают еще не менее 10 минут.

На этой стадии, гель аликвотируют в 5 мл шприцы в количестве 3 мл геля на шприц, и шприцы (тип А) стерилизуют в автоклаве.

15 мг порошка симвастатина вводят в 5 мл шприцы, и шприцы, заполненные таким образом (тип В), стерилизуют гамма-облучением.

Шприц типа А соединяют с шприцом типа В во время использования с помощью соединителя типа замок Люэра (гнездо-гнездо). Содержимое шприца А декантируют в шприц В, а затем из В в А. Эту операцию повторяют 4 раза, чтобы получить стерильную суспензию симвастатина, гомогенно диспергированного в геле на основе HYADD®-4.

**Пример 5:** Приготовление геля, состоящего из HYADD®-4 (8 мг/мл) и аторвастатина (5 мг/мл) в наборе с двойным шприцем.

100 мл 4 мМ ФСБ, рН  $7,0 \pm 0,1$  наливают в 200 мл реактор, оборудованный мешалкой; 0,8 г HYADD®-4 добавляют в реактор при перемешивании; перемешивание продолжают около часа, а затем смесь выдерживают не менее 3 часов. Полученный гель (100 мл) перемешивают не менее 10 минут, фильтруют через фильтр из нержавеющей стали с пористостью 105 мкм и снова перемешивают еще не менее 10 минут.

На этой стадии, гель аликвотируют в 5 мл шприцы в количестве 3 мл геля на шприц, и шприцы (тип А) стерилизуют в автоклаве.

15 мг порошка аторвастатина вводят в 5 мл шприцы, и шприцы, наполненные таким образом (тип В), стерилизуют гамма-облучением.

Шприц типа А соединяют с шприцом типа В во время использования с помощью соединителя типа замок Люэра (гнездо-гнездо). Содержимое шприца А декантируют в шприц В, а затем из В в А. Эту операцию повторяют 4 раза, чтобы получить стерильную суспензию аторвастатина, гомогенно диспергированного в геле на основе HYADD®-4.

**Пример 6:** Тест разрушения хряща *ex vivo*

Эффективность конъюгата оценивают с помощью модели воспаления хряща *ex vivo*, описанной у Chang 2014. Хрящ собирают из пателлофemorальной борозды и мышечков бедренной кости взрослого крупного рогатого скота, и биопсии хряща ( $\varnothing=3$  мм) берут стальными щипцами. Биопсии культивируют в 48-луночном многолуночном планшете (BD Falcon, кат. № 353078, Italy) при  $37^{\circ}\text{C}$  и 5%  $\text{CO}_2$  в течение 24 часов в DMEM/F-12 (1:1) (Life Technologies, кат. № 11320074, Italy), содержащем 2% фетальную бычью сыворотку (Life Technologies, кат. № 10270106, Italy). После инкубации биопсии промывают ФСБ 1X (Euroclone, кат. № ECB4004L) и разделяют на группы:

- 1) контрольная группа, в которой биопсии не обрабатывают и не стимулируют;
- 2) одна группа под воздействием OSM и IL-1 $\beta$  провоспалительных цитокинов (10 нг/мл каждая);

- 3) одна группа под воздействием OSM и IL-1 $\beta$  и обработанная HYADD®-4 (0,1 мг/мл);
- 4) одна группа под воздействием OSM и IL-1 $\beta$  и обработанная линейной 700 кДа HA (0,1 мг/мл);
- 5) одна группа под воздействием OSM и IL-1 $\beta$  и обработанная симвастатином (10 мкМ);
- 6) одна группа под воздействием OSM и IL-1 $\beta$  и обработанная 700 кДа линейной HA в сочетании с 10 мкМ симвастатина;
- 7) одна группа под воздействием OSM и IL-1 $\beta$  и обработанная HYADD®-4 в сочетании с симвастатином 10 мкМ.

Через 7, 14 и 21 день культуральную среду для биопсии отсасывают и заменяют свежей культуральной средой, содержащей воспалительные цитокины и исследуемые соединения. Через 21 день инкубации среду для биопсии собирают и высвободившийся растворимый коллаген измеряют с применением набора для анализа коллагена Sircol (Biocolor, кат. № S1000, UK) в соответствии с инструкциями производителя. Как видно на фигуре 1, биопсии группы, обработанной OSM и IL-1 $\beta$ , высвобождают значительно большее количество растворимого коллагена в культуральную среду, чем контрольная. Только симвастатин способен значительно уменьшить высвобождение коллагена из биопсий, обработанных воспалительным стимулом. Линейная HA также демонстрирует эффект снижения высвобождения коллагена в среду, который гораздо более выражен в клетках, обработанных одним HYADD®-4. Комбинированное применение HA и симвастатина значительно ингибирует высвобождение коллагена по сравнению с положительным контролем (IL-1/OSM), но существенно не отличается от эффекта только симвастатина. Напротив, комбинированное применение HYADD®-4 и симвастатина демонстрирует неожиданный эффект заметного снижения высвобождения коллагена из обработанных биопсий; указанное значение значительно выше, чем у симвастатина и HYADD®-4, используемых отдельно в тех же концентрациях.

**Пример 7:** Оценочный тест экспрессии MMP-13

Концентрацию MMP-13 в супернатантах, полученных в результате описанных выше тестов на эффективность высвобождения коллагена, определяют с помощью анализа ELISA (Mybiosource, кат. № MBS2880297, USA), используемого в соответствии с инструкциями производителя набора, для количественной оценки присутствия в образцах фермента, который в основном отвечает за деградацию хряща. Результаты, представленные на фигуре 2, как и ожидалось, демонстрируют, что обработка образцов воспалительными цитокинами OSM и IL-1 $\beta$  значительно увеличивает концентрацию MMP-13 в супернатанте. Только симвастатин отменяет эффект, вызванный воспалительным стимулом, восстанавливая концентрации MMP-13 до значений, равных значениям, измеренным в контроле (CTRL). Только HA значительно не снижает высвобождение MMP-13 по сравнению с контролем; наоборот, HYADD®-4 значительно ингибирует высвобождение MMP-13 в культуральную среду для биопсии. Что касается

смесей, концентрации MMP-13, незначительно отличающиеся от концентраций, полученных с одним симвастатином, наблюдают в супернатантах биопсий, обработанных смесью 0,1 мг/мл НА-симвастатина.

Наоборот, смесь HYADD®-4-симвастатин оказалась исключительно эффективной в снижении продуцирования MMP-13, снижая значения до гораздо более низких уровней, чем те, которые наблюдаются для одного Humovis.

Это подтверждает, что смесь HYADD®-4-симвастатин оказывает синергетический эффект на снижение продуцирования MMP-13, которая является металлопротеазой, в основном ответственной за разрушение хряща.

#### **Пример 8:** Сравнение эффективности статинов

Оценивают эффективность симвастатина, аторвастатина и ловастатина в снижении воспалительных эффектов, вызванных воздействием цитокинов IL-1 $\beta$  и OSM на биопсии бычьего хряща. Для этого берут биопсию хряща из пателлофemorальной борозды и мышечков бедренной кости 1 взрослого крупного рогатого скота (15-18 месяцев). Места биопсии не показали признаков разложения или опухания при визуальном осмотре. Биопсии ( $\varnothing=3$  мм) берут стальными щипцами.

Каждую биопсию переносят в лунку 48-луночного MW и дважды промывают 500 мкл ФСБ 1X (Euroclone, кат. № ECB4004L, Italy). Затем в лунки добавляют 500 мкл DMEM/F-12 (Life Technologies, кат. № 11320074, Italy) + 2% ФБС (Life Technologies, кат. № 10270106, Italy). Биопсии инкубируют в течение 24 часов при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. После инкубации биопсии промывают 500 мкл ФСБ 1X и во все лунки добавляют 500 мкл DMEM/F-12+2% ФБС, содержащей разведение тестируемого соединения. Каждый статин используют в концентрациях 10 мкМ и 2,5 мкМ. Для каждого состояния используют 4 биопсии. Через 7, 14 и 21 день культуральную среду для биопсии отсасывают и заменяют 500 мкл свежей культуральной среды, содержащей соответствующие концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  и OSM, 10 нг/мл), и активные ингредиенты, предназначенные для тестирования. Культуральную среду для биопсии собирают через 21 день и используют для определения содержания растворимого коллагена. Анализ Sircol проводят в соответствии с инструкциями производителя, и количественное определение проводят спектрофотометрическим считыванием при 555 нм.

Как показано на фигуре 3, симвастатин способен значительно снижать высвобождение коллагена из биопсий, обработанных воспалительным стимулом. Использование ловастатина в концентрации 10 мкМ также приводит к значительному снижению высвобождения коллагена, вызванному обработкой IL-1 $\beta$  и OSM; при снижении концентрации ловастатина (2,5 мкМ), наблюдается увеличение высвобождения коллагена со значениями, сопоставимыми со значениями необработанного контроля. Обработка биопсий аторвастатином 10 и 2,5 мкМ приводит, как и в случае с симвастатином, к значительному снижению высвобождения коллагена.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что все статины, использованные в анализе, уменьшают потерю коллагена из эксплантатов бычьего хряща,



обработанных воспалительным стимулом; симвастатин и аторвастатин также оказались более эффективными при более низких концентрациях (2,5 мкМ), чем ловастатин.

### **Библиография**

Akasaki et al 2009. Mevastatin reduces cartilage degradation in rabbit experimental osteoarthritis through inhibition of synovial inflammation. *Osteoarthritis and Cartilage*, 17, 235-243.

Baker et al., 2012. Pravastatin suppresses matrix metalloproteinase expression and activity in human articular chondrocytes stimulated by interleukin-1 $\beta$ . *J Orthopaed Traumatol*; 13:119-123.

Chang et al., 2014. Anti-Inflammatory Effects of Hydrophilic and Lipophilic Statins with Hyaluronic Acid Against LPS-Induced Inflammation in Porcine Articular Chondrocytes. *J Orthop Res*, 32, 557-65.

Clockaerts et al., 2012. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis*, 71:642-647.

Dinc et al., 2012. An Assessment of the Chondroprotective Effects of Intra-Articular Application of Statin and Tetracycline on Early-Stage Experimental Osteoarthritis. *ISRN Orthopedics*. doi: 10.5402/2012/182097.

Dombrecht et al., 2007. Influence of simvastatin on the production of pro-inflammatory cytokines and nitric oxide by activated human chondrocytes. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2007; 25: 534-539.

Dulak et al., 2005. Anti-Angiogenic and Anti-Inflammatory Effects of Statins: Relevance to Anti-Cancer Therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 5(8):579-94.

Goto et al, 2017. A single intra-articular injection of fluvastatin-PLGA microspheres reduces cartilage degradation in rabbits with experimental osteoarthritis. *J Orthop Res.*, 35, 2465-2475.

Kadam et al., 2013. Statin Use and Clinical Osteoarthritis in the General Population: A Longitudinal Study. *J Gen Intern Med* 28(7):943-9.

Pathak et al., 2015. Anti-inflammatory and chondroprotective effects of atorvastatin in a cartilage explant model of osteoarthritis. *Inflamm Res*, 64, 161-9.

Yudoh et al., 2010. Statin prevents chondrocyte aging and degeneration of articular cartilage in osteoarthritis (OA). *Aging*, 2, 990-8.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтические композиции в форме геля, содержащие статин и амидное производное гиалуроновой кислоты, выбранное из гексадецил-, октадецил- и додециламида.

2. Композиции по п.1, отличающиеся тем, что амидным производным гиалуроновой кислоты является гексадециламид.

3. Композиции по п. 2, отличающиеся тем, что амидным производным гиалуроновой кислоты является гексадециламид, полученный из гиалуроновой кислоты, со средневесовой молекулярной массой от 500 до 730 кДа и средней степенью амидирования от 0,1% до 10% моль, предпочтительно, в диапазоне от 1% до 3% моль.

4. Композиции по одному или более из пп. 1-3, отличающиеся тем, что концентрация амидного производного гиалуроновой кислоты составляет от 5 до 15 мг/мл, и концентрация статина составляет от 0,1 до 15 мг/мл, предпочтительно, от 0,5 до 10 мг/мл.

5. Композиции по одному или более из пп. 1-4, отличающиеся тем, что статин выбран из симвастатина, мевастатина, правастатина, ловастатина, аторвастатина и флувастатина.

6. Композиции по п. 5, отличающиеся тем, что статином является аторвастатин, симвастатин или флувастатин.

