

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041405**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.20

(21) Номер заявки
202092958

(22) Дата подачи заявки
2020.12.28

(51) Int. Cl. **A61K 31/737** (2006.01)
A61K 33/24 (2019.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 2020126676

(32) 2020.08.10

(33) RU

(43) 2022.02.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ДИАМЕД-
ФАРМА" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Беленький-Гордонов Николай
Наумович (RU)**

(74) Представитель:
Махлина М.Г. (RU)

(56) WO-A1-2009153200
RU-C1-2373943

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

БАДОКИН В.В. Препараты хондроитина сульфата в терапии остеоартроза, РМЖ, 2009, Т. 17, No 21, С. 1-5 - особенно с. 3 правый столбец, с. 4 левый столбец последний абзац - с.5 левый столбец 2 абзац

WO-A1-2016174124

(57) Изобретение относится к области медицины, в частности к лекарственным средствам для лечения артрологических заболеваний. 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 молибден в относительном количестве от 0,05 до 5 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия, а также металлическое или коллоидное серебро в относительном количестве от 0,05 до 5 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.

041405

B1

041405

B1

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 хрящевой ткани и изменение структуры костной. Чаще всего заболеваниям суставов подвержены люди старше сорока лет, но сегодня они все чаще встречаются и у молодого поколения.

В основе поддержания и восстановления функции суставов 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 хрящевой и соединительной ткани, стимулируя и нормализуя биосинтез гликозаминогликанов.

Хондроитина сульфат (далее также - ХС) - высокомолекулярный гетерополисахарид, который относится к группе гликозаминогликанов, линейных неразветвленных полимеров.

Строение молекулы ХС обуславливает ее полианионные свойства, 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 интегрируется 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, обеспечение движения молекул через хрящевую ткань. Это является важнейшим свойством, поскольку в хрящах отсутствует кровоток, обеспечивающий метаболитный обмен. Хондроитина сульфат является хондропротектором, сохраняемая им в толще хряща вода создает хорошую амортизацию и поглощает удары, что в итоге повышает прочность соединительной ткани.

Хондроитина 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, угнетает действие протеолитических ферментов. Хондроитина сульфат является основной составляющей суставного хряща. Он сформирован из повторяющихся дисахаридных единиц глюконовой 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, содержащие хондроитина сульфат, представлены в инъекционных и неинъекционных формах.

Неинъекционные формы представлены таблетками, капсулами, гелями и мазями.

Препарат "Артра" представляет собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500+500 мг: 30, 60, 100 или 120 шт. Действующие вещества: хондроитина сульфат натрия (Chondroitin sulfate sodium), глюкозамин (Glucosamine). 1 таблетка 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 (Chondroïtine, ВЕРТЕКС АО (Россия) - гель для наружного применения 5% г: тубы 30 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: диметилсульфоксид; пропиленгликоль; карбомер; троломин; макрогол; эдетат; метилпарабен; нипагин; масла нероли и лаванды; вода очищенная.

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: Дростоп, Хондрогард, Инъектран, Атравир-Инкамфарм, Артогистан.

Примером лиофилизата является препарат Хондролон, представляющий собой лиофилизованную 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, обладают хондропротектным действием и противовоспалительной активностью, стимулируют синтез гиалуроновой кислоты и протеогликанов. Препараты ХС также оказывают хондростимулирующее, регенерирующее и анальгезирующее действие, усиливают обменные процессы в гиалиновом и волокнистом хрящах, субхондриальной кости; ингибируют протеолитические ферменты, вызывающие деградацию (разрушение) суставного хряща; ХС способствует снижению выброса в синовиальную жидкость медиаторов воспаления, подавляет секрецию лейкотриенов и простагландинов, замедляет резорбцию костной ткани и снижает потери кальция, ускоряет процессы восстановления костной ткани, замедляет прогрессирование остеоартроза и остеохондроза, способствует восстановлению суставной сумки и хрящевых поверхностей суставов, препятствует коллапсу соединительной ткани, нормализует продукцию суставной жидкости.

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

Проблемой известных препаратов является низкая биодоступность хондроитина сульфата, варьирующая в зависимости от формы препарата и приводящая к малой эффективности.

Исследования показывают, что эффективность использования препаратов хондроитина возникает только при длительном постоянном применении их курсом в течение 3, 6 или 9 месяцев, что приводит к возрастанию риска возникновения побочных эффектов из-за длительности применения.

Такой длительный курс нередко сопровождается побочными эффектами в виде аллергических реакций, проявляющихся отеком и покраснением; воспаления в месте инъекции из-за многократности введения.

Раскрытие изобретения

Предметом настоящего изобретения является 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 молибден в относительном количестве от 0,05 до 5 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия, а также металлическое или коллоидное серебро в относительном количестве от 0,05 до 5 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.

Технический результат настоящего изобретения заключается в повышении эффективности препаратов хондроитина сульфата в различных формах, снижении негативных побочных эффектов, к которым можно отнести негативные эффекты, связанные с наличием относительно большого количества консерванта, в том числе производных бензола. Так, при использовании изобретения снижается риск аллергических реакций, что обусловлено как исключением или минимизацией консерванта, так и стабилизацией активного начала дополнительными компонентами в заявленных концентрациях.

Использование заявленного средства обеспечивает максимальное подавление негативных эффектов и позволяет избежать возможных рисков. К указанным негативным эффектам и рискам можно отнести аллергические реакции, а также накопление серебра в органах и тканях организма.

Использование средства по изобретению приводит также к нормализации метаболических процессов, ускорению снятия отеков при травмах и/или инъекциях и более быстрому процессу регенерации.

Техническим результатом является также стабильность композиции 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 данную композицию, 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).

Серебро в составе лекарственных средств.

На сегодняшний день серебро активно применяется в пищевой, косметической и терапевтической промышленности. Популярность соединений серебра обусловлена их высокими антибактериальными, фунгицидными 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 мин, а последующие - 20 мин. 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 виде значительного уменьшения боли, отечности и скованности в суставах и позвоночнике, положительной динамики лабораторных показателей воспаления.

Однако использование серебра в медицинских целях имеет ряд ограничений.

Например, недостатком описанного выше способа, включающего чрезкожное введение серебра, является возможность возникновения кожного зуда как побочного эффекта, обусловленного проникновением препарата через кожу. Осложняет способ и трудоемкий подбор терапевтических концентраций, обусловленный неравномерным всасыванием серебра.

Пероральное введение имеет свои особенности и ограничения, связанные с выбором терапевтических концентраций.

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 растворе нитрата серебра AgNO_3 составляет 63.5%, 2% раствор азотнокислого серебра содержит 1,27 мг чистого серебра. Как было указано выше, клинический эффект препарата проявляется при использовании 1-2% раствора азотнокислого серебра, при электрофорезе обычно используют 20-30 мл раствора.

Введение препарата 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. Под действием серебра снимается воспаление: металл и белки образуют особые соединения, которые способны нейтрализовать действие большинства патогенных микробов и оказывать на ткани регенерирующее действие. Этим объясняется благотворное влияние серебра при любых воспалениях.

