



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2016 00960**

(22) Data de depozit: **02/06/2015**

(30) Prioritate:
**30/05/2014 UA a 2014 05946; 03/06/2014
UA u 2014 06108; 29/05/2015 UA a 2015
05330; 29/05/2015 UA a 2015 05327**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2017 BOPI nr. **6/2017**

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **UA 2015/000047 02/06/2015**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 2015/183230 03/12/2015**

(71) Solicitant:
• **DERKACH NATALIIA MYKOLAIVNA,
UL.KLINICHNA, 23-25, KV.173, KIEV, UA**

(72) Inventatori:
• **DERKACH NATALIIA MYKOLAIVNA,
UL.KLINICHNA, 23-25, KV.173, KIEV, UA**

(74) Mandatar:
**FRISCH & PARTNERS S.R.L., BD.CAROL I
NR.54, SC.B, ET.3, AP.5, SECTOR 2,
BUCUREȘTI**

(54) **SOLUȚIE STABILIZATĂ BAZATĂ PE SUBSTANȚE ACTIVE,
ȘI METODĂ DE PREPARARE A SOLUȚIEI STABILIZATE
DE SUBSTANȚE ACTIVE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o soluție stabilizată cu acțiune terapeutică, bazată pe substanțe active, la o metodă de preparare și la o compoziție farmaceutică pe baza acesteia. Soluția conform invenției cuprinde 1...50 mg/ml acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, 0,01...10 mg/ml decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia, 1...60 mg/ml un stabilizator, și până la 1 ml apă. Metoda conform inven-

ției constă în dizolvarea în apă a două substanțe active și a stabilizatorului, și amestecarea mixturii rezultate pentru a obține o soluție omogenă. Compoziția conform invenției conține soluția stabilizată și un aditiv acceptabil farmaceutic.

Revendicări: 57



SOLUȚIE STABILIZATĂ BAZATĂ PE SUBSTANȚE ACTIVE, METODĂ DE PREPARARE A SOLUȚIEI STABILIZATE DE SUBSTANȚE ACTIVE, COMPOZIȚIA FARMACEUTICĂ PE BAZA SOLUȚIEI STABILIZATE DE SUBSTANȚE ACTIVE (DOUĂ VARIANTE)

DOMENIUL INVENȚIEI

Soluția tehnică aparține domeniului medicinei, în special compozițiilor care posedă acțiuni antiinflamatoare, antiseptică, regeneratoare și de hidratare și pot fi utilizate în tratamentul leziunilor de piele și ale organelor, și în special posedă activitate terapeutică cu privire la suprimarea procesului adeziv.

TEHNICA ANTERIOARĂ

Adeziunile sunt fuziuni patologice ale țesuturilor, care sunt formate din fragmente de țesut cicatricial și apar în locuri atipice din cauza leziunilor cauzate de traumatismul chirurgical, infecție, ischemie sau acțiunea materiilor străine. Adeziunile pot fi benzi subțiri de țesut similare peliculei de polietilenă, sau benzi filamentoase groase. Procesul de formare a adeziunilor este denumit proces adeziv.

Adeziunile se formează ca urmare a procesului inflamator care poate apărea în bolile organelor interne, după intervenția chirurgicală, în infecții și traumatisme. Deși adeziunile se pot forma între diferite organe, cel mai adesea apar între ansele intestinale, trompele uterine, ovare, uter, vezica urinară și inimă.

Adeziunile din cavitatea abdominală sunt o complicație larg răspândită după operația chirurgicală, care este observată la 93% dintre persoanele care au suferit o intervenție chirurgicală asupra organelor pelviene sau cavității abdominale. Adeziunile abdominale sunt de asemenea observate la 10,4% dintre persoanele care nu au suferit niciodată o intervenție chirurgicală.

În majoritatea cazurilor, adeziunile sunt nedureroase și nu cauzează complicații. Cu toate acestea, adeziunile reprezintă 60-70% din cazurile de ocluzie a intestinului subțire la adulți și promovează dezvoltarea durerii cronice în regiunea pelviană.

Adeziunile încep de obicei să se formeze în primele câteva zile după operație, dar nu produc simptome pentru o perioadă de câteva luni sau chiar ani. Pe măsură ce țesutul cicatricial începe să restricționeze mișcarea în intestinul subțire, mișcarea alimentelor în sistemul digestiv devine tot mai complicată, și crește probabilitatea de dezvoltare a ocluziei intestinale.

În cazuri extreme, adeziunile pot forma benzi fibroase în jurul segmentelor intestinale. Acestea limitează irigarea sanguină și duc la atrofierea țesuturilor.

Țesutul cicatricial se poate forma în sacul cardiac (pericardul) al țesutului conjunctiv, împiedicând astfel funcționarea sa normală. Diverse infecții, precum reumatismul, duc la formarea adeziunilor pe valvele cardiace și scade eficiența funcționării acesteia.

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. <u>a 2016 00960</u>
Data depozit <u>02.06.2015</u>

Adeziunile din pelvisul mic se pot forma în organele pelvisului mic, precum uterul, ovarele, trompele uterine sau vezica urinară. De regulă, acestea apar după operație. Bolile inflamatoare ale organelor pelviene și complicațiile după infecții (de exemplu, bolile venerice) duc adesea la formarea de adeziuni în trompele uterine prin care ovarele se deplasează în uter pentru fertilizare. Adeziunile trompelor uterine pot avea drept rezultat infertilitatea și creșterea riscului de sarcină extrauterină.

Foarte adesea, procesul adeziv după operațiile ginecologice nu are în totalitate complicații clinice, cu toate acestea, prezența adeziunilor trebuie explicată din cauza posibilității de complicații timpurii sau întârziate, inclusiv infertilitate, durere pelviană și ocluzie intestinală, însoțite de scăderea calității vieții. Aceasta necesită adesea reinternarea pacientului și o intervenție chirurgicală suplimentară mai complexă, care crește considerabil costurile tratamentului.

Disponerea formării adeziunilor este o caracteristică individuală a fiecărei persoane. Diferiți factori, precum regimul alimentar, bolile cronice, diabetul zaharat și procesul infecțios cronic afectează funcțiile leucocitelor și activitatea fibrinolitice și, eventual, sporesc formarea adeziunilor. De asemenea, s-a dovedit că incidența dezvoltării adeziunilor postoperatorii crește odată cu vârsta pacientului, cu numărul operațiilor anterioare și cu amploarea intervenției chirurgicale. Orice operație în cavitatea abdominală poate avea drept rezultat formarea adeziunilor, chiar și în cazul unei leziuni minime a membranei seroase, ducând la conglutinarea a aproape tuturor structurilor. S-a stabilit că adeziunile se formează la 60-90% dintre femeile care suferă operații ginecologice radicale. Unele studii indică faptul că femeile care au avut cel puțin o operație sunt predispuse să repete operația cu probabilitate de 5%. Astfel de femei au o probabilitate mai mare de spitalizare datorită bolilor adezive din următorii 10 ani. Prin urmare, adeziunile sunt cauza spitalizării la 20% dintre paciente.

Este evidentă nevoia de scădere a ratei de dezvoltare a adeziunilor postoperatorii. De exemplu, peste 440.000 de operații de adezioliză abdominală și pelviană sunt efectuate anual în SUA, creând astfel riscuri suplimentare pentru pacienți.

În căutarea metodelor eficiente de profilaxie a adeziunilor, numeroase tehnici clinice și preparate anti-adeziune au fost propuse, care ar trebui să prevină formarea de adeziuni postoperatorii primare și secundare. Principala abordare a profilaxiei adeziunilor include tehnica chirurgicală corespondentă cu traumatism limitat asupra structurilor intraabdominale și utilizarea preparatelor anti-adeziune care reduc formarea de adeziuni.

Preparatele anti-adeziune pot fi îndreptate împotriva diferiților factori ai procesului inflamator (de exemplu, infecțiile, endotoxinele, exsudatul) și/sau formarea adeziunilor (de exemplu, hemocoagularea, acumularea de fibrină, activitatea și proliferarea fibroblastică). Orice preparat anti-adeziune trebuie să acționeze în mod

specific împotriva factorilor procesului adeziv, dar nu împotriva procesului de cicatrizare normală.

În literatura de specialitate sunt descrise studii privind influențarea procesului adeziv cu preparate anti-adeziune care aparțin următoarelor clase: medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, preparate glucocorticoide și antihistaminice, preparate din progesteron/estrogen, anticoagulanți, preparate fibrinolitice, antibiotice. Datele studiilor clinice și ale studiilor pe animale demonstrează că respectivele preparate anti-adeziune nu rezolvă problema formării de adeziuni postoperatorii – utilizarea acestora este limitată de eficiența lor insuficientă și de asemenea, în unele cazuri – de siguranța lor insuficientă (prezența efectelor secundare nedorite), prezența proceselor inflamatoare, probabil apariția infecțiilor care duce la efecte secundare și întârzierea cicatrizării.

Prin urmare, autorii au propus soluția stabilizată și compozițiile farmaceutice pe baza acesteia, care poate afișa acțiune anti-adezivă și de asemenea substanțelor compozițiilor farmaceutice care asigură atât cicatrizare, cât și acțiune dezinfectantă antiinflamatoare. Acidul hialuronic și/sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia sunt selectată ca substanță care posedă acțiune anti-adezivă.

Acidul hialuronic (AH) este un glicosaminoglican natural, care este o componentă principală a substanței extracelulare a țesutului conjunctiv. AH-ul este o substanță biocompatibilă, neimunogenă, netoxică și bioabsorbantă natural. Are încărcare negativă la pH fiziologic și este imediat solubil în apă, AH-ul natural are masa moleculară de la 5 mii la 20 de milioane Da. Masa moleculară medie a AH-ului în lichid sinovial a unui om este de aproximativ 3 milioane Da. HA din țesuturile membranei seroase asigură o anumită protecție împotriva uscării și altor tipuri de leziuni ale membranei seroase. Ah-ul se găsește de asemenea în piele, unde participă la procesul de regenerare a țesuturilor. Expunerea excesivă a pielii la radiații ultraviolete cauzează inflamarea acesteia ("arsură solară"), cu încetarea sintezei de AH în celulele dermice și creșterea ratei sale de descompunere.

Este cunoscut un preparat pentru profilaxia formării de adeziuni denumit Separacoat (produs de Genzyme, SUA), care este o soluție cu 0,04% AH împreună cu tampon de fosfat (Matveev N.L., Arutyunyan D.Yu., Vnutribryushnye spaiki – nedootsenivaemaya problema (Adeziunile intraabdominale - problemă neapreciată). – Endoskopicheskaya Khirurgiya (Chirurgie endoscopică).-2007.-No 5.-p.60-69). A fost utilizat intraoperator, în disecție, mai degrabă pentru a proteja suprafețele abdominale împotriva traumatismului chirurgical indirect, și nu postoperator, pentru separarea suprafețelor după traumatizarea acestora. Studiile au demonstrat ineficiența preparatului. Nu a fost aprobat de Autoritatea Națională SUA Sanitar-Veterinară (FDA) pe baza rezultatelor studiilor clinice și producția sa a fost întreruptă.

Este cunoscut un preparat, Intergel, pentru prevenirea adeziunilor (soluție Intergel, produsă de Lifecore Biomedical, Inc, Chaska, MN) care conține 5% soluție

de hialuronat feric. S-a demonstrat în studii anterioare că acesta scade numărul, gravitatea și incidența adeziunilor în intervenția chirurgicală abdominală, cu toate acestea, utilizarea acestui preparat în operațiile chirurgicale care implică disecția lumenului intestinal a avut drept rezultat o rată inacceptabil de ridicată a complicațiilor postoperatorii. Din 2003, preparatul a fost retras din utilizarea clinică din cauza cazurilor de durere postoperatorie tardivă la pacienți.

Din brevetul RU 2233164 (publicat pe 27.07.2004) este cunoscută o metodă pentru profilaxia dezvoltării adeziunilor abdominale postoperatorii în operațiile abdominale, care cuprinde aplicarea pe leziunea chirurgicală a unei pelicule bazată pe acid hialuronic modificat chimic, respectiv, acid hialuronic, legat chimic cu acid 5-aminosalicilic.

Cu toate acestea, în momentul utilizării preparatelor pe bază de acid, apare o cerință în acțiunea antiinflamatoare, antimicrobiană și de cicatrizare, care ar extinde considerabil aplicările acestora și ușurința utilizării lor într-o plajă largă de inflamații și leziuni, în special în operații, infecții vaginale și activitate la naștere și altele asemenea. În acest scop, preparatul pe bază de acid hialuronic a fost utilizat împreună cu preparate care asigură acțiune de cicatrizare antiinflamatoare. Tentativele de a dezvolta un singur preparat pe bază de acid hialuronic care ar asigura și acțiune antiinflamatoare, de cicatrizare, au dus la crearea brevetelor care sunt descrise acum.

De preparatele antiinflamatoare care cuprind acidul hialuronic RU 2438697 (publicat pe 10.01.2012) aparține preparatul antiviral complex pentru uz extern în tratamentul infecțiilor virale ale herpesului, care conțin interferon recombinant, acid hialuronic, succinat de chitosan, extract de lemn dulce, oxid de zinc, lidocaină sau dicaină, polietilenoxid, lanolină anhidră, petrolatum, glicerol și apă distilată. Preparatul asigură acțiune antiinflamatoare, anestezică, cicatrizantă prelungită în leziunile herpetice ale membranelor mucoase și ale pielii, inclusiv herpesul genital, herpesul oftalmic și tineea.

Din solicitarea de brevet RU 2003101393 (publicată pe 27.06.2004), este cunoscută o compoziție farmaceutică pentru tratamentul mucozitei, a stomatitei și a sindromului Behçet, care conține ca substanțe active doze eficiente de acid hialuronic, acid gliciretinic și polivinilpirolidină în amestec cu excipienți și adjuvanți adecvați pentru administrare locală și care conțin în plus agenți antibacterieni/dezinfectanți și utilizarea unei astfel de compoziții în producerea medicamentelor pentru tratamentul local al stărilor inflamatoare ale mucoasei orale și ale mucoasei orofaringiene și esofagiene, în special, mucozita și stomatita și de asemenea mucoasa vaginală și rectală (inclusiv, dar fără limitare la, vestibulită și sindromul Behçet).

Din solicitarea de brevet RU 2195262 (publicată pe 27.12.2002) este cunoscut un medicament farmacologic pe bază de acid hialuronic care posedă acțiune

antimicrobiană, cicatrizantă și antiinflamatoare. Medicamentul conține acid hialuronic, trimecaină și polietilenoxid, este o masă gelatinoasă omogenă incoloră, solubilă imediat în ser fiziologic și în apă. Medicamentul farmacologic este utilizat în tratamentul bolilor inflamatoare infecțioase, inclusiv procesele inflamatoare generale cu descompunere, arsuri termice și chimice, ulcere trofice în insuficiența venoasă cronică, leziunile de radiații ale pielii, fisurile, abraziunile, și de asemenea în tratamentul leziunilor cu etiologie diferită.

Din solicitarea de brevet RU 2501566 (publicată pe 20.12.2013), este cunoscută o compoziție farmaceutică pentru profilaxia dezvoltării cicatricelor postoperatorii, a adeziunilor și a cheloidelor cauzate de interferența chirurgicală, inclusiv peptida activă biologic care conține secvența de aminoacizi SEQ ID NO: 56 și acidul hialuronic înalt molecular sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Decametoxina a fost aleasă ca substanță care posedă acțiune antiinflamatoare, antimicrobiană și bactericidă.

Decametoxina este un [1,10-decаметilen-bis(N,N-dimetilmetoxicarbonilmetil)-diclorură de amoniu], manifestă activitate bactericidă în legătură cu microorganismele gram-pozitive și gram-negative. Acest compus demonstrează acțiunea bactericidă distinctă asupra stafilococilor, streptococilor, bacilul piocianic, bacteriile încapsulate și acțiunea fungicidă asupra levurilor, a fungilor similare levurilor, aspergillilor, mucegaiurilor. Decametoxina sporește de asemenea sensibilitatea bacteriilor la antibiotice.

Se cunoaște că decametoxina este utilizată local și endobronhial ca soluție în leziunile purulente și fungice ale pielii (abcese, leziuni purulente, candidiază ș.a.), în proctită, conjunctivite purulente, gingivite, periodontite, tonsilitide, otite și alte procese purulente. Este prescrisă endobronhial în bolile pulmonare.

În plus, decametoxina este utilizată ca agent antiseptic pentru tratamentul mâinilor de către personalul medical și în domeniul chirurgical și de asemenea pentru a dezinfecta materialele suturale și chirurgicale, mănușile din cauciuc, instrumentele medicale, dispozitivele și echipamentele realizate din metal, sticlă, plastic și cauciuc, sterilizarea chimică și conservarea transplanturilor de oase și tendoane.

Decametoxina este o substanță activă la suprafață (SAS) care acționează prin lezarea integrității peretelui celular. Pereții celulari ai microorganismelor constau în catene scurte de lipide care sunt distruse rapid de decametoxină. Pereții celulari ai oamenilor constau din catene lungi de lipide, asupra cărora molecula de decametoxină nu are efect.

Anterior soluției tehnice prezentate aici, era imposibil de utilizat preparate care conțin acid hialuronic cu decametoxină, din cauză că decametoxina este o SAS cationică și prin urmare este incompatibilă cu săpun și alți compuși anionici, în special, în soluție cu acid hialuronic, din cauză că decametoxina, din cauza grupurilor de amine cuaternare, are sarcină pozitivă, în timp ce acidul hialuronic este încărcat

negativ din cauza grupurilor de carboxili, și precipitatul insolubil în apă este format din interacțiunea acestora în soluție. Aceasta a fost principala problemă, faptul că nu permitea utilizarea combinată într-un singur preparat a acestor 2 substanțe, care în combinație pot asigura un tratament eficient a proceselor adezive, a infecțiilor vaginale și pot realiza cicatrizarea eficientă și acțiune antiinflamatoare.

Chiar și instrucțiunile de utilizare pentru medicamentele care conțin acid hialuronic menționează adesea imposibilitatea administrării lor combinate cu amine cuaternare, de care aparține decametoxina. Prin urmare, nu există informații în literatura de specialitate cu privire la utilizarea agenților terapeutici care conțin simultan decametoxină și acid hialuronic în soluție.

Substanța soluției tehnice

Obiectivul prezentei soluții tehnice este de a asigura o soluție stabilizată, care conține acid hialuronic și/sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia și decametoxină și/sau sărurile solubile în apă ale acesteia (în continuare, decametoxină) și este stabilă în timp și poate fi utilizată la producerea preparatelor cu o plajă largă de acțiune în formă lichidă sau moale și o metodă pentru prepararea unei astfel de soluții stabilizate.

Obiectivul soluției tehnice este de a asigura o nouă compoziție farmaceutică cu o plajă largă de acțiune care cuprinde soluția stabilizată de acid hialuronic cu decametoxină.

Încă un obiectiv al prezentei soluții tehnice este de a asigura o nouă compoziție farmaceutică care combină posibilitatea utilizării sale ca medicament cu activitate terapeutică, care posedă de asemenea acțiune antiinflamatoare, antiseptică, regeneratoare și hidratantă.

Un alt obiectiv al prezentei soluții tehnice este de a asigura eficiența sporită a profilaxiei și a terapiei bolii adezive și consecințele sale, calitatea sporită a vieții după supunerea la intervenția chirurgicală, suprimarea procesului adeziv, evitarea deshidratării organelor cu acțiune simultană antiinflamatoare și cicatrizantă. Prin urmare, leziunile se vindecă mai repede, fără procese adezive și fără exacerbarea proceselor inflamatoare.