7. Композиции по п. 4 и 6, отличающиеся тем, что гексадециламид гиалуроновой кислоты со средней степенью амидирования от 1% до 3% моль присутствует в концентрации 8 мг/мл.

8. Композиции по п. 7, отличающиеся тем, что статином является аторвастатин в концентрации от 0,5 до 10 мг/мл.

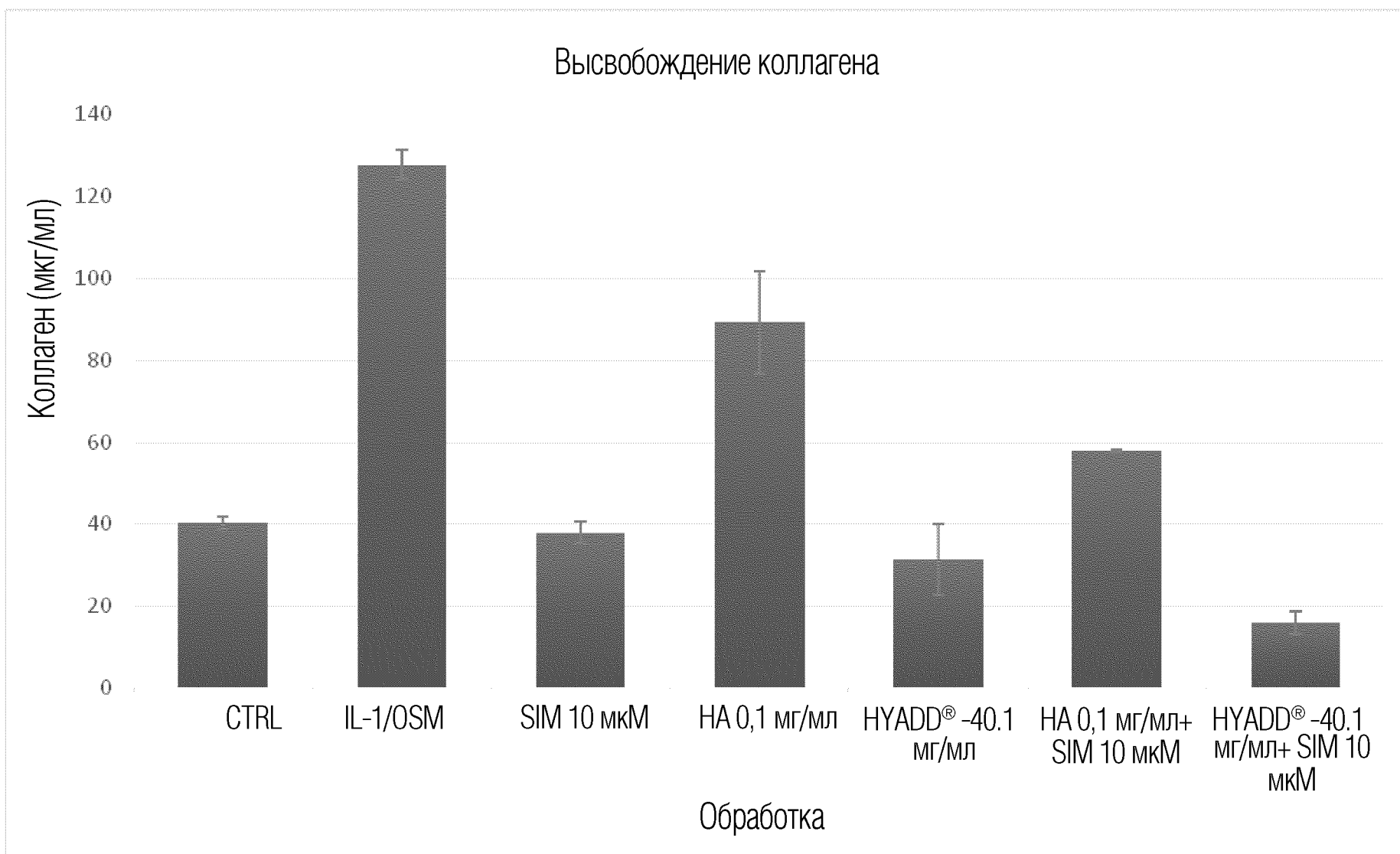
9. Композиции по п. 7, отличающиеся тем, что статином является симвастатин в концентрации от 0,5 до 10 мг/мл.

