

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092959 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.30(51) Int. Cl. A61K 31/737 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.12.28

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 2020117485

(32) 2020.05.27

(33) RU

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ДИАМЕД-
ФАРМА" (RU)**(72) Изобретатель:
**Беленький-Гордонов Николай
Наумович (RU)**(74) Представитель:
Махлина М.Г. (RU)

(57) Изобретение относится к области медицины, в частности к лекарственным средствам для лечения артрологических заболеваний. Изобретение представляет собой средство для лечения артрологических заболеваний, включающее эффективное количество хондроитина сульфат натрия и по меньшей мере одно вспомогательное вещество или носитель, отличающееся тем, что дополнительно содержит металлическое или коллоидное серебро в относительном количестве от 0,10 до 10 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфат натрия. Средство по изобретению обладает стабильностью в течение длительного времени и/или при эксплуатации ввиду отсутствия микробной контаминации, с сохранением эффективности и безопасности.

A1

202092959

202092959

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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

Уровень техники

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения заболевания опорно-двигательного аппарата являются ведущим фактором инвалидизации во всем мире. Такие заболевания ограничивают подвижность и моторику, приводя к преждевременному прекращению трудовой деятельности, сокращая возможности выполнения социальных функций.

Большая часть болезней опорно-двигательного аппарата относится к нарушениям, поражающим суставы. К ним можно отнести остеоартроз, ревматоидный артрит, псориатический артрит, подагру, анкилозирующий спондилоартрит и т.д.

Характерным признаком данных заболеваний является разрушение хрящей и изменение структуры костей. Чаще всего заболеваниям суставов подвержены люди старше сорока лет, но сегодня он все чаще встречается и у молодого поколения.

В основе поддержания функции сустава лежит хондромодулирующая терапия, в которой на сегодняшний день широко применяются препараты на основе натриевой соли хондроитина сульфата - мукополисахарида, полученного из животных тканей. Препарат эффективно влияет на обменные процессы в соединительной ткани пациента, в том числе в хряще, стимулируя и нормализуя биосинтез гликозаминогликанов.

Хондроитина сульфат (далее также - ХС) – 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 метаболический обмен. Также хондроитин сульфат является хондропротектором. Сохраняемая им в толще хряща вода, создает хорошую амортизацию и поглощает удары, что в итоге повышает прочность соединительной ткани.

Хондроитин сульфат – естественный компонент суставного хряща, играющий важную роль в поддержании необходимого осмотического давления, благодаря чему матрикс и нити коллагена растягиваются. Это вещество обладает противовоспалительной активностью, воздействуя в основном на клеточный компонент воспаления, стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и протеогликанов и угнетает действие протеолитических ферментов. Хондроитин сульфат представляет собой основную часть суставного хряща. Он сформирован из повторяющихся дисахаридных единиц глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина. При дегенеративно-дистрофическом процессе количество хондроитина резко уменьшается, что приводит к деградации хряща [Буйлова Т.В. Открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондроксид® в комплексном лечении больных с хронической вертеброгенной люмбоишалгией // РМЖ. 2010. № 17. С. 1678–1686.].

Сегодня на рынке лекарственные средства хондроитина сульфата представлены в инъекционных и неинъекционных формах.

Неинъекционные формы представлены таблетками и капсулами.

Препарат "Арта" представляет собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг+500 мг: 30, 60, 100 или 120 шт. Действующие вещества: Хондроитин сульфат натрия (Chondroitin sulfate sodium), Глюкозамин (Glucosamine). 1 таб. содержит хондроитин сульфат натрия - 500 мг, глюкозамина гидрохлорид - 500 мг. Вспомогательные вещества: кальция сульфат двузамещенный - 230 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 185 мг, натрия кроскармеллоза - 80 мг, стеариновая кислота - 70 мг, магния стеарат - 10 мг.

Состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза - 35 мг, титана диоксид (E171) - 8.2 мг, триацетин - 6.8 мг.

Капсулы на основе ХС представлены препаратами "Структум", "Терафлекс адванс", "Терафлекс", "Хондроитин АКОС", "Хондроитин", "Кондрона".

Все указанные выше препараты имеют действующее вещество: Хондроитина сульфат натрия (Chondroitin sulfate sodium).

Капсулы желатиновые, имеют вспомогательные вещества, например: тальк, стеариновая кислота, магния стеарат, марганца сульфат.

Обычно состав оболочки капсулы включает диоксид титана и желатин.

Известны гели на основе ХС, например, препарат Хондроитин (Chondroiteine, ВЕРТЕКС АО (Россия) - гель для наружного применения 5% г: тубы 30 г или 50 г, банки 30 г. Действующее вещество: Хондроитина сульфат натрия (Chondroitin sulfate sodium). Гель для наружного применения 5% - 1 г. Состав: хондроитин сульфат - 50 мг. В гель добавлены вспомогательные вещества: диметилсульфоксида; пропиленгликоля; карбомера; тропамидина; макрогола; эдетата; метилпарабена; нипагина; масел нероли и лаванды; воды очищенной.

Мази на основе ХС представлены следующими препаратами: Мукосат мазь 5%, Артрафик мазь 5%, Хондроитин АКОС мазь 5%. Мази содержат хондроитина сульфат натрия и вспомогательные вещества: лактоза, кальция стеарат.

Инъекционные формы представлены лиофилизатами и растворами.

Известны растворы для внутримышечного введения в ампулах: Драстоп, Хондрогард, Инъектран, Атравир-Инкамфарм, Артогистан.

Примером лиофилизата является препарат Хондролон, представляющий собой лиофилизированную форму инъекционного препарата на основе субстанции натриевой соли хондроитина сульфата.

Все вышеописанные препараты на основе хондроитина сульфата (ХС), будь то инъекционные формы, гели, мази, таблетки или капсулы для приема внутрь, обладая хондропротектным действием, противовоспалительной активностью, воздействуя в основном на медиаторы воспаления, стимулируют синтез гиалуроновой кислоты и протеогликанов и угнетают действие протеолитических ферментов.

Более подробно препараты ХС оказывают хондростимулирующее, регенерирующее, противовоспалительное и анальгезирующее действие, обладают хондропротекторными свойствами, усиливают обменные процессы в гиалиновом и волокнистом хрящах, субхондриальной кости; ингибирует ферменты, вызывающие деградацию (разрушение) суставного хряща; стимулирует выработку хондроцитами протеогликанов, способствуют снижению выброса в синовиальную жидкость медиаторов воспаления и болевых факторов, подавляют секрецию лейкотриенов и простагландинов,

замедляют резорбцию костной ткани и снижает потери кальция, ускоряет процессы восстановления костной ткани, замедляют прогрессирование остеоартроза и остеохондроза, способствуют восстановлению суставной сумки и хрящевых поверхностей суставов, препятствуют коллапсу соединительной ткани, нормализуют продукцию суставной жидкости.

Из приведенных данных видно, что лекарственные средства ХС в различных формах активно используются для лечения артрологических заболеваний.

При этом для всех вышеописанных средств для лечения артрологических заболеваний на основе ХС характерен ряд общих технических проблем.

Одной из таких проблем является микробная контаминация. Причинами загрязнения лекарственных препаратов являются, в частности, ненадлежащие условия получения, хранения или транспортировки лекарственного препарата или компонентов, предназначенных для его приготовления. Сырье животного происхождения относят к наиболее загрязненному.

Также повышение загрязнения может быть сопряжено с длительным и/или ненадлежащим хранением препарата. То есть, существует проблема снижения срока годности препарата, что в свою очередь сокращает возможности его эффективного использования и требует дополнительных усилий для утилизации неиспользованного препарата с досрочно истекшим сроком годности.

Контаминация приводит не только к снижению вплоть до полного отсутствия необходимого терапевтического эффекта, но возникновению воспалительных процессов и риску инфекционных заболеваний при эксплуатации. С учетом того, что лечение препаратом предусматривает длительное и многократное его применение - такие риски могут являться очень существенными.

Отдельной проблемой препаратов, полученных на базе естественного органического сырья является их потенциальная аллергенность. Вероятность аллергических заболеваний при длительном использовании препарата также существенно возрастает.

Как правило, для борьбы с патогенными микроорганизмами в препаратах такого рода используют консерванты, представляющие собой различные производные бензола.

Например, препарат Мукосат, представляющий собой раствор для инъекций, включает натриевую соль хондроитина сульфата (8-12%), в качестве консерванта -

бензиловый спирт - 0,8-1,2% и апиогенную воду - остальное, рН раствора препарата 6,5-7,5.

Данный препарат содержит в качестве консерванта бензиловый спирт. Однако это вещество не устраняется контаминацию полностью, а лишь несколько подавляет и таким образом замедляет рост микроорганизмов, в том числе микробов и грибов. А также диктует высокие требования к температурному режиму хранения, не соблюдение которого влечет за собой значительное снижение активности действующего вещества. Таким образом, проблема с длительным хранением сохраняется.

Кроме того, бензиловый спирт проявляет в ряде случаев (в качестве побочных эффектов) следующие токсические эффекты: дыхательная недостаточность, вазодилатация, гипотензия, конвульсии и паралич. Он также ответственен за развитие «гаспинг-синдрома» у детей, характеризующегося нарушением дыхания, изменением моторных функций, гипотензией, почечной недостаточностью, тромбоцитопенией. Очевидно, что при систематическом и длительном применении препарата, что характерно для артрологических заболеваний, риск указанных негативных последствий объективно возрастает.

Таким образом, задача создания препаратов хондроитина сульфата, стабильных при хранении и сохраняющих свою терапевтическую эффективность при длительном хранении и/или эксплуатации, не проявляющих при этом негативных побочных эффектов, связанных с наличием относительно большого количества консерванта, остается на настоящее время нерешенной.

В основу настоящего изобретения положена техническая задача создания средства, устойчивого при хранении и эксплуатации за счет эффективного контроля естественного уровня контаминации и минимизирующего риск аллергических реакций при лечении артрологических заболеваний.

Также в основу настоящего изобретения положена задача минимизировать содержание консерванта, то есть добиться устойчивости средства при включении в его состав минимальных количеств консерванта, например, бензинового спирта или бензоата натрия.

Раскрытие изобретения

Авторы изобретения решают данную задачу созданием средства для лечения артрологических заболеваний, включающего в своем составе фармацевтически эффективное количество активного вещества - хондроитина сульфата и металлическое или

коллоидное серебро в относительном количестве от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг в пересчете на массу активного вещества - хондроитина сульфата.

В частном варианте в относительном количестве от 0,2 мг/кг до 8 мг/кг, а также от 0,3 мг/кг до 6 мг/кг в пересчете на массу активного вещества.

В частном варианте в относительном количестве от 0,4 мг/кг до 5 мг/кг, а также от 0,5 мг/кг до 4 мг/кг, а также от 0,2 мг/кг до 3 мг/кг, а также от 0,15 мг/кг до 2 мг/кг, а также от 7 мг/кг до 10 мг/кг, а также от 4 мг/кг до 8 мг/кг в пересчете на массу активного вещества.