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, приводя 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. 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 кожу. Циркулируя в кровотоке и жидких средах тканей, гидратированные ионы серебра беспрепятственно проникают в патогенные микробы, вирусы и грибы через их внешнюю оболочку, соединяются с дыхательным ферментом и, блокируя дыхательную функцию, приводят к гибели патогена. При этом патогенные микроорганизмы не формируют 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 применения (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 баланса между эффективностью и токсичностью дозировок.

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

Молибден в составе лекарственных средств.

Молибденоэнзимы выполняют сложные каталитические реакции в обмене веществ, без их участия невозможны анаболические реакции в организме.

Сульфитоксидаза необходима для нормального протекания процессов метаболизма белковых веществ в организме.

Молибден активизирует работу фермента ксантиноксидазы, участвующей в метаболизме азота.

Микроэлемент принимает активное участие в процессах гемопоэза. Без молибдена невозможен синтез эритроцитов, он отвечает за метаболизм железа в организме, использование его для построения гемоглобина.

Молибден оказывает влияние на образование серосодержащих аминокислот и их дальнейшее использование в работе высшей нервной системы.

Еще одна важная функция молибдена в организме - защита витаминов и биологически активных веществ от преждевременного разрушения. Элемент активизирует антиоксидантное действие аскорбиновой кислоты.

Влияет молибден и на состояние костной и зубной ткани. Под его влиянием организм медленнее теряет фтор из зубной эмали, и зубы меньше подвергаются кариесу.

Согласно известным исследованиям, какого-либо заметного накопления молибдена в организме человека не происходит. Растворимые соединения молибдена выводятся из организма с мочой и калом.

Суточная норма молибдена - 2 мкг/кг, т.е. для взрослого человека дневная потребность составляет около 150 мкг. Доза в 5 мг молибдена токсична для человека, а 50 мг - летальна.

При избыточном содержании молибдена в пище повышается формирование пуриновых оснований, входящих в нуклеиновые кислоты. Если почки не справляются с их выведением, то в организме накапливается излишняя мочевая кислота, которая, откладываясь в хрящах и сухожилиях, вызывает развитие подагры.

Как правило, известные средства молибдена являются витаминными комплексами или биологически активными добавками.

Так, известен витаминно-минеральный комплекс, содержащий витамины В₁, В₂, В₃ (никотинамид), В₅ (кальция пантотенат), В₆, В₉ (фолиевая кислота), В₁₂, А, С, Д₃, Е и минералы: магний, медь, йод, железо, молибден, селен, кальций, хром, разделенный с учетом их взаимного влияния на две принимаемые в разное время твердые препаративные формы, отличающийся тем, что он дополнительно содержит в качестве витаминов ликопин и бета-каротин, минералы: цинк, фосфор и марганец. При этом первая твердая препаративная форма содержит В₁, В₂, В₃ (никотинамид), В₅ (кальция пантотенат), В₆, В₉ (фолиевая кислота), В₁₂ и минералы: йод, магний, медь, железо, молибден (см. RU 2275192).

Известно средство для поддерживающей терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, характеризующееся тем, что оно содержит в качестве активных ингредиентов витамины, биофлавоноиды, микро- и макроэлементы, экстракты лекарственных растений, комплекс полифенолов красного винограда, концентрат брокколи, масло бурчника, L-цистеин, L-глутатион, DL-метионин и целевые добавки целлюлозу, двуокись кремния, стеариновую кислоту, магния стеарат, гидроксипропилметилцеллюлозу. Средство выполнено в форме таблетки, содержащей среди других компонентов молибден в количестве 40,5-49,5 мкг (см. RU2292901).

Известна композиция с антиоксидантной активностью, содержащая от 10 до 90 мас.% геля из листьев алоэ вера; от 5 до 50 мас.% сока винограда; от 0,1 до 5 мас.% экстракта зеленого чая; от 0,01 до 0,2 мас.% витаминной смеси, содержащей витамин В₁, витамин В₉ (фолиевая кислота), витамин В₁₂ и витамин Е; от 0,01 до 0,1 мас.% хлорофилла; от 0,05 до 0,15 мас.% кофермента Q10; от 0,01 до 0,1 мас.% холина; от 0,005 до 0,015 мас.% селена; и от 0,005 до 0,1 мас.% экстракта из узла пшеницы, содержащего 10% ресвератрола. Комплекс в конкретном варианте также содержит микроэлементы: селен (Se), хром (Cr), кобальт (Co), железо (Fe), йод (I), медь (Cu), марганец (Mn), молибден (Mo) и цинк (Zn) (см. RU 2630579).

Средства, согласно заявленному назначению, содержащие в своем составе молибден, из уровня техники не выявлены.

Как будет показано в приведенных ниже примерах, самостоятельное использование молибдена в

указанных концентрациях не приводит к проявлению достоверно значимого эффекта. Молибден не обладает самостоятельной терапевтической активностью в отношении артрологических заболеваний.

В составе настоящего средства молибден способствует увеличению биодоступности хондроитина сульфата и повышает эффективность последнего за счет применения в композиции. При этом было обнаружено, что наличие молибдена в сочетании с наличием серебра усиливает данный эффект.

В составе средства по изобретению молибден может использоваться в виде хелата.

Выбор конкретного хелата молибдена определяется конкретной лекарственной формой.

Так, для добавления в препараты в виде таблеток, капсул, мазей и кремов могут использоваться различные хелатные формы молибдена, например, Country Life, Молибден, хелатный [https://zavitaminom.ru/product/country-life-molibden-helatnyj-150-mkg-100-tabletok] или хелаты аминокислот молибдена [https://ru.luckyvitamin.com/p-353556-kal-molybdenum-amino-acid-chelate-250-mcg-100-micro-tablets]. Составы могут содержать молибдаты щелочных и щелочно-земельных металлов или молибдат аммония.

Для использования в инъекционных формах необходимы субстанции, содержащие молибден, который полностью растворим в воде. К таковым относятся, например, кристаллы молибдата аммония. Они пригодны для использования в лиофилизованном порошке и для приготовления раствора.

Кристаллы молибдата аммония в водных растворах подвергаются полному гидролизу. По этой причине данное вещество является наиболее удобным средством для приготовления инъекционных растворов.

В контексте настоящего изобретения могут также использоваться молибдаты щелочных и щелочно-земельных металлов, таких как, например, молибдат калия, натрия, кальция, магния.

Средство по настоящему изобретению включает хелат молибдена в относительном количестве от 0,05 до 5 мг/кг в пересчете на массу активного вещества - хондроитина сульфата.

В частном варианте в относительном количестве от 0,05 до 0,1 мг/кг, а также от 0,1 до 4 мг/кг, а также 0,2 до 3 мг/кг, а также 0,3 до 2 мг/кг, а также от 0,4 до 1 мг/кг в пересчете на массу активного вещества - хондроитина сульфата.

В частном варианте в относительном количестве от 0,1 до 0,8 мг/кг, а также от 0,2 до 0,8 мг/кг, а также от 3 до 0,8 мг/кг, а также от 4 до 0,8 мг/кг, а также от 5 до 0,8 мг/кг в пересчете на массу активного вещества.

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

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

Средство по настоящему изобретению включает металлическое или коллоидное серебро в относительном количестве от 0,05 до 5 мг/кг в пересчете на массу активного вещества - хондроитина сульфата.

В частном варианте серебро содержится в относительном количестве от 0,05 до 0,1 мг/кг, а также от 0,4 до 5 мг/кг, а также от 0,5 до 4 мг/кг, а также от 0,2 до 3 мг/кг, а также от 0,15 до 2 мг/кг в пересчете на массу активного вещества.

В частном варианте серебро содержится в относительном количестве от 0,1 до 0,8 мг/кг, а также от 0,2 до 0,8 мг/кг, а также от 0,3 до 0,8 мг/кг, а также от 0,4 до 0,8 мг/кг, а также от 0,5 до 0,8 мг/кг в пересчете на массу активного вещества.

В частном варианте серебро содержится в относительном количестве от 0,1 до 1 мг/кг, а также от 0,2 до 1 мг/кг, а также от 0,3 до 1 мг/кг, а также от 0,4 до 1 мг/кг, а также от 0,5 до 1 мг/кг в пересчете на массу активного вещества.

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

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

В составе композиции может быть использовано металлическое или коллоидное серебро.

Более конкретно в композиции 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].

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

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

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

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

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

Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 1500 до 2000 мг.

Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 1000 до 2000 мг.

Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 500 до 2000 мг.

Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 300 до 1500 мг.
 Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 1000 до 1500 мг.
 Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 500 до 1500 мг.
 Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 800 до 1500 мг.
 Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 500 до 1200 мг.
 Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 50 до 250 мг.
 Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 50 до 100 мг.
 Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 50 до 150 мг.
 Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 50 до 300 мг.
 Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 50 до 350 мг.
 Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 100 до 400 мг.
 Количество хондроитина сульфата натрия в средстве может составлять от 150 до 450 мг.

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

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

Средство по настоящему изобретению может быть изготовлено в жидкой, полутвердой 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 (двухмесячный опыт). Инъекции в правый (П) сустав. Левый (Л) интактный;

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

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

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 Пре-

парата 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 молибден от 0,05 до 5 мг/кг и серебро от 0,05 до 5 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 метилпарагидроксibenзоат в этаноле, где этанол и метилпарагидроксibenзоат 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 гелевой массы, добавляя молибдат аммония 0,0005% от общей массы и металлическое или коллоидное серебро 0,0005% 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; молибдат аммония - 0,0005; 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 гелевой массы, добавляя молибдат аммония 0,0002% от общей массы и 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; молибдат аммония - 0,0002; 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 молибден от 0,05 до 5 мг/кг и серебро от 0,05 до 5 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±2°C, перемешивают, затем охлаждают до температуры 55±2°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 молибдат аммония 0,0005% от общей массы и металлическое или коллоидное серебро 0,0005% 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; диклофенак натрия - 5; ланолин - 0,15; вазелин - 0,5; молибдат аммония - 0,0005; металлическое или коллоидное серебро - 0,0005; 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±2°C, перемешивают, затем охлаждают до температуры 55±2°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 молибдат аммония до 0,0002% и металлическое, либо 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; диклофенак натрия - 5; ланолин - 0,15; вазелин - 0,5; молибдат аммония - 0,0002; 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 апирогенной инъекционной воде натриевой соли хондроитина сульфата.

Приготовленный из указанного лиофилизата раствор для инъекций с использованием апирогенной 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 апирогенной инъекционной воды, устанавливают pH от 6,0 до 7,5 раствором гидроокиси натрия, после чего в отношении полученной смеси проводят процесс насыщения молибдатом аммония до уровня 0,01-1,0 мг/л смеси после 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 гидроокиси натрия. После чего в отношении полученной смеси проводят процесс насыщения молибдатом аммония до уровня 0,10 мг/л смеси, после этого 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, молибдат аммония - 0,1 мг; серебро Ag^+ - 0,1 мг 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 гидроокиси натрия. После чего в отношении полученной смеси проводят процесс насыщения молибдатом аммония до уровня 0,50 мг/л смеси и проводят процесс ионизации ионами серебра Ag^+ до уровня 0,5 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 102 мг лиофилизованного порошка в 1 ампуле, что соответствует 98,8 мг натриевой соли хондроитина сульфата, молибдат аммония - 0,5 мг; серебро Ag^+ - 0,5 мг; остаточная влага - остальное, что при растворении в 1 мл инъекционной воды даст раствор с содержанием активного вещества 9,88%.

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, хелат молибдена от 0,01 до 5 мг/кг, коллоидное серебро от 0,01 до 5 мг/кг перемешивают в смеси-теле барабанного типа. Полученную смесь формуют и прессуют, затем сушат до необходимой остаточной влажности и калибруют. Затем заключают в твердые оболочку, 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, молибдат натрия 0,6 мг/кг; 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 смеси-теле 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; молибдат натрия - 0,2 мг/кг; 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 функциональная роль средства для лечения артрологических заболеваний и достижения заявленного технического результата определяется действующим веществом на основе хондроитина сульфата натрия, к которому дополнительно вносят молибден от 0,1 до 10 мг/кг.

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

Пример 5.

Оценка устойчивости к микробной контаминации.

5.1. Гель, мазь.

Эффект выявляли на бактериях *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*.

Исследовали четыре препарата.

Для лекарственной формы в виде геля использовался препарат, подготовленный по варианту № 1 из примера 1 (препарат А). В качестве препарата сравнения использовался гель с ХС без молибдена и серебра (препарат А1).

Для лекарственной формы в виде мази использовался препарат по варианту № 1 из примера 2 (препарат В). В качестве препарата сравнения использовалась мазь с ХС без молибдена и серебра (препарат В1).

Исследования проводились следующим образом: в стерильный флакон с исследуемыми лекарственными формами вносили суспензию, содержащую один из тест-штаммов микроорганизмов, обеспечивая концентрацию клеток 10^5 - 10^6 КОЕ в 1 мл и перемешивали. Объем инокулята должен составлять 0,5-1% от объема образца. Фактическую исходную концентрацию бактерий в контаминированных образцах определяли сразу после контаминации, делая посев чашечным агаровым методом на соево-казеиновый агар, используя подходящие разведения для получения на чашке от 30 до 300 колоний бактерий. Исследуемые образцы выдерживали при температуре 25,5°C в течение 7, 14, 28 дней. Далее определяли количество бактерий в 1 мл образцов, делая высеив на чашки Петри глубинным методом в соответствии с ОФС "Микробиологическая чистота". Критерием оценки служила разница между числом жизнеспособных клеток микроорганизмов в инокулированных тест-штаммами бактерий образцах препаратов по сравнению с препаратами сравнения.

Разница в количестве колоний бактерий между контрольным образцом и исследуемым образцом (%)				
Микроорганизмы	A	A1	B	B1
7 дней				
P. aeruginosa	<18		<21	
S. aureus	<16		<19	
E. coli	<24		<26	
14 дней				
P. aeruginosa	<12		<13	
S. aureus	<9		<10	
E. coli	<14		<13	
28 дней				
P. aeruginosa	<5		<6	
S. aureus	<4		<5	
E. coli	<6		<7	

По результатам исследования можно сделать вывод, что присутствие в составе препаратов серебра и молибдена существенно замедляет рост бактерий.

5.2. Раствор.

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

Сравнивали растворы с ХС, молибденом и серебром, полученные согласно примеру 3 (препарат А) и препарат сравнения - раствор хондроитина сульфата без серфера и молибдена (препарат В).

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 ч.

Исследования образцов проводились следующим образом: в стерильный флакон с исследуемыми лекарственными формами вносили суспензию, содержащую один из тест-штаммов микроорганизмов, обеспечивая концентрацию клеток 10^5 - 10^6 КОЕ в 1 мл и перемешивали. Объем инокулята должен составлять 0,5-1% от объема образца. Фактическую исходную концентрацию бактерий в контаминированных образцах определяли сразу после контаминации, делая посев чашечным агаровым методом на соево-казеиновый агар, используя подходящие разведения для получения на чашке от 30 до 300 колоний бактерий. Исследуемые образцы выдерживали при температуре 25,5°C в течение 7, 14, 28 дней. Далее опреде-

ляли количество бактерий в 1 мл образцов, делая высеив на чашки Петри глубинным методом в соответствии с ОФС "Микробиологическая чистота". Оценивали кол-во колоний бактерий в течение вышеуказанных промежутков времени.

Результаты исследований указаны в таблице.

	Контаминация тест-микроорганизмов в контаминированном образце (КОЕ/мл)	
	А	В
<i>Исходная</i>		
P. aeruginosa	$4,7 \cdot 10^5$	$4,7 \cdot 10^5$
E. coli	$6,1 \cdot 10^5$	$6,1 \cdot 10^5$
<i>7 дней</i>		
P. aeruginosa	$9,8 \cdot 10^5$	$6,2 \cdot 10^6$
E. coli	$8,7 \cdot 10^5$	$5,1 \cdot 10^6$
<i>14 дней</i>		
P. aeruginosa	$4,1 \cdot 10^6$	$1,5 \cdot 10^7$
E. coli	$7,1 \cdot 10^6$	$5,1 \cdot 10^7$
<i>28 дней</i>		
P. aeruginosa	$3,1 \cdot 10^7$	$2,5 \cdot 10^8$
E. coli	$4,2 \cdot 10^7$	$3,2 \cdot 10^8$

Таким образом, доказано, что присутствие в растворе Хондроитина сульфата серебра и молибдена уменьшает степень контаминации по сравнению с раствором Хондроитина сульфата.

Также в ходе исследований было установлено, что эффективной дозой для металлического или коллоидного серебра является доза от 0,050 мг/кг, через 1-2 недели металл практически полностью выводится из организма - в теле человека остается всего 0,02-0,1% введенного серебра.

Верхний предел дозы металлического или коллоидного серебра исследовался до значения 0,2 мг/кг (0,2 мг/л), которое является верхней концентрацией для питья космонавтов.

Наносеребро легко проникает во внутренние слои кожи и оказывает сильное антибактериальное действие именно за счёт своего размера. Плюс наночастица покрыта родственными к кожному салу веществами. Кожа хорошо впитывает определённые вещества с поверхности, и если частица покрыта этими веществами, то она всасывается в кожу ещё лучше [см.: <http://evolutsilver.ru/blog/nanochasticity-i-iony/>].

Наночастица серебра разрушает клеточную стенку бактерии, вызывая её моментальную гибель от физического разрушения, а не от отравления токсином. Бактерия распадается и погибает, а наночастица способна функционировать дальше. Этот путь уничтожения бактерии не оставляет ей возможности адаптироваться, выработать механизм защиты и передать его следующим поколениям.

Достоинство использования наночастиц серебра в кремах и мазях заключается в том, что поверхностное покрытие на наночастице, с одной стороны, защитное, а с другой стороны, может выступать, как площадка для переноса различных активных веществ [см.: <http://evolutsilver.ru/blog/nanochasticity-i-iony/>]. Следовательно, на поверхности наночастицы можно пронести в дерму очень важные элементы, различные витамины, полезные кислоты (природного происхождения), которые необходимы коже. Наночастицы адресно насыщают кожу необходимыми веществами, не затрагивая остальные органы и ткани, следовательно, они усиливают доставку ХС к проблемной зоне, что в свою очередь обеспечивает более эффективную регенерацию костных тканей.

Наночастица может долго оставаться на поверхности кожи, ион на это неспособен, так как очень подвержен воздействию ультрафиолету (солнечному свету). Поэтому, наночастицы для кремов и мазей являются наиболее предпочтительной формой.

Пример 6.

Оценка устойчивости к микробной контаминации.

6.1. Гель.

Были исследованы 10 препаратов.

Препарат А: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксибензоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; коллоидного серебра - 0,00004 мг, молибдат аммония - 0,0004 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат сравнения А1: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; этанол - 1000 мг; диме-

тилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат Б: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; коллоидного серебро - 0,0005 мг; молибдат аммония - 0,00001 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат сравнения Б1: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; вода - до 10000 мг;

Препарат В: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 300 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; коллоидного серебро - 0,000035 мг; молибдат аммония - 0,00075 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат сравнения В1: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 300 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат Г: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 500 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; коллоидного серебро - 0,000035 мг; молибдат аммония - 0,00075 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат сравнения Г1: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 500 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат Д: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 500 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; коллоидного серебро - 0,00075 мг; молибдат аммония - 0,000035 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат сравнения Д1: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 500 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; вода - до 10000 мг.

Эффект выявляли на бактериях *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*.

Исследования проводились следующим образом: в стерильный флакон с исследуемыми лекарственными формами вносили суспензию, содержащую один из тест-штаммов микроорганизмов, обеспечивая концентрацию клеток 10^5 - 10^6 КОЕ в 1 мл и перемешивали. Объем инокулята должен составлять 0,5-1% от объема образца. Фактическую исходную концентрацию бактерий в контаминированных образцах определяли сразу после контаминации, делая посев чашечным агаровым методом на соево-казеиновый агар, используя подходящие разведения для получения на чашке от 30 до 300 колоний бактерий. Исследуемые образцы выдерживали при температуре 25,5°C в течение 7, 14, 28 дней. Далее определяли количество бактерий в 1 мл образцов, делая высеив на чашки Петри глубинным методом в соответствии с ОФС "Микробиологическая чистота". Критерием оценки служила разница между числом жизнеспособных клеток микроорганизмов в инокулированных тест-штаммами бактерий образцах препаратов по сравнению с препаратами сравнения.

По результатам исследования было установлено, что в препаратах с содержанием молибдата аммония и коллоидного серебра антибактериальный эффект был больше, чем в препаратах сравнения. При сравнении антибактериальной эффективности препаратов с разным содержанием серебра была установлена зависимость от количества молибдата аммония и коллоидного серебра и антибактериального эффекта.

Пример 7.

Оценка устойчивости к микробной контаминации.

6.2. Раствор.

Были исследованы 10 препаратов.

Препарат А: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; бензиловый спирт - 9 мг; протеинат серебра - 0,00004 мг; молибдат магния - 0,0004 мг; вода - до 1 мл.

Препарат сравнения А1: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; бензиловый спирт - 9 мг; вода - до 1 мл.

Препарат Б: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; бензиловый спирт - 9 мг; протеинат серебра - 0,0005 мг; молибдат магния - 0,00001 мг; вода - до 1 мл.

Препарат сравнения Б1: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; бензиловый спирт - 9 мг; вода - до 1 мл.

Препарат В: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 150 мг; бензиловый спирт - 9 мг; протеинат серебра - 0,00015 мг; молибдат магния - 0,00045 мг; вода - до 1 мл.

Препарат сравнения В1: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 150 мг; бензиловый спирт - 9 мг; протеинат серебра - 0,00015 мг; молибдат магния - 0,00045 мг; вода - до 1 мл.

Препарат Г: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 300 мг; бензиловый спирт - 9 мг; протеинат серебра - 0,000021 мг; молибдат магния - 0,00045 мг; вода - до 1 мл.

Препарат сравнения Г1: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 300 мг; бензиловый спирт - 9 мг; вода - до 1 мл.

Препарат Д: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 300 мг; бензиловый спирт - 9 мг; протеинат серебра - 0,00045 мг; молибдат магния - 0,000021 мг; вода - до 1 мл.

Препарат сравнения Д1: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 300 мг; бензиловый спирт - 9 мг; вода - до 1 мл.

Эффект выявляли на бактериях *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*.

Исследования проводились следующим образом: в стерильный флакон с исследуемыми лекарственными формами вносили суспензию, содержащую один из тест-штаммов микроорганизмов, обеспечивая концентрацию клеток 10^5 - 10^6 КОЕ в 1 мл и перемешивали. Объем инокулята должен составлять 0,5-1% от объема образца. Фактическую исходную концентрацию бактерий в контаминированных образцах определяли сразу после контаминации, делая посев чашечным агаровым методом на соево-казеиновый агар, используя подходящие разведения для получения на чашке от 30 до 300 колоний бактерий. Исследуемые образцы выдерживали при температуре 25,5°C в течение 7, 14, 28 дней. Далее определяли количество бактерий в 1 мл образцов, делая высеив на чашки Петри глубинным методом в соответствии с ОФС "Микробиологическая чистота". Критерием оценки служила разница между числом жизнеспособных клеток микроорганизмов в инокулированных тест-штаммами бактерий образцах препаратов по сравнению с препаратами сравнения.

По результатам исследования было установлено, что в препаратах с содержанием молибдата магния и протеинатом серебра антибактериальный эффект был больше, чем в препаратах сравнения без металлов. При сравнении антибактериальной эффективности препаратов с разным содержанием серебра и молибдена была установлена прямая зависимость количества коллоидного серебра и молибдена, и антибактериального эффекта. Например, антибактериальная активность препарата Б превышала таковую для остальных испытуемых растворов в 1,4 раза.

Пример 8.

Эффективность препаратов хондроитина сульфата.

6.1. Эффективность средств в виде геля или мази (включающих ХС натрия, воду очищенную, хелат молибдена от 0,05 до 5 мг/кг и коллоидное серебро от 0,05 до 5 мг/кг) проверялась на кроликах.

Исследованные образцы наносили на животных за несколько раз. Активность оценивали на модели деструкции, которую вызывали 6-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:

в I и II группах - исследованные образцы мази (концентрация молибдата аммония 0,06 мг/л; коллоидного серебра от 0,06 мг/кг) и геля (концентрация молибдата аммония 0,1 мг/л; коллоидного серебра от 0,1 мг/кг);

III группе - мазь хондроитина сульфата, не содержащая молибдена и серебра;

IV группе - раствор молибдата аммония 0,1 мг/л и коллоидного серебра 0,1 мг/л;

для контрольной V группы - изотонический раствор натрия хлорида.

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 1,9 раза.

Выраженный противовоспалительный эффект от применения исследуемых согласно изобретению средств (мази и геля) и мази, не содержащей молибден, наблюдался в I, II, III группах и не проявлялся 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, у 9 кроликов из 10 в I группе, у 8 из 10 во II группе спустя 35 дней фиксировали полную регенерацию костной ткани, а в III группе только у 6 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 и молибдена.

Наличие аллергических реакций у животных определяли визуально. У животных I группы и II группы не наблюдалось покраснения в месте инъекций и кожного зуда. В III группе покраснение наблюдалось у 1 животного, зуда не наблюдалось, в IV группе у 3 животных было отмечено покраснение в месте инъекций и кожный зуд. Таким образом, установлено что аллергические реакции отсутствуют в I и II группе и менее выражены в III группе.

6.2. Эффективность инъекционных форм.

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

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 молибдат аммония 0,1 мг/мл и ионизированное серебро 0,1 мг/мл.

Б) Средство для лечения артрологических заболеваний, представляющее собой препарат в форме раствора для внутримышечного введения, включающий Na-соль хондроитина сульфата, воду очищенную, содержащий молибдат аммония 0,2 мг/мл и ионизированное серебро 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, 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 плоскостной 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 $MgCl_2$ (0,4 М $MgCl_2$ 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-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 I группы вводили раствор, содержащий молибдат аммония 0,2 мг/мл и ионизированное серебро 0,2 мг/мл, 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 уроновой 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 $17,98 \pm 3,16$ мг/г.

У крыс, получавших препарат А содержание ГАГ также оказалось выше, чем у контрольных животных ($18,54 \pm 3,01$ мг/г).

У крыс, получавших контрольный препарат, содержание ГАГ также оказалось выше, чем у контрольных животных ($17,20 \pm 3,12$ мг/г).

У животных I и V группы значения ГАГ не изменились.

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 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-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. Кроликам 5 группы производилось внутрисуставное введение по 1,0 мл физиологического раствора, после которого фиксировался естественный прирост окружности 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 молибден + 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 - $6,4 \pm 1,3$ мм и $6,2 \pm 1,1$ мм, соответственно, по сравнению с IV группой, которым вводили препарат сравнения ($8,2 \pm 1,5$).

У кроликов I группы, получавших только папаин, к завершению 2 месяца содержание ГАГ составило 13,01 мг/мл, что указывало на деструкцию хрящевой ткани. У животных, леченных Препаратами А, Б и контрольным, уровень ГАГ был 6,72, 7,04 и 7,86 мг/мл, соответственно, из чего был сделан вывод о выраженности деструктивных процессов меньшей степенью. Состояние V группы было выражено в пределах прироста 3,08 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 мышечках 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 табл. 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 эффект препаратов А и Б выражен 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 5).

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

А. После внутрисуставного введения раствора папаина. Видны узур, проникающие до середины промежуточного слоя. Пролиферация хондроцитов чередуется с участками опустошения. Отмечается уменьшение ГАГ. Окраска сафранином - Т.10×6,3.

Б. Контроль. Гистологическое строение хряща сохранено. Количество ГАГ нормальное. Окраска сафранином - Т.10×6,3.

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 25×6,3.

Б - контроль - нормальное строение.

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

На фиг. 6 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 25×6,6.

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 тканей суставов при этом у указанных групп животных не было зафиксировано покраснений в месте инъекций, проявлений аллергических реакций и иных побочных эффектов. Исследования на использованной модели могут с известной достоверностью быть использованы для вывода о действии в отношении организма человека. Таким образом, проверено назначение и эффекты композиции при ее применении у человека.

Пример 9.

Эффективность препаратов хондроитина сульфата.

Исследовалась эффективность следующих препаратов в виде наружной лекарственной формы.

Препарат А: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; коллоидного серебро - 0,00004 мг, молибдат аммония - 0,0004 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат сравнения А1: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; этанол - 1000 мг; диме-

тилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат Б: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; коллоидного серебро - 0,0005 мг; молибдат аммония - 0,00001 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат сравнения Б1: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат В: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 300 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; коллоидного серебро - 0,000035 мг; молибдат аммония - 0,00075 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат сравнения В1: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 300 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат Г: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 500 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; коллоидного серебро - 0,000035 мг; молибдат аммония - 0,00075 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат сравнения Г1: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 500 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат Д: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 500 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; коллоидного серебро - 0,00075 мг; молибдат аммония - 0,000035 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат сравнения Д1: гель, содержащий: хондроитина сульфат - 500 мг; этанол - 1000 мг; диметилсульфоксид - 75 мг; пропиленгликоль - 75 мг; карбомер - 300 мг; троламин - 300 мг; макрогола глицерилгидроксистеарат - 40 мг; динатрия эдетат - 10 мг; метилпарагидроксibenзоат - 10 мг; лаванды масло - 10 мг; апельсина цветков масло - 5 мг; вода - до 10000 мг.

Препарат Е. Раствор молибдата аммония 0,1 мг/л. Эффективность проверялась на кроликах.

Общее количество животных 80. Животные были разделены на 4 группы по 20 кроликов.

Группа № 1 сравнивалась регенеративная активность препаратов А и А1.

Группа № 2 сравнивалась регенеративная активность препаратов Б и Б1.

Группа № 3 сравнивалась регенеративная активность препаратов В и В1.

Группа № 4 сравнивалась регенеративная активность препаратов Г и Г1.

В свою очередь группы были разделены на 4 подгруппы.

Для группы № 1:

подгруппа I получала исследуемый препарат А;

подгруппа II получала препарат сравнения А1;

подгруппа III получала препарат Е;

подгруппа IV получала изотонический раствор натрия хлорида.

Для группы № 2:

подгруппа I получала исследуемый препарат Б;

подгруппа II получала препарат сравнения Б1;

подгруппа III получала препарат Е;

подгруппа IV получала изотонический раствор натрия хлорида.

Для группы № 3:

подгруппа I получала исследуемый препарат В;

подгруппа II получала препарат сравнения В1;

подгруппа III получала препарат Е;

подгруппа IV получала изотонический раствор натрия хлорида.

Для группы № 4:

подгруппа I получала исследуемый препарат Г;

подгруппа II получала препарат сравнения Г1;

подгруппа III получала препарат Е;

подгруппа IV получала изотонический раствор натрия хлорида.

Активность оценивали на модели деструкции, которую вызывали 6-кратными инъекциями папаина с интервалом в 3 дня в полость правого коленного сустава в дозе 50 мг на инъекцию (1 мл 5% раствора). Через сутки после последнего введения папаина кроликам начинали наносить на область коленного сустава исследуемые препараты и препараты сравнения.

Выраженность отека оценивали, измеряя его толщину до и после введения папаина в течение 20 дней.

При кожном нанесении в I и II подгруппах каждой группы спустя 13 дней отмечалось уменьшение выраженности отеков коленного сустава в сравнении с III и IV группой. Среднее значение - в 2,6 раз.

Таким образом противовоспалительный эффект от применения препаратов, согласно изобретению наблюдался в I и II подгруппах и не проявлялся в III и IV Подобный эффект отмечался во всех исследуемых группах. Также было отмечено, что в подгруппе I всех групп противовоспалительный эффект был более выражен.

Дополнительно сравнивалась регенеративная активность препаратов А, Б, В, Г. Было установлено, что регенеративная активность зависит от содержания ХС, коллоидного серебра и молибдата аммония в препарате. Чем выше это содержание, тем выражение регенеративный эффект.

Пример 10.

Эффективность препаратов хондроитина сульфата.

Было проведено исследование эффективности инъекционных препаратов хондроитина сульфата, содержащих молибдат аммония и ионизированное серебро по сравнению инъекционными препаратами, в состав которых не входят молибдат аммония и ионизированное серебро.

Препарат А: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; бензиловый спирт - 9 мг; ионы Ag^+ - 0,00004 мг, молибдат аммония - 0,0004 мг; вода - до 1 мл;

Препарат сравнения А1: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; бензиловый спирт - 9 мг; вода - до 1 мл.

Препарат Б: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; бензиловый спирт - 9 мг; ионы Ag^+ - 0,0005 мг, молибдат аммония - 0,00001 мг; вода - до 1 мл.

Препарат сравнения Б1: Раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 100 мг; бензиловый спирт - 9 мг; вода - до 1 мл.

Препарат В: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 150 мг; бензиловый спирт - 9 мг; ионы Ag^+ - 0,00015 мг, молибдат аммония - 0,00045 мг; вода - до 1 мл.

Препарат сравнения В1: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 150 мг; бензиловый спирт - 9 мг; протеинат серебра - 0,00015 мг, молибдат магния - 0,00045 мг; вода - до 1 мл.

Препарат Г: раствор, содержащий: хондроитина сульфата - 300 мг; бензиловый спирт - 9 мг; ионы Ag^+ - 0,000021 мг, молибдат аммония - 0,00045 мг; вода - до 1 мл.

Препарат сравнения Г1: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 300 мг; бензиловый спирт - 9 мг; вода - до 1 мл.

Препарат Д: раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 300 мг; бензиловый спирт - 9 мг; ионы Ag^+ - 0,00045 мг, молибдат аммония - 0,000021 мг; вода - до 1 мл.

Препарат сравнения Д1: Раствор, содержащий: хондроитина сульфат - 300 мг; бензиловый спирт - 9 мг; вода - до 1 мл.

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

Исследование препаратов проверялась на 80 белых крысах разного пола и начальной массой 250-300 г. Животные были разделены на 5 группы по 16 животных в каждой.

Группа № 1 - исследовались препараты А и А1.

Группа № 2 - исследовались препараты Б и Б1.

Группа № 3 - исследовались препараты В и В1.

Группа № 4 - исследовались препараты Г и Г1.

Группа № 5 - исследовались препараты Д и Д1.

Использовали 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 (рН 5,8) с различным содержанием $MgCl_2$ (0,4 М $MgCl_2$ 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 папаином. Путем внутривенного введения по 0,5 мл (1% раствор) - 4 инъекции с интервалом 3-4 дня.

Для сравнительного анализа эффективности исследуемых препаратов каждая группа была разделена на 4-ре подгруппы. Использовалась схожая схема исследований.