Încă un obiectiv este eficiența sporită a tratamentului afecțiunilor vaginale, de a distruge flora patogenă în ginecologie, stomatologie, urologie, proctologie, oftalmologie, dermatovenerologie, la care acțiunea antiinflamatoare este prelungită, cu efect suplimentar de protejare a membranelor mucoase împotriva deshidratării, hidratarea acestora, promovarea regenerării acestora, scăderea numărului de cazuri de traumatism al țesuturilor moi, în special, tracturile genitale ale femeilor la nașterea copiilor, reducerea lungimii travaliului și scăderea incidenței de sarcină operatorie, și de asemenea la chirurgia gâtului, când există un risc ridicat de formare a cicatricelor la nivelul tuturor straturilor gâtului.

De asemenea, un obiectiv este eficiența sporită a procesului de cicatrizare cu acțiune simultană bactericidă, antimicrobiană.

Un alt obiectiv este extinderea gamei de compoziții în formă de dozare acceptabilă farmaceutic pe baza respectivei soluții stabilizate.

Unul dintre obiectivele precizate este realizat asigurând soluția stabilizată pe bază de acid hialuronic și/sau sărurilor sale acceptabile farmaceutic (în continuare, AH) și decametoxina prin alegerea de concentrații și stabilizatori și asigurarea condițiilor speciale din metoda pentru prepararea soluției stabilizate și a compozițiilor farmaceutice pe baza acestuia în formă lichidă sau moale sau în forma fără precipitare din forma de stabilitate pe termen lung. Mai mult, soluția conține atât AH, cât și decametoxină în formă lichidă și este stabilă în timp.

Ca urmare a studiilor, s-a constatat în mod neașteptat că soluția pe bază de decametoxină și AH poate fi obținută introducând stabilizator.

Stabilizatorul este o sare acceptabilă farmaceutic, capabilă să se dizolve în apă și să se disocieze în soluții apoase în cationi metalici și anioni de reziduuri acide.

Mecanismul de stabilizare constă probabil în protejarea grupurilor de carboxili ai acidului hialuronic și a grupurilor de amine ai decametoxinei prin cationii și, respectiv, anionii stabilizatorului.

Stabilizatorii eficienți, în special, sunt săruri netoxice și slab toxice ale acizilor anorganici, săruri ale acizilor organici mono și dicarboxilici și altele asemenea.

Unii stabilizatori specifici sunt clorura de sodiu, succinatul de sodiu, lactatul de sodiu, clorura de zinc, sulfatul de zinc.

Astfel, obiectivul invenției este soluția stabilizată pe bază de două substanțe active care au acțiune terapeutică, caracterizată prin faptul că conține în plus stabilizator, acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este utilizată ca primă substanță activă, decametoxina și/sau sarea solubilă în apă a acesteia este utilizată ca a doua substanță activă, stabilizatorul este o sare acceptabilă farmaceutic, capabilă să se dizolve în apă și să se disocieze în soluții apoase în cationi metalici și anioni de reziduuri acide, sau amestecul unor astfel de săruri, respectivul stabilizator fiind capabil să formeze compuși solubili în apă în același timp cu acid hialuronic și/sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia și cu decametoxina și/sau soluția solubilă în apă a acesteia.

Preferabil, stabilizatorul este o sare netoxică sau slab toxică a acizilor anorganici, a acizilor organici mono și dicarboxilici, sau un amestec al unor astfel de săruri, stabilizatorul poate fi clorură de sodiu, succinat de sodiu, lactat de sodiu, clorură de zinc, sulfat de zinc sau orice amestec dintre acestea.

Opțional, soluția stabilizată poate conține în plus alți aditivi acceptabili farmaceutic, în special, pentru a menține pH-ul soluției la un nivel constant, de exemplu, acizi organici mono sau dicarboxilici, acizi anorganici, alcalini, în mod specific, poate conține un acid organic care formează o sare, care este utilizat în

prezenta lucrare ca stabilizator, în special pentru ajustarea pH-ului poate fi utilizată o substanță selectată din seria de acid hialuronic, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic, acid acetic, acid propionic, acid hidroxiacetic, acid lactic, acid piruvic, acid oxalic, acid malonic, acid succinic, acid maleic, acid fumaric, acid tartric, acid citric, acid ascorbic, acetat de amoniu, soluție de amoniac, hidroxid de metal alcalino-pământos, hidroxid de metal alcalin, carbonat de sodiu, hidrocarbonat de sodiu, fosfat de sodiu.

Preferabil, conținutul de componente poate fi conform celui prezentat în tabelul de mai jos, mg/ml

acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia	1-50
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,01-10
stabilizator	1-60
apă	q.s. până la 1 ml

Soluția stabilizată poate de asemenea conține aditiv acceptabil farmaceutic în intervalul de la 1 la 60 mg/ml.

Preferabil, soluția stabilizată conține succinat de sodiu ca stabilizator și suplimentar acid succinic.

Preferabil, soluția stabilizată conține lactat de sodiu ca stabilizator și suplimentar acid lactic.

De asemenea, soluția stabilizată poate avea următoarea compoziție, mg/ml:

acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia	5
succinat de sodiu	16
acid succinic	0,05
clorură de sodiu	1,2
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,2.
apă	q.s. până la 1 ml

Un alt subiect al invenției este o metodă de preparare a soluției stabilizate, în care una dintre substanțele active și stabilizatorul sunt dizolvate în apă și apoi cea de-a doua substanță activă este dizolvată cu amestecarea în soluția obținută până la dizolvarea sa completă, acidul hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia și decametoxina și/sau sarea solubilă în apă a acesteia fiind utilizate ca substanțe active și stabilizatorul fiind o sare acceptabilă farmaceutic, capabilă să se dizolve în apă și să se disocieze în soluții apoase în cationi metalici și anioni de reziduuri acide, sau amestecul din astfel de săruri, stabilizatorul fiind capabil să formeze simultan compuși solubili în apă cu acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia și cu decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia.

Pe ipoteza faptului că la interacțiunea în soluție a decametoxinei nestabilizate și a acidului hialuronic se formează un sediment nesolubil în apă, stabilizatorul trebuie introdus în amestec înainte ca un astfel de sediment să se poată forma.

Astfel, subiectul invenției este o metodă pentru prepararea unei soluții stabilizate pe bază de decametoxină și acid hialuronic, în care AH-ul este adăugat la soluția preformată din decametoxină și stabilizator în apă sau decametoxina este adăugată la soluția preformată din AH și stabilizator, stabilizatorul fiind selectat din seria de săruri acceptabile farmaceutic care formează doar compuși solubili în apă și nu precipitat nesolubil în apă.

Preferabil, metoda pentru prepararea unei soluții stabilizate pe bază de decametoxină și acid hialuronic constă în decametoxina care este dizolvată în soluție de stabilizator, după care acidul hialuronic sau sarea acestuia este dizolvat(ă) în soluția obținută sau viceversa, stabilizatorul fiind dizolvat în soluție de decametoxină, după care acidul hialuronic sau sarea acestuia este dizolvat(ă) în soluția obținută,

Preferabil, metoda pentru prepararea unei soluții stabilizate pe bază de decametoxină și acid hialuronic constă în acidul hialuronic sau sarea acestuia care este dizolvat(ă) în soluție de stabilizator, după care decametoxina este dizolvată în soluția obținută sau viceversa, stabilizatorul fiind dizolvat în soluție de acid hialuronic sau sărurile acestuia, după care decametoxina este dizolvată în soluția obținută,

Preferabil, în metoda pentru prepararea soluției stabilizate pe bază de decametoxină și acid hialuronic, valoarea pH-ului soluției stabilizate de decametoxină și acid hialuronic este ajustată ulterior la valoarea dorită prin adăugare de acid sau bază.

Preferabil, în metoda pentru prepararea soluției stabilizate pe bază de decametoxină și acid hialuronic, respectiva soluție este sterilizată suplimentar prin sterilizare în autoclavă.

Metoda pentru prepararea unei soluții stabilizate pe bază de decametoxină și acid hialuronic a fost verificată într-o plajă largă de raporturi ale componentelor, în special (per 1000 ml de soluție):

acid hialuronic - de la 1 g la 50 g,
decametoxină - de la 0,01 g la 10 g,
stabilizator - de la 1 g la 60 g.

Decametoxina poate fi utilizată în forma de bază sau de clorură.

Soluția stabilizată pe bază de decametoxină și AH poate fi utilizată pentru a realiza preparate medicinale prin adăugarea de substanțe farmaceutice suplimentare utilizate în practica medicală la soluția stabilizată pentru a o converti în forma de dozare dorită, de la lichidă la moale.

Formele de dozare dorite, în special, includ soluție, aerosol, suspensie, sirop, picături, soluție pentru injecție, aplicare, cremă, gel, unguent, pastă, alifie, supozitor, fără să fie limitate la acestea.

Soluția stabilizată poate fi ea însăși o compoziție farmaceutică.

Soluția stabilizată și compozițiile farmaceutice pot fi utilizate în orice operații care comportă riscul de dezvoltare a proceselor adezive postoperatorii, în special:

- cavitatea abdominală;
- învelișurile tendoanelor;
- articulațiile;
- cavitatea pleurală;
- cavitatea pericardului;
- meningele;
- cavitatea timpanică;
- acoperirea testiculelor
- trunchii nervilor.

În plus, aceasta poate fi utilizată în operații care comportă riscul de comisură a țesuturilor moi. De exemplu, în chirurgia gâtului, unde există un risc ridicat de formare a cicatricelor la nivelul tuturor straturilor gâtului.

Soluția stabilizată și compozițiile farmaceutice pe baza acesteia previn formarea de adeziuni între organe și prin urmare previn dezvoltarea procesului adeziv după operații, ameliorează inflamația, regenerează mucoasa lezată și previn dezvoltarea infecțiilor postoperatorii.

În scop antiinflamator, soluția stabilizată și compozițiile farmaceutice ale prezentei invenții pot fi utilizate pentru a distruge flora patogenă în ginecologie, stomatologie, urologie, proctologie, oftalmologie, dermatovenerologie, acțiunea antiinflamatoare fiind prelungită, cu efecte suplimentare de protejare a membranelor mucoase împotriva deshidratării, hidratarea acestora și promovarea regenerării acestora.

Alte subiecte ale invenției sunt compozițiile farmaceutice pe bază de soluție stabilizată care rezolvă alte probleme precizate.

S-a observat că deoarece AH-ul poate avea un interval destul de mare de masă moleculară, acesta manifestă proprietăți diferite. Am diferențiat 2 tipuri de AH: 1 - AH cu masă moleculară sub 400 kDa și 2 - AH de la 401 kDa până la 2.500.000 Da. Prima categorie din studiile descrise mai jos împreună cu decametoxina guvernează penetrarea substanțelor în celulele țesuturilor și asigură acțiunea cicatrizantă eficientă cu distrugerea simultană a florei patogene, acțiunea dezinfectantă.

Prin urmare, încă un subiect care rezolvă problema de mai sus, respectiv, pentru a crește eficiența în tratarea infecțiilor vaginale, pentru a distruge flora patogenă din ginecologie, stomatologie, urologie, proctologie, oftalmologie, dermatovenerologie, împreună cu asigurarea acțiunii antiinflamatoare prelungite pentru a asigura astfel de efecte suplimentare precum protecția membranelor mucoase împotriva deshidratării, hidratarea acestora, promovarea regenerării acestora, scăderea numărului de cazuri de traumatism al țesuturilor moi, în special tracturile genitale ale femeilor la nașterea de copii, scăderea lungimii travaliului și scăderea incidenței de naștere operatorie și de asemenea în chirurgia gâtului, când

182

există un risc ridicat de formare a cicatricelor la nivelul tuturor straturilor gâtului, eficiența sporită a procesului de cicatrizare cu acțiune simultană bactericidă, antimicrobiană,

este o

compoziție farmaceutică pe bază de soluție stabilizată din două substanțe active, caracterizată prin faptul că conține ca substanță activă acid hialuronic înalt molecular și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia (HMHA), masa moleculară a unui astfel de acid sau a unor astfel de săruri poate fi de la 401 kDa până la 2,5 MDa, ca a doua substanță activă conține decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia, stabilizatorul, care este sarea acceptabilă farmaceutic capabilă să se dizolve în apă și să se disocieze în soluții apoase în cationi metalici și anioni de reziduuri acide, sau amestecul din astfel de săruri, stabilizatorul fiind capabil să formeze simultan compuși solubili în apă cu acidul hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia și cu decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia și de asemenea conține cel puțin un aditiv acceptabil farmaceutic.

Preferabil, compoziția farmaceutică conține substanțe în următorul raport, mg/ml:

acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masă moleculară de la 401 kDa până la 2,5 MDa	1-50
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,01-10
stabilizator	1-60
aditiv acceptabil farmaceutic	1-60
apă	q.s. până la 1 ml

Soluția tehnică este de asemenea o compoziție care conține acid hialuronic înalt molecular cu masă moleculară de la 401 kDa până la 2.500.000 Da, decametoxină, succinat de sodiu, acid succinic, clorură de sodiu și apă, cu următorul raport de componente, mg/ml:

acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masă moleculară de la 401 kDa până la 2,5 MDa	2-8
succinat de sodiu	11-22
acid succinic	0,02-0,08
clorură de sodiu	0,8-2
decametoxină	0,05-0,5
apă	q.s. până la 1 ml

În plus, conform soluției tehnice, preferabil, soluția stabilizată conține acid hialuronic înalt molecular cu masă moleculară de la 401 kDa până la 2,5 milioane Da, decametoxină, succinat de sodiu, acid succinic, clorură de sodiu și apă, cu următorul raport de componente, mg/ml:

acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masă moleculară de la 401 kDa până la 2,5 MDa

succinat de sodiu	1-60
acid succinic	0,05
clorură de sodiu	1,2
decametoxină	0,2
apă	q.s. până la 1 ml

În plus, conform soluției tehnice, preferabil, soluția stabilizată este utilizată pentru a suprima procesul adeziv.

În plus, conform soluției tehnice, preferabil, soluția stabilizată este utilizată pentru a proteja organele împotriva formării de adeziuni și pentru a evita deshidratarea organelor.

De asemenea, cuprinde ca aditiv acceptabil farmaceutic cel puțin o componentă farmaceutică auxiliară utilă pentru a o converti în forma de dozare de la moale la lichidă, care poate fi aerosol, suspensie, sirop, picături, soluție pentru injecție, cremă, gel, unguent, pastă, alifie, soluție pentru uz extern, soluție pentru aplicare orală.

De asemenea, cuprinde ca aditiv acceptabil farmaceutic cel puțin o componentă farmaceutică auxiliară din seria de: regulator de vâscozitate, conservant, antioxidant și cuprinde ca regulator de vâscozitate o substanță din seria de derivat din alchilceluloză, derivat din hidroaxialchil celuloză, metilceluloză, hidroxipropil metilceluloză, hidroxibutilceluloză, carboximetilceluloză, amidon, gumă de xantan, gumă de guar, acizi poliacrilici și sărurile acestora, copolimeri de metacrilat, polietilenoxid, polipropilenoxid, derivate din chitină, amidon, pectină, acid alginic, ciclodextrină, agar și caragenan, cuprinde drept conservant o substanță din seria de clorură de lauralconiu, clorură de belzalconiu, clorură de benzododeciniu, clorură de cetilpiridiniu, cetrimidă, bromură de domifen, alcool benzilic, clorobutanol, o-cresol, clorocresol, fenol, etil fenil alcool, acid benzoic, benzoat de sodiu, acid sorbic, sorbat de potasiu, acid paraaminobenzoic, parahidroxibenzoat de metil, parahidroxibenzoat de propil și cuprinde ca antioxidant o substanță din seria de: metabisulfid de sodiu, bisulfid de sodiu, sulfid de sodiu, tiosulfat de sodiu și acid ascorbic.

În plus, conform soluției tehnice, preferabil, compoziția farmaceutică într-o formă de dozare precum gel, cuprinde drept componentă activă soluția stabilizată care conține acid hialuronic înalt molecular cu masa moleculară de la 401 kDa până la 2,5 milioane Da, decametoxină, lactat de sodiu, acid lactic și apă, cuprinde drept componentă farmaceutică auxiliară glicerol și hidroxipropil metilceluloză, cu următorul raport de componente, mg/ml:

acid hialuronic înalt molecular cu masa moleculară de la 401 kDa 2-8 la 2,5 milioane Da	
lactat de sodiu	0,5-3
acid lactic	0,1-1

decametoxină	0,05-0,5
glicerol	20-50
hidroxipropil metilceluloză	15-50
apă	q.s. până la 1 ml

În plus, conform soluției tehnice, preferabil, compoziția farmaceutică într-o formă de dozare precum gel, cuprinde drept componentă activă soluția stabilizată care conține acid hialuronic cu masa moleculară de la 401 kDa până la 2,5 milioane Da, decametoxină, lactat de sodiu, acid lactic și apă, și cuprinde drept componentă farmaceutică auxiliară glicerol și hidroxipropil metilceluloză, cu următorul raport de componente, mg/ml:

acid hialuronic înalt molecular cu masa moleculară de la 401 kDa 5
la 2,5 milioane Da

lactat de sodiu	1,42
acid lactic	0,36
decametoxină	0,2
glicerol	30
hidroxipropil metilceluloză	30
apă	q.s. până la 1 ml

În plus, conform soluției tehnice, preferabil, compoziția farmaceutică este utilizată pentru a suprima procesul adeziv.

Al patrulea obiect al soluției tehnice conform prezentei soluții tehnice este o compoziție farmaceutică pe bază de soluție stabilizată din două substanțe active, caracterizată prin faptul că soluția stabilizată din două substanțe active cuprinde ca primă substanță activă acid hialuronic slab molecular și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, masa moleculară a unui astfel de acid sau a unor astfel de săruri poate fi de la 100 kDa până la 400 MDa, decametoxina și/sau sarea solubilă în apă a acesteia ca a doua substanță activă, stabilizatorul, care este o sare acceptabilă farmaceutic capabilă să se dizolve în apă și să se disocieze în soluții apoase în cationi metalici și anioni de reziduuri acide, sau amestecul din astfel de săruri, stabilizatorul fiind capabil să formeze simultan compuși solubili în apă cu acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia și cu decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia și de asemenea conține cel puțin un aditiv acceptabil farmaceutic. Conține componente în următorul raport, mg/ml:

acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu 1-50 masă moleculară de la 100 kDa până la 400 kDa	
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,01-10
stabilizator	1-60
aditiv acceptabil farmaceutic	1-60
apă	q.s. până la 1 ml

În plus, stabilizatorul este o sare netoxică sau slab toxică a acidului anorganic, a acidului organici monocarboxilic și dicarboxilic, sau orice amestec al unor astfel de săruri, și poate fi clorură de sodiu, succinat de sodiu, lactat de sodiu, clorură de zinc, sulfat de zinc sau orice amestec dintre acestea.

O sare acceptabilă farmaceutic a acidului hialuronic slab molecular poate fi hialuronatul de sodiu.

În plus, cuprinde ca aditiv acceptabil farmaceutic agentul sau tamponul de reglare a pH-ului, în special tamponul de fosfat sau tamponul de citrat sau tamponul de acetat sau tamponul de succinat sau tamponul de tris hidroclorură sau tamponul de maleat și cuprinde ca agent de reglare a pH-ului o substanță din seria de: acid clorhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic, acid acetic, acid propionic, acid hidroxiacetic, acid lactic, acid piruvic, acid oxalic, acid malonic, acid succinic, acid maleic, acid fumaric, acid tartric, acid citric, acid ascorbic, acetat de amoniu, soluție de amoniac, hidroxid de metal alcalino-pământos, hidroxid de metal alcalin, carbonat de sodiu, hidrocarbonat de sodiu și fosfat de sodiu.

Una dintre implementări este o compoziție farmaceutică care conține succinat de sodiu ca stabilizator și conține acid succinic ca agent de reglare a pH-ului.

Încă o implementare este o compoziție farmaceutică care conține lactat de sodiu ca stabilizator și conține acid lactic ca agent de reglare a pH-ului soluției.

O astfel de compoziție poate fi utilizată pentru a suprima procesul adeziv, pentru a proteja organele împotriva formării de adeziuni și pentru cicatrizare cu acțiune antiinflamatoare simultană.