10. Композиции по п. 7, отличающиеся тем, что статином является флувастатин в концентрации от 0,5 до 10 мг/мл.

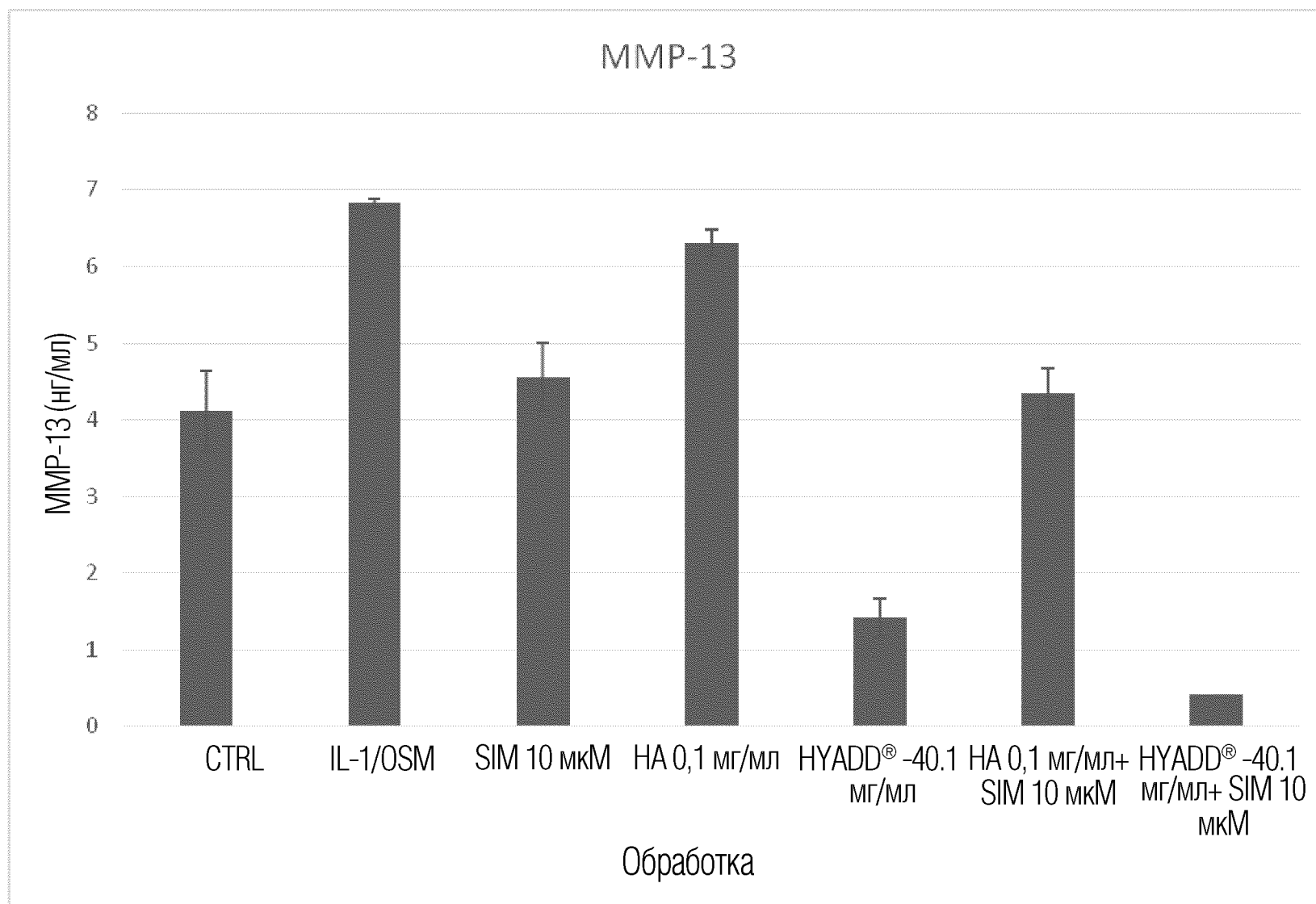
11. Композиции по одному или нескольким из пп. 1-10 для местного, местнорегионарного, надкостничного, околосуставного или внутрисуставного введения.