Для группы № 1:

подгруппа I - получала папаин;

подгруппа II - получала папаин и исследуемый препарат А;

подгруппа III - получала папаин и препарат сравнения А1;

подгруппа IV- получала физиологический раствор.

Для группы № 2:

подгруппа I - получала папаин;

подгруппа II - получала папаин и исследуемый препарат Б;

подгруппа III - получала папаин и препарат сравнения Б1;

подгруппа IV- получала физиологический раствор.

Для группы № 3:

подгруппа I - получала папаин;

подгруппа II - получала папаин и исследуемый препарат В;

подгруппа III - получала папаин и препарат сравнения В1;

подгруппа IV- получала физиологический раствор.

Для группы № 4:

подгруппа I - получала папаин;

подгруппа II - получала папаин и исследуемый препарат Г;

подгруппа III - получала папаин и препарат сравнения Г1;

подгруппа IV- получала физиологический раствор.

Для группы № 5:

подгруппа I - получала папаин;

подгруппа II - получала папаин и исследуемый препарат Д;

подгруппа III - получала папаин и препарат сравнения Д1;

подгруппа IV- получала физиологический раствор.

Исследуемые препараты и препараты сравнения вводили внутримышечно в дозах 0,25 мл через сутки по окончании инъекций папаина.

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 снижается.

По норме оно равно $14,25 \pm 2,7$ мг урсоловой кислоты на грамм сухой ткани.

По группам были получены следующие результаты.

Группа № 1:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	11,13 $\pm$ 2,1	15,21 $\pm$ 2,3	14,68 $\pm$ 1,8	14,23 $\pm$ 2,3

Группа № 2:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	11,08 $\pm$ 2,2	15,71 $\pm$ 2,6	14,72 $\pm$ 1,8	14,22 $\pm$ 2,3

Группа № 3:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	11,23±2,4	15,18±2,6	14,32±1,4	14,23±2,2

Группа № 4:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	11,19±2,1	16,01,±2,1	14,31±2,2	14,23±2,3

Группа № 5:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	11,01±1,9	16,19,±2,1	14,18±2,1	14,28±2,>

В приведенных данных препараты с наличием ионизированного серебра и молибдата аммония показали большую эффективность, чем препараты, содержащие только хондроитин сульфатом.

Пример 11.

Эффективность препаратов хондроитина 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 - 0,0002 мг;
 металлический молибден - 0,002 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 - 0,0025 мг;
 металлический молибден - 0,0001 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 - 1000 мг;
 кальция стеарат - 11,5 мг;
 кросповидон - 4,5 мг;
 повидон К30 - 3,2 мг;
 целлюлоза микрокристаллическая - 260 мг;
 металлическое серебро - 0,001 мг;
 металлический молибден - 0,003 мг.

Препарат В1. Средство для лечения артрологических заболеваний следующего состава:

хондроитина сульфат - 1000 мг;
 кальция стеарат - 11,5 мг;
 кросповидон - 4,5 мг;

повидон К30 - 3,2 мг;

целлюлоза микрокристаллическая - 260 мг.

Препарат Г. 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 - 0,000126 мг;

металлический молибден - 0,0027 мг.

Препарат Г1. 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.

Препарат Д. 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 - 0,0027 мг;

металлический молибден - 0,000126 мг.

Препарат Д1. 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.

Использовались опытные серии лекарственной формы препарата.

Исследование препаратов проверялась на 80 белых крысах разного пола и начальной массой 250-300 г.

Крысы были разделены на 5 групп по 16 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.

Группа № 4 - испытания препарата Г и препарата сравнения Г1.

Группа № 5 - испытания препарата Д и препарата сравнения Д1.

Каждая группа была разделена на 4-ре подгруппы по 4-ре животных в каждой.

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 $MgCl_2$ (0,4 М $MgCl_2$ 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 пяти групп.

I подгруппа каждой группы получала только папин.

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 4,2 мг.

Группа № 2 - по 4,2 мг.

Группа № 3 - по 4,2 мг.

Группа № 4 - по 7,7 мг.

Группа № 5 - по 7,7 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)	$11,10 \pm 2,3$	$14,19 \pm 2,3$	$13,22 \pm 2,1$	$14,21 \pm 2,5$

Группа № 2:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	$11,23 \pm 2,2$	$14,18 \pm 2,2$	$13,31 \pm 2,1$	$14,21 \pm 2,5$

Группа № 3:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	$11,21 \pm 2,9$	$14,29 \pm 2,1$	$13,63 \pm 2,1$	$14,21 \pm 2,5$

Группа № 4:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	$11,21 \pm 2,2$	$15,21 \pm 2,7$	$14,21 \pm 2,2$	$14,21 \pm 2,5$

Группа № 5:

Подгруппа	I	II	III	IV
Содержание ГАГ (мг/г)	$11,23 \pm 2,2$	$15,32 \pm 2,1$	$14,18 \pm 2,2$	$14,21 \pm 2,5$

Результаты эксперимента на крысах показали, что наличие в составе препаратов металлического серебра и металлического молибдена обеспечивает более выраженный хондропротективный эффект при поражении хрящевой ткани папаином. А именно накопление ГАГ в хрящевой ткани.

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 молибден в относительном количестве от 0,05 до 5 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия, а также металлическое или коллоидное серебро в относительном количестве от 0,05 до 5 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.

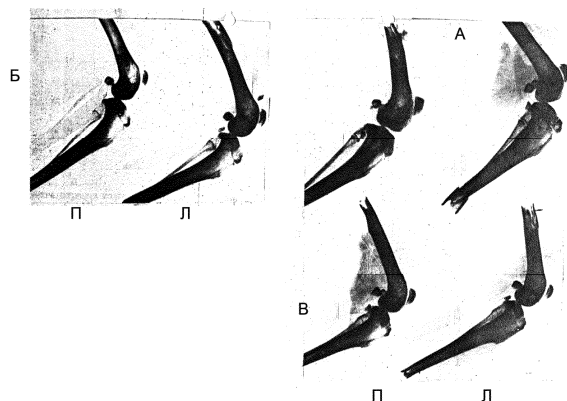
2. Средство по п.1, которое содержит молибден в относительном количестве от 0,05 до 1 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.

3. Средство по п.1, которое содержит молибден в относительном количестве от 0,1 до 1 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.

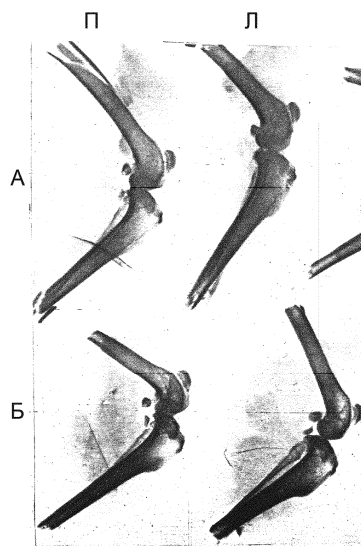
4. Средство по п.1, которое содержит молибден в относительном количестве от 1 до 2 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.