При этом предложенное средство в зависимости от концентрации вводимого в состав серебра может либо быть свободным от консерванта (бензиловый спирт, бензоат натрия или другие схожие по свойствам), либо, при необходимости, включать его в меньшем количестве.

Техническим результатом, проявляющимся при использовании изобретения, является стабильность средства в течение длительного времени и/или при эксплуатации ввиду отсутствия микробной контаминации, сохранение ее эффективности и безопасности. При этом важно, что указанный эффект проявляется для различных форм препарата, содержащего данное средство, что имеет огромное значение не только для инъекционных форм (раствор, лиофилизат), а также хранения пероральных (таблетка, капсула) и топических форм для первого вскрытия упаковки (мазь, гель).

Немаловажным является и то, что при использовании заявленного средства не наблюдаются негативные эффекты, связанные с наличием относительно большого количества консерванта, в том числе производных бензола. Снижается риск аллергических реакций, что обусловлено как исключением или минимизацией консерванта, так и стабилизацией активного начала серебром в заявленных концентрациях.

Установлено, что добавление в состав средства серебра в указанном количестве дает максимальное подавление негативных эффектов и позволяет избежать возможных рисков. К указанным негативным эффектам и рискам можно отнести аллергические реакции, а также токсическое накопление серебра в органах и тканях организма.

Таким образом, предлагаемые концентрации серебра неожиданно оказались оптимальными для решения поставленной задачи.

На сегодняшний день серебро активно применяется в пищевой, косметической и терапевтической промышленности. Популярность соединений серебра обусловлена их

высокими противогрибковыми, антибактериальными и противовоспалительными свойствами.

В медицине такие соединения обычно используются в качестве самостоятельного действующего вещества.

Например, в патенте РФ 2268074 (опубликован: 20.01.2006) описан способ лечения ревматоидного артрита путем лекарственного электрофореза на область пораженных суставов по поперечной методике. Согласно изобретению электрофорез 1-2% раствора азотнокислого серебра проводят ежедневно в количестве процедур не менее 7, при этом первую процедуру проводят с длительностью 15 минут, а последующие - 20 минут. При проведении электрофореза с 1-2% раствором азотнокислого серебра образуется "депо" (накопление) ионов серебра в верхних слоях кожи над пораженными суставами, что обеспечивает пролонгированный эффект на место воздействия. Концентрация раствора азотнокислого серебра подобрана опытным путем и, как показали наблюдения, является оптимальной для решения поставленной задачи. При концентрации менее 1% наблюдается незначительный эффект, а при концентрации более 2% возникают побочные реакции в виде кожного зуда.

Данный способ показал эффективность при ревматоидном артрите и болезни Бехтерева в части значительного уменьшения боли, скованности в суставах и позвоночнике, уменьшения припухлости в суставах, положительной динамики лабораторных показателей воспаления.

Однако использование серебра в медицинских целях имеет ряд ограничений.

Так, например, недостатком описанного выше способа является возможность возникновения кожного зуда как побочного эффекта, обусловленного проникновением препарата через кожу.

При внутреннем введении нитрат серебра (AgNO_3) разлагается на чистое серебро, диоксид азота и кислород:

$2\text{AgNO}_3 \rightarrow 2\text{Ag} + 2\text{NO}_2 + \text{O}_2$, где само серебро в чистом виде накапливается организмом и выводится только через ЖКТ.

Массовая доля серебра в нитрата серебра AgNO_3 составляет 63.5%, 2% раствор азотнокислого серебра содержит 1,27% чистого серебра.

При электрофорезе обычно используют 20-30 мл раствора, содержащем 254 - 381 мг чистого серебра.

Как было указано выше, клинический эффект препарата проявляется при использовании 1-2% раствора азотнокислого серебра, в котором минимальная доза серебра, попадающая в организм составляет 127 мг.

Известно, что для человека токсической дозой серебра является 50-60 мкг/л.

Следовательно, внутреннее введение препарата именно в виде раствора азотнокислого серебра чревато не только аллергическими реакциями, но и токсическим накоплением серебра, превышающим суточную дозу, что способно вызвать аргироз.

Известно, что лейкоциты поглощают серебро и доставляют его к очагу инфекции. И под действием серебра снимается воспаление: металл и белки образуют особые соединения, которые способны нейтрализовать действие большинства патогенных микробов. Причем эти соединения способны оказывать на ткани и регенерирующее действие. Собственно, этим объясняется благотворное влияние серебра при любых воспалениях.

Действующим лечебным элементом серебра являются его ионы — Ag^+ . Ионы серебра легко взаимодействуют с другими ионами, образуя, как правило, нерастворимые или плохо растворимые соединения, что препятствует проникновению серебра в живой организм. Например, ионы серебра легко связываются с анионами хлора, что приводит к образованию малорастворимого хлорида серебра.

Однако в водном растворе ионы серебра сохраняют свою активность за счет их устойчивой стабилизации в виде гидратированного серебра. Это обусловлено свойством биполярной молекулы воды образовывать водородные связи, в результате чего молекулы воды в виде «оболочки» могут экранировать анионы и катионы от взаимного воздействия.

Фактически фрагменты молекулы воды образуют вокруг иона серебра довольно устойчивую оболочку, сохраняющую этот ион в свободном и активном состоянии. Поэтому, даже попадая в кишечник, стабилизированное гидратированное серебро не подвергается заметному воздействию ионов хлора и благополучно проникает в организм.

Так же легко под защитой молекул воды ионы серебра проникают в кожные ткани. Циркулируя в кровотоке и жидких средах тканей, гидратированные ионы серебра беспрепятственно проникают в патогенные микробы, вирусы и грибки через их внешнюю оболочку, а затем соединяются с дыхательным ферментом и, блокируя дыхательную функцию, приводят к их гибели. При этом патогенные микроорганизмы не могут выработать устойчивости к губительному действию ионов серебра, как они это делают по отношению к антибиотикам.

Известен препарат "Коллоидное серебро" в виде ионизированного раствора во флаконе 60 мл, который состоит из активного компонента: коллоидного серебра в виде ионизированного раствора, предназначенного для внутреннего и наружного приёма (Латинское название: Silver colloidal, действующее вещество: Коллоидное серебро (Silver colloidal), производитель: Ниттани Фармасьтикалс/Виталайн, Nature's Sunshine Products (США), Coral club (Германия). Применяется при ревматоидном артрите.

При лечении препаратом также возможно развитие аллергических реакций.

Согласно Всемирной организации здравоохранения способность гарантированно убивать определённые бактерии наблюдается при концентрациях ионов серебра свыше 150 мкг/л, а при меньшей концентрации они лишь сдерживают размножение бактерий.

Поэтому, использование коллоидного серебра также имеет клинический эффект только при превышении токсической дозы серебра в 50-60 мкг/л.

Наименее токсично металлическое серебро. Плохо растворимые соли серебра (например, хлорид) малотоксичны, но и малоактивны с точки зрения бактерицидной активности.

Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что препараты, содержащие серебро, могут проявлять антибактериальную активность, но и имеют технические проблемы: сложность доставки без токсикации организма в целом.

Авторы настоящего изобретения создали средство, содержащее эффективное количество хондроитина сульфата и серебро, позволяющее оказывать необходимый терапевтический эффект, избегать микробной контаминации при изготовлении, хранении и эксплуатации и минимизировать при этом негативные эффекты, связанные с наличием серебра в композиции.

Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 50 мг до 2500 мг.

Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 2000 мг до 2500 мг.

Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 1500 мг до 2500 мг.

Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 1000 мг до 2500 мг.

Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 100 мг до 2000 мг.

Средство по настоящему изобретению включает металлическое или коллоидное серебро в относительном количестве от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг в пересчете на массу активного вещества - хондроитина сульфата.

В частном варианте серебро содержится в относительном количестве от 0,2 мг/кг до 8 мг/кг, а также от 0,3 мг/кг до 6 мг/кг в пересчете на массу активного вещества.

В частном варианте серебро содержится в относительном количестве от 0,4 мг/кг до 5 мг/кг, а также от 0,5 мг/кг до 4 мг/кг, а также от 0,2 мг/кг до 3 мг/кг, а также от 0,15 мг/кг до 2 мг/кг в пересчете на массу активного вещества.

В частном варианте серебро содержится в относительном количестве от 1 мг/кг до 8 мг/кг, а также от 2 мг/кг до 8 мг/кг, а также от 3 мг/кг до 8 мг/кг, а также от 4 мг/кг до 8 мг/кг, а также от 5 мг/кг до 8 мг/кг в пересчете на массу активного вещества.

В частном варианте серебро содержится в относительном количестве от 1 мг/кг до 6 мг/кг, а также от 2 мг/кг до 6 мг/кг, а также от 3 мг/кг до 6 мг/кг, а также от 4 мг/кг до 6 мг/кг в пересчете на массу активного вещества.

В частном варианте серебро содержится в относительном количестве от 1 мг/кг до 5 мг/кг, а также от 2 мг/кг до 5 мг/кг, а также от 3 мг/кг до 5 мг/кг в пересчете на массу активного вещества.

В частном варианте серебро содержится в относительном количестве от 2 мг/кг до 10 мг/кг, а также от 3 мг/кг до 10 мг/кг, а также от 4 мг/кг до 10 мг/кг, а также от 5 мг/кг до 10 мг/кг, от 6 мг/кг до 10 мг/кг, а также от 8 мг/кг до 10 мг/кг в пересчете на массу активного вещества.

Массовое соотношение хондроитина сульфата натрия к металлическому или коллоидному серебру может составлять $1 : 1 \times 10^{-7}$ - $1 : 1 \times 10^{-5}$.

В составе средства может быть использовано металлическое или коллоидное серебро.

Более конкретно в средстве могут быть использованы гели или золи серебра.

Размер используемых частиц серебра может составлять 1-100 мкм – 1-100 нм.

В качестве коллоидного серебра можно использовать, например, концентрат коллоидного наносеребра AgBion-2 [<http://rps61.ru/good/65>] или концентраты коллоидного серебра КНД-С [<http://ultrasilver.ru>]

Средство по настоящему изобретению может быть изготовлено в жидкой или твердой форме.

Средство может быть использовано для перорального, инъекционного или местного применения.

Формы, предназначенные для местного применения, включают кремы, гели и мази.

Пероральные формы включают таблетки и капсулы.

Инъекционные формы включают лиофилизаты и инъекционные растворы.

Вспомогательные компоненты выбираются в зависимости от формы изготовления.

Средство, выполненное в форме крема, геля или мази, может содержать одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы: диметилсульфоксид; пропиленгликоль; карбомер; троламин; макрогол; эдетат; масла нероли и лаванды; ланолин; вазелин.

Средство, выполненное в форме таблетки, может дополнительно содержать глюкозамина гидрохлорид.

В частном варианте реализации соотношение хондроитина сульфат натрия к глюкозамина гидрохлориду в таблетке составляет 1:1.

Таблетка дополнительно может содержать следующие вспомогательные вещества, взятые по отношению к хондроитина сульфату натрия: кальция сульфат двузамещенный - 1:0,46, целлюлозу микрокристаллическую - 1:0,37, натрия кроскармеллозу - 1:0,16, стеариновую кислоту - 1:0,14, магния стеарат - 1:0,02.

В частном варианте реализации таблетка может быть покрыта пленочной оболочкой, в этом случае оболочка таблетки имеет следующий состав, взятый по отношению к хондроитина сульфату натрия: гидроксипропилметилцеллюлоза - 1:0,07, титана диоксид (E171) - 1:0,016, триацетин - 1:0,014.

Средство, выполненное в форме капсулы, может дополнительно содержать вспомогательные вещества, выбранные из группы: тальк, стеариновая кислота, магния стеарат, марганца сульфат

Состав оболочки капсулы может включать диоксид титана и желатин.

Средство, выполненное в форме раствора, содержит в своем составе воду.

Конкретнее, средство содержит в своем составе дистиллированную или апирогенную воду.

Готовое средство может включать в своем составе некоторое количество консервантов, таких как бензиловый спирт и бензоат натрия или аналогичные.

Конкретные соотношения компонентов определяются формой изготовления и степенью тяжести заболевания.

Заявленное средство предназначено для лечения артрологических заболеваний.

К таким заболеваниям относятся дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз периферических суставов; межпозвонковый остеохондроз и остеоартроз, ревматоидный артрит, подагра, реактивный артрит, спондилоартропатии, артрит при системной красной волчанке, дерматомиозите и других системных болезнях, псориатический артрит, посттравматические повреждения суставного хряща, связок, менисков.

Список изображений:

Фиг.1: рентгенограмма коленных суставов кроликов I и V групп;

Фиг.2: рентгенограмма коленных суставов кроликов, получавших внутрисуставно в правый (П) сустав папаин и препараты А и Б. Левый (Л) сустав интактный;

Фиг.3: показана рентгенограмма коленных суставов кроликов IV группы, получавших внутрисуставно папаин и контрольный препарат (сравнения) в правый (П) сустав;

Фиг.4: суставной хрящ коленного сустава кролика I группы;

Фиг.5: синовиальная оболочка правого коленного сустава кролика I группы;

Фиг.6 показан суставной хрящ коленного сустава кролика после внутримышечного введения Препарата А, Препарата Б, физраствора (В).

Осуществление изобретения

Ниже приведены примеры приготовления различных лекарственных препаратов на основе заявленных средств хондроитин сульфата.

Пример 1

Препарат в виде геля, включающий хондроитин сульфат натрия, воду очищенную, и который дополнительно содержит металлическое или коллоидное серебро от 0,10 мг/кг до 10 мг/кг, может быть получен с использованием различных вспомогательных веществ.

1. Препарат в виде геля получают, сначала образуя раствор А: перемешав воду очищенную и карбомер, который берут в объеме 3% от общей массы. Затем образуют раствор Б: растворяя метилпарагидроксибензоат в этаноле, где этанол и метилпарагидроксибензоат берут в объеме 10% и 0,1% от общей массы, соответственно. Для получения раствора В смешивают при нагревании до температуры 65-75°C в воде

очищенной (мас./об.%): 2 г хондроитина сульфата, диметилсульфоксид — 7,5; пропиленгликоль — 7,5; троламин (триэтаноламин) — 3; макрогола глицерилгидроксистеарат — 0,4; динатрия эдетат — 0,1. После чего растворы А, Б, В постоянно перемешивают в течение нескольких часов до образования гелиевой массы, добавляя металлическое или коллоидное серебро 0,0005% от общей массы от общей массы. При необходимости добавляют ароматизаторы (мас./об.%): лаванды масло — 0,1; апельсина цветков масло (нероли масло) — 0,05. Полученная готовая композиция препарата в форме геля содержит (мас./об.%): хондроитина сульфата — 5; этанол — 10; диметилсульфоксид — 7,5; пропиленгликоль — 7,5; карбомер — 3; троламин (триэтаноламин) — 3; макрогола глицерилгидроксистеарат — 0,4; динатрия эдетат — 0,1; метилпарагидроксibenзоат (метилпарабен, нипагин) — 0,1; лаванды масло — 0,1; апельсина цветков масло (нероли масло) — 0,05; металлическое или коллоидное серебро — 0,0005; вода очищенная — остальное до 100.

2. Раствор А получают добавлением на 120 мл воды очищенной 10 г карбомера с последующим перемешиванием. Для получения раствора Б в 60 г этанола растворяют 0,2 г метилпарагидроксibenзоата. Раствор В получают перемешиванием при нагревании до температуры 70°C в 181,6 мл воды очищенной, 2 г хондроитина сульфата, 2 г глюкозамина сульфата, 4 г метилсульфонилметана, 0,04 г натрия метабисульфита, 20 г пропиленгликоля. После чего растворы А, Б, В постоянно перемешивают в течение нескольких часов до образования гелиевой массы, добавляя металлическое или коллоидное серебро 0,0002% от общей массы. При необходимости добавляют отдушку в количестве 0,2 г. Полученная готовая композиция препарата в форме геля содержит (мас./об.%): хондроитина сульфата — 5; глюкозамина сульфат — 0,5; метилсульфонилметан — 1,0; натрия метабисульфит — 0,01; метилпарагидроксibenзоат — 0,05; пропиленгликоль — 5,0; этанол — 15,0; карбомер — 2,5; отдушка — 0,05; металлическое или коллоидное серебро — 0,0002; вода очищенная — остальное до 100.

Пример 2

Препарат в виде мази, включающий хондроитина сульфат натрия, воду очищенную, и который дополнительно содержит металлическое или коллоидное серебро от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, также может быть получен с использованием различных вспомогательных веществ.

1. Вазелин медицинский в количестве 37 мас.%, ланолин безводный в количестве 15 мас.%, кислоту стеариновую в количестве 3 мас.%, пентол в количестве 5 мас.%

расплавляют при температуре $(70 \pm 2)^{\circ}\text{C}$, перемешивают, затем охлаждают до температуры $(55 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ (мазевая основа). Хондроитина сульфат в количестве 5 мас.% растворяют в 20 мас.% дистиллированной воды. Диклофенак натрия в количестве 5 мас.% растворяют в 10 мас.% диметилсульфоксида. В растворы диклофенака натрия в диметилсульфоксиде и хондроитин сульфата в воде при перемешивании, добавляя металлическое или коллоидное серебро 0,00005% от общей массы, полученную субстанцию прибавляют к мазевой основе, гомогенизируют, а затем передают на фасовку. Получают готовую мазь, имеющую состав (мас./об.%): хондроитина сульфат натрия (в пересчете на сухое вещество) - 5; диметилсульфоксид - 10; ланолин - 0,15; вазелин - 0,5; металлическое или коллоидное серебро - 0,00005; вода очищенная - остальное до 100.

2. Вазелин медицинский в количестве 37 мас.%, ланолин безводный в количестве 15 мас.%, кислоту стеариновую в количестве 3 мас.%, пентол в количестве 5 мас.% расплавляют при температуре $(70 \pm 2)^{\circ}\text{C}$, перемешивают, затем охлаждают до температуры $(55 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ (мазевая основа). Хондроитин сульфат в количестве 5 мас.% растворяют в 20 мас.% дистиллированной воды. Диклофенак натрия в количестве 5 мас.% растворяют в 10 мас.% диметилсульфоксида. В растворы диклофенака натрия в диметилсульфоксиде и хондроитин сульфата в воде при перемешивании добавляя металлическое или коллоидное серебро до 0,0002% от общей массы, полученную субстанцию прибавляют к мазевой основе, гомогенизируют, а затем передают на фасовку. Получают готовую мазь, имеющую состав (мас./об.%): хондроитина сульфат натрия (в пересчете на сухое вещество) - 5; диметилсульфоксид - 10; ланолин - 0,15; вазелин - 0,5; металлическое или коллоидное серебро - 0,0002; вода очищенная - остальное до 100.

Пример 3

Препарат содержит 95 - 120 мг лиофилизованного порошка Na-соли хондроитина сульфата, который получен из растворенной в апиrogenной инъекционной воде натриевой соли хондроитина сульфата.

Приготовленный из указанного лиофилизата раствор для инъекций с использованием апиrogenной воды содержит Na-соль хондроитина сульфата в терапевтической дозировке 9,0-11,5, мас.%.

Препарат может быть получен, например, следующим способом.

Субстанцию с содержанием натриевой соли хондроитина сульфата 96,2-97,1% растворяют в 1000 мл апиrogenной инъекционной воды, устанавливают pH от 6,0 до 7,5 раствором гидроокиси натрия, после чего в отношении полученной смеси проводят

процесс ионизации ионами серебра Ag^+ до уровня 0,01 - 1,0 мг/л смеси, затем осуществляют стерилизующую фильтрацию, разливают в ампулы по 1 мл и осуществляют сублимацию известным способом, ампулы с лиофилизированным лекарственным средством запаивают.

1. 104 г субстанции с содержанием натриевой соли хондроитина сульфата 96,2% растворяют в 1000 мл апирогенной инъекционной воды, устанавливают pH от 6,0 до 7,5 раствором гидроксида натрия. После чего в отношении полученной смеси проводят процесс ионизации ионами серебра Ag^+ до уровня 0,10 мг/л смеси. Затем 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 %.

2. 103 г субстанции с содержанием натриевой соли хондроитина сульфата 96,2% растворяют в 1000 мл апирогенной инъекционной воды, устанавливают pH от 6,0 до 7,5 раствором гидроксида натрия. После чего в отношении полученной смеси проводят процесс ионизации ионами серебра Ag^+ до уровня 0,50 мг/л смеси. Затем 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 4

Таблетка, содержащая хондроитина сульфат. Композиция в виде таблетки может быть изготовлена следующим образом: взвешенные хондроитина сульфат натрия, глюкозамина гидрохлорид в соотношении 1:1, коллоидное серебро от 0,10 мг/кг до 10 мг/кг перемешивают в смесителе барабанного типа. Полученную смесь формуют и прессуют, затем сушат до необходимой остаточной влажности и калибруют. Затем заключают в твердые оболочки, которая может иметь состав, взятый по отношению к хондроитина сульфату натрия: гидроксипропилметилцеллюлоза - 1:0,07, титана диоксид (E171) - 1:0,016, триацетин - 1:0,014 мг. Также, таблетка дополнительно может содержать

вспомогательные вещества, взятые по отношению к хондроитина сульфату натрия: кальция сульфат двузамещенный - 1:0,46, целлюлозу микрокристаллическую - 1:0,37 мг, натрия кроскармеллозу - 1:0,16, стеариновую кислоту - 1:0,14, магния стеарат - 1:0,02.

1. Таблетка, содержащая хондроитина сульфат. Композиция в виде таблетки может быть изготовлена следующим образом: взвешенные хондроитина сульфат натрия 250 мг, коллоидное серебро - 0,6 мг/кг; кальция стеарат 1:0,019; кросповидон 1:0,05; повидон-К30 1:0,04; целлюлоза микрокристаллическая 1:0,38; магния гидрокарбоната пентагидрат 1:0,429 перемешивают в смесителе барабанного типа. Полученную смесь формуют и прессуют, затем сушат до необходимой остаточной влажности и калибруют.

2. Таблетка, содержащая хондроитина сульфат и глюкозамина гидрохлорид. Композиция в виде таблетки, покрытой оболочкой может быть изготовлена следующим образом: хондроитина сульфат натрия, глюкозамина гидрохлорид в соотношении 1:1,25; коллоидное серебро - 0,2 мг/кг; метилсульфонил метан 1:0,75. Могут быть также добавлены: целлюлоза - 1:0,50; кальция гидрофосфат дигидрата - 1:0,3; стеариновая кислота - 1:0,18; кроскармеллоза натрия - 1:0,125; магния стеарат - 1:0,025; кремния диоксид коллоидной - 1:0,01. Полученную смесь формуют и прессуют, затем сушат до необходимой остаточной влажности и калибруют. Далее заключают в оболочку, которая может иметь следующий состав, взятый в соотношении к количеству хондроитина сульфата: гипромеллоза - 1:0,04; полидекстроза - 1:0,02; титана диоксид - 1:0,0001; тальк - 1:0,02; мальтодекстрин - 1:0,0117; триглицериды - 1:0,0015; E110 - 1:0,0023.

Представленные выше примеры показывают, что приготовление препаратов может быть реализовано с использованием различных вспомогательных веществ, не влияющих на конечный результат, поскольку функциональную роль средства для лечения артрологических заболеваний и достижения заявленного технического результата определяется действующим веществом на основе хондроитин сульфата натрия к которым дополнительно вносят металлическое или коллоидное серебро от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг.

Проводился микробиологический контроль контаминации в твердой форме. В частности, после 6 месяцев и 12 месяцев хранения готовой формы не было выявлено никаких существенных изменений.

Пример 5

Оценка устойчивости к микробной контаминации.

1. Крем, гель, мазь

Эффект выявляли на бактериях *Staphylococcus aureus* и *E. Coli*.

При выращивании золотистого стафилококка использовали питательную среду на основе желточно-солевого агара и стимуляторов роста.

Наращивание биомассы *E. coli* осуществляли в питательной среде при 37°C и 150 об/мин в течение 24 часов.

В мазях и гелях на основе ХС и серебра, полученным согласно изобретению (Примеры 1, 2), осуществляли отдельный посев полученных культур *Staphylococcus aureus* и *E. Coli*.

В качестве препаратов сравнения использовали мази и гели аналогичного состава, содержащие серебро в концентрациях 0,040 мг/кг и 0,070 мг/кг.

Рост колоний бактерий не наблюдался несколько часов в мазях и гелях при содержании коллоидного серебра в нем от 0,20 мг/кг и выше.

При снижении уровня коллоидного серебра (препараты сравнения) рост колоний бактерий наступал немедленно и имел прогрессивный эффект.

2. Раствор

Эффект выявляли на бактериях *Staphylococcus aureus* и *E. Coli*.

При выращивании золотистого стафилококка использовали питательную среду на основе желточно-солевого агара и стимуляторов роста.

Наращивание биомассы *E.coli* осуществляли в питательной среде при 37°C и 150 об/мин в течение 24 часов.

В растворы на основе ХС и серебра, полученные согласно изобретению (Пример 3), осуществляли отдельный посев полученных культур *Staphylococcus aureus* и *E. Coli*.

В качестве препаратов сравнения использовали растворы ХС аналогичного состава, содержащие серебро в концентрациях 0,040 мг/кг и 0,070 мг/кг.

Рост колоний бактерий не наблюдался несколько часов в растворах, насыщенных ионами серебра Ag^+ от 0,20 мг/кг и выше. При снижении уровня ионов серебра рост колоний бактерий наступал немедленно и имел прогрессивный эффект.

Пример 6

Оценка устойчивости к микробной контаминации.

1. Гель

Проводились исследования на следующих препаратах:

Препарат А. Гель, содержащий: хондроитина сульфата — 100 мг; этанол — 1000 мг; диметилсульфоксид — 75 мг; пропиленгликоль — 75 мг; карбомер — 300 мг; троламин — 300 мг; макрогала глицерилгидроксистеарат — 40 мг; динатрия эдетат — 10

мг; метилпарагидроксибензоат — 10 мг; лаванды масло — 10 мг; апельсина цветков масло — 5 мг; коллоидное серебро — 0,0001 мг; вода до 10000 мг.

Препарат сравнения А1. Гель, содержащий: хондроитина сульфата —100 мг; этанол — 1000 мг; диметилсульфоксид — 75 мг; пропиленгликоль — 75 мг; карбомер — 300 мг; троламин — 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат — 40 мг; династрия эдетат — 10 мг; метилпарагидроксибензоат — 10 мг; лаванды масло — 10 мг; апельсина цветков масло — 5 мг; вода до 10000 мг;

Препарат Б. Гель, содержащий: хондроитина сульфата —300 мг; этанол — 1000 мг; диметилсульфоксид — 75 мг; пропиленгликоль — 75 мг; карбомер — 300 мг; троламин — 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат — 40 мг; династрия эдетат — 10 мг; метилпарагидроксибензоат — 10 мг; лаванды масло — 10 мг; апельсина цветков масло — 5 мг; коллоидное серебро — 0,0015 мг; вода до 10000 мг.

Препарат сравнения Б1. Гель, содержащий: хондроитина сульфата —300 мг; этанол — 1000 мг; диметилсульфоксид — 75 мг; пропиленгликоль — 75 мг; карбомер — 300 мг; троламин — 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат — 40 мг; династрия эдетат — 10 мг; метилпарагидроксибензоат — 10 мг; лаванды масло — 10 мг; апельсина цветков масло — 5 мг; вода до 10000 мг.

Препарат В. Гель, содержащий: хондроитина сульфата —500 мг; этанол — 1000 мг; диметилсульфоксид — 75 мг; пропиленгликоль — 75 мг; карбомер — 300 мг; троламин — 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат — 40 мг; династрия эдетат — 10 мг; метилпарагидроксибензоат — 10 мг; лаванды масло — 10 мг; апельсина цветков масло — 5 мг; коллоидное серебро — 0,0035 мг; вода до 10000 мг.

Препарат сравнения В1. Гель, содержащий: хондроитина сульфата —500 мг; этанол — 1000 мг; диметилсульфоксид — 75 мг; пропиленгликоль — 75 мг; карбомер — 300 мг; троламин — 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат — 40 мг; династрия эдетат — 10 мг; метилпарагидроксибензоат — 10 мг; лаванды масло — 10 мг; апельсина цветков масло — 5 мг; вода до 10000 мг.

В качестве препаратов сравнения использованы мази и гели аналогичного состава, не содержащие коллоидное серебро.

Эффект выявляли на бактериях *Staphylococcus aureus* и *E. Coli*.

При выращивании золотистого стафилококка использовали питательную среду на основе желточно-солевого агара и стимуляторов роста.

Наращивание биомассы *E. coli* осуществляли в питательной среде при 37°C и 150

об/мин в течение 24 часов.

Во всех препаратах осуществляли отдельный посев полученных культур.

Отсутствие или наличие колоний бактерий фиксировалось на протяжении всего эксперимента каждые 30 минут. Продолжительность эксперимента - 8 часов

Была установлена зависимость между концентрацией коллоидного серебра и ростом колоний бактерий.

В препаратах сравнения рост бактерий был отмечен через 30 минут после начала эксперимента.

При концентрации коллоидного серебра 1 мг на кг хондроитина сульфата рост бактерий был отмечен через 3 часа после начала эксперимента.

При концентрации коллоидного серебра 5 мг на кг хондроитина сульфата рост бактерий был отмечен через 6 часов после начала эксперимента.

При концентрации коллоидного серебра 7 мг на кг хондроитина сульфата рост бактерий был отмечен через 5 часов после начала эксперимента

Таким образом, по результатам эксперимента была установлена зависимость между уровнем контаминации и концентрацией серебра в препарате.

Пример 7

Проводились исследования на следующих препаратах:

Препарат А. Раствор следующего состава:

Хондроитина сульфат - 100 мг; бензиловый спирт - 9 мг, протеината серебра - 0,0001 мг; вода для инъекций - до 1 мл.

Препарат А1. Раствор следующего состава:

Хондроитина сульфат - 100 мг; бензиловый спирт - 9 мг; вода для инъекций - до 1 мл.

Препарат Б. Раствор следующего состава:

Хондроитина сульфат - 150 мг; бензиловый спирт - 9 мг, протеината серебра - 0,00015 мг; вода для инъекций - до 1 мл.

Препарат Б1. Раствор следующего состава:

Хондроитина сульфат - 150 мг; бензиловый спирт - 9 мг; вода для инъекций - до 1 мл.

Препарат В. Раствор следующего состава:

Хондроитина сульфат - 100 мг; бензиловый спирт - 9 мг, протеината серебра - 0,0002 мг; вода для инъекций - до 1 мл.

Препарат В1. Раствор следующего состава:

Хондроитина сульфат - 200 мг; бензиловый спирт - 9 мг; вода для инъекций - до 1 мл.

В качестве препаратов сравнения использованы растворы ХС аналогичного состава, не содержащие протеинат серебра.

Эффект выявляли на бактериях *Staphylococcus aureus* и *E. Coli*.

При выращивании золотистого стафилококка использовали питательную среду на основе желточно-солевого агара и стимуляторов роста.

Наращивание биомассы *E. coli* осуществляли в питательной среде при 37°C и 150 об/мин в течение 24 часов.

Во всех препаратах осуществляли отдельный посев полученных культур.

Степень контаминации (рост колоний бактерий) измерялась на протяжении 12 часов каждые 30 минут

Получены следующие результаты:

Прогрессивный рост культур бактерий был отмечен в препаратах сравнения А1, Б1, В1 через 30 минут после начала эксперимента.

В препарате А - через 5 часов после начала эксперимента.

В препарате Б - через 7,5 часов после начала эксперимента.

В препарате В - через 10 часов после начала эксперимента.

В результате эксперимента была установлена зависимость между концентрацией протеината серебра в исследуемых препаратах и ростом культур бактерий.

Пример 8

Эффективность препаратов хондроитина сульфата.

1. Эффективность средств в виде геля или мази, включающих ХС натрия, воду очищенную, металлическое или коллоидное серебро от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг проверялась на кроликах.

Исследованные образцы наносили на животных за несколько раз. Активность оценивали на модели деструкции, которую вызывали 6-ти кратными инъекциями папаина с интервалом в 5 дней в полость правого коленного сустава в дозе 50 мг на инъекцию (1 мл 5% раствора) - I, II, III, IV, V группы по 10 кроликов в каждой.

Подопытным животным на коленный сустав с легким растиранием ежедневно в течение 15 дней наносили:

для I и II групп - исследованные образцы мази (концентрация коллоидного серебра 0,04 мг/л) и геля (концентрация коллоидного серебра 0,1 мг/л), соответственно,

для III группы - мазь хондроитина сульфата, не содержащая металлического или коллоидного серебра, содержащая в своем составе бензиловый спирт.

для контрольной IV группы – изотонический раствор натрия хлорида.

В еще одной контрольной группе V - ничего не наносили.

Выраженность отека оценивали, измеряя его толщину до и после введения папаина.

При накожном нанесении в I, II, III группах спустя 15 дней отмечалось уменьшение выраженности отеков коленного сустава в сравнении с контрольными группами в 2,1 раза.

Выраженность противовоспалительного эффекта исследуемых средств (мази и геля) согласно изобретению и мази, не содержащей серебра, наблюдалась, и не проявлялась в контрольных группах IV, V.

При более длительном наблюдении было отмечено, что у I, II групп проявлялась более активная регенерация, чем в III группе.

В частности, из 10 кроликов каждой из I, II, III групп у 9 из 10 в I, II группах спустя 35 дней фиксировали полную регенерацию костной ткани, а у III группы только 7 из 10.

Таким образом, заявленные средства согласно изобретению проявили противовоспалительную активность, нормализацию метаболических процессов, а также более эффективную регенерацию костных тканей, чем мазь ХС, не содержащая серебра.

Наличие аллергических реакций у животных определяли визуально. У 7 кроликов из II группы и 6 кроликов из III группы наблюдалось покраснение в месте инъекций и кожный зуд. В III группе покраснение наблюдалось у одного животного, зуда не наблюдалось.

2. Эффективность инъекционных форм

Была исследована эффективность предназначенных для инъекционного введения аналогичных форм ХС, содержащих серебро, и сравнение их с влиянием инъекций препарата ХС, содержащего бензиловый спирт и не содержащего серебра.

А именно, использовали средства:

А) Средство для лечения артрологических заболеваний, представляющее собой препарат в виде лиофилизованного порошка Na-соли хондроитина сульфата и остаточной влаги, содержащий ионы серебра Ag^+ 0,1 мг/мл

Б) Средство для лечения артрологических заболеваний, представляющее собой препарат в форме раствора для внутримышечного введения, включающий Na-соль хондроитина сульфата от 4 до 12 мас.%, воду очищенную, содержащий ионы серебра Ag^+ 0,2 мг/мл.

В) Контрольный препарат: Средство для лечения артрологических заболеваний, представляющее собой препарат в форме раствора для внутримышечного введения, включающий Na-соль хондроитина сульфата от 4 до 12 мас.%, бензиловый спирт, воду очищенную.

При этом проверяемый инъекционный раствор готовился однократно, хранился в стандартных условиях и вводился, в том числе после хранения. Так препарат вводился после 12 и 25 недель хранения. При этом по результатам биохимического исследования компонентов соединительной ткани посредством спектрофотометрии какого-либо отличия при применении препарата непосредственно после его изготовления и после его хранения (в стандартных условиях в течение 12 и 25 недель) не было установлено. Методы контроля применялись стандартные.

Исследование препаратов А и Б проверялась на 70 белых крысах разного пола и начальной массой 250-300 г. Животные были разделены на 5 групп по 14 голов в каждой.

Препарат по А и Б вариантам изобретения вводили внутримышечно в дозах 0,25 и 0,5 г/кг и внутривенно в дозах 0,1 и 0,25 г/кг.

Использовали опытные серии лекарственной формы препарата. По варианту А раствор для введения готовили на основе лиофилизованного порошка, полученного согласно заявленного изобретения.

Контрольные животные получали препарат сравнения в тех же дозах внутривенно и внутримышечно.

Влияние препарата на течение воспалительного процесса оценивали по изменению величины воспалительного отека конечности (онкометрически), по содержанию в крови лейкоцитов и эозинофилов.

Прочность кожного рубца у крыс оценивали по двум показателям - силе, вызывающей разрыв рубца и относительному разрывному удлинению, характеризующего эластичность ткани.

Влияние препаратов на заживление ран изучали на модели плоскокостной кожной раны.

Патоморфологические и гистохимические исследования суставов проводили случайным образом.

Материал (синовиальная оболочка, суставной хрящ коленного сустава) фиксировали, заливали в парафин, окрашивали гематоксилин-эозином, определяли суммарные ГАГ сафранином-Т. для отдельного выявления ХС применяли окраску альциановым синим на ацетатном буфере (pH-5,8) с различным содержанием $MgCl_2$ (0,4M $MgCl_2$ при реакции на ХС).

Содержание ГАГ оценивали визуально в баллах. Так, отсутствие окрашивания сафранином рассматривали как субпороговое (минимальное) для данного красителя (-). Содержание ГАГ очаговое, светло-красное окрашивание - как низкое содержание ГАГ (+), диффузное светло-красное - как умеренное (++), диффузное ярко-красное - явно выраженное (+++). Отсутствие окрашивания альциановым синим - (-), бледно-голубое окрашивание - как низкое (+), голубое - как умеренное (++), ярко-голубое - как значительное (+++).

Деструкцию вызывали 6-ти кратными инъекциями папаина.

Крысам I, II, III, IV групп внутривенно вводили папаин по 10 мг/кг (1% раствор) - 4 инъекции с интервалом 3 - 4 дня.

Животные V (контрольной) группы получали в те же сроки физиологический раствор.

Через сутки после последней инъекции папаина крысам II группы начинали вводить внутримышечно препарат А по 0,5 мл ежедневно в течение месяца. Крысы III группы в те же сроки получали внутримышечно препарат Б по 0,5 мл. Крысы IV группы в те же сроки получали внутримышечно контрольный препарат по 0,5 мл.

По окончании опыта крыс забивали. Реберные хрящи отсепаровывали, очищали от мягких тканей, сушили ацетоном и в них определяли суммарное содержание ГАГ по методу Косягина Д.В. [Косягин Д.В. - "Вопросы медицинской химии", 1982 г., 28, 4, 68-71 с.].

Результаты исследований показали, что при введении папаина содержание ГАГ в реберных хрящах крыс несколько снижается. По норме оно равно $14,25 \pm 2,7$ мг уоновой кислоты на г сухой ткани, то у нелеченых крыс I группы снижение ГАГ составляло 15% ($12,11 \pm 2,4$ мг/г).

При введении Препарата Б содержание ГАГ увеличивалось и было выше нормы до уровня $18,03 \pm 2,23$ мг/г.

У крыс, получавших Препарат А содержание ГАГ также оказалось выше, чем у контрольных животных ($18,72 \pm 2,11$ мг/г).

У крыс, получавших контрольный препарат, содержание ГАГ также оказалось выше, чем у контрольных животных ($17,14 \pm 2,08$ мг/г).

Таким образом, результаты экспериментов на крысах показали, что Препарат А и Препарат Б оказывают хондропротективное действие при поражении хрящевой ткани папаином, симулируя накопление ГАГ в реберных хрящах крыс чуть лучше, чем контрольный препарат.

Оценка влияния препаратов на деструктивные изменения сустава у кроликов.

В опытах использовали 35 кроликов самцов породы шиншилла с массой 2,1-2,6 кг. Деструкцию вызывали 6-ти кратными инъекциями папаина с интервалом в 5 дней в полость правого коленного сустава в дозе 50 мг на инъекцию (1 мл 5% раствора) - I, II, III, IV группы по 7 кроликов в каждой. Группу кроликов, в отношении которой фиксировали естественный прирост окружности отека сустава, внутрисуставно вводили по 1,0 мл физиологического раствора - V группа (7 кроликов).

В течение 2 месяцев кроликам I группы вводили физиологический раствор, II группе - Препарат А по 1,0 мл 3 раза в неделю, III группе - Препарат Б по 1,0 мл 3 раза в неделю, IV группе (контроль) - по 1,0 мл препарата сравнения.

Препараты вводили внутримышечно. Таким образом изучали хондропротективное действие Препаратов А и Б и контрольного препарата, чтобы оценить лечебный эффект от влияния комплекса серебро + ХС и сравнить его с препаратом на основе ХС (Мукосат), также доказавшим эффективность.

Окружность отека сустава после инъекций папаина увеличивалась. К концу второго месяца эксперимента окружность сустава у кроликов I группы (без лечения) была увеличена значительно (более 18 мм). У групп II, III, получавших Препараты А и Б, отек был немного меньшим - $6,2 \pm 1,1$ мм и $6,3 \pm 1,2$ мм, соответственно, по сравнению с IV группой, которым вводили препарат сравнения ($8,1 \pm 1,3$).

У кроликов I группы, получавших только папаин, к завершению 2 месяца содержание ГАГ выросло до 12,6 мг/мл, что указывало на деструкцию хрящевой ткани. У животных, леченых Препаратами А, Б и контрольным, уровень ГАГ был значительно ниже (6,56 мг/мл, 6,88 мг/мл и 7,73 мг/мл, соответственно), из чего был сделан вывод о

выраженности деструктивных процессов меньшей степенью. Состояние V группы было выражено в пределах прироста 3,02 мг/мл.

Патологические изменения суставов кроликов I группы (без лечения) зафиксированы при рентгенологическом исследовании.

На Фиг.1 показана рентгенограмма коленных суставов кроликов I и V групп (двухмесячный опыт). Инъекции в правый (П) сустав. Левый (Л) интактный.

А - Кролик №1 - V группа. Раствор ХС. Оба сустава без изменений.

Б - Кролик №2 - I группа без лечения (внутрисуставно папаин); П - признаки артрита-артроза, деструктивные изменения в мыщелках бедренной кости; Л - без изменений.

В - Кролик №3 - I группа без лечения (внутрисуставно папаин); П-синовит; Л - без изменений.

На Фиг.2 показана рентгенограмма коленных суставов кроликов, получавших внутрисуставно в правый (П) сустав папаин и препараты А и Б. Левый (Л) сустав интактный. Опыт 2 месяца.

А. кролик №4 - II группа. Оба сустава без изменений.

Б. Кролик №5 - IV группа. Оба сустава без изменений.

На Фиг.3 показана рентгенограмма коленных суставов кроликов IV группы, получавших внутрисуставно папаин и контрольный препарат (сравнения) в правый (П) сустав. Левый сустав (Л) интактный. Опыт 2 месяца.

А. Кролик №6 - П - артрит, остеопороз; Л - без изменений.

Б. Кролик №7 - оба сустава без изменений.

Общие данные по результатам наблюдений к окончанию 2 месяца сведены в Таблицу 1.

Таблица 1.

Вид деструкции	Число кроликов, у которых выявлены деструкции к концу опытов			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Артрит	2	0	1	2
Артроз	3	0	0	0
Синовит	2	0	0	0
Остеопороз	3	0	0	2

Из них видно, что у I группы деструктивные изменения сохранились ко 2 месяцу у каждого кролика. Большинство кроликов данной группы имело выраженные комплексные признаки артрита-артроза и артрита-остеопороза.

У II и III групп, получавших Препараты А и Б только у 1 кролика из III группы были выявлены признаки артрита. У кроликов IV группы, получавших внутрисуставно папаин и внутримышечно препарат, тоже наблюдался хороший лечебный эффект, и только у 2 кроликов наблюдался артрит и остеопороз одновременно. Все остальные кролики II, III, IV групп изменения в суставах не выявили.

По результатам исследования можно сделать вывод о том, что введение Препаратов А и Б предупредило развитие патологических изменений суставов, как и использование контрольного препарата сравнения, но профилактический эффект Препаратов А и Б выражен чуть лучше, чем у контрольного на основе ХС.

Положительный эффект от действия Препаратов А и Б подтвердился и при патоморфологических исследованиях.

Аутопсия кроликов I группы показала наличие у каждого из них в правом суставе явно выраженные признаки деструкции суставного хряща (см. Фиг.4 и Фиг.5).

На Фиг.4 показан суставной хрящ коленного сустава кролика I группы.

А. После внутрисуставного введения раствора папаина. Видны узуры, проникающие до середины промежуточного слоя. Проплиферация хондроцитов чередуется с участками опустошения. Отмечается уменьшение ГАГ. Окраска сафранином - Т.10х6,3.

Б. Контроль. Гистологическое строение хряща сохранено. Количество ГАГ нормальное. Окраска сафранином - Т.10х6,3.

На Фиг.5 показана синовиальная оболочка правого коленного сустава кролика I группы.

А - после внутрисуставного введения папаина. Выраженная гиперплазия синовиальной оболочки, синовиоциты крупные, расположены рыхло, формируют 5-5 слоев. В субсиновиальном слое видна пролиферация гистицитов, фибробластов и диффузная крупноочаговая плазмочитарная инфильтрация. Гем.-эозин 25х6,3.

Б - контроль - нормальное строение.

При аутопсии кроликов II, III (см. Фиг.6) поверхность суставного хряща была гладкой, блестящей.

На Фиг.7 показан суставной хрящ коленного сустава кролика после внутримышечного введения Препарата А, Препарата Б, физраствора (В).

На А и Б видна усиленная пролиферация хондроцитов со значительным увеличением ГАГ в матриксе.

В. Гистологическое строение сохранено. V группа. Сафранин - Т 25х6,6.

У 2 кроликов IV группы, получавших одновременно с папаином внутримышечно контрольный Мукосат, выявлено малое количество серозного экссудата в полости сустава. И все кролики данной группы имели поверхность гладкую и блестящую поверхность суставного хряща.

Данные исследования показывают, что препараты А и Б, оказывают наилучший эффект в отношении регенерации костных тканей при этом биохимически и иммунологически у указанных групп животных не было зафиксировано проявлений аллергических реакций.

Пример 9

Эффективность препаратов хондроитина сульфата.

Проводились исследования на следующих препаратах:

Препарат А. Средство для лечения артрологических заболеваний, представляющее собой препарат в виде лиофилизованного порошка, содержащий 100 мг Na-соли хондроитина сульфата, ионы серебра Ag^+ 0,0001 мг и остаточную влагу 7-10 мг.

Препарат А1. Средство для лечения артрологических заболеваний, представляющее собой препарат в виде лиофилизованного порошка, содержащий 100 мг Na-соли хондроитина сульфата и остаточную влагу 7-10 мг.

Препарат Б. Средство для лечения артрологических заболеваний, представляющее собой препарат в виде лиофилизованного порошка, содержащий 100 мг Na-соли хондроитина сульфата, ионы серебра Ag^+ 0,0005 мг и остаточную влагу 7-10 мг.

Препарат Б1. Средство для лечения артрологических заболеваний, представляющее собой препарат в виде лиофилизованного порошка, содержащий 100 мг Na-соли хондроитина сульфата и остаточную влагу 7-10 мг.

Препарат В. Средство для лечения артрологических заболеваний, представляющее собой препарат в виде лиофилизованного порошка, содержащий 100 мг Na-соли хондроитина сульфата, ионы серебра Ag^+ 0,0007 мг и остаточную влагу 7-10 мг.

Препарат В1. Средство для лечения артрологических заболеваний, представляющее собой препарат в виде лиофилизованного порошка, содержащий 100 мг

Na-соли хондроитина сульфата и остаточную влагу 7-10 мг.

Процесс ионизации серебра использовался для увеличения стабильности раствора, поскольку в водном растворе ионы серебра лучше сохраняют свою активность за счет их устойчивой стабилизации в виде гидратированного серебра.

Проверяемый инъекционный раствор готовился однократно, хранился в стандартных условиях и вводился, в том числе после хранения.

Препарат вводился после 12 и 25 недель хранения. По результатам биохимического исследования компонентов соединительной ткани посредством спектрофотометрии какого-либо отличия при применении препарата непосредственно после его изготовления и после его хранения (в стандартных условиях в течение 12 и 25 недель) не было установлено.

Методы контроля применялись стандартные.

Исследование препаратов проверялась на 60 белых крысах разного пола и начальной массой 250-300 г.

Крысы были разделены на 3 группы по 20 особей в каждой.

Группа №1 - испытания препарата А и препарата сравнения А1.

Группа №2 - испытания препарата Б и препарата сравнения Б1

Группа №3 - испытания препарата В и препарата сравнения В1

Каждая группа была разделена на 4-ре подгруппы (I,II,III,IV).

Использовались опытные серии лекарственной формы препарата.

Влияние препарата на течение воспалительного процесса оценивали по изменению величины воспалительного отека конечности (онкометрически), по содержанию в крови лейкоцитов и эозинофилов.

Прочность кожного рубца у крыс оценивали по двум показателям - силе, вызывающей разрыв рубца, и относительному разрывному удлинению, характеризующему эластичность ткани.

Влияние препаратов на заживление ран изучали на модели плоскокостной кожной раны.

Патоморфологические и гистохимические исследования суставов проводили случайным образом.

Материал (синовиальная оболочка, суставной хрящ коленного сустава) фиксировали, заливали в парафин, окрашивали гематоксилин-эозином, определяли суммарные ГАГ сафранином-Т, для отдельного выявления ХС применяли окраску

альциановым синим на ацетатном буфере (pH-5,8) с различным содержанием $MgCl_2$ (0,4М $MgCl_2$ при реакции на ХС).

Содержание ГАГ оценивали визуально в баллах. Так, отсутствие окрашивания сафранином рассматривали как субпороговое (минимальное) для данного красителя (-). Содержание ГАГ очаговое, светло-красное окрашивание - как низкое содержание ГАГ (+), диффузное светло-красное - как умеренное (++), диффузное ярко-красное - явно выраженное (+++). Отсутствие окрашивания альциановым синим - (-), бледно-голубое окрашивание - как низкое (+), голубое - как умеренное (++), ярко-голубое - как значительное (+++).

Деструкцию хрящевой ткани вызывали 1% раствором папаина посредством внутривенного введения 6 инъекций с интервалом 3-4 дня.

Исследования проводились по единой схеме для всех трех групп.

I подгруппа каждой группы получала только папаин.

II подгруппа каждой группы получала соответственно препарат А (для группы №1), препарат Б (для группы №2), препарат В (для группы №3).

III подгруппа по аналогии получала препараты А1 (для группы №1), Б1 (для группы №2) и В1 (для группы №3).

IV подгруппа - получала физиологический раствор.

Испытуемые препараты (А, Б, В) и препараты сравнения (А1, Б1, В1) вводили по 0,5 мл через сутки после последней инъекции папаина ежедневно в течение месяца.

По окончании опыта крыс забивали. Реберные хрящи отсепаровывали, очищали от мягких тканей, сушили ацетоном и в них определяли суммарное содержание ГАГ по методу Косягина Д.В. [Косягин Д.В. - "Вопросы медицинской химии", 1982 г., 28, 4, 68-71 с.].

По результатам исследования установлено, что при введении папаина содержание ГАГ в реберных хрящах крыс снижается. В норме оно равно $14,25 \pm 2,7$ мг уроновой кислоты на грамм сухой ткани.

После окончания эксперимента по группам были получены следующие результаты:

Группа №1:

Подгруппа	I	II	III	IV
-----------	---	----	-----	----

Содержание ГАГ (мг/г)	10,95±2,1	15,38±2,8	13,83±2,1	14,20±2,5
--------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Группа №2:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	10,34±2,2	16,01±2,8	13,88±2,2	14,23±3,1

Группа №3:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	11,35±2,6	17,48±2,2	13,91±2,3	14,21±2,5

В итоге результаты эксперимента на крысах показали, что наличие в составе препаратов хондоитина сульфата натрия металлического серебра обеспечивает более выраженный хондропротективный эффект при поражении хрящевой ткани папаином. Такие препараты обеспечивают лучшее накопление ГАГ в реберных хрящах крыс по сравнению с препаратами, не содержащими металлическое серебро в своем составе.

Пример 10

Эффективность препаратов хондоитина сульфата.

Проводились исследования на следующих препаратах в виде таблетированной лекарственной формы:

Препарат А. Средство для лечения артрологических заболеваний следующего состава :

Хондроитина сульфат - 500 мг;

Кальция стеарат - 9,5 мг;

Кросповидон - 2,5 мг;

Повидон К30 - 2 мг;

Целлюлоза микрокристаллическая - 190 мг;

Металлическое серебро - 0,0005 мг;

Препарат А1. Средство для лечения артрологических заболеваний следующего

состава:

Хондроитина сульфат - 500 мг;

Кальция стеарат - 9,5 мг;

Кросповидон - 2,5 мг;

Повидон К30 - 2 мг;

Целлюлоза микрокристаллическая - 190 мг.

Препарат Б. Средство для лечения артрологических заболеваний следующего

состава:

Хондроитина сульфат - 1000 мг;

Кальция стеарат - 10,5 мг;

Кросповидон - 3,5 мг;

Повидон К30 - 2,8 мг;

Целлюлоза микрокристаллическая - 220 мг;

Металлическое серебро - 0,005 мг.

Препарат Б1. Средство для лечения артрологических заболеваний следующего

состава:

Хондроитина сульфат - 1000 мг;

Кальция стеарат - 10,5 мг;

Кросповидон - 3,5 мг;

Повидон К30 - 2,8 мг;

Целлюлоза микрокристаллическая - 220 мг.

Препарат В. Средство для лечения артрологических заболеваний следующего

состава:

Хондроитина сульфат - 1800 мг;

Кальция стеарат - 11,5 мг;

Кросповидон - 4,5 мг;

Повидон К30 - 3,2 мг;

Целлюлоза микрокристаллическая - 260 мг;

Металлическое серебро - 0,0126 мг.

Препарат В1. Средство для лечения артрологических заболеваний следующего

состава:

Хондроитина сульфат - 1800 мг;

Кальция стеарат - 11,5 мг;

Кросповидон - 4,5 мг;

Повидон К30 - 3,2 мг;

Целлюлоза микрокристаллическая - 260 мг.

Методы контроля применялись стандартные.

Использовались опытные серии лекарственной формы препарата.

Исследование препаратов проводилось на 60 белых крысах разного пола и начальной массой 250-300 г.

Крысы были разделены на 3 группы по 20 особей в каждой.

Группа №1 - испытания препарата А и препарата сравнения А1.

Группа №2 - испытания препарата Б и препарата сравнения Б1.

Группа №3 - испытания препарата В и препарата сравнения В1.

Каждая группа была разделена на 4-ре подгруппы.

Влияние препарата на течение воспалительного процесса оценивали по изменению величины воспалительного отека конечности (онкометрически), по содержанию в крови лейкоцитов и эозинофилов.

Прочность кожного рубца у крыс оценивали по двум показателям - силе, вызывающей разрыв рубца, и относительному разрывному удлинению, характеризующему эластичность ткани.

Влияние препаратов на заживление ран изучали на модели плоскокостной кожной раны.