Mai mult, poate conține ca aditiv acceptabil farmaceutic cel puțin o componentă farmaceutică auxiliară utilă pentru a o converti în forma de dozare de la moale la lichidă și forma sa de dozare poate fi aerosol, suspensie, sirop, picături, soluție pentru injecție, cremă, gel, unguent, pastă, alifie, soluție pentru uz extern și soluție pentru aplicare orală.

Prezenta compoziție farmaceutică poate conține ca aditiv acceptabil farmaceutic cel puțin o componentă farmaceutică auxiliară din seria de: regulator de vâscozitate, conservant și antioxidant și cuprinde ca regulator de vâscozitate substanță din seria de derivat din alchilceluloză, derivat din hidroaxialchil celuloză, metilceluloză, hidroxipropil metilceluloză, hidroxibutilceluloză, carboximetilceluloză, amidon, gumă de xantan, gumă de guar, acizi poliacrilici și sărurile acestora, copolimeri de metacrilat, polietilenoxid, polipropilenoxid, derivate din chitină, amidon, pectină, acid alginic, ciclodextrină, agar și caragenan, cuprinde drept conservant o substanță din seria de clorură de lauralconiu, clorură de belzalconiu, clorură de benzododeciniu, clorură de cetilpiridiniu, cetrimidă, bromură de domifen, alcool benzilic, clorobutanol, o-cresol, clorocresol, fenol, etil fenil alcool, acid benzoic, benzoat de sodiu, acid sorbic, sorbat de potasiu, acid paraaminobenzoic, parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de propil, cuprinde ca antioxidant

o substanță din seria de: metabisulfid de sodiu, bisulfid de sodiu, sulfid de sodiu, tiosulfat de sodiu și acid ascorbic.

Una dintre implementări este o compoziție farmaceutică, forma sa de dozare este gel care conține acid hialuronic slab molecular și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masa moleculară de la 100 kDa până la 400 kDa, decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia, lactat de sodiu, acid lactic și apă și conține glicerol și hidroxipropil metilceluloză drept componente farmaceutice auxiliare, la următorul raport de componente mg/ml:

acid hialuronic slab molecular și/sau sarea acceptabilă 2-8 farmaceutic a acestuia cu masă moleculară de la 100 kDa până la 400 kDa	
lactat de sodiu	0,5-3
acid lactic	0,1-1
decametoxină sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,05-0,5
glicerol	20-50
hidroxipropil metilceluloză	15-50
apă	q.s. până la 1 ml

Una sau mai multe implementări a compoziției este o formulare cu următoarea expresie, mg/ml:

acid hialuronic slab molecular și/sau sarea acceptabilă 7 farmaceutic a acestuia cu masă moleculară de la 100 kDa până la 400 kDa	
lactat de sodiu	5
acid lactic	1,1
decametoxină sau sarea solubilă în apă a acesteia	1
glicerol	55
hidroxipropil metilceluloză	60
apă	q.s. până la 1 ml

De asemenea, soluția compoziția farmaceutică în formă de gel poate avea următoarea compoziție, mg/ml:

acid hialuronic slab molecular și/sau sarea acceptabilă 5 farmaceutic a acestuia cu masă moleculară de la 100 kDa până la 400 kDa	
lactat de sodiu	1,42
acid lactic	0,36
decametoxină sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,2
glicerol	30
hidroxipropil metilceluloză	30
apă	q.s. până la 1 ml

În plus, conform soluției tehnice, preferabil, compoziția farmaceutică este utilizată pentru a suprima procesul adeziv.

În plus, conform soluției tehnice, preferabil, compoziția farmaceutică este utilizată pentru a accelera cicatrizarea.

Descrierea soluției tehnice

S-a consemnat mai sus că decametoxina, din cauza grupurilor de amine cuaternare, are sarcină pozitivă, în timp ce acidul hialuronic, din cauza grupurilor de carboxili, este încărcat negativ, prin urmare, din interacțiunea acestora în soluție, se formează un sediment nesolubil în apă. Ca urmare a studiilor, s-a constatat în mod neașteptat că soluția bazată pe două principii active, precum decametoxina și acidul hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi obținut prin introducerea stabilizatorului în soluție. Introducerea stabilizatorului în soluția care conține decametoxină și acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic previne formarea precipitatului în soluție.

Stabilizatorul este o sare acceptabilă farmaceutic, capabilă să se dizolve în apă și să se disocieze în soluții apoase în cationi metalici și anioni de reziduuri acide sau amestecul respectivelor săruri acceptabile farmaceutic. Sărurile acceptabile farmaceutic sunt săruri netoxice sau săruri slab toxice. În special, acestea pot fi săruri ale unor astfel de acizi precum acizi anorganici (de exemplu, acid hialuronic, acid sulfuric și acid azotic), acizi organici mono și dicarboxilici (de exemplu, acid succinic, acid acetic și acid lactic). Mecanismul de stabilizare constă probabil în protejarea grupurilor de carboxili ai acidului hialuronic și a grupurilor de amine ai decametoxinei din soluție prin cationii și, respectiv, anionii stabilizatorului.

Stabilizatorii eficienți, în special, sunt săruri netoxice și săruri slab toxice ale acizilor anorganici, săruri ale acizilor organici mono și dicarboxilici, cum ar fi, de exemplu, succinat de sodiu, lactat de sodiu, clorură de zinc, sulfat de zinc. Respectivul săruri pot fi utilizate pentru a obține, conform soluției tehnice, soluția stabilizată pe bază de acid hialuronic și/sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia (denumită în continuare, pentru concizie, soluția stabilizată) în orice formă - atât cristalină, cât și în forma de soluție apoasă.

Conform soluției tehnice, acidul hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi utilizat(ă) în soluția stabilizată. Sărurile precum hialuronatul de sodiu, hialuronatul de potasiu, hialuronatul de zinc pot fi utilizate ca sare a acidului hialuronic - conform soluției tehnice, sarea preferată acceptabilă farmaceutic a acidului hialuronic este hialuronatul de sodiu. Sărurile acidului hialuronic, similar acidului hialuronic, sunt capabile să stimuleze procesele regenerative în țesuturi și de asemenea să manifeste o oarecare activitate antimicrobiană (acesta este în special cazul hialuronatului de sodiu, care a demonstrat o anumită activitate în legătură cu tulpinile de stafilococi, streptococi și colibacili). Prin capacitatea acidului hialuronic și a sărurilor de acid hialuronic de a

stimula procesele regenerative în țesuturi, mai multe mecanisme diferite ale acestor substanțe acționează asupra procesului de cicatrizare – acestea stimulează fagocitoza, activează granulocitele și macrofagii, promovează curățarea plăgilor de elementele necrotice care generează creșterea locală a concentrației de acid hialuronic, creează baza pentru celulele care participă la procesul de cicatrizare, induc proliferarea celulelor precum celulele epiteliale și fibroblastele, îmbunătățesc migrarea fibroblastelor și a celulelor endoteliale în regiunea vătămată a țesuturilor, la rândul său creează condițiile optime pentru procesele de regenerare a țesuturilor.

Conform soluției tehnice date, soluția stabilizată poate conține suplimentar cel puțin un aditiv acceptabil farmaceutic. În general, agentul sau tamponul de reglare a pH-ului este utilizat ca aditiv acceptabil farmaceutic. Agentul sau tamponul de reglare a pH-ului este utilizat pentru a obține soluția stabilizată cu valoarea de pH necesară.

Agentul de reglare a pH-ului este o substanță sau un amestec de substanțe care sunt adăugate la soluția stabilizată pentru a obține valoarea de pH necesară. Ca agent pentru reglarea pH-ului, sunt utilizate substanțele din seria de: acid clorhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic, acid acetic, acid propionic, acid hidroxiacetic, acid lactic, acid piruvic, acid oxalic, acid malonic, acid succinic, acid maleic, acid fumaric, acid tartric, acid citric, acid ascorbic, acetat de amoniu, soluție de amoniac, hidroxid de metal alcalino-pământos, hidroxid de metal alcalin, carbonat de sodiu, hidrocarbonat de sodiu și fosfat de sodiu. Lista citată mai sus nu impune limite substanțelor care pot fi utilizate conform cu prezenta soluție tehnică drept agent de reglare a pH-ului.

Tamponul este o substanță sau un amestec de substanțe care mențin (stabilizează) pH-ul soluției la o anumită valoare de pH, modificând totodată anumiți parametri ai soluției (concentrația de componente, temperatura etc.). Pot fi utilizate orice tamponuri descrise în literatura de specialitate și cunoscute în domeniu, cum ar fi tamponul de fosfat, tamponul de citrat, tamponul de acetat, tamponul de succinat, tamponul de tris hidroclorură, tamponul de maleat. Lista de substanțe citate nu impune limitări asupra substanțelor care pot fi utilizate ca tampon conform prezentei soluții tehnice.

Conform soluției tehnice date, compozițiile (preparatele) farmaceutice pot fi preparate pe bază de soluție stabilizată prin adăugarea de componente farmaceutice auxiliare utilizate frecvent în practica medicală pentru soluția stabilizată, pentru a obține compoziții farmaceutice în forma de dozare dorită.

Formele de dozare dorite, în special, cuprind soluție, aerosol, suspensie, sirop, picături, soluție pentru injecție, cremă, gel, unguent, pastă alifie, soluție pentru uz extern, soluție pentru aplicare orală, fără să fie limitate la acestea.

Formele de dozare sunt stări ușor de utilizat prevăzute în preparatele medicinale (de exemplu, stare de agregat, formă geometrică).

Prin starea de agregat, formele de dozare sunt clasificate în gazoase, lichide, moi și solide.

Formelor de dozare gazoase le aparțin gazele sau amestecurile de gaze, aerosolii.

Aerosolul este o formă de dozare care este un sistem de dispersie care are un mediu de dispersie gazoasă și o fază dispersată solidă sau lichidă. Aerosolii care conțin faza dispersată lichidă sunt denumiți și pulverizatoare. Cea mai importantă proprietate a aerosolilor este capacitatea particulelor solide sau lichide de a rămâne suspendate în mediul de dispersie după pulverizare.

Formelor lichide de dozare le aparțin soluțiile, infuziile, decocturile, tincturile, extractele, emulsiile, suspensiile, amestecurile, saturațiile, siropurile și picăturile.

Soluția este o formă lichidă de dozare care este preparată prin dizolvarea completă a substanței de medicament solide într-un solvent și amestecarea lichidelor între ele. De regulă, soluțiile nu trebuie să conțină particule suspendate și sedimente. Soluțiile sunt clasificate în soluții pentru uz extern, soluții pentru uz intern și soluții pentru injecție.

Infuziile și decocturile sunt extracte apoase din materii prime ale plantelor medicinale. Acestea își pierd rapid proprietățile și prin urmare sunt preparate imediat înainte de administrarea către pacient și în cantități mici (pentru 3-4 zile de utilizare).

Tincturile sunt extracte lichide, transparente, alcoolice, alcoolice apoase sau alcoolice eterice mai mult sau mai puțin colorate ale substanțelor medicamentului din materii prime ale plantelor.

Extractele sunt preparate concentrate din materii prime ale plantelor, preparate cu ajutorul solvenților, diferă de tincturi prin concentrația mai mare de substanțe ale medicamentului.

Emulsiile sunt sisteme de dispersie care constau din două lichide reciproc nesolubile, dintre care unul este distribuit prin celălalt în picături mici. Emulsiile sunt preparate prin dispersia unui lichid în celălalt, de exemplu, a uleiului în apă.

Suspensiile sunt sisteme de dispersie care constau din cele mai fine particule de substanțe solide în lichide. Suspensiile sunt preparate prin dispersia substanțelor solide în lichid.

Amestecurile sunt preparate amestecând mai multe substanțe ale medicamentului în apă, alcool și alți solvenți. Acestea pot fi transparente, tulburi și pot chiar să conțină sedimente și trebuie să fie agitate înainte de utilizare.

Saturațiile sunt lichide saturate cu gaz.

Siropurile sunt forma de dozare care este soluție apoasă concentrată de sucroză care conține substanțe ale medicamentului.

Picăturile sunt o formă lichidă de dozare destinată aplicării interne sau externe și este utilizată în picături. Ca picături, pot fi utilizate soluții, suspensii și emulsii.

Formele moi de dozare includ unguente, paste, alifii, supozitoare, creme și geluri.

Unguentele sunt forme de dozare care au consistență moale, destinată uzului extern. Unguentele sunt preparate prin amestecarea diferiților agenți medicinali cu substanțe care creează forme, denumite baze pentru unguent. Ca baze pentru unguent, sunt utilizate produse de rafinare a țiteiului (vaselină, parafină etc.), grăsimi animale și uleiuri vegetale.

Pastele sunt o varietate de unguente care au conținut de substanțe sub formă de pulbere de cel puțin 25% (consistență similară aluatului), prin urmare posedă bune proprietăți de absorbție și uscare.

Alifiile (denumite și unguente lichide) sunt amestecuri omogene sub formă de lichide groase sau o masă gelatinoasă care se topește la temperatura corpului. Ca bază pentru alifii, sunt utilizate uleiuri vegetale și grăsimi animale.

Supozitoarele sunt formă moale de dozare. Acestea au consistență solidă la temperatura camerei și se topesc la temperatura corpului. Există supozitoare rectale, supozitoare vaginale și sticksuri. Cea mai adecvată bază pentru supozitoare este uleiul de cacao.

Cremele sunt formă moale de dozare pentru administrare locală (uneori acestea sunt denumite și unguente cu consistență moale) care cuprind sisteme de dispersie în două sau mai multe faze, adesea sunt în mod esențial emulsii foarte groase de tipul ulei în apă sau apă în ulei. Cremele, spre deosebire de unguente, au o consistență mai puțin groasă, deși, asemenea unguentelor, cuprind substanțe ale medicamentului, uleiuri, grăsimi și alte componente.

Gelurile sunt formă moale de dozare pentru administrare locală, care sunt sisteme de dispersie cu o singură fază, cu două sau mai multe faze cu mediu lichid de dispersie și fază specială de dispersie - agenți de gelifiere (substanțe care formează o structură spațială sub forma unei rețele tridimensionale). Gelurile sunt tipuri speciale de unguente, care sunt de obicei preparate pe bază de purtători de polimeri și datorită consistenței groase sunt capabile să rețină forma, au elasticitate și plasticitate.

Drept componente farmaceutice auxiliare pentru obținerea compozițiilor farmaceutice în forma de dozare dorită, pot fi utilizate orice substanțe cunoscute în domeniu. În conformitate cu prezenta soluție tehnică, în general, compozițiile farmaceutice pot conține cel puțin o componentă farmaceutică auxiliară din seria de regulator de vâscozitate, conservant și antioxidant. Scopul acestor componente farmaceutice auxiliare în compozițiile farmaceutice este descris în literatura de specialitate și cunoscut experților în domeniu.

Ca regulator de vâscozitate, poate fi utilizat un compus din seria de substanțe, cum ar fi: derivat din alchilceluloză, derivat din hidroaxialchil celuloză, metilceluloză, hidroxipropil metilceluloză, hidroxibutilceluloză, carboximetilceluloză, amidon, gumă

de xantan, gumă de guar, acizi poliacrilici și sărurile acestora, copolimeri de metacrilat, polietilenoxid, polipropilenoxid, derivate din chitină, amidon, pectină, acid alginic, ciclodextrină, agar și caragenan. Lista de substanțe de mai sus nu impune limitări asupra substanțelor care pot fi utilizate ca regulator de vâscozitate conform prezentei soluții tehnice.

Drept conservant, poate fi utilizat un compus din seria de substanțe, cum ar fi clorură de lauralconiu, clorură de belzalconiu, clorură de benzododeciniu, clorură de cetilpiridiniu, cetrimidă, bromură de domifen, alcool benzilic, clorobutanol, o-cresol, clorocresol, fenol, etil fenil alcool, acid benzoic, benzoat de sodiu, acid sorbic, sorbat de potasiu, PABA, metilparaben, parahidroxibenzoat de propil. Lista de substanțe de mai sus nu impune limitări asupra substanțelor care pot fi utilizate drept conservant conform prezentei soluții tehnice.

Ca antioxidant, poate fi utilizat un compus din seria de substanțe, cum ar fi metabisulfid de sodiu, bisulfid de sodiu, sulfid de sodiu, tiosulfat de sodiu și acid ascorbic. Lista de substanțe de mai sus nu impune limitări asupra substanțelor care pot fi utilizate ca antioxidant conform prezentei soluții tehnice.

Însăși soluția stabilizată poate fi de asemenea utilizată ca agent medicinal.

Una dintre implementările primei soluții tehnice este o soluție apoasă stabilizată cu următorul raport de componente, mg/ml:

acid hialuronic înalt molecular (HMHA) cu masa moleculară de la 5
401 kDa la 2,5 mil. Da

succinat de sodiu	16
acid succinic	0,05
clorură de sodiu	1,2
decametoxină	0,2
apă	q.s. până la 1 ml

Altă implementare a celei de-a treia soluții tehnice este o compoziție farmaceutică în forma unui gel apos cu următorul raport de componente, mg/ml de gel:

acid hialuronic înalt molecular (HMHA) cu masa moleculară de la 5
401 kDa la 2,5 mil. Da

lactat de sodiu	1,42
acid lactic	0,36
decametoxină	0,2
glicerol	30
hidroxipropil metilceluloză	30
apă	q.s. până la 1 ml

Una dintre implementările compoziției farmaceutice din cel de-al 4-lea obiect al soluției tehnice este o soluție apoasă stabilizată cu următorul raport de componente, mg/ml:

acid hialuronic slab molecular (LMHA) cu masa moleculară de la 5
100 kDa la 400 kDa

succinat de sodiu	16
acid succinic	0,05
clorură de sodiu	1,2
decametoxină	0,2
apă	q.s. până la 1 ml

Altă implementare preferată a celei de-a patra soluții tehnice este o compoziție farmaceutică în forma unui gel apos cu următorul raport de componente, mg/ml de gel:

acid hialuronic slab molecular (LMHA) cu masa moleculară de la 5
401 kDa la 2,5 mil. Da

lactat de sodiu	1,42
acid lactic	0,36
decametoxină	0,2
glicerol	30
hidroxipropil metilceluloză	30
apă	q.s. până la 1 ml

Soluția stabilizată și compozițiile farmaceutice pe baza acesteia pot fi utilizate în orice operații la nivelul organelor care implică riscul procesului de dezvoltare a adeziunilor postoperatorii, în special, astfel de organe sau părți din organe ca:

- Cavitatea abdominală;
- Învelișurile tendoanelor;
- Articulațiile;
- Cavitatea pleurală;
- Cavitatea pericardului;
- Meningele;
- Cavitatea timpanică;
- Acoperirea testiculelor
- Trunchii nervilor;
- Trompele uterine;
- Ovarele;
- Uterul;
- Vezica urinară.

În plus, acestea pot fi utilizate în operații la nivelul altor organe care implică riscul de comisură a țesuturilor moi. De exemplu, în chirurgia gâtului, când există un risc ridicat de formare a cicatricelor la nivelul tuturor straturilor gâtului.

Soluția stabilizată și compozițiile farmaceutice pe baza acesteia previn formarea de adeziuni între organe și astfel previn dezvoltarea procesului adeziv după

operații, ameliorează inflamația, regenerează mucoasa lezată și previn dezvoltarea infecțiilor postoperatorii.

În scop antiinflamator, soluția stabilizată și compozițiile farmaceutice conform prezentei soluții tehnice pot fi utilizate pentru a distruge flora patogenă în ginecologie, stomatologie, urologie, proctologie, oftalmologie, dermatovenerologie, acțiunea antiinflamatoare fiind prelungită, cu efect suplimentar de protecție a membranelor mucoase împotriva deshidratării, hidratarea acestora și promovarea regenerării acestora.

Exemple de implementări ale soluției tehnice:

Metoda pentru prepararea unei soluții stabilizate pe bază de decametoxină și acid hialuronic înalt molecular a fost testată pe plaje largi de raporturi ale componentelor, în special (per 1000 ml de soluție):

acid hialuronic înalt molecular sau sarea acceptabilă de la 1 g la 50 g
farmaceutic a acestuia

decametoxină de la 0,01 g la 10 g

stabilizator de la 1 g la 60 g

apă q.s. până la 1000 ml

Ținând cont de faptul că în cursul interacțiunii în soluția de decametoxină și acid hialuronic înalt molecular se formează un sediment nesolubil în apă, este evident că stabilizatorul trebuie introdus în apă înainte de una dintre componente - decametoxina sau acidul hialuronic.

Acidul hialuronic cu masă moleculară de la 401 kDa la 2,5 mil. Da, din cauza vastei sale mase moleculare este incapabil să penetreze în celule, cu toate acestea, s-a observat că învelește organele într-o peliculă, prevenind astfel formarea de adeziuni și evitând deshidratarea organelor. Datorită adăugării de decametoxină și/sau a sărurilor acesteia, simultan se obțin de asemenea efecte antiinflamatoare și cicatrizante. Prin urmare, leziunile se vindecă mai repede, fără procese adezive și fără exacerbarea proceselor inflamatoare, după cum se va demonstra în continuare prin exemple. O astfel de combinație de substanțe active permite crearea unei pelicule pe suprafața organelor, care va manifesta simultan toată gama efectelor de mai sus.

Acidul hialuronic cu masă moleculară de la 100 kDa până la 400 kDa poate penetra în celulă, prin urmare acțiunea sa este mai mult îndreptată spre procesele de regenerare a celulelor și cicatrizare și în combinație cu decametoxina sunt în plus adăugate proprietăți bactericide și antiinflamatoare. Chiar dacă masa moleculară nu este mare, un astfel de acid hialuronic slab molecular este de asemenea capabil să formeze o peliculă peste organe, cu toate acestea cu efect mai mic asupra procesului adeziv, după cum se va demonstra în exemplele de mai jos, asigurând prin aceasta un alt interval de acțiune.

Implementări specifice

În continuare sunt descrise exemplele de implementări specifice ale soluției tehnice.

Exemplul 1.

Prepararea soluției stabilizate și a compoziției farmaceutice pe bază de 800 ml de apă distilată purificată sunt introduși într-un flacon. 16 g de succinat de sodiu, 50 mg de acid succinic, 1,2 g de clorură de sodiu sunt adăugate secvențial în flacon și amestecate pentru 5-10 min. pe agitator magnetic (600 rpm) până la dizolvarea completă a componentelor. După aceasta, 200 mg de decametoxină sunt adăugați în soluție prin amestecare continuă până la dizolvarea completă. 5 g de acid hialuronic înalt molecular (de la 401 kDa la 2,5 milioane Da) sunt adăugate și amestecate pe agitator magnetic pentru a completa hidratarea (dizolvarea) acidului hialuronic înalt molecular.

Ulterior, pH-ul soluției stabilizate obținute, dacă este necesar, este reglat la 7,3 cu acid succinic, după care volumul soluției preparate este adus la 1000 ml cu apă purificată.

Exemplul 2.

Prepararea soluției stabilizate.

Procedura din Exemplul 1 este repetată, cu excepția hialuronatului de sodiu care este utilizat în schimbul acidului hialuronic înalt molecular.

Exemplul 3.

Prepararea compoziției farmaceutice pe bază de soluție stabilizată în formă de gel.

800 ml de apă distilată purificată sunt turnați în flacon. 200 mg de decametoxină, 1,42 g de lactat de sodiu, 360 mg de acid lactic, 30 g de glicerol sunt adăugate secvențial în flacon și amestecate pentru 5-10 min. pe agitator magnetic (600 rpm) până la dizolvarea completă a componentelor. După aceasta, 5 g de acid hialuronic înalt molecular (de la 401 kDa la 2,5 milioane Da) sunt adăugate la soluție prin amestecare continuă și amestecate pe agitator magnetic pentru a completa hidratarea (dizolvarea) acidului hialuronic. 30 g de hidroxipropil metilceluloză sunt adăugate la soluție, după care volumul amestecului este adus la 1000 ml cu apă purificată cu amestecare. Dacă este necesar, pH-ul soluției este reglat la 7,315 prin adăugare de acid lactic sau lactat de sodiu.

Metoda pentru prepararea unei soluții stabilizate pe bază de decametoxină și acid hialuronic slab molecular a fost testată pe o plajă largă de raporturi ale componentelor, în special (per 1000 ml de soluție):

acid hialuronic slab molecular și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia	de la 1 g la 50 g
decametoxină	de la 0,01 g la 10 g
stabilizator	de la 1 g la 60 g
apă	q.s. până la 1000 ml

Conform ipotezei că în cursul interacțiunii decametoxinei și a acidului hialuronic slab molecular în soluția se formează un sediment nesolubil în apă, stabilizatorul trebuie evident adăugat în apă înainte de una dintre componente - decametoxina sau acidul hialuronic.

Exemplul 4.

Prepararea compoziției farmaceutice pe bază de soluție stabilizată.

800 ml de apă distilată purificată sunt turnați într-un flacon. 16 g de succinat de sodiu, 50 mg de acid succinic și 1,2 g de clorură de sodiu sunt adăugate secvențial în flacon și amestecate pentru 5-10 min. pe agitator magnetic (600 rpm) până la dizolvarea completă a componentelor. După aceasta, 200 mg de decametoxină sunt adăugați în soluție prin amestecare continuă până la dizolvarea completă. 5 g de acid hialuronic slab molecular (de la 100 kDa la 400 kDa) sunt adăugate și amestecate pe agitator magnetic pentru a completa hidratarea (dizolvarea) acidului hialuronic. Dacă este necesar, pH-ul soluției este reglat la 7,3 cu acid succinic, după care volumul soluției preparate este adus la 1000 ml cu apă purificată.

Exemplul 5.

Prepararea compoziției farmaceutice pe bază de soluție stabilizată.

Procedura din Exemplul 4 este repetată, cu excepția hialuronatului de sodiu care este utilizat în schimbul acidului hialuronic slab molecular.

Exemplul 6.

Prepararea compoziției farmaceutice pe bază de soluție stabilizată în formă de gel.

800 ml de apă distilată purificată sunt turnați în flacon. 200 mg de decametoxină, 1,42 g de lactat de sodiu, 360 mg de acid lactic și 30 g de glicerol sunt adăugate secvențial în flacon și amestecate pentru 5-10 min. pe agitator magnetic (600 rpm) până la dizolvarea completă a componentelor. După aceasta, 5 g de acid hialuronic slab molecular (de la 100 kDa la 400 kDa) sunt adăugate prin amestecare continuă în soluție și amestecate pe agitator magnetic pentru a completa hidratarea (dizolvarea) acidului hialuronic. 30 g de hidroxipropil metilceluloză sunt adăugate la soluție, după care volumul amestecului este adus la 1000 ml cu apă purificată prin amestecare. Dacă este necesar, pH-ul soluției este reglat la 7,315 prin adăugare de acid lactic sau lactat de sodiu.

Exemplul 7. Prepararea soluției stabilizate.

800 ml de apă distilată purificată sunt turnați în flacon, 200 mg de decametoxină și 1,42 de lactat de sodiu sunt adăugate la amestecare continuă pentru 5-10 minute pe agitator magnetic (600 rpm) până la dizolvarea completă a componentelor. Ulterior, 5 g de acid hialuronic slab molecular (de la 100 kDa la 400 kDa) sunt adăugate la amestecare continuă și amestecate pe agitator magnetic pentru a completa hidratarea (dizolvarea) acidului hialuronic.

Pentru a prepara compoziția farmaceutică, 360 mg de acid lactic și 30 g de glicerol sunt adăugate secvențial și amestecate 5-10 min. pe agitator magnetic (600 rpm) până la dizolvarea completă a componentelor. 30 g de hidroxipropil metilceluloză sunt adăugate la soluție, după care volumul amestecului este adus la 1000 ml cu apă purificată prin amestecare.

Pentru a determina proprietățile soluțiilor stabilizate și a compozițiilor farmaceutice preparate conform soluției tehnice, precum stabilitatea soluțiilor stabilizate, activitatea antibacteriană a soluțiilor stabilizate și compozițiile farmaceutice pe baza acestora, au fost efectuate studii ale activității compozițiilor farmaceutice asupra dezvoltării adeziunilor, efectele compozițiilor farmaceutice asupra cicatrizării, cu rezultatele fiind descrise mai jos.

Pe parcursul studiilor, soluțiile stabilizate preparate în Exemplele 2 și 4 au fost depozitate la temperatura constantă a camerei pentru 2 ani, și la anumite intervale de timp au fost verificate pentru prezența/absența sedimentului în soluțiile stabilizate, a conținutului de hialuronat de sodiu în soluțiile stabilizate și a valorii pH-ului soluțiilor stabilizate. Rezultatele studiilor sunt prezentate în Tabelul 1

Tabelul 1

Temperatura de depozitare (°C)	Durata de depozitare (luni)	Prezența/absența sedimentului	Conținutul de hialuronat de sodiu (HMHA) mg/ml	Valoarea pH-ului (HMHA)	Conținutul de hialuronat de sodiu (LMHA) mg/ml	Valoarea pH-ului (LMHA)
25	0	Soluție transparentă, fără precipitat	5,1	7,31	5,1	7,31
25	3	Soluție transparentă, fără precipitat	5,1	7,31	5,1	7,31
25	6	Soluție transparentă, fără precipitat	5,1	7,31	5,1	7,31
25	9	Soluție transparentă, fără precipitat	5,05	7,3	5,05	7,3
25	12	Soluție transparentă, fără precipitat	5,05	7,3	5,05	7,3
25	15	Soluție transparentă,	5,05	7,31	5,05	7,31

		fără precipitat				
25	15	Soluție transparentă, fără precipitat	5,05	7,31	5,05	7,31
25	18	Soluție transparentă, fără precipitat	5,1	7,29	5,1	7,29
25	21	Soluție transparentă, fără precipitat	5,0	7,29	5,0	7,29
25	24	Soluție transparentă, fără precipitat	5,0	7,29	5,0	7,29

După cum se observă din datele din Tabelul 1, soluțiile stabilizate preparate nu le modifică proprietățile pe durata celor doi ani de depozitare la temperatura camerei.

Au fost efectuate studii ale activității antibacteriene a soluțiilor stabilizate preparat în Exemplele 2 și 4 cu ajutorul metodei standard a discurilor din hârtie. Rezultatele studiilor sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2

Temperatura studiilor (°C)	Timpul de termostatare, ore	Timpul de expunere a discului de hârtie în soluție, minute	Conținutul de decametoxină, mg/ml (Soluție de HMHA)	Zona de întârziere a creșterii Stafilococului auriu, mm (Soluție de HMHA)	Conținutul de decametoxină, mg/ml (Soluție de LMHA)	Zona de întârziere a creșterii Stafilococului auriu, mm (Soluție de LMHA)
37	24	2	0,2	1,2	0,2	1,2
37	48	2	0,2	1,4	0,2	1,4

Au fost efectuate studii pentru a examina efectele compozițiilor farmaceutice conform soluției tehnice (compozițiile preparatelor farmaceutice indicate în Exemplele 2 și 4) asupra dezvoltării adeziunilor în cavitatea abdominală în condiții de intervenție chirurgicală abdominală și cauzarea de leziune mecanică (sătură mezenterică cu ligatură și sacrificarea stratului seros al intestinului) și leziune chimică (aplicarea de tablete de Altabor sub formă de pulbere și aplicarea soluției de iod asupra stratului seros al intestinului pentru a activa procesul adeziv).

În experiment au fost utilizați 66 de șobolani neîmperecheați cu masa de 180-200 g care au fost randomizați în grupuri experimentale desemnate după cum urmează:

- Patologia de control 1:

- Ligatură + compoziție farmaceutică (HMHA, LMHA);
- Patologia de control 2:
- Sacrificare + compoziție farmaceutică (HMHA, LMHA);
- Patologia de control 3:
- Tablete de Altabor sub formă de pulbere + compoziție farmaceutică (HMHA, LMHA);
- Patologia de control 4:
- Soluție de iod + compoziție farmaceutică (HMHA, LMHA).

În patru grupuri de animale experimentale, factorul de leziune a fost unul mecanic – în două grupuri experimentale leziunea a fost cauzată cu ligatură (sutura mezenterului duodenal cu fir de mătase) și în două grupuri de animale experimentale leziunea a fost cauzată prin sacrificare (trasarea a 10 zgârieturi longitudinale cu punctul unui ac chirurgical până la "prima picătură de sânge" pe stratul seric al apendicelui cecal).

În patru grupuri de animale experimentale, factorul de leziune a fost unul chimic – în două grupuri experimentale, leziunea a fost cauzată prin aplicarea de tablete de Altabor sub formă de pulbere (30 mg) pe suprafața viscerală a splinei și în două grupuri experimentale leziunea a fost cauzată prin aplicarea soluției de iod alcoolic pe apendicele cecal.

Tabelul 3 listează desemnările grupurilor de animale experimentale, factorii care influențează procesul formării de adeziuni în fiecare grup experimental, factorul de leziune și numărul de animale din fiecare grup experimental.

Tabelul 3

Desemnarea grupului experimental (în paranteze, factorii care influențează procesul de formare a adeziunilor)	Factorul de leziune	Numărul de șobolani din grupul experimental
Factorul de leziune mecanică		
Patologia de control 1 (doar factorul de leziune - ligatura)	Sutura mezenterului duodenal cu fir de mătase	6
Ligatura + compoziția farmaceutică (factorul de lezare - ligatura și administrarea compoziției farmaceutice de HMHA și LMHA)		12
Patologia de control 2 (doar factorul de leziune - sacrificarea)	Sacrificarea stratului seros al apendicelui cecal (10	6
Sacrificarea + compoziția farmaceutică (factorul de lezare - sacrificarea și administrarea compoziției farmaceutice de HMHA	zgârieturi longitudinale cu punctul unui act chirurgical până la "prima picătură de sânge")	12

Not

și LMHA)		
Factorul de leziune chimică		
Patologia de control 3 (doar factorul de leziune - tabletele de Altabor sub formă de pulbere)	Aplicarea tabletelor de Altabor sub formă de pulbere (30 mg) pe suprafața viscerală a splinei	6
Tabletele de Altabor sub formă de pulbere + compoziția farmaceutică (factorul de lezare - tabletele de Altabor sub formă de pulbere și administrarea compoziției farmaceutice de HMHA și LMHA)		12
Patologia de control 4 (doar factorul de leziune - soluția de iod)	Aplicarea soluției de iod alcoolic pe apendicele cecal	6
Soluția de iod + compoziția farmaceutică (factorul de lezare - soluția de iod și administrarea compoziției farmaceutice de HMHA și LMHA)		12

După randomizare, animalele au fost supuse intervenției chirurgicale abdominale sub anestezie cu tiopental de sodiu introdus intraabdominal în doză de 50 mg/kg. După laparotomia mediană, leziunile organelor cavității abdominale au fost cauzate animalelor din grupurile experimentale prin una dintre următoarele metode, conform randomizării.

- 1) sutura unei porțiuni a mezenterului duodenal cu fir de mătase;
- 2) sacrificarea tunicii seroase al apendicelui cecal (10 zgârieturi longitudinale cu punctul unui act chirurgical până la "prima picătură de sânge")
- 3) pudrarea suprafeței viscerale a splinei cu tablete de Altabor sub formă de pulbere (30 mg);
- 4) aplicarea de soluție de iod alcoolic de 5% pe tunica seroasă a apendicelui cecal.

După lezarea organelor corespondente a animalelor din grupurile experimentale, compozițiile farmaceutice au fost introduse în cavitatea abdominală în cantitate de 5 ml. După aceasta, cavitatea abdominală a animalelor experimentale a fost suturată. Animalele au fost ținute sub observație pentru 14 zile. Starea animalelor a fost evaluată prin determinarea ratei de supraviețuire, evaluarea aspectului și dinamica masei corporale. În Ziua 14, animalele au fost retrase din experiment prin supradoză de anestezic cu cavitatea abdominală deschisă, revizuirea macroscopică efectuată, prezența adeziunilor determinată și calcularea punctajului pentru starea organelor și a țesuturilor din locurile manipularilor. Ulterior, fragmentele complexului de organe mate au fost disecate în limitele adeziunilor,

cântărite și fixate în soluție de formol de 10% pentru a efectua studii morfologice. Apoi, probele de țesuturi adezive au fost deshidratate în alcooluri și introduse în parafină celoidină. Secțiunile au fost tincturate cu hematoxină și eozină, picrofucsină conform Van Gieson. Studii microscopice ale micropreparatelor au fost efectuate cu ajutorul microscopului Granum. Fotomicrografia imaginilor a fost efectuată cu ajutorul camerei video digitale Granum DSM 310. Fotografiiile au fost prelucrate pe computer cu ajutorul programului Toup View.

Pentru a calcula punctajul organelor și al țesuturilor din locațiile manipulărilor, a fost utilizată următoarea scară:

Porțiunea mezenterului duodenal:

0 - fără modificări;

0,5 - infiltrații albicioase la fire;

1 - infiltrații albicioase la fire + adeziune filamentară punctată (în formă de grupări) cu bucla adiacentă a intestinului gros;

2 - infiltrații albicioase la fire + adeziuni planare (coliziune vastă) cu bucla adiacentă a intestinului gros;

3 - infiltrații albicioase la fire + adeziuni planare cu bucla adiacentă a intestinului gros + adeziuni cu lobul caudat al ficatului și/sau cu pancreasul în apropiere de ligamentul gastrolial.

Tunica seroasă a apendicelui cecal:

0 - fără modificări;

1 - mică îngroșare albicioasă pe suprafața vârfului apendicelui;

2 - îngroșare albicioasă moderată pe suprafața vârfului apendicelui + adeziuni filamentoase punctate între corpul apendicelui și bucla adiacentă a intestinului subțire;

3 - îngroșare albicioasă marcată pe suprafața apendicelui + adeziuni planare între corpul apendicelui și bucla adiacentă a intestinului subțire;

Capsula splinei

0 - fără modificări;

1 - mici îngroșări albicioase izolate pe suprafața diafragmatică a organului;

2 - răspândirea îngroșărilor albicioase pe suprafața diafragmatică a organului;

3 - răspândirea îngroșărilor albicioase pe suprafața diafragmatică a organului;

4 - răspândirea îngroșării albicioase pe suprafața diafragmatică a organului și în exterior + adeziunile suprafeței viscerale a organului (regiunea sa gastrică) cu partea caudală adiacentă a pancreasului.

A fost efectuat tratament statistic cu ajutorul metodelor parametrice și non-parametrice a analizei varianței cu un singur factor – testele Kruskal-Wallis și Mann-Whitney , și transformarea unghiulară Fisher.

Studiile efectelor compozițiilor farmaceutice asupra dezvoltării adeziunilor în cavitatea abdominală a șobolanilor după leziunea mecanică a unei porțiuni din

mezenterul duodenal cauzată de sutura cu fir de mătase au demonstrat următoarele rezultate.

După leziunea mecanică a porțiunii mezenterului duodenal cauzat de sutura cu fir de mătase, nu au fost observate afectări semnificative ale proceselor trofice și stare generală a organismului la animalele din grupurile de control și de test, conform indicațiilor dinamicii masei corporale a șobolanilor, prezentată în Tabelul 4.