12. Композиции по пп. 1-11 для применения при лечении воспаления и дегенерации остеоартрозного хряща.

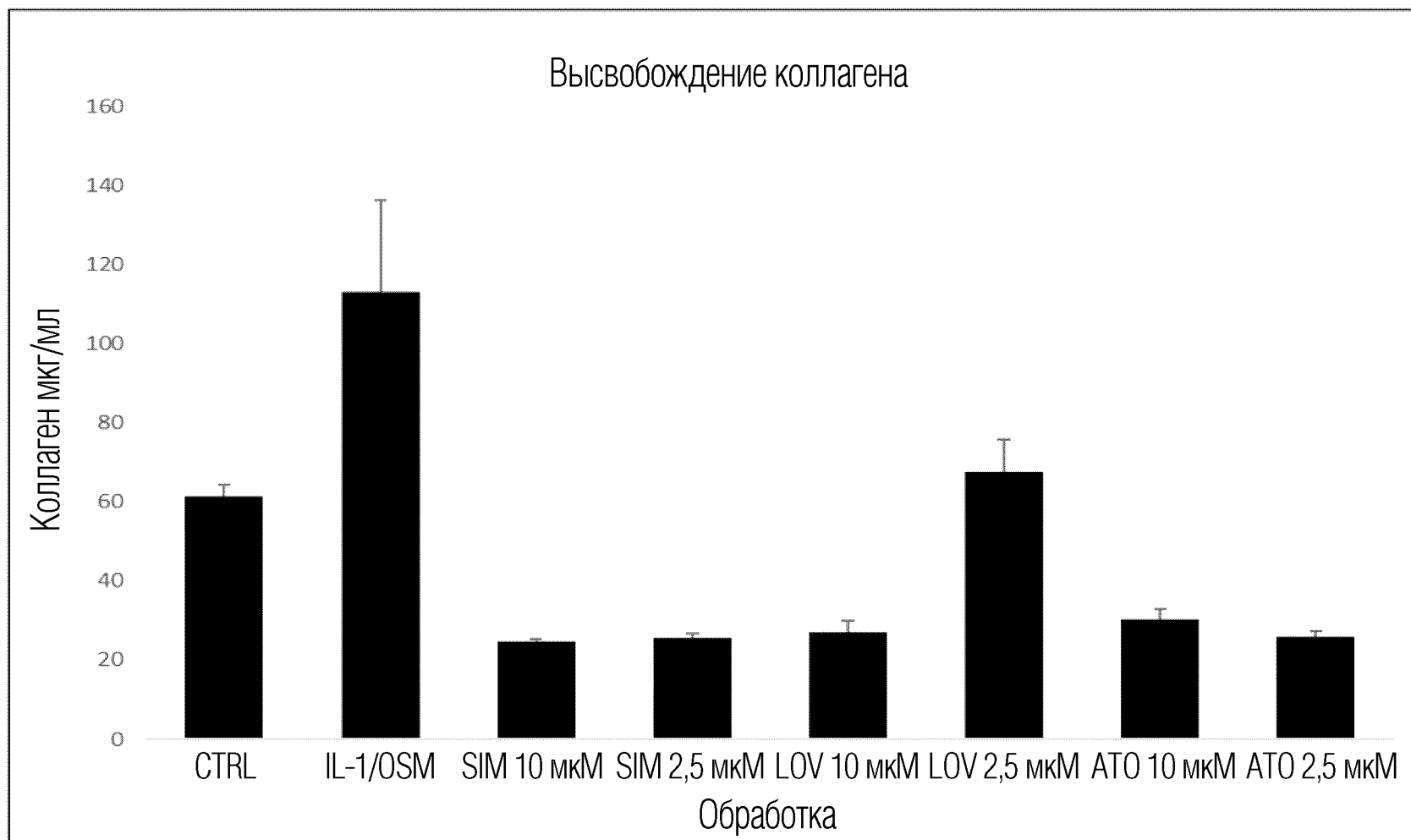
13. Композиции для применения по п. 12 для лечения посттравматического остеоартроза, остеоартроза, вызванного физиологическим старением суставов, и ревматоидного артрита.



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3