Патоморфологические и гистохимические исследования суставов проводили случайным образом.

Материал (синовиальная оболочка, суставной хрящ коленного сустава) фиксировали, заливали в парафин, окрашивали гематоксилин-эозином, определяли суммарные ГАГ сафранином-Т. для отдельного выявления ХС применяли окраску альциановым синим на ацетатном буфере (рН-5,8) с различным содержанием $MgCl_2$ (0,4М $MgCl_2$ при реакции на ХС).

Содержание ГАГ оценивали визуально в баллах. Так, отсутствие окрашивания сафранином рассматривали как субпороговое (минимальное) для данного красителя (-). Содержание ГАГ очаговое, светло-красное окрашивание - как низкое содержание ГАГ (+), диффузное светло-красное - как умеренное (++), диффузное ярко-красное - явно выраженное (+++). Отсутствие окрашивания альциановым синим - (-), бледно-голубое окрашивание - как низкое (+), голубое - как умеренное (++), ярко-голубое - как

значительное (+++).

Деструкцию хрящевой ткани вызывали 1% раствором папаина посредством внутривенного введения 4 -х инъекций с интервалом 3-4 дня.

Исследования проводились по единой схеме для всех трех групп.

I подгруппа каждой группы получала только папаин.

II подгруппа каждой группы получала соответственно препарат А (для группы №1), препарат Б (для группы №2), препарат В (для группы №3).

III подгруппа по аналогии получала препараты А1 (для группы №1), Б1 (для группы №2) и В1 (для группы №3).

IV подгруппа - получала физиологический раствор.

Крысам I, II и III подгруппы внутривенно вводили папаин по 10 мг/кг (1% раствор) - 4 инъекции с интервалом 3 - 4 дня.

Животные IV (контрольной) подгруппы получали в те же сроки физиологический раствор.

Препараты вводились подопытным животным в измельченном виде вместе с пищей 1 раз в день через сутки после последней инъекции папаина в течение 30 дней в следующих дозах:

Группа №1 - по 3,02 мг;

Группа №2 - по 5,3 мг;

Группа №3 - по 8,9 мг.

По окончании опыта крыс забивали. Реберные хрящи отсепаровывали, очищали от мягких тканей, сушили ацетоном и в них определяли суммарное содержание ГАГ по методу Косягина Д.В. [Косягин Д.В. - "Вопросы медицинской химии", 1982 г., 28, 4, 68-71 с.].

По результатам исследования установлено, что при введении папаина содержание ГАГ в реберных хрящах крыс снижается. В норме оно равно $14,25 \pm 2,7$ мг уроновой кислоты на грамм сухой ткани.

После окончания эксперимента по группам получены следующие результаты:

Группа №1:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	$11,15 \pm 2,6$	$15,01 \pm 2,8$	$13,92 \pm 2,3$	$14,21 \pm 2,5$

Группа №2:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	11,18±2,4	16,01±2,8	14,08±2,2	14,21±2,5

Группа №3:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	11,35±2,6	17,25±2,4	13,92±2,3	14,21±2,5

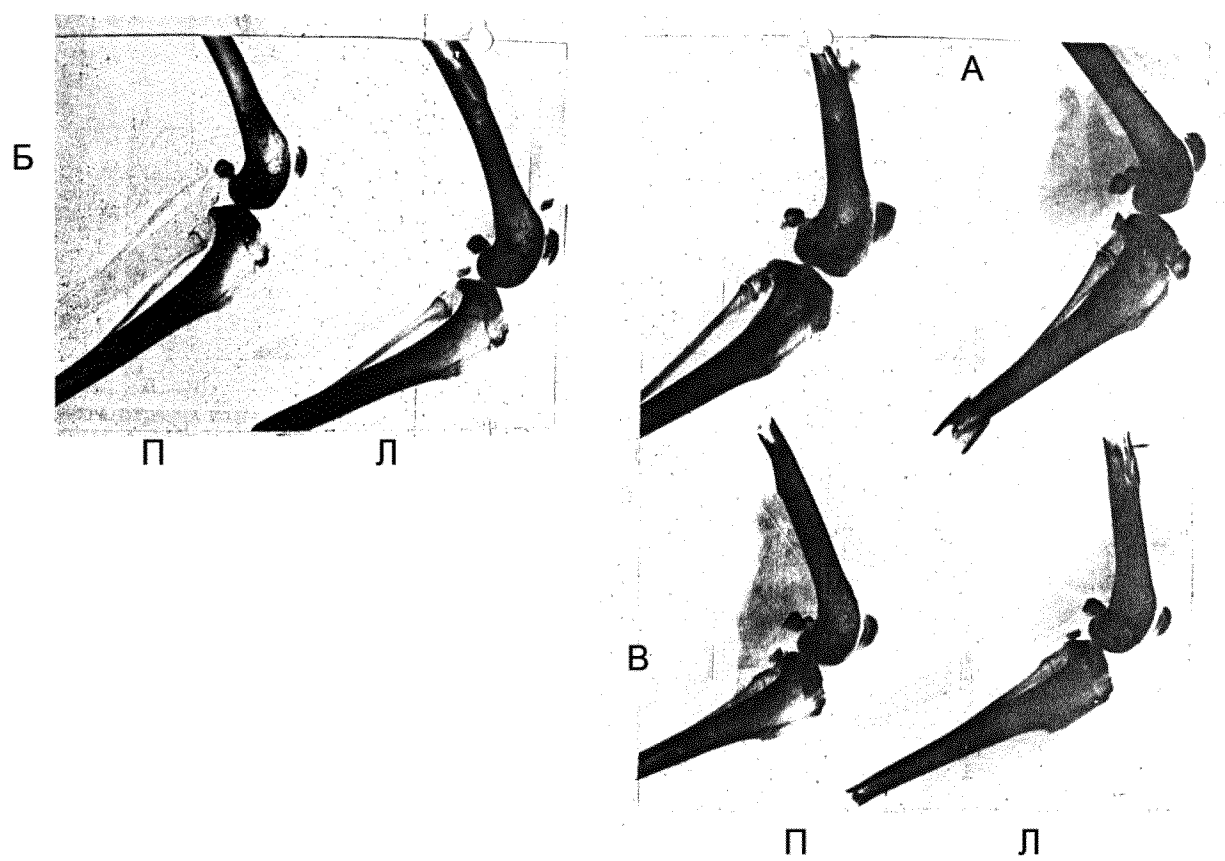
Результаты эксперимента на крысах показали, что наличие в составе препаратов хондроитина сульфата натрия металлического серебра обеспечивает более выраженный хондропротективный эффект при поражении хрящевой ткани папаином, симулируя накопление ГАГ в реберных хрящах крыс лучше, чем препараты, не содержащие металлическое серебро в своем составе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

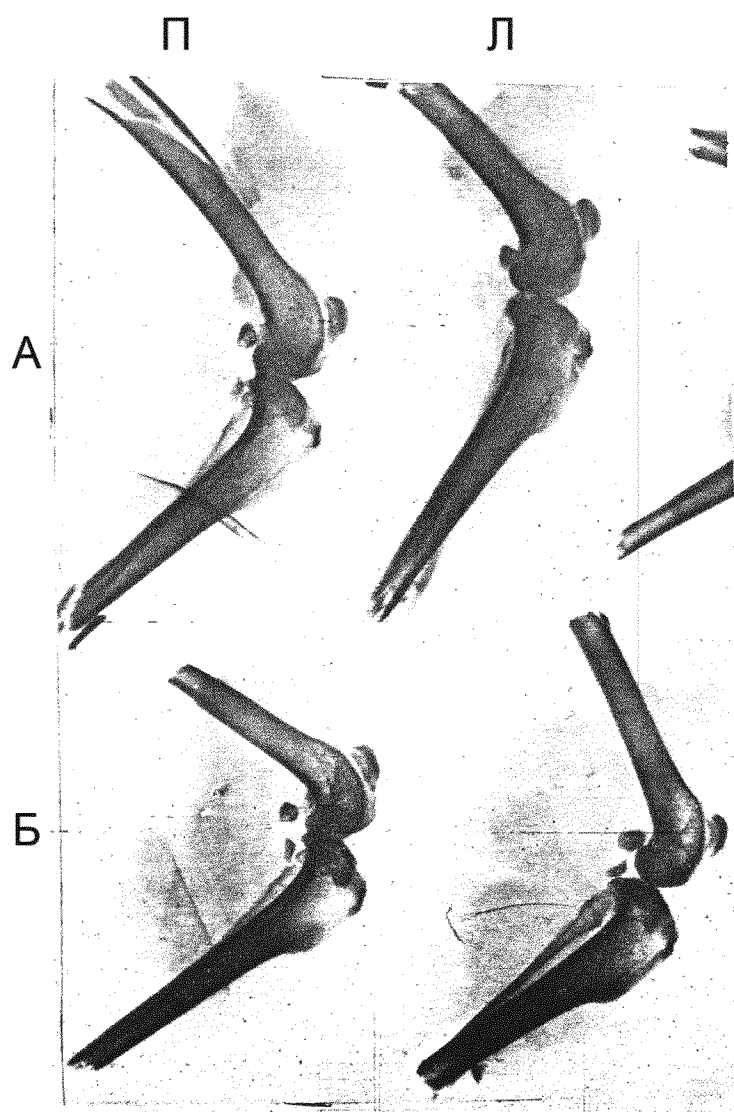
1. Средство для лечения артрологических заболеваний, включающее эффективное количество хондроитина сульфата натрия и, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество или носитель, отличающееся тем, что дополнительно содержит металлическое или коллоидное серебро в относительном количестве от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
2. Средство по п.1, в которое содержит серебро в относительном количестве от 0,2 мг/кг до 8 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
3. Средство по п.1, в которое содержит серебро в относительном количестве от 0,3 мг/кг до 6 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
4. Средство по п.1, в которое содержит серебро в относительном количестве от 0,4 мг/кг до 5 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
5. Средство по п.1, в которое содержит серебро в относительном количестве от 0,5 мг/кг до 4 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
6. Средство по п.1, в которое содержит серебро в относительном количестве от 0,2 мг/кг до 3 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
7. Средство по п.1, в которое содержит серебро в относительном количестве от 0,15 мг/кг до 2 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
8. Средство по п.1, в которое содержит серебро в относительном количестве от 7 мг/кг до 10 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
9. Средство по п.1, в которое содержит серебро в относительном количестве от 4 мг/кг до 8 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
10. Средство по п.1-9, в котором коллоидное серебро представляет собой концентрат коллоидного наносеребра AgBion-2.
11. Средство по п.1-9, в котором коллоидное серебро представляет собой концентрат коллоидного серебра КНД-С.