Tabelul 4

Durata experimentului	Masa corporală a șobolanilor, g		
	Grupul experimental - Patologia de control 1	Grupul experimental - Ligatură + compoziția farmaceutică a HMHA	Grupul experimental - Ligatură + compoziția farmaceutică a LMHA
Starea inițială	194,17±12,38	185,00±10,82	194,17±12,38
3 zile	190,00±10,29	180,83±10,53	197,00±10,29
7 zile	201,67±10,67	186,67±10,67	201,67±10,67
14 zile	205,83±10,83	177,50±12,81	205,83±10,83

Ca urmare a studiilor macroscopice ale dezvoltării procesului adeziv în cavitatea abdominală a șobolanilor, s-a stabilit că după leziunea mecanică a unei porțiuni a mezenterului duodenal cauzată de sutura cu fir de mătase la animalele din grupul Patologiei de control 1, dezvoltarea procesului adeziv a fost observată la 100% din animale (6 din 6). În grupul experimental de Ligatură + compoziție farmaceutică, compoziția farmaceutică de HMHA promovează scăderea fiabilă a numărului de animale cu adeziuni cu 83,3% (1 din 6) în comparație cu grupul Patologiei de control 1 și compoziția farmaceutică de LMHA - cu 50%, după cum se observă din datele din Tabelul 5.

Datele prezentate indică faptul că compoziția farmaceutică de LMHA promovează de asemenea scăderea formării adeziunilor, deși nu la fel de convingător precum compoziția farmaceutică care conține HMHA. Cu toate acestea, efectul compoziției farmaceutice de HMHA asupra formării adeziunilor este destul de evident.

Tabelul 5

Grupul experimental	Numărul de animale din grupul experimental	Numărul de animale cu adeziuni	Fracția de animale cu adeziuni, %
Patologia de control 1	6	6	100
Ligatură + Compoziția farmaceutică de HMHA	6	1	16,7*
Ligatură + compoziția	6	3	50

farmaceutică de LMHA			
----------------------	--	--	--

Notă: * - abaterea de valoare, estimată cu ajutorul transformării unghiulare Fisher, valoare semnificativă relativă la grupul Patologiei de control 1, $p < 0,05$.

Estimarea punctajului caracterului pronunțat al procesului adeziv prezentat în Tabelul 6 demonstrează activitatea antiadezivă semnificativă a compozițiilor farmaceutice de HMHA și LMHA, indicată de scăderea semnificativă a valorilor de punctaj al procesului adeziv de 4,2 ori pentru compoziția farmaceutică de HMHA și de 1,8 ori pentru compoziția farmaceutică de LMHA, în relație cu grupul Patologiei de control 1.

Tabelul 6

Grupul experimental	Numărul de animale din grupul experimental	Caracterul pronunțat al procesului adeziv, punctaj
Patologia de control 1	6	2,33±0,21
Ligatură + compoziția farmaceutică de HMHA	6	0,56±0,06*
Ligatură + compoziția farmaceutică de LMHA	6	1,3±0,04

Notă: * - abaterea de valoare, estimată prin metoda Mann-Whitney, valoare semnificativă relativă la grupul Patologiei de control 1, $p < 0,05$

Determinarea masei complexului de organe mate la șobolani după sutura mezenterului duodenal cu fire de mătase (Tabelul 7) demonstrează de asemenea faptul că compozițiile farmaceutice promovează scăderea semnificativă a masei complexului de organe mate de 1,6 ori pentru compoziția farmaceutică de HMHA și de 1,2 ori pentru compoziția farmaceutică de LMHA în comparație cu grupul Patologiei de control 1, indicând totodată și acțiunea antiadezivă pronunțată a compoziției farmaceutice de HMHA.

Tabelul 7

Grupul experimental	Masa complexului de organe mate, g
Patologia de control 1	1,04±0,10
Ligatură + compoziția farmaceutică de HMHA	0,67±0,05*
Ligatură + compoziția farmaceutică de LMHA	0,87±0,05

Notă: * - abaterea de valoare, estimată prin metoda Newman-Keuls, valoare semnificativă relativă la grupul Patologiei de control 1, $p < 0,05$

Studiile micropreparatelor complexului de organe mate în locația suturii mezenterului duodenal demonstrează că în grupul Patologiei de control 1, 66,7% din șobolani au infiltrații albicioase bine văzute la fire și adeziunile planare cu bucla adiacentă a intestinului gros, în timp ce 33,3% din animale au de asemenea adeziuni cu lobul caudat al ficatului.

În grupul de Ligatură + compoziție farmaceutică căruia i s-a administrat compoziția farmaceutică de HMHA, modificările minime din locația suturii au fost observate la 83,3% din animale, caracterizate prin îngroșările albicioase la fire. Doar la un șobolan (16,7% sau 1 din 6) aceste îngroșări au fost combinate cu adeziunile filamentare punctate singulare cu bucla adiacentă a intestinului gros.

La animalele din grupul Patologiei de control 1, în regiunea suturii și semnele de încrețire din jurul resturilor de fire sunt formate focare de dimensiuni diferite de țesut fibros în care sunt observate celule uriașe de tip corp străin (macrofage). De regulă, nicio reacție inflamatoare nu se manifestă în locațiile adiacente ale mezenterului. În aceeași zonă un întreg complex adeziv este adesea format, cuprinzând bucle aderente ale intestinului subțire și gros, și în unele cazuri și lobul ficatului și regiunile adezive mici ale ficatului și ale pancreasului. Adeziunile au fost caracterizate drept grupări deja clar orientate, grupări de fibre de colagen semnificativ fucsinofile și de asemenea o structură mai largă de tip granular cu fibrile de colagen care au o orientare vag longitudinală. În țesutul adeziunilor, celule uriașe de tip corp străin se observă sporadic în imediata vecinătate a membranei seroase a pereților intestinului. În tunica musculară a modificărilor patologice ale intestinului sunt detectate sub formă de distrofie și dezorganizare a fibrelor musculare, penetrarea fibrelor de colagen în țesut muscular. La 66,7% din animale, masele de fibrine sunt depozitate în locațiile traumatismului, adeziunile filamentare și planare se dezvoltă între omentum și bucla adiacentă a intestinului gros (2 puncte). La 33,3% din animale, se observă de asemenea adeziunile cu capsula lobului caudat al ficatului (3 puncte).

La animalele din grupul experimental Ligatură + compoziția farmaceutică de HMHA, în zona intervenției, au fost determinate, cu dimensiuni semnificativ mai mici în comparație cu grupul experimental Patologia de control 1, granuloame încapsulate de corpuri străine, fragmente nerezolvate de fire, cu mici resturi de țesut fibros în jur, au fost înconjurate suficient cu capsulă de țesut conjunctiv matur subțire. Nu au fost găsite adeziuni ale buclelor intestinale în regiunea suturii la majoritatea covârșitoare a șobolanilor, doar cu "înăsprirea" straturilor de țesut conjunctiv fibros larg care separă țesutul adipos al omentumului observat în unele locații. Mica adeziune dintre buclele intestinale a fost găsită doar la un șobolan.

Studiile efectelor compozițiilor farmaceutice asupra dezvoltării de adeziuni în cavitatea abdominală a șobolanilor după leziunea mecanică a membranei seroase a apendicelui cecal cauzată prin sacrificare au dat următoarele rezultate.

Nu au fost observate tulburări semnificative ale proceselor trofice și a stării funcționale generale a organismului după leziunea mecanică a membranei seroase a apendicelui cecal cauzată prin sacrificare la animalele din grupurile experimentale, conform indicațiilor dinamicii masei corporale a șobolanilor - se observă din datele prezentate din Tabelul 8.

Tabelul 8

Durata experimentului	Masa corporală a șobolanilor, g		
	Grupul experimental - Patologia de control 2	Grupul experimental - Sacrificare + compoziția farmaceutică a HMHA	Grupul experimental - Sacrificare + compoziția farmaceutică a LMHA
Starea inițială	196,67±5,47	185,00±6,83	185,00±6,83
3 zile	187,50±6,09	180,83±1,54	180,83±1,54
7 zile	201,67±3,80	186,67±10,67	186,67±10,67
14 zile	205,00±4,47	187,40±11,72	187,40±11,72

S-a stabilit ca urmare a studiilor macroscopice ale dezvoltării procesului adeziv în cavitatea abdominală a șobolanilor că după leziunea mecanică a membranei seroase a apendicelui cecal cauzată prin sacrificare, dezvoltarea procesului adeziv la animalele din grupul Patologiei de control 2 fusese observată la 100% din cazuri (6 din 6). În grupul experimental Sacrificare + compoziție farmaceutică, compoziția farmaceutică de HMHA promovează scăderea fiabilă, în comparație cu grupul Patologiei de control 2, a numărului de animale cu adeziuni până la 16,7% (1 din 6) și compoziția farmaceutică de LMHA – cu 50% (3 din 6), după cum se observă din datele din Tabelul 9.

Tabelul 9

Grupul experimental	Numărul de animale din grupul experimental	Numărul de animale cu adeziuni	Procentul de animale cu adeziuni, %
Patologia de control 2	6	6	100
Sacrificare + compoziția farmaceutică de HMHA	6	1	16,7*
Sacrificare + compoziția farmaceutică de LMHA	6	3	50

Notă: * - abaterea de valoare estimată cu ajutorul transformării unghiulare Fisher, valoare semnificativă relativă la grupul Patologiei de control 2, $p < 0,05$.

Estimarea punctajului caracterului pronunțat al procesului adeziv prezentat în Tabelul 10 face dovada efectului antiadeziv considerabil al compoziției farmaceutice de HMHA, indicat de scăderea semnificativă, de 3,2 ori, a punctelor din punctaj în comparație cu grupul Patologiei de control 2 și acțiunea antiadezivă a compoziției farmaceutice de LMHA, de 1,67 ori, în comparație cu grupul de control 2.

Tabelul 10

Grupul experimental	Numărul de animale din grupul experimental	Caracterul pronunțat al procesului adeziv, punctaj
Patologia de control 2	6	2,00±0,00
Sacrificare + compoziția	6	0,63±0,26*

farmaceutică de HMHA		
Sacrificare + compoziția farmaceutică de LMHA	6	1,2±0,00

Notă: * - abaterea de valoare estimată prin metoda Mann-Whitney, valoare semnificativă relativă la grupul Patologiei de control 2, $p < 0,05$

Determinarea masei complexului disecat de organe mate la șobolani după leziunea mecanică a unei porțiuni a membranei seroase a apendicelui cecal cauzată prin sacrificare (vezi Tabelul 11) demonstrează de asemenea că compoziția farmaceutică de HMHA promovează scăderea masei complexului de organe mate de 1,5 ori, fiabilă în comparație cu grupul Patologiei de control 2, și compoziția farmaceutică de LMHA - de 1,2 ori, indicând de asemenea acțiunea antiadezivă pronunțată a compoziției farmaceutice de HMHA.

Tabelul 11

Grupul experimental	Masa complexului de organe mate, g
Patologia de control 2	0,99±0,08
Sacrificare + compoziția farmaceutică de HMHA	0,67±0,05*
Sacrificare + compoziția farmaceutică de LMHA	0,8±0,05

Notă: * - abaterea de valoare, estimată prin metoda Newman-Keuls, valoare semnificativă relativă la grupul Patologiei de control 2, $p < 0,05$.

Studiile macropreparatelor complexului de organe mate în locația leziunii unei porțiuni a membranei seroase a apendicelui cecal cauzate prin sacrificare demonstrează că la 100% din șobolani (6 din 6) din grupul Patologiei de control 2 s-a constatat o îngroșare albicioasă moderată pe suprafața vârfului apendicelui și adeziuni filamentoase punctate izolat între corpul apendicelui și bucla suprapusă a intestinului subțire.

În grupul de Sacrificare + compoziția farmaceutică de HMHA, nu au fost găsite modificări vizibile la 50% din șobolani în locația intervenției. La 33,3% din animale au fost observate mici îngroșări albicioase pe suprafața vârfului apendicelui și în plus la un animal (16,7%) de asemenea adeziunea filamentară punctată izolată cu bucla adiacentă a intestinului subțire.

Studiile morfologice ale dezvoltării procesului adeziv în cavitatea abdominală a șobolanilor după leziunea mecanică a unei porțiuni a membranei seroase a apendicelui cecal cauzată prin sacrificare demonstrează că în grupul Patologiei de control 2 pe suprafața membranei seroase a vârfului apendicelui sunt observate mase de fibrină moderat mari, distrugându-l nu numai prin contactarea îndeaproape cu tunica musculară, ci și prin înlocuirea parțială a fibrelor musculare. Acumulările de fibrine au în general caracter fucsiofil, filamentar larg, umplere variabilă cu celule. În regiunea corpului apendicelui, urme evidente de traumatism și inflamație care

afectează stratul submucoasei și tunica musculară sunt reținute în zona impactului mecanic imediat. În unele locații, omentumul cu aspect nemodificat este localizat în apropiere de tunica seroasă a corpului apendicelui, în unele locații acesta "penetrează" în fibrilele musculare și în locații separate acesta este transformat în adeziunea aspectului matur, extinzându-se și la bucla adiacentă a intestinului subțire. Prin urmare, procesul adeziv mai puțin pronunțat se dezvoltă după sacrificare pe suprafața apendicelui cecal - 2 puncte de punctaj la toți șobolanii, în plus față de depunerile de mase de fibrine, adeziuni filamentare punctate cu bucla corespondentă a intestinului subțire au fost găsite pe suprafața apendicelui.

În grupul de Sacrificare + compoziția farmaceutică de HMHA, îngroșarea fibrinelor de pe suprafața vârfului apendicelui cecal a fost absentă la 50% din șobolani. Omentumul fără modificări se asociază larg cu corpul apendicelui. La 33,3% din animale, au fost observate îngroșări moderate ale fibrinelor pe tunica seroasă a vârfului apendicelui. Straturile țesutului conjunctiv ale omentumului au fost înăsprite pe alocuri, dar nu a fost observată formarea de adeziuni cu bucla intestinului subțire, iar adeziunile punctate izolate cu bucla intestinului subțire au fost găsite doar la 16,7 (la 1 din 6) din șobolani. Fibrele de colagen ale adeziunilor sunt mai puțin mature decât la animalele din grupul Patologiei de control 2, nu au fost observate încălcări ale integrității tunicii musculare a intestinului.

Astfel, administrarea intraabdominală a compoziției farmaceutice de HMHA după sacrificarea suprafeței apendicelui cecal previne dezvoltarea adeziunilor la 50% din animale și scade procesul de dezvoltare a adeziunilor la 33,3% din șobolani. Compoziția farmaceutică promovează scăderea morfologică a volumului de mase de fibrine depuse în locațiile intervenției și de asemenea scade volumul și răspândirea adeziunilor, previne maturizarea accelerată a țesutului adeziunilor.

Studiile efectelor compozițiilor farmaceutice asupra dezvoltării adeziunilor în cavitatea abdominală a șobolanilor după leziunea suprafeței viscerale și a capsulei splinei cauzate de tabletele de Altabor sub formă de pulbere au dat următoarele rezultate:

Nu au fost observate tulburări semnificative ale proceselor trofice și a stării funcționale generale a organismului după leziunea chimică a membranei seroase a suprafeței viscerale și a capsulei splinei cauzată de tabletele Altabor sub formă de pulbere la animalele din grupurile experimentale, conform indicațiilor dinamicii masei corporale a șobolanilor - vezi datele prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12

Durata experimentului	Masa corporală a șobolanilor, g		
	Grupul experimental - patologia de control 3	Grupul experimental - tablete de Altabor sub formă de pulbere + soluția stabilizată	Grupul experimental - tablete de Altabor sub formă de pulbere + soluția stabilizată

		HMHA	LMHA
Starea inițială	231,66±3,33	198,33±3,07	200,33±3,07
3 zile	225,83±4,17	204,17±4,16	204,4±4,16
7 zile	225,83±5,07	205,83±3,27	205,83±3,27
14 zile	225,83±5,07	196,67±3,57	205,67±2,57

Ca urmare a studiilor macroscopice ale dezvoltării procesului adeziv în cavitatea abdominală a șobolanilor, s-a stabilit că dezvoltarea procesului adeziv a fost observată la 100% din animale (6 din 6) după leziunea suprafeței viscerale și a capsulei splinei cauzată de tabletele de Altabor sub formă de pulbere, la animalele din grupul Patologiei de control 3. În grupul experimental de tablete de Altabor sub formă de pulbere + compoziție farmaceutică, compoziția farmaceutică de HMHA promovează scăderea fiabilă cu 83,3% (1 din 6) a numărului de animale cu adeziuni în comparație cu grupul Patologiei de control 3 și compoziția farmaceutică de LMHA - cu 50%, după cum se observă din datele din Tabelul 13.

Tabelul 13

Grupul experimental	Numărul de animale din grupul experimental	Numărul de animale cu adeziuni	Procentul de animale cu adeziuni, %
Patologia de control 3	6	6	100
Tablete de Altabor sub formă de pulbere + compoziția farmaceutică de HMHA	6	1	16,7*
Tablete de Altabor sub formă de pulbere + compoziția farmaceutică de LMHA	6	3	50

Notă: * - abaterea de valoare estimată cu ajutorul transformării unghiulare Fisher, valoare semnificativă relativă la grupul Patologiei de control 3, $p < 0,05$.

Estimarea punctajului caracterului pronunțat al procesului adeziv prezentat în Tabelul 14 face dovada activității antiadezive considerabile a compoziției farmaceutice de HMHA, indicată de scăderea semnificativă, în relație cu grupul Patologiei de control 3 a punctelor de punctaj de 2,3 ori, iar activitatea antiadezivă a compoziției farmaceutice de LMHA - de 1,5 ori.

Tabelul 14

Grupul experimental	Numărul de animale din grupul experimental	Caracterul pronunțat al procesului adeziv, punctaj
Patologia de control 3	6	4,00±0,00
Tablete de Altabor sub formă de pulbere + compoziția farmaceutică de HMHA	6	1,71±0,64*

Tablete de Altabor sub formă de pulbere + compoziția farmaceutică de LMHA	6	2,65±0,5
---	---	----------

Notă: * - abaterea de valoare estimată prin metoda Mann-Whitney, valoare semnificativă relativă la grupul Patologiei de control 3, $p < 0,05$

Determinarea masei complexului disecat de organe mate la șobolani după leziunea chimică a suprafeței viscerale și a capsulei splinei cauzată de tablete de Altabor sub formă de pulbere (vezi Tabelul 11) demonstrează de asemenea că compoziția farmaceutică de HMHA promovează scăderea masei complexului de organe mate de 1,7 ori, fiabilă în comparație cu grupul Patologiei de control 3, și compoziția farmaceutică de LMHA - de 1,26 ori, care indică de asemenea acțiunea antiadezivă mai pronunțată a compoziției farmaceutice de HMHA.

Tabelul 15

Grupul experimental	Masa complexului de organe mate, g
Patologia de control 3	1,77±0,10
Tablete de Altabor sub formă de pulbere + compoziția farmaceutică de HMHA	1,05±0,06*
Tablete de Altabor sub formă de pulbere + compoziția farmaceutică de LMHA	1,4±0,05

Notă: * - abaterea de valoare, estimată prin metoda Newman-Keuls, valoare semnificativă relativă la grupul Patologiei de control 3, $p < 0,05$

Studiile macropreparatelor complexului de organe mate în locația leziunii suprafeței viscerale și a capsulei splinei cauzate de tabletele de Altabor sub formă de pulbere demonstrează că în grupul Patologiei de control 3 la 100% din șobolani (6 din 6) modificările au fost caracterizate prin depuneri albicioase pe suprafața diafragmatică, răspândindu-se peste o mare parte din suprafața organului. Aceste modificări au fost combinate cu adeziunile planare dintre suprafața viscerală a splinei (regiunea sa gastrică) și partea caudală adiacentă a pancreasului.

Nu există modificări vizibile pe suprafața organului din grupul de Tablete de Altabor sub formă de pulbere + compoziția farmaceutică de HMHA la 33,3% din șobolani. Îngroșările albicioase s-au răspândit peste suprafața diafragmatică a organului la 16,7% din șobolani și peste suprafața viscerală a organului la 33,3% din șobolani. Doar la 16,7% din șobolani îngroșarea albicioasă răspândită peste suprafața diafragmatică a splinei s-a combinat cu adeziuni mici între regiunea gastrică a suprafeței viscerale și partea caudală adiacentă a pancreasului.

Studiile morfologice ale dezvoltării procesului adeziv în cavitatea abdominală a șobolanilor după leziunea suprafeței viscerale și a capsulei splinei cauzată de tabletele de Altabor sub formă de pulbere demonstrează că grosimea capsulei suprafeței diafragmatice a organului la șobolanii din grupul Patologiei de control 3 este crescută brusc din cauza proliferării fibrelor de colagen. În unele locuri se



observă și îngroșări ale trabeculelor cauzate de capsulă. În numeroase cazuri, focare de inflamație suficient de mari au fost observate în capsula îngroșată. La toate animalele s-au observat adeziuni planare între capsula suprafeței viscerale a splinei și țesutul tisular care înconjoară pancreasul. În aceste adeziuni, baza țesutului a fost reprezentată de o vastă rețea de fibre de colagen nou orientate. În unele locuri, printre fibre se observă celule uriașe separate de tip corp străin. Tincturarea cu picrofucsină conform Van Gieson demonstrează că fibrele de colagen atât din capsulă, cât și din adeziuni sunt suficient de mature și în mod clar fucsinofile. La numeroase animale au fost găsite comisuri care sunt de asemenea formate – adeziunea regiunilor omentumului cu țesut celular care înconjoară lobii pancreasului, Acestea sunt câmpuri suficient de mari de țesut celular dens cu includeri de fibrile de colagen dispuse aleatoriu. În parenchimul glandei, au fost observate fenomene inflamatoare. Astfel, se observă că după aplicarea corpului străin – tabletele de Altabor sub formă de pulbere – pe suprafața viscerală a splinei, se dezvoltă un proces adeziv sever. În 100% din cazuri, are loc depunerea maselor de fibrină densă, care fuzionează cu capsula suprafeței diafragmatice și dezvoltarea adeziunilor planare dense între porțiunile omentumului și ale suprafeței viscerale a splinei, și de asemenea între țesutul celular al pancreasului și capsula lobului caudat al ficatului - 4 puncte de punctaj

În grupul tabletelor de Altabor sub formă de pulbere + compoziția farmaceutică de HMHA la 33,3% din șobolani, capsula suprafeței diafragmatice a splinei rămâne fără modificări sau modificările au fost foarte ne semnificative – undeva, se observă fibrele de fibrină pe suprafața unei capsule oarecum îngroșate, celule uriașe izolate de tip corp străin. Suprafața viscerală a organului rămâne intactă, La alte animale se observă îngroșarea variabilă moderată a capsulei suprafeței diafragmatice. Fibrele de colagen sunt grupate oarecum mai puțin dens în acestea în comparație cu șobolanii din grupul Patologiei de control 3. Pe suprafața viscerală sunt observate adeziuni cu țesut celular care înconjoară lobii pancreasului, dar spre deosebire de control, baza adeziunilor este reprezentată de un țesut filamentar larg delicat mai puțin matur.

Studiile efectelor compozițiilor farmaceutice asupra dezvoltării adeziunilor în cavitatea abdominală a șobolanilor după leziunea chimică a apendicelui cecal cauzată de soluția de iod alcoolic au dat următoarele rezultate.

După leziunea chimică a apendicelui cecal cauzată de soluția de iod de 5%, nu au fost observate tulburări semnificative în procesele trofice și starea funcțională generală a organismului la animalele din grupurile experimentale, conform indicațiilor dinamicii masei corporale a șobolanilor - vezi datele prezentate din Tabelul 16.

Tabelul 16

Durata experimentului	Masa corporală a șobolanilor, g		
	Grupul experimental -	Grupul experimental -	Grupul experimental -



	patologia de control 4	Soluția de iod + compoziția farmaceutică a HMHA	Soluția de iod + compoziția farmaceutică a LMHA
Starea inițială	232,50±2,81	194,17±3,96	195,17±3,96
3 zile	225,83±4,17	195,00±6,58	195,00±6,58
7 zile	225,00±5,48	197,50±5,74	200,50±5,74
14 zile	225,83±5,07	190,00±4,65	200,00±4,65

Ca urmare a studiilor macroscopice ale dezvoltării procesului adeziv în cavitatea abdominală a șobolanilor, s-a stabilit că după leziunea apendicelui cecal cauzată de soluția de iod alcoolic, dezvoltarea procesului adeziv a fost observată la 100% din cazuri (6 din 6) la animalele din grupul Patologiei de control 4.

În grupul experimental de Soluție de iod + compoziție farmaceutică, compoziția farmaceutică de HMHA promovează scăderea fiabilă a numărului de animale cu adeziuni cu 50% (la 3 din 6) în comparație cu grupul Patologiei de control 3 și compoziția farmaceutică de LMHA - cu 33% (4 din 6), după cum se observă din datele din Tabelul 17.

Tabelul 17

Grupul experimental	Numărul de animale din grupul experimental	Numărul de animale cu adeziuni	Procentul de animale cu adeziuni, %
Patologia de control 4	6	6	100
Soluție de iod + compoziție farmaceutică de HMHA	6	3	50*
Soluție de iod + compoziție farmaceutică de LMHA	6	4	67

Notă: * - abaterea de valoare estimată cu ajutorul transformării unghiulare Fisher, valoare semnificativă relativă la grupul Patologiei de control 4, $p < 0,05$.

Estimarea punctajului caracterului pronunțat al procesului adeziv prezentat în Tabelul 18 face dovada activității antiadezive considerabile a compoziției farmaceutice de HMHA, indicată de scăderea semnificativă a punctelor de punctaj de 1,5 ori în relație cu grupul Patologiei de control 4, iar activitatea antiadezivă a compoziției farmaceutice de LMHA de 1,2 ori.

Tabelul 18

Grupul experimental	Numărul de animale din grupul experimental	Caracterul pronunțat al procesului adeziv, punctaj

Patologia de control 4	6	3,00±0,00
Soluție de iod + compoziție farmaceutică de HMHA	6	2,00±0,44*
Soluție de iod + compoziție farmaceutică de LMHA	6	2,5±0,25

Notă: * - abaterea de valoare estimată prin metoda Mann-Whitney, valoare semnificativă relativă la grupul Patologiei de control 4, $p < 0,05$

Determinarea masei complexului disecat de organe mate la șobolani după leziunea apendicelui cecal cauzată de soluția de iod alcoolic (vezi Tabelul 19) demonstrează de asemenea că compoziția farmaceutică de HMHA promovează scăderea fiabilă a masei complexului de organe mate de 1,7 ori, în comparație cu grupul Patologiei de control 4, și compoziția farmaceutică de LMHA - de 1,3 ori, care indică de asemenea acțiunea antiadezivă mai pronunțată a compoziției farmaceutice de HMHA.

Tabelul 19

Grupul experimental	Masa complexului de organe mate, g
Patologia de control 4	1,64±0,08
Soluție de iod + compoziție farmaceutică de HMHA	0,99±0,06*
Soluție de iod + compoziție farmaceutică de LMHA	1,25±0,05

Notă: * - abaterea de valoare, estimată prin metoda Newman-Keuls, valoare semnificativă relativă la grupul Patologiei de control 4, $p < 0,05$

Studiile macropreparatelor complexului de organe mate în locația leziunii apendicelui cecal cauzate de soluția de iod alcoolic demonstrează că au fost observate îngroșări albicioase substanțiale la vârful apendicelui și adeziuni planare între organismul acestuia și bucla adiacentă a intestinului subțire în grupul Patologiei de control 4 la 100% din șobolani (6 din 6).

Nu au fost găsite modificări ale suprafeței la 33,3% din șobolani din grupul soluției de iod + compoziția farmaceutică de HMHA, și la 16,7% din animale au fost îngroșări albicioase moderate la vârful apendicelui, care au fost combinate cu adeziuni filamentare punctate cu bucla adiacentă a intestinului subțire. La 50,0% din șobolani au fost observate îngroșarea albicioasă marcată a apendicelui și adeziuni planare cu bucla intestinului subțire.

Studiile morfologice ale dezvoltării procesului adeziv în cavitatea abdominală a șobolanilor după leziunea apendicelui cecal cauzată de soluția de iod alcoolic demonstrează că au fost observate acumulări de fibrină diferite în caracterul lor pronunțat sub forma masei filamentare sau reticulare slab fucsinofile cu conținut

suficient de mare de elemente celulare la toți șobolanii din grupul Patologiei de control 4 la vârful apendicelui vermiform. Regiunile distrofice sunt observate în stratul muscular al apendicelui. În regiunea corpului apendicelui sunt observate fibre "sudate" de omentum. În unele locații, aceste adeziuni au caracter filamentar bine marcat. Adeziuni similare ale omentumului sunt de asemenea găsite cu bucla intestinului subțire lângă cecum. Dezintegrarea marcată a fibrelor musculare este determinată în locațiile unirii, țesutul conjunctiv al adeziunilor se dezvoltă în fibrele musculare ale intestinului. După leziunea chimică a suprafeței apendicelui cecal cu soluție de iod alcoolic se dezvoltă procesul adeziv marcat - la toți șobolanii îngroșările de fibrină sunt depuse pe vârful apendicelui, împreună cu dezvoltarea adeziunilor planare dintre corpul apendicelui și bucla adiacentă a intestinului subțire - 3 puncte de punctaj.

În grupul soluției de iod + compoziția farmaceutică de HMHA au fost găsite doar mici acumulări de fibrine atât la vârful, cât și pe corpul apendicelui vermiform la 33,3% din șobolani. Acolo, stratul muscular nu este afectat. Au existat acumulări masive de fibrine la vârful apendicelui la 50% din animale și fibre de omentum "sudate" de corpul apendicelui. Uneori, acestea au un caracter filamentar matur, dar cu toate acestea stratul muscular al apendicelui este practic neafectat. De asemenea, au fost descoperite adeziuni care corespund cu bucla intestinului subțire. Dezintegrarea fibrelor musculare are loc în locații de adeziune, dar țesutul conjunctiv al adeziunilor nu invadează fibrele musculare ale intestinului. Țesutul adeziunilor este mai puțin matur decât în grupul Patologiei de control 4.

Prin urmare, s-a stabilit ca rezultat al studiilor efectuate pe patru modele de proces adeziv în cavitatea abdominală (sutura mezenterului duodenal cu fir de mătase, scarificarea apendicelui cecal, aplicarea tabletelor de Altabor sub formă de pulbere pe suprafața viscerală a splinei și răspândirea soluției de iod alcoolic de 5% peste apendicele cecal) că compoziția farmaceutică de HMHA demonstrează o acțiune antiadezivă marcată, scăzând numerele adeziunilor, volumul maselor de fibrine depuse în locațiile intervenției chirurgicale, volumul și amploarea adeziunilor și de asemenea previne maturizarea accelerată a țesutului conjunctiv al adeziunilor.

Compozițiile farmaceutice conform soluției tehnice manifestă un interval mare de activitate terapeutică, au acțiune antiinflamatoare, antiseptică, regeneratoare și hidratantă și pot fi utilizate, în special, ca agent pentru a accelera cicatrizarea. Pentru a investiga activitatea terapeutică a compozițiilor farmaceutice conform Exemplelor 3 și 6, au fost efectuate studii pe efectele compoziției farmaceutice asupra cicatrizării în trei modele de plăgi - plaga de arsură chimică, plaga de arsură termică și "plaga cutanată cu grosime completă".

Acțiunea cicatrizantă a compozițiilor farmaceutice a fost studiată pe modelul murin de plagă de arsură chimică cauzată de soluție de KOH de 20%. Aplicarea KOH cauzează hiperemia cu dezvoltare activă în locația leziunilor și apoi porțiunea pielii s-

a acoperit cu crustă necrotică (scabie) care s-a uscat, fiind respinsă și înlăturată treptat. Tratamentul a fost început în următoarea zi prin aplicarea în fiecare zi a 0,4 g de compoziție farmaceutică pe suprafața totală a plăgilor la animalele din grupul de test. Grupul de șobolani cu plagă netratată a fost utilizat drept control. Zona plăgilor a fost măsurată periodic în fiecare grup de animale și au fost efectuate studii histologice ale porțiunilor de țesut de pe suprafața plăgilor. Procesul de cicatrizare apare sub o scabie și constă din unirea marginilor plăgilor, care scad în dimensiune și se închid.

În grupul de control, 50% din animale în ziua 16 au avut mici porțiuni de plăgi nevindecate. La animalele din grupul de test cu plăgile tratate, procesul de regenerare a pielii continuă considerabil mai rapid și deja până în ziua 11 a fost observată o respingere a scabiei și în ziua 17 a fost consemnată închiderea plăgilor. Perioada medie de cicatrizare (epitelializarea) a ajuns la 23,5 zile în grupul de control și la 16,4 zile în grupurile experimentale.

Studiile histologice ale țesutului de pe suprafața plăgii au demonstrat că imaginea procesului inflamator marcat este observată pentru arsura cutanată chimică. În grupul de control din ziua 5, vasele sunt dilatate și umplute cu eritrocite, hemoragii semnificative și edem al țesuturilor sub scabie, infiltrare marcată a leucocitelor. În ziua 13, experimentul reacției inflamatoare a fost mai puțin marcat. În ziua 18, semnele experimentului de reacție inflamatoare au fost absente și a fost observată epitelizarea.

În grupul în care plăgile au fost tratate cu compoziții farmaceutice de HMHA și LMHA, a fost observată o acțiune cicatrizantă mai mare pentru compoziția pe bază de LMHA - în ziua 5 a experimentului, procesul inflamator a fost mai puțin pronunțat decât în grupul de control al animalelor. Hiperemia țesuturilor adiacente este semnificativă, fără hemoragii observat, țesutul de granulație apare în defectul plăgii, cu strat epitelial formându-se la marginile acesteia. Deja în ziua 10-12, noul strat epitelial acoperea o zonă de țesut conjunctiv format în locul defectului plăgii cutanate. Rezultatele obținute demonstrează eficiența utilizării compoziției farmaceutice pe bază de LMHA în tratamentul plăgii de arsură chimică și accelerarea procesului de cicatrizare.

Efectul de cicatrizare a compozițiilor farmaceutice pe bază de HMHA și LMHA a fost studiat pe modelul murin al plăgii de arsură tehnică cauzat de acțiunea locală (zona aproximativă a leziunilor de 300 mm²) a temperaturii ridicate, 250 °C. Tratamentul și supravegherea animalelor au fost efectuate ca în Exemplul 1. Acțiunea temperaturii ridicate a avut drept rezultat arsură de gradul 3 pe spatetele pielii șobolanilor, care a continuat cu fenomene de inflamație purulentă, și demarcarea țesutului necrotic și exfolierea tuturor straturilor epidermice în curs de observare. Straturile dermice adânci rămase au fost umflate, cu edemul răspândindu-se peste hipoderm. Scabia colorată în albastru s-a format peste noapte la granița dintre

țesuturile necrotice și viabile. Imaginea histologică a suprafeței arsurii a fost caracterizată de semne de proces inflamator.

În grupul de control de animale, scabia s-a uscat și a fost respinsă până în ziua 15, când semnele de inflamație sunt absente la ziua 20. Creșterea epitelială are loc asupra granulației din apendicele epiteliale rămase al pielii și rămășițele stratului malpighian al epidermei, astfel încât rănilor au fost vindecate doar până la ziua 26.

În grupul experimental, compoziția farmaceutică pe bază de LMHA a manifestat o activitate mai mare comparativ cu HMHA, compoziția pe bază de LMHA care activează procesul de cicatrizare - scabia s-a uscat și a fost respinsă până în ziua 7, procesul de epitelizare a fost finalizat până în ziua 16, iar suprafața plăgii a fost crescută excesiv cu acoperire de păr până în ziua 22. Rezultatele obținute dau dovada eficienței utilizării compoziției farmaceutice în tratamentul plăgii de arsură termică și accelerarea procesului de cicatrizare.

Efectele de cicatrizare ale compozițiilor farmaceutice au fost studiate în modelul de "plagă cutanată cu grosime completă", care a fost obținut la șobolani în anestezie hexenală generală prin desecarea mamboului cu zona de aproximativ 200 mm² în regiunea capsulei anterioare. Tratamentul și supravegherea animalelor au fost efectuate conform descrierii din Exemplul 1. Imaginea histologică a suprafeței plăgii a fost caracterizată prin semne de inflamație purulentă.

În grupul de control de animale, formarea țesutului de granulație, care a umplut treptat defectul plăgii, a început doar în a 12-a zi după începutul experimentului. Epitelizarea planară a fost observată în ziua 21 cu vindecarea completă apărută până în ziua 27.

În grupul experimental care utilizează compozițiile farmaceutice pe bază de LMHA și HMHA, compoziția pe bază de LMHA demonstrează o activitate mai mare, epitelizarea planară a fost observată la animale în ziua 12 după începerea experimentului. Vindecarea completă a plăgilor a apărut până în ziua 17. Rezultatele obținute dau dovada eficienței utilizării compoziției farmaceutice pe bază de LMHA în tratamentul plăgilor cauzate de impactul mecanic asupra pielii și accelerarea procesului de cicatrizare.

Astfel, s-a stabilit ca urmare a studiilor în trei modele de plăgi că compoziția farmaceutică pe bază de LMHA demonstrează activitate terapeutică marcată în accelerarea procesului de cicatrizare de origine diferită.

Pentru a investiga efectele compozițiilor farmaceutice asupra dezvoltării de adeziuni și influența compozițiilor farmaceutice asupra cicatrizării, au fost efectuate studii pe pacienți.

85 de pacienți au participat la studii. Toți pacienții incluși în studii au fost împărțiți în 4 grupuri clinice. În fiecare grup, au fost alocate 2 subgrupuri, în care au fost utilizate compozițiile farmaceutice de HMHA și LMHA și subgrupurile corespondente au fost subîmpărțite ulterior în trei subgrupuri pentru a studia efectele

compozițiilor farmaceutice care conțin acid hialuronic de masă moleculară diferită. Subgrupurile au fost comparabile în compoziția cantitativă, sex, vârstă și tipul de operații efectuate.

Tabelul 20. Distribuția pe sexe a pacienților examinați

Grupul			Mascul	Femelă
Grupul de control	LMHA n=36	100 kDa	3	9
		250 kDa	6	6
		400 kDa	9	3
	HMHA n=36	500 kDa	8	4
		1 milion Da	5	7
		2,5 milion Da	6	6
Grupul 1	LMHA n=13	Preparatul 1	3	2
		Preparatul 2	2	2
		Preparatul 3	2	2
	HMHA n=12	Preparatul 4	2	2
		Preparatul 5	2	2
		Preparatul 6	2	2
Grupul 2	LMHA n=12	Preparatul 1	2	2
		Preparatul 2	2	2
		Preparatul 3	2	2
	HMHA n=12	Preparatul 4	2	2
		Preparatul 5	2	2
		Preparatul 6	2	2
Grupul 3	LMHA n=12	Preparatul 1	-	4
		Preparatul 2	-	4
		Preparatul 3	-	4
	HMHA n=12	Preparatul 4	-	4
		Preparatul 5	-	4
		Preparatul 6	-	4

Tabelul 21. Distribuția pe vârste a pacienților examinați

	Grupul de control		Primul (n=25)		Al doilea grup (n=24)		Al treilea grup (n=24)	
Sexul	LMHA n=36	HMHA n=36	LMHA n=13	HMHA n=12	LMHA n=12	HMHA n=12	LMHA n=12	HMHA n=12
Mascul	52,5±6,3	54,5±5,3	53,8±6,6	56,0±6,8	53,7±5,2	58,4±2,6	-	-
Femelă	51,6±4,8	57,5±3,3	59,9±2,2	62,5±4,8	60,6±5,1	64,1±3,7	27,4±3,9	30,4±2,0

Primul grup a cuprins 38 de pacienți care au suferit laparotomie planificată și rezecția organelor (Tabelul 22)

Tabelul 22. Operațiile efectuate în primul grup

147

1													
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabelul 23.2 Amplitudinea glisării viscerelor la pacienții din primul grup (principal)

Amplitudine, cm	Grupul principal											
	LMHA						HMHA					
	Preparatul 1		Preparatul 2		Preparatul 3		Preparatul 4		Preparatul 5		Preparatul 6	
	3 zile	7 zile	3 zile	7 zile	3 zile	7 zile	3 zile	7 zile	3 zile	7 zile	3 zile	7 zile
Mai jos 1	3 (60%)	2 (40%)	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)	2 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)
Mai sus 1	2 (40%)	3 (60%)	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)	2 (75%)	2 (50%)	3 (75%)	2 (50%)	3 (75%)	3 (75%)

Notă. * - P <0,01 în comparație cu grupul de control.

S-a observat la compararea efectelor preparatelor 1-3 și 4-6 cp preparatele 4-6 reduc considerabil posibilitatea formării de adeziuni, respectiv, cu 20-25%.

Cu toate acestea, această estimare în ciuda avantajului neîndoielnic al absenței invaziei nu permite stabilirea incidenței procesului adeziv în diviziunile cavității abdominale și caracterul macroscopic al adeziunilor.

Celui de-al doilea grup i-au fost atribuit 48 de pacienți care au suferit o operație colorectală de laparotomie în două faze cu intervalul depășind 2 luni (Tabelul 24):

Tabelul 24. Operații efectuate în cel de-al doilea grup

Operație	Grupul de control						Grupul principal					
	LMHA n=12			HMHA n=12			LMHA n=12			HMHA n=12		
	100 kDa	250 kDa	400 kDa	500 kDa	1 mil. Da	2,5 mil. Da	Preparatul 1	Preparatul 2	Preparatul 3	Preparatul 4	Preparatul 5	Preparatul 6
Hemicolectomie stânga	1	2	3	1	1	1	1	1	1	2	1	2

Rezecția de colonului sigmoid	1	2	1	2	1	1	3	2	2	2	2	2
Rezecție anterioară colorectală	2	-	1	1	2	1	1	1	1	1	1	-

La toți pacienții, diagnosticele intraoperatoriale ale extinderii procesului adeziv au fost efectuate pe parcursul intervenției recurente, conform chestionarului din 13 regiuni ale peritoneului.

Schema estimării pentru procesul adeziv în operațiile chirurgicale generale (răspuns)

Regiunea anatomică	Adeziuni		
	apariție	gravitate	incidență
	da	nu	nicio membranos, dens, <1/3 1/3- >2/3 regiune moderat marcat 2/3
Adeziuni parietale			
Peritoneu parietal anterior cranian			
Peritoneu parietal cranian, drept			
Peritoneu parietal cranian, stâng			
Peritoneu parietal anterior caudal			
Perete pelvian drept			
Perete pelvian stâng			
Adeziuni viscerale			
Cu omentum mare			
Cu intestin subțire			
În spațiu subhepatic			
Cu jumătatea dreaptă a colonului			
Cu jumătatea stângă a colonului			
Aproape de rectosigmoid			
În spațiu uterorectal			
<p>Tabelul 25,1. Punctajul numeric al procesului adeziv la operațiile chirurgicale generale în fiecare din 13 regiuni</p>			
	Acoperire		

Adeziuni	<1/3 din regiune		1/3-2/3 din regiune		>2/3 din regiune	
	planar	dens	planar	dens	planar	dens
100 kDa	5	6	6	6	5	3
250 kDa	4	6	5	5	5	3
400 kDa	4	6	5	5	4	3
500 kDa	4	5	5	4	4	3
1 mil. Da	3	5	4	4	4	3
2,5 mil. Da	3	5	4	4	3	3

Notă. * - Fără adeziuni - punctaj 0.

Tabelul 25.2. Punctajul numeric al procesului adeziv la operațiile chirurgicale generale în fiecare din 13 regiuni

Adeziuni	Acoperire					
	<1/3 din regiune		1/3-2/3 din regiune		>2/3 din regiune	
	planar	dens	planar	dens	planar	dens
Preparatul 1	4	5	4	6	3	3
Preparatul 2	4	5	4	5	3	3
Preparatul 3	4	5	3	5	3	3
Preparatul 4	3	4	3	4	3	2
Preparatul 5	2	4	3	4	3	2
Preparatul 6	1	4	3	3	2	2

Notă. * - Fără adeziuni - punctaj 0.

S-a observat din Tabelele 25.1 și 25.2 de mai sus că utilizarea compozițiilor farmaceutice (preparatele 1-6) are drept rezultat reducerea formării de adeziuni cu 76%.

Cel de-al treilea grup format din 48 de pacienți care au suferit operații laparoscopice la apendicele uterin cu privire la infertilitatea tubo-peritoneală cu interval de 2 luni (Tabelul 26).

Tabelul 26 Operațiile efectuate in cel de-al treilea grup

Operații	Grupul de control						Grupul principal					
	LMHA n=12			HMHA n=12			LMHA n=12			HMHA n=12		
	100 kDa	250 kDa	400 kDa	500 kDa	1 mil. Da	2,5 mil. Da	Preparatul 1	Preparatul 2	Preparatul 3	Preparatul 4	Preparatul 5	Preparatul 6
Adezioliza în diferite combinații cu cistectomii și neosalpingostomii	1	1	1		1	1	1	1	1	2	3	3
Diferite combinații de cistectomii și	1	1	2	1	1	1	1			1		

neosalpingostomii fără adezioliză												
Operații cu privire la forme mici de endometrioză (1-5 focare)	1		1	1		1	1	2	2		1	1
Operații cu privire la forme blânde de endometrioză (6-15 focare)	1		1	1	1	1		1	1	1		
Operații cu privire la forme moderate de endometrioză (16-40 focare)	2	1	1	1	2	1	1			1		

Estimarea procesului adeziv a fost efectuată pe parcursul laparoscopiei primare conform sistemului de punctaj AFS (Societatea Americană de Fertilitate). Formarea adeziunilor secundare a fost evaluată pe parcursul relaparoscopiei sau al culdoscopiei, de asemenea conform sistemului de punctaj AFS.

Clasificarea Societății Americane de Fertilitate (1979) descoperă 4 grade de gravitate ale bolii în funcție de numărul și de dimensiunea focarelor de leziuni adezive (Societatea Americană de Fertilitate. Classification of endometriosis // Fertil. Steril. - 1979, Vol. 32, №5-6, 633-634) :

- I. prezența a 1-5 adeziuni – clasificată cu grad blând
- II. 6-15 – ca moderat
- III. 15-30 – ca sever
- IV. pentru mai mult de 30 de focare, evaluarea este de endometrioză extensivă

Pe baza acestei clasificări, sistemul de punctaj numeric pentru gradele de extindere ale procesului adeziv (Tabelul 27) au fost publicate în 1985.

Tabelul 27

Adeziuni (volumul de țesut deteriorat)			< 1/3 aderat	1/3 - 2/3 aderat	> 2/3 aderat
Ovare	Dreapta	Delicat	1	2	4
		Dens	4	8	16
	Hemicolectomie	Delicat	1	2	4
		Dens	4	8	16
Trompe	Dreapta	Delicat	1	2	4
		Dens	4*	8*	16
	Hemicolectomie	Delicat	1	2	4
		Dens	4*	8*	16

* Departamentul fimbrial complet aderat de trompe trebuie să fie evaluat ca ">16"

Tabelul 28.1. Punctajul numeric al procesului adeziv la operațiile chirurgicale generale în fiecare din 13 regiuni (grupul 3 de control)

Adeziuni	Acoperire					
	<1/3 din regiune		1/3-2/3 din regiune		>2/3 din regiune	
	planar	dens	planar	dens	planar	dens
100 kDa	5	6	6	6	5	3
250 kDa	4	6	5	5	5	3
400 kDa	4	6	5	5	4	3
500 kDa	4	5	5	4	4	3
1 mil. Da	3	5	4	4	4	3
2,5 mil. Da	3	5	4	4	3	3

Notă. * - Fără adeziuni - punctaj 0.

Tabelul 28.2. Punctajul numeric al procesului adeziv la operațiile chirurgicale generale în fiecare din 13 regiuni (grupul 3 principal)

Adeziuni	Acoperire					
	<1/3 din regiune		1/3-2/3 din regiune		>2/3 din regiune	
	planar	dens	planar	dens	planar	dens
Preparatul 1	4	5	4	6	3	3
Preparatul 2	4	5	4	5	3	3
Preparatul 3	4	5	3	5	3	3
Preparatul 4	3	4	3	4	3	2
Preparatul 5	2	4	3	4	3	2
Preparatul 6	1	4	3	3	2	2

Notă. * - Fără adeziuni - punctaj 0.

Conform scalei AFS, s-a observat din datele din Tabelele 28.1 și 28.2 că gravitatea extinderii procesului adeziv în pelvisul mic a fost redusă cu ajutorul preparatelor 1-6 în medie cu, respectiv, 76%.

Scanare transvaginală cu ultrasunete (TVUS) a pacientelor ginecologice nu a scos la iveală niciun fel de: 1) estomparea limitelor ovariene, care este definită ca absența conturului ovarian clar cu peste 3/4 din mărimea acestuia; 2) atașamentul ovarului de uter care a persistat la palparea abdominală; 3) creșterea distanței față de ovar a senzorului cu peste 11 mm care a persistat la palparea abdominală.

24 de pacienți au participat la studiile privind efectele preparatelor 1-6 asupra cicatrizării. Pacienții au avut diferite leziuni superficiale (bazele plăgilor au fost reprezentate de țesut muscular). Pacienții au fost împărțiți în 12 grupuri de câte 2 oameni fiecare, cărora li s-au prescris preparatele 1-6 și, respectiv, acid hialuronic de diferite mase moleculare.

În prima zi după aplicarea preparatelor 1-6, limitele macroscopice ale plăgilor au fost infiltrate moderat, umflăturile și hiperemia stratului cutanat de peste plăgi a rămas neschimbată, defectul plăgii de suprafață a fost acoperit cu peliculă fibrinoasă,

exsudatul cu caracter seropurulent a fost în cantități moderate. În cea de-a doua zi, dimensiunea defectului plăgii a fost redusă în medie cu 30%, infiltrarea marginilor plăgilor a rămas, cantitate nesemnificativă a exsudatului seros; granulații flacide apar pe baza plăgilor. În zilele 3-4, simptomele inflamatoare sunt ameliorate și începe granulația activă.

Tabelul 30. Rata cicatrizării

	Timp, zile		
	Aspectul granulațiilor	Începutul epitelializării	Vindecarea
100 kDa	3	5	11
250 kDa	4	6	11
400 kDa	4	7	12
500 kDa	5	7	13
1 mil. Da	5,5	8	13
2,5 mil. Da	6	9	14
Preparatul 1	2,5	4,5	9,5
Preparatul 2	3	5	11
Preparatul 3	4	5,5	11
Preparatul 4	4	6	11
Preparatul 5	5	6	11
Preparatul 6	5	6	11

După cum se observă din Tabelul 30, preparatele 1-6 promovează vindecarea timpurie a plăgilor datorită decametoxinei prezente în compoziție, asigurând astfel dezinfecția plăgilor de suprafață și creând posibilitatea recuperării epitelului într-un ritm mai rapid.

De asemenea, au fost efectuate studii ale compozițiilor farmaceutice AH + decametoxină.

În studiile comparative ale eficienței și ale toleranței compoziției farmaceutice de AH cu decametoxină în infecțiile vaginale acute au participat 90 de femei (45 cu diagnostic de vaginoză bacteriană și 45 cu candidiază vaginală). Pentru 50 de paciente a fost prescrisă compoziția farmaceutică de AH cu decametoxină (5 ml, de 1-2 ori pe zi), 25 de paciente - 0,5% compoziția farmaceutică de AH cu clorhexidină (2,5 g/zi), și 15 paciente - 2% compoziția farmaceutică de AH cu metronidazol o dată pe zi. Durata studiilor este de 4 săptămâni.

În vaginoza bacteriană, tratamentul clinic a fost respectat la 90% dintre pacientele cărora li s-a administrat compoziția farmaceutică de AH cu decametoxină, în comparație cu 75% din grupul de paciente cărora li s-a administrat compoziția farmaceutică de AH cu clorhexidină; de asemenea, în cazul utilizării compoziției farmaceutice de AH cu decametoxină, s-a observat o scădere semnificativă a pH-ului vaginal până la 3 săptămâni de studiu (în cazul clorhexidinei – până la 4 săptămâni).

În candidiaza vaginală, tratamentul clinic a fost respectat la 85% dintre pacientele cărora li s-a administrat compoziția farmaceutică de AH cu decametoxină, în comparație cu 80% din grupul de femei cărora li s-a administrat compoziția farmaceutică de AH cu clorhexidină.

Nu au fost dezvăluite efecte secundare grave în studiile compoziției farmaceutice de AH cu decametoxină. Toleranța compoziției farmaceutice a fost estimată ca fiind "foarte bună" de majoritatea pacientelor (90%).

Astfel, în vaginoza bacteriană și candidiaza vaginală, compoziția farmaceutică de AH cu decametoxină și-a demonstrat eficiența, și parcursul terapiei scurte cu ajutorul acestei compoziții farmaceutice este echivalent în eficiență cu tehnicile standard.

Pentru a investiga capacitatea bioadezivă a compoziției farmaceutice de AH cu decametoxină pentru utilizarea în medicină, au fost efectuate următoarele studii:

Parcursul nașterilor a fost analizat la 120 de femei. Grupul principal (primul grup) a cuprins 60 de paciente cu nașteri efectuate cu ajutorul compoziției farmaceutice de AH cu decametoxină și acid hialuronic. Grupul de control (al doilea grup) a cuprins 60 de paciente care nu au utilizat respectivul gel pe parcursul nașterilor.

Vârsta medie a femeilor la nașterea copiilor din grupul principal a fost de 28 de ani, iar în grupul de control - de 29 de ani. S-a constatat că numărul primilor născuți din grupul principal a ajuns la 30 (50%), iar în grupul de control - la 32 (53,3%).

Cea de-a doua naștere a avut loc în grupul principal la 25 (41,6%) de femei și la 20 (33,3%) - în grupul de control.

Trei sau mai multe nașteri au fost observate la 5 (8,3%) femei din grupul principal și la 8 (13,3%) din grupul de control.

Leziunile țesuturilor moi ale canalului nașterii au avut în anamneză 20 (33,3%) de paciente din grupul principal și 15 (25%) din cel de control; lacerările cervixului au fost în anamneză la 5 (8,3%) femei din grupul principal și la 5 (8,3%) din grupul de control; și traumatismele perineului - la 12 (20%) și, respectiv, 10 (16,6%) femei parturiente.

Toate femeile, atât din grupurile principal, cât și de control, au fost internate în secția de obstetrică în prima perioadă a nașterii copiilor. Supervizarea monitorizării asupra stării fătului și activitatea contracțiilor uterine a fost efectuată pe parcursul perioadei de naștere.

Compoziția farmaceutică de AH cu decametoxină a fost utilizată în naștere în timpul fiecărui examen vaginal, începând cu primul: 5 ml de gel au fost distribuiți uniform peste canalul vaginal al nașterii. Aplicarea suplimentară de gel a fost efectuată la 15-30 de minute după ruperea apelor sau amniotomie.

Rezultate:

Analiza a demonstrat că traumatismul vaginal a avut loc la 5 (8,3%) femei din grupul principal și la 10 (16,6%) din grupul de control. Lacerările cervixului au fost constatate la 3 (5%) paciente din primul grup și la 15 (25%) din cel de control. Epiziotomia a fost efectuată în 2 cazuri (3,3%) la femeile parturiente din grupul principal (făt mare) și în 3 (5%) cazuri din grupul de control (făt mare care amenința cu rupura perineală de cicatricea veche).

Durerea a fost estimată ca fiind ușoară de 35 (58,3%) de femei parturiente din grupul principal și de 15 (25%) din grupul de control; ca moderată – de 36 (60%) din grupul principal și de 32 (53,3%) din cel de control. Durerea pronunțată a fost acuzată de 5 (8,3%) paciente din cel de-al doilea grup. În grupul principal nu a existat durere pronunțată acuzată la nașterea copiilor.

Astfel, utilizarea compoziției farmaceutice de AH cu decametoxină în managementul nașterilor copiilor permite reducerea numărului de cazuri de traumatism al țesuturilor moi în tracturile genitale, pentru a scădea durata travaliului și pentru a diminua incidența nașterilor operatorii. În plus, scăderea sindromului durerii a fost observată la toate pacientele din grupul de control și prin senzația subiectivă a femeilor, parcursul nașterii a fost ameliorat considerabil.

Avantajele compoziției farmaceutice:

Compoziția farmaceutică manifestă proprietăți bioadezivă potente și o capacitate ridicată de legare la apă. Aceste proprietăți ale compoziției farmaceutice sunt asigurate de acidul hialuronic prezent în compoziția farmaceutică (AH se leagă la și reține apa. Una dintre moleculele sale se leagă până la o mie de molecule de apă).

Prin urmare, această compoziție farmaceutică formează o peliculă bioadezivă slab vâscoasă în canalul vaginal al nașterii, reducând astfel frecarea dintre acesta și copil, care are putea avea drept rezultat complicații în procesul de naștere. Această peliculă întreține umiditatea naturală a pielii fără să tulbure schimbul gazos.

De asemenea, unul dintre principalele avantaje ale acidului hialuronic este faptul că AH este o componentă naturală a organismului nostru și prin urmare este perfect compatibil cu pielea și nu cauzează reacții alergice și iritații.

Tabelul 31. Comparația activității antimicrobiene pentru compoziția farmaceutică de AH cu decametoxină

Agenți cauzatori	Compoziția farmaceutică de AH cu decametoxină	Compoziția farmaceutică de AH cu clorhexidină	Compoziția farmaceutică de AH cu metronidazol	Control
<i>Candida albicans</i>	++	+	+	+++
<i>Gardnerella vaginalis</i>	+++	+	+	+++

<i>Bacteroides urealyticus</i>	++	+	+	+++
<i>Trichomonas vaginalis</i>	+		+	+++
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+		+	+++
<i>Haemophilus influenza</i>	++		+	+++
<i>Enterococcus faecalis</i>	+++	++	++	+++
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+	++	+++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+++	++	++	+++
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+++	++	++	+++
<i>Stafilococul aurii</i>	+++	++	++	+++

"-" fără activitate;

"+" activitate scăzută;

"++" activitate bună;

"+++ " activitate ridicată

Concluzie: ca urmare a studiilor comparative, compoziția farmaceutică de AH cu decametoxină manifestă efect bactericid în relație cu bacteriile anaerobe și bacteriostatică în relație cu protozoarele. Este activă în relație cu majoritatea tulpinilor de microorganisme care cauzează vaginoză bacteriană: Gardnerella vaginalis, Bacteroides spp., Mobiluncus spp., Peptostreptococcus spp.

Pentru a investiga compozițiile farmaceutice, au fost utilizate numeroase studii moderne, deși doar o parte din acestea este prezentată în specificație, care trebuie să demonstreze realizarea obiectivelor menționate fără să limiteze în niciun fel soluția tehnică.

S-a observat din studiile prezentate că compozițiile farmaceutice pe bază de soluție stabilizată de acid hialuronic și/sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia împreună cu decametoxina și/sau sărurile solubile în apă ale acesteia sunt eficiente atât în prevenirea formării de adeziuni și în asigurarea efectelor cicatrizante, bactericide. Compozițiile farmaceutice cu HMHA și decametoxină sunt într-o măsură mai mare orientate către prevenirea formării de adeziuni decât LMHA, cu toate acestea LMHA este mai eficient în relația cu infecțiile în diferitele părți ale organismului. Prin urmare, în unele cazuri, astfel de compoziții pot fi utilizate separat. Altfel, acestea pot fi utilizate împreună, deoarece combinația eficientă din astfel de

compoziții poate îmbrățișa gama totală de acțiune a preparatului de la infecții vaginale, nașterea copiilor, tratamentul operator, până la prevenirea formării de adeziuni.

S-a observat de mai sus că rezultatul tehnic este preparatul soluției stabilizate care conține decametoxină și acid hialuronic sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, fără precipitare în soluție, care manifestă efecte antiinflamatoare, antiseptice, regenerante și hidratante, în special, demonstrează activitate terapeutică cu privire la suprimarea procesului adeziv și prepararea compoziției farmaceutice într-o formă de dozare acceptabilă farmaceutic pe baza acestei soluții stabilizate care asigură activitate terapeutică, în special, asigurând o acțiune terapeutică pronunțată prin accelerarea procesului de vindecare a plăgilor de diferite origini, și totodată prin lărgirea gamei de agenți medicinali care posedă activitate terapeutică cu privire la suprimarea procesului adeziv și activitate în procesele de accelerare a vindecării plăgilor de diferite origini.

Exemplele de implementări furnizate ilustrează soluția tehnică fără să-i limiteze obiectul.

Revendicări

1. Soluția stabilizată pe bază de două substanțe active care manifestă acțiune terapeutică, *caracterizată prin faptul că* conține în plus stabilizator, acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este utilizată ca primă substanță activă, decametoxina și/sau sarea solubilă în apă a acesteia este utilizată ca a doua substanță activă, stabilizatorul este o sare acceptabilă farmaceutic capabilă să se dizolve în apă și să se disocieze în soluții apoase în cationi metalici și anioni de reziduuri acide, sau amestecul unor astfel de săruri, stabilizatorul fiind capabil în același timp să formeze compuși solubili în apă cu acid hialuronic și/sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia și cu decametoxina și/sau soluția solubilă în apă a acesteia.

2. Soluția stabilizată conform revendicării 1, *caracterizată prin faptul că* stabilizatorul este o sare netoxică sau o sare slab toxică a acizilor anorganici, a acizilor organici mono și dicarboxilici, sau un amestec din astfel de săruri.

3. Soluția stabilizată conform revendicării 2, *caracterizată prin faptul că* stabilizatorul este clorură de sodiu, succinat de sodiu, lactat de sodiu, clorură de zinc, sulfat de zinc sau orice amestec din acestea.

4. Soluția stabilizată conform revendicării 1, *caracterizată prin faptul că* aceasta cuprinde acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia, stabilizator și apă, la următorul raport de componente, mg/ml:

acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia	1-50
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,01-10
stabilizator	1-60
apă	q.s. până la 1 ml.

5. Soluția stabilizată conform oricăreia dintre revendicările 1-3, *caracterizată prin faptul că* aceasta cuprinde acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia, stabilizator și apă, și conține suplimentar cel puțin un aditiv acceptabil farmaceutic, la următorul raport de componente, mg/ml:

acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia	1-50
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,01-10
stabilizator	1-60
aditiv acceptabil farmaceutic	1-60
apă	q.s. până la 1 ml.

6. Soluția stabilizată conform revendicării 5, *caracterizată prin faptul că* aceasta cuprinde ca aditiv acceptabil farmaceutic un agent pentru menținerea pH-ului soluției la un nivel constant.

7. Soluția stabilizată conform revendicării 6, *caracterizată prin faptul că* aceasta cuprinde succinat de sodiu ca stabilizator și acid succinic ca agent pentru menținerea pH-ului soluției la un nivel constant.

8. Soluția stabilizată conform revendicării 6, *caracterizată prin faptul că* aceasta cuprinde lactat de sodiu ca stabilizator și acid lactic ca agent pentru menținerea pH-ului soluției la un nivel constant.

9. Soluția stabilizată conform oricăreia dintre revendicările 5-7, *caracterizată prin faptul că* aceasta este o soluție apoasă care cuprinde acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, succinat de sodiu, acid succinic, clorură de sodiu, decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia, și apă, la următorul raport de componente, mg/ml:

acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia	5
succinat de sodiu	16
acid succinic	0,05
clorură de sodiu	1,2
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,2
apă	q.s. până la 1 ml.

10. Metodă pentru prepararea soluției stabilizate, conform revendicării 1, *caracterizată prin faptul că* una dintre substanțele active și stabilizatorul sunt dizolvate în apă și apoi cea de-a doua substanță activă este dizolvată în soluția obținută cu amestecare până la dizolvarea sa completă, acidul hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia și decametoxina și/sau sarea solubilă în apă a acesteia fiind utilizate ca substanțe active și stabilizatorul este o sare acceptabilă farmaceutic capabilă să se dizolve în apă și să se disocieze în soluții apoase în cationi metalici și anioni de reziduuri acide, sau amestecul din astfel de săruri, stabilizatorul fiind capabil să formeze în același timp compuși solubili în apă cu acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia și cu decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia.

11. Metoda conform revendicării 10, *caracterizată prin faptul că* stabilizatorul este dizolvat în apă și apoi decametoxina și/sau sarea solubilă în apă a acesteia este dizolvată, după ce acidul hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este dizolvată în soluția obținută.

12. Metoda conform revendicării 10, *caracterizată prin faptul că* decametoxina și/sau sarea solubilă în apă a acesteia este dizolvată în apă, și apoi stabilizatorul este dizolvat, după care acidul hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este dizolvat(ă) în soluția obținută.

13. Metoda conform revendicării 10, *caracterizată prin faptul că* stabilizatorul este dizolvat în apă și apoi acidul hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este dizolvat(ă), după care decametoxina și/sau sarea solubilă în apă a acesteia este dizolvată în soluția obținută.

14. Metoda conform revendicării 10, *caracterizată prin faptul că* acidul hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este dizolvat(ă) în apă și apoi stabilizatorul este dizolvat, după care decametoxina și/sau sarea solubilă în apă a acesteia este dizolvată în soluția obținută.

15. Metoda conform oricăreia dintre revendicările 10-14, *caracterizată prin faptul că* soluția stabilizată de pH este reglată suplimentar la valoarea dorită prin adăugarea de acid sau bază.

16. Metoda conform oricăreia dintre revendicările 10-15, *caracterizată prin faptul că* soluția stabilizată este sterilizată suplimentar în autoclavă.

17. Metoda conform revendicării 10, *caracterizată prin faptul că* componentele sunt utilizate în următorul raport, mg/ml:

acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masă moleculară de la 401 kDa până la 2,5 MDa	1-50
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,01-10
stabilizator	1-60
aditiv acceptabil farmaceutic	1-60
apă	q.s. până la 1 ml.

18. Compoziție farmaceutică pe bază de soluție stabilizată din două substanțe active, *caracterizată prin faptul că* conține ca primă substanță activă acid hialuronic înalt molecular și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, masa moleculară a unui astfel de acid sau a unor astfel de săruri poate fi de la 401 kDa până la 2, 2,5 MDa, și conține ca a doua substanță activă decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia, stabilizatorul, care este o sare acceptabilă farmaceutic capabilă să se dizolve în apă și să se disocieze în soluții apoase în cationi metalici și anioni de reziduuri acide, sau amestecul din astfel de săruri, stabilizatorul fiind capabil să formeze în același timp compuși solubili în apă cu acidul hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia și cu decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia și de asemenea conține cel puțin un aditiv acceptabil farmaceutic.

19. Compoziția farmaceutică conform revendicării 18, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde componente în următorul raport, mg/ml:

acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masă moleculară de la 401 kDa până la 2,5 MDa	1-50
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,01-10
stabilizator	1-60
aditiv acceptabil farmaceutic	1-60
apă	q.s. până la 1 ml.

20. Compoziția farmaceutică conform revendicării 19, *caracterizată prin faptul că* stabilizatorul este o sare netoxică sau o sare slab toxică a acidului anorganic, a acidului organic mono și dicarboxilic, sau un amestec din astfel de săruri.

21. Compoziția farmaceutică conform revendicării 20, *caracterizată prin faptul că* stabilizatorul este clorură de sodiu, succinat de sodiu, lactat de sodiu, clorură de zinc, sulfat de zinc sau orice amestec din acestea.

22. Compoziția farmaceutică conform revendicării 21, *caracterizată prin faptul că* sarea acceptabilă farmaceutic a acidului hialuronic înalt molecular este hialuronatul de sodiu.

23. Compoziția farmaceutică conform revendicării 19, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde ca aditiv acceptabil farmaceutic agentul sau tamponul de reglare a pH-ului.

24. Compoziția farmaceutică conform revendicării 23, *caracterizată prin faptul că* tamponul conține tampon de fosfat sau tampon de citrat sau tampon de acetat sau tampon de succinat sau tampon de tris hidroclorură sau tampon de maleat.

25. Compoziția farmaceutică conform revendicării 23, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde ca agent de reglare a pH-ului o substanță din seria de acid clorhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic, acid acetic, acid propionic, acid hidroxiacetic, acid lactic, acid piruvic, acid oxalic, acid malonic, acid succinic, acid maleic, acid fumaric, acid tartric, acid citric, acid ascorbic, acetat de amoniu, soluție de amoniac, hidroxid de metal alcalino-pământos, hidroxid de metal alcalin, carbonat de sodiu, hidrocarbonat de sodiu și fosfat de sodiu.

26. Compoziția farmaceutică conform revendicării 23, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde succinat de sodiu ca stabilizator și cuprinde acid succinic ca agent de reglare a pH-ului.

27. Compoziția farmaceutică conform revendicării 23, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde ca stabilizator lactatul de sodiu și cuprinde acid lactic ca agent pentru reglarea pH-ului soluției.

28. Compoziția farmaceutică conform revendicării 19, *caracterizată prin faptul că* compoziția este utilizată pentru a suprima procesul adeziv.

29. Compoziția farmaceutică conform revendicării 19, *caracterizată prin faptul că* compoziția este utilizată pentru a proteja organele împotriva formării de adeziuni și pentru a preveni deshidratarea organelor cu efect antiinflamator simultan.

30. Compoziția farmaceutică conform revendicării 19, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde cel puțin o componentă farmaceutică auxiliară utilă ca aditiv acceptabil farmaceutic pentru a o converti într-o formă de dozare moale spre lichidă.

31. Compoziția farmaceutică conform revendicării 30, *caracterizată prin faptul că* forma de dozare este aerosol, suspensie, sirop, picături, soluție pentru injecție, cremă, gel, unguent, pastă, alifie, soluție pentru uz extern, soluție pentru aplicare orală.

32. Compoziția farmaceutică conform revendicării 30, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde ca aditiv acceptabil farmaceutic cel puțin o componentă farmaceutică auxiliară din seria de regulator de vâscozitate, conservant și antioxidant.

33. Compoziția farmaceutică conform revendicării 32, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde ca regulator de vâscozitate o substanță din seria de derivat din alchilceluloză, derivat din hidroaxialchil celuloză, metilceluloză, hidroxipropil metilceluloză, hidroxibutilceluloză, carboximetilceluloză, amidon, gumă de xantan, gumă de guar, acizi poliacrilici și sărurile acestora, copolimeri de metacrilat, polietilenoxid, polipropilenoxid, derivate din chitină, amidon, pectină, acid alginic, ciclodextrină, agar. caragenan.

34. Compoziția farmaceutică conform revendicării 32, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde drept conservant o substanță din seria de clorură de: lauralconiu, clorură de belzalconiu, clorură de benzododeciniu, clorură de cetilpiridiniu. cetrimidă, bromură de domifen, alcool benzilic, clorobutanol, o-cresol, clorocresol, fenol, etil fenil alcool, acid benzoic, benzoat de sodiu, acid sorbic, sorbat de potasiu, acid paraaminobenzoic, parahidroxibenzoat de metil, parahidroxibenzoat de propil.

35. Compoziția farmaceutică conform revendicării 32, *caracterizată prin faptul că* cuprinde ca antioxidant o substanță din seria de metabisulfid de sodiu, bisulfid de sodiu, sulfid de sodiu, tiosulfat de sodiu și acid ascorbic.

36. Compoziția farmaceutică conform revendicării 31, *caracterizată prin faptul că* forma de dozare este gel care conține acid hialuronic înalt molecular și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masa moleculară de la 401 kDa până la 2,5 milioane Da, decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia, lactat de sodiu, acid lactic și apă și conține drept componente farmaceutice auxiliare glicerol și hidroxipropil metilceluloză, la următorul raport de componente mg/ml:

acid hialuronic înalt molecular și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masă moleculară de la 401 kDa până la 2,5 milioane Da	2-8
lactat de sodiu	0,5-3
acid lactic	0,1-1
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,05-0,5
glicerol	20-50
hidroxipropil metilceluloză	15-50
apă	q.s. până la 1 ml.

37. Compoziția farmaceutică conform revendicării 31, *caracterizată prin faptul că* forma de dozare este gel care conține acid hialuronic înalt molecular și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masa moleculară de la 401 kDa până la 2,5 milioane Da, decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia, lactat de

sodiu, acid lactic și apă și conține drept componente farmaceutice auxiliare glicerol și hidroxipropil metilceluloză, la următorul raport de componente mg/ml:

acid hialuronic înalt molecular cu masa moleculară de la 401 kDa la 2,5 milioane Da	5
lactat de sodiu	1,42
acid lactic	0,36
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,2
glicerol	30
hidroxipropil metilceluloză	30
apă	q.s. până la 1 ml.

38. Compoziție farmaceutică pe bază de soluție stabilizată din două substanțe active, *caracterizată prin faptul că* soluția stabilizată din două substanțe active conține ca primă substanță activă acid hialuronic slab molecular și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, masa moleculară a unui astfel de acid sau a unor astfel de săruri poate fi de la 100 kDa până la 400 kDa, cuprinde ca a doua substanță activă decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia, stabilizatorul, care este o sare acceptabilă farmaceutic capabilă să se dizolve în apă și să se disocieze în soluții apoase în cationi metalici și anioni de reziduuri acide, sau amestecul din astfel de săruri, stabilizatorul fiind capabil să formeze compuși solubili în apă în același timp cu acidul hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia și cu decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia și de asemenea conține cel puțin un aditiv acceptabil farmaceutic.

39. Compoziția farmaceutică conform revendicării 38, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde componente în următorul raport, mg/ml:

acid hialuronic și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masă moleculară de la 100 kDa până la 400 kDa	1-50
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,01-10
stabilizator	1-60
aditiv acceptabil farmaceutic	1-60
apă	q.s. până la 1 ml

40. Compoziția farmaceutică conform revendicării 38, *caracterizată prin faptul că* stabilizatorul este o sare netoxică sau o sare slab toxică a acizilor anorganici, a acizilor organici mono și dicarboxilici, sau un amestec din astfel de săruri.

41. Compoziția farmaceutică conform revendicării 38, *caracterizată prin faptul că* stabilizatorul este clorură de sodiu, succinat de sodiu, lactat de sodiu, clorură de zinc, sulfat de zinc sau orice amestec din acestea.

42. Compoziția farmaceutică conform revendicării 38, *caracterizată prin faptul că* sarea acceptabilă farmaceutic a acidului hialuronic slab molecular este hialuronatul de sodiu.

43. Compoziția farmaceutică conform revendicării 38, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde ca aditiv acceptabil farmaceutic un agent sau un tampon de reglare a pH-ului.

44. Compoziția farmaceutică conform revendicării 43, *caracterizată prin faptul că* tamponul conține tampon de fosfat sau tampon de citrat sau tampon de acetat sau tampon de succinat sau tampon de tris hidroclorură sau tampon de maleat.

45. Compoziția farmaceutică conform revendicării 43, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde ca agent de reglare a pH-ului o substanță din seria de acid clorhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic, acid acetic, acid propionic, acid hidroxiacetic, acid lactic, acid piruvic, acid oxalic, acid malonic, acid succinic, acid maleic, acid fumaric, acid tartric, acid citric, acid ascorbic, acetat de amoniu, soluție de amoniac, hidroxid de metal alcalino-pământos, hidroxid de metal alcalin, carbonat de sodiu, hidrocarbonat de sodiu și fosfat de sodiu.

46. Compoziția farmaceutică conform revendicării 43, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde succinat de sodiu ca stabilizator și cuprinde acid succinic ca agent de reglare a pH-ului.

47. Compoziția farmaceutică conform revendicării 43, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde lactat de sodiu ca stabilizator și cuprinde acid lactic ca agent pentru reglarea pH-ului soluției.

48. Compoziția farmaceutică conform revendicării 38, *caracterizată prin faptul că* compoziția este utilizată pentru a suprima procesul adeziv.

49. Compoziția farmaceutică conform revendicării 38, *caracterizată prin faptul că* compoziția este utilizată pentru a proteja organele împotriva formării de adeziuni și pentru a asigura cicatrizare cu efect antiinflamator simultan.

50. Compoziția farmaceutică conform revendicării 38, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde ca aditiv acceptabil farmaceutic cel puțin o componentă farmaceutică auxiliară utilă pentru a o converti într-o formă de dozare de la moale la lichidă.

51. Compoziția farmaceutică conform revendicării 50, *caracterizată prin faptul că* forma de dozare este aerosol, suspensie, sirop, picături, soluție pentru injecție, cremă, gel, unguent, pastă, alifie, soluție pentru uz extern și soluție pentru aplicare orală.

52. Compoziția farmaceutică conform revendicării 50, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde ca aditiv acceptabil farmaceutic cel puțin o componentă farmaceutică auxiliară din seria de: regulator de vâscozitate, conservant și antioxidant.

53. Compoziția farmaceutică conform revendicării 52, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde ca regulator de vâscozitate substanță din seria de: derivat din alchilceluloză, derivat din hidroaxialchil celuloză, metilceluloză,

hidroxipropil metilceluloză, hidroxibutilceluloză, carboximetilceluloză, amidon, gumă de xantan, gumă de guar, acizi poliacrilici și sărurile acestora, copolimeri de metacrilat, polietilenoxid, polipropilenoxid, derivate din chitină, amidon, pectină, acid alginic, ciclodextrină, agar și caragenan.

54. Compoziția farmaceutică conform revendicării 52, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde drept conservant o substanță din seria de clorură de lauralconiu, clorură de belzalconiu, clorură de benzododeciniu, clorură de cetilpiridiniu, cetrimidă, bromură de domifen, alcool benzilic, clorobutanol, o-cresol, clorocresol, fenol, etil fenil alcool, acid benzoic, benzoat de sodiu, acid sorbic, sorbat de potasiu, acid paraaminobenzoic, parahidroxibenzoat de metil, parahidroxibenzoat de propil.

55. Compoziția farmaceutică conform revendicării 52, *caracterizată prin faptul că* compoziția cuprinde ca antioxidant o substanță din seria de: metabisulfid de sodiu, bisulfid de sodiu, sulfid de sodiu, tiosulfat de sodiu și acid ascorbic.

56. Compoziția farmaceutică conform revendicării 51, *caracterizată prin faptul că* forma de dozare este gel care conține acid hialuronic slab molecular și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masa moleculară de la 100 kDa până la 400 kDa, decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia, lactat de sodiu, acid lactic și apă și conține ca componente farmaceutice auxiliare glicerol și hidroxipropil metilceluloză, la următorul raport de componente, mg/ml:

acid hialuronic slab molecular și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masă moleculară de la 100 kDa până la 400 kDa	2-8
lactat de sodiu	0,5-3
acid lactic	0,1-1
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,05-0,5
glicerol	20-50
hidroxipropil metilceluloză	15-50
apă	q.s. până la 1 ml.

57. Compoziția farmaceutică conform revendicării 51, *caracterizată prin faptul că* forma de dozare este gel care conține acid hialuronic slab molecular și/sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia cu masa moleculară de la 100 kDa până la 400 kDa, decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia, lactat de sodiu, acid lactic și apă și conține drept componente farmaceutice auxiliare glicerol și hidroxipropil metilceluloză, la următorul raport de componente, mg/ml:

acid hialuronic slab molecular cu masa moleculară de la 100 kDa la 400 kDa	5
lactat de sodiu	1,42
acid lactic	0,36
decametoxină și/sau sarea solubilă în apă a acesteia	0,2

glicerol	30
hidroxipropil metilceluloză	30
apă	q.s. până la 1 ml.