5. Средство по п.1, которое содержит молибден в относительном количестве от 0,5 до 4 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
6. Средство по п.1, которое содержит молибден в относительном количестве от 0,2 до 3 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
7. Средство по п.1, которое содержит молибден в относительном количестве от 0,15 до 2 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
8. Средство по п.1, которое содержит серебро в относительном количестве от 0,1 до 1 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
9. Средство по п.1, которое содержит серебро в относительном количестве от 1 до 2 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
10. Средство по п.1, которое содержит серебро в относительном количестве от 0,5 до 4 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
11. Средство по п.1, которое содержит серебро в относительном количестве от 0,2 до 3 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
12. Средство по п.1, которое содержит серебро в относительном количестве от 0,15 до 2 мг/кг в пересчете на массу хондроитина сульфата натрия.
13. Средство по пп.1-7, в котором молибден представляет собой хелат молибдена.
14. Средство по п.13, в котором хелат молибдена выбран из группы молибдата аммония или молибдата натрия.
15. Средство по пп.1, 8-12, в котором коллоидное серебро представляет собой концентрат коллоидного наносеребра AgBion-2.
16. Средство по пп.1, 8-12, в котором коллоидное серебро представляет собой концентрат коллоидного серебра КНД-С.
17. Средство по пп.1-16, в котором количество хондроитина сульфата натрия составляет от 50 до 2500 мг.
18. Средство по пп.1-16, в котором количество хондроитина сульфата натрия составляет от 100 до 2000 мг.
19. Средство по пп.1-16, в котором количество хондроитина сульфата натрия составляет от 300 до 1500 мг.
20. Средство по пп.1-16, в котором количество хондроитина сульфата натрия составляет от 500 до 1200 мг.
21. Средство по пп.1-16, в котором количество хондроитина сульфата натрия составляет от 50 до 250 мг.
22. Средство по пп.1-16, в котором количество хондроитина сульфата натрия составляет от 250 до 1000 мг.
23. Средство по п.1, в котором массовое соотношение хондроитина сульфата натрия к молибдену составляет $1:(1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-5})$.
24. Средство по п.1, в котором массовое соотношение хондроитина сульфата натрия к металлическому или коллоидному серебру составляет $1:(1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-5})$.
25. Средство по п.1, отличающееся тем, что оно выполнено в форме мази, геля или крема.
26. Средство по п.1, отличающееся тем, что вспомогательное вещество выбрано из группы: диметилсульфоксид; пропиленгликоль; карбомер; троламин; макрогол; эдетат; масла нероли и лаванды; ланолин; вазелин.
27. Средство по п.1, отличающееся тем, что оно выполнено в форме таблетки или капсулы.
28. Средство по п.27, отличающееся тем, что оно выполнено в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой.
29. Средство по п.27, отличающееся тем, что таблетка дополнительно содержит вспомогательные вещества, взятые по отношению к хондроитина сульфату натрия: кальция сульфат двузамещенный - 1:0,46, целлюлоза микрокристаллическая - 1:0,37, натрия кроскармеллоза - 1:0,16, стеариновая кислота - 1:0,14, магния стеарат - 1:0,02.
30. Средство по п.27, отличающееся тем, что таблетка дополнительно содержит глюкозамина гидрохлорид, причем состав таблетки подобран таким образом, что соотношение хондроитина сульфата натрия к глюкозамина гидрохлориду составляет 1:1.
31. Средство по п.28, отличающееся тем, что оболочка таблетки имеет состав, взятый по отношению к хондроитина сульфату натрия: гидроксипропилметилцеллюлоза - 1:0,07, титана диоксид (E171) - 1:0,016, триацетин - 1:0,014.
32. Средство по п.27, отличающееся тем, что состав оболочки капсулы состоит из диоксида титана и желатина.
33. Средство по п.27, отличающееся тем, что капсула содержит одно или более из вспомогательных веществ: тальк, стеариновая кислота, магния стеарат, марганца сульфат.
34. Средство по п.1, отличающееся тем, что оно выполнено в форме лиофилизата.

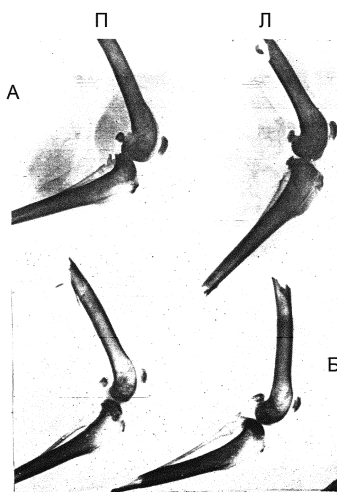
35. Средство по п.1, отличающееся тем, что оно выполнено в форме раствора.
36. Средство по п.35, отличающееся тем, что раствор приготовлен растворением лиофилизата по п.34.
37. Средство по п.1, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит консервант.
38. Средство по п.37, отличающееся тем, что в качестве консерванта используется бензиловый спирт или бензоат натрия.



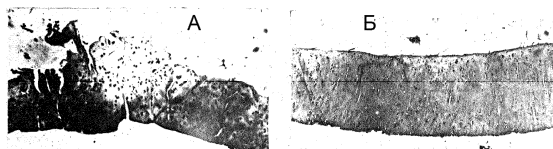
Фиг. 1



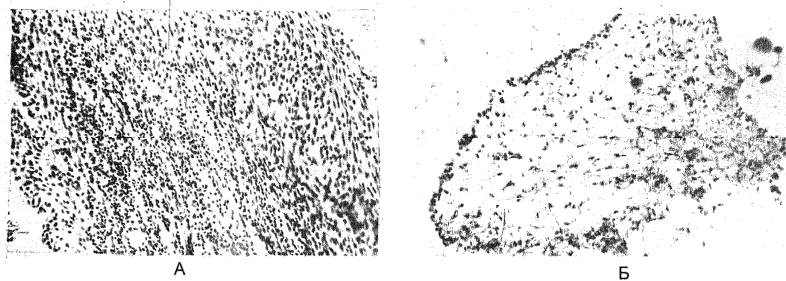
Фиг. 2



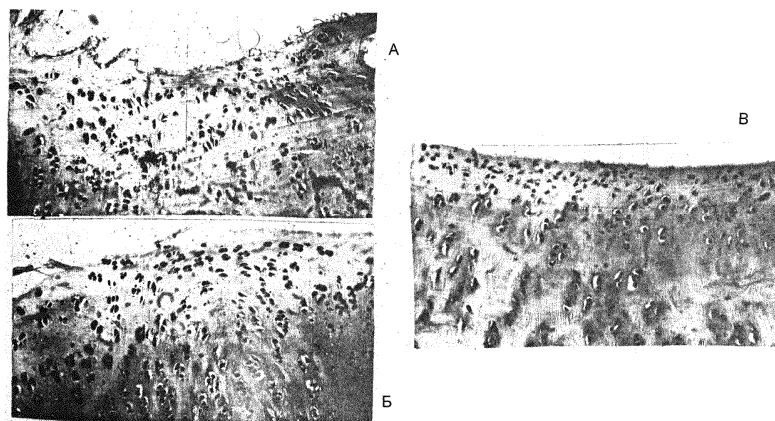
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