- 12.Средство по п.1-9, в котором количество хондроитина сульфата натрия составляет от 50 мг до 2500 мг.
- 13.Средство по п.1-9, в котором количество хондроитина сульфата натрия составляет от 100 мг до 2000 мг.
- 14.Средство по п.1-9, в котором количество хондроитина сульфата натрия составляет от 300 мг до 1500 мг.
- 15.Средство по п.1-9, в котором количество хондроитина сульфата натрия составляет от 500 мг до 1200 мг.
- 16.Средство по п.1-9, в котором количество хондроитина сульфата натрия составляет от 50 мг до 250 мг.
- 17.Средство по п.1-9, в котором количество хондроитина сульфата натрия составляет от 250 мг до 1000 мг.
- 18.Средство по п.1, в котором массовое соотношение хондроитина сульфата натрия к металлическому или коллоидному серебру составляет $1 : (1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-5})$.
- 19.Средство по п.1, отличающееся тем, что оно выполнено в форме мази, геля или крема.
- 20.Средство по п.1, отличающееся тем, что вспомогательное вещество, выбранно из группы: диметилсульфоксид; пропиленгликоль; карбомер; троламин; макрогол; эдетат; масла нероли и лаванды; ланолин; вазелин.
- 21.Средство по п.1, отличающееся тем, что оно выполнено в форме таблетки или капсулы.
- 22.Средство по п.21, отличающееся тем, что оно выполнено в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой.
- 23.Средство по п.21, отличающееся тем, что таблетка дополнительно содержит вспомогательные вещества, взятые по отношению к хондроитина сульфату натрия: кальция сульфат двузамещенный - 1:0,46, целлюлозу микрокристаллическую - 1:0,37 мг, натрия кроскармеллозу - 1:0,16, стеариновую кислоту - 1:0,14, магния стеарат - 1:0,02.

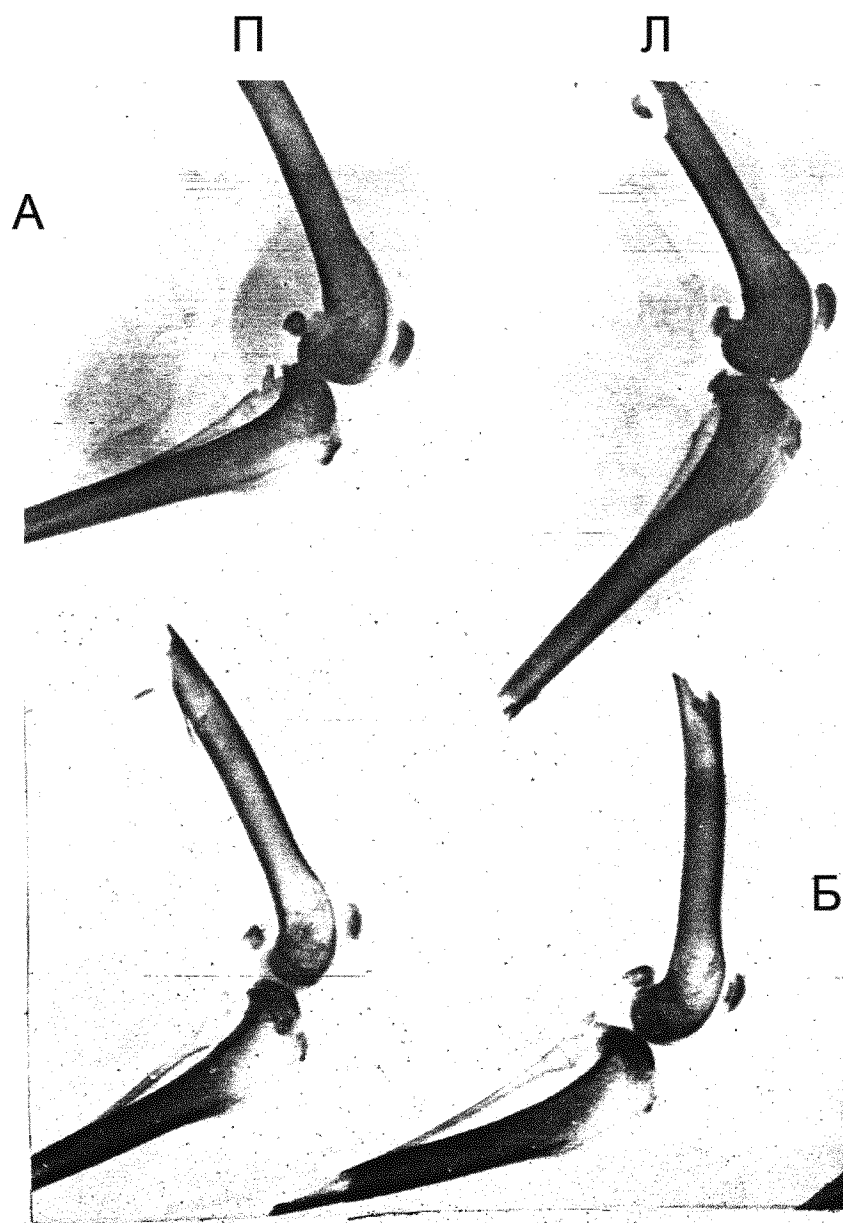
- 24.Средство по п.21, отличающееся тем, что таблетка дополнительно содержит глюкозамина гидрохлорид, причем состав таблетки подобран таким образом, что соотношение хондроитина сульфат натрия к глюкозамина гидрохлориду составляет 1:1.
- 25.Средство по п.22, отличающееся тем, что оболочка таблетки имеет состав, взятый по отношению к хондроитину сульфата натрия: гидроксипропилметилцеллюлоза - 1:0,07, титана диоксид (E171) - 1:0,016, триацетин - 1:0,014 мг.
- 26.Средство по п.21, отличающееся тем, что состав оболочки капсулы состоит из диоксида титана и желатина.
- 27.Средство по п.21, отличающееся тем, что капсула содержит одно или более из вспомогательных веществ: тальк, стеариновая кислота, магния стеарат, марганца сульфат.
- 28.Средство по п.1, отличающееся тем, что оно выполнено в форме лиофилизата.
- 29.Средство по п.1, отличающееся тем, что оно выполнено в форме раствора.
30. Средство по п.1, отличающееся тем, что раствор приготовлен растворением лиофилизата по п.28.
- 31.Средство по п.1, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит некоторое количество консерванта.
- 32.Средство по п.31, отличающееся тем, что в качестве консерванта используется бензиловый спирт или бензоат натрия.



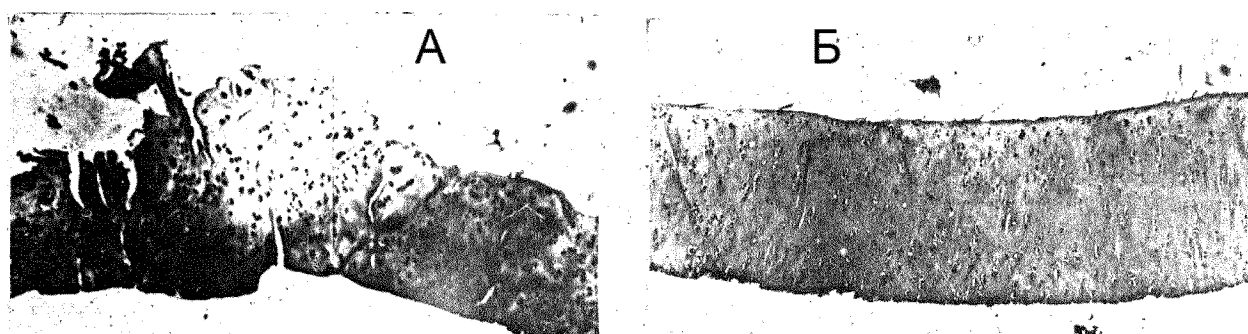
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

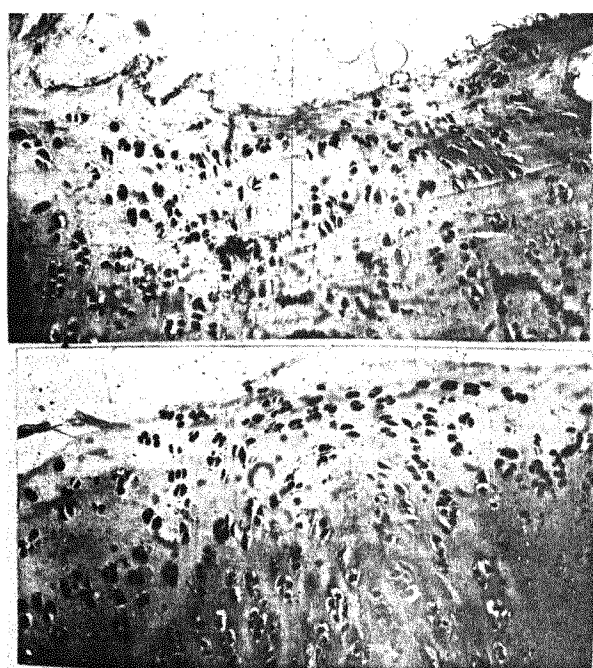


А



Б

Фиг. 5



А

В



Б

Фиг. 6

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202092959

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/737 (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/737, 33/38, 35/32, 47/02, A61P 19/02

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, EMBASE, Espacenet, PatentScope, Pubmed

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X Y	RU 2373943 C1 (ВОЛОВА Л.Т. и др.) 2009.11.27 – реферат, формула	1-9,12-18,24,29 10-11,19-23,25-28,30-32
X	CN 110575432 A (HANYI BIOLOGICAL TECH BEIJING CO LTD) 2019.12.17- реферат, формула пп.1-11, описание абзацы [0007], [0013], [0014], [0022]-[0025], [0031]-[0033], [0035]-[0037], [0065]-[0072], пример 5	1-9,12-18,23,24,29
Y	КОШЕЛЕВ К.К. Серебросодержащие препараты: анализ преимуществ и недостатков, Журнал Сырье и Упаковка, 2012, октябрь, No 8 (135). Найдено из Интернета [он-лайн] 02.04.2021 на сайте: https://cosmetic-industry.com/soderzhanie-8-135-oktyabr-2012.html - весь документ	10-11
Y	WO 2009153200 A1 (LANGHOFF GERTRUD) 2009.12.23 - реферат, формула пп. 1-27, описание с.4 строки 1-2, с.12 строки 17-18, с. 14 строки 1-19	19,21,22,28,30
Y	БАДОКИН В.В., Препараты хондроитина сульфата в терапии остеоартроза, РМЖ, 2009, Т. 17, No 21, С.1-5 –особенно с3 правый столбец, с.4 левый столбец последний абзац- с.5 левый столбец 2 абзац	19,20,23
Y	WO2016174124 A1 (SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET AS) 2016.11.03 –реферат , формула пп.1,3-5,9-18, описание с.1 строки 15-37, с.2 строки 24-32, с.3 строки 4-23, с.8 строки 5-34, с.9 строки 26-37,с.10 строки 1-7, с.10 строки 11-13, с.10 строки 15-37, с.11 строки 1-5, с.11 строки 15-32, с.12 строки 4-7, с.12 строки 14-15, с.12 строка 23, с.12 строки 27-29, с.13 строка 5, с.13 строка 11, с.13 строки 19- 26, примеры 1-2	21-23,25-27,31,32

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

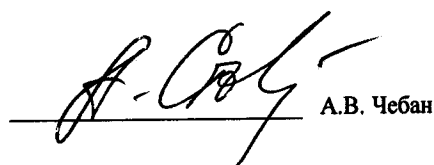
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **02/04/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины

 А.В. Чебан