

Изобретение относится к области медицины, а именно, фармакологии, к лекарственным веществам, предназначенным для лечения гастроэнтерологических заболеваний.

Из лекарственных средств гастроэнтерологического действия наиболее близок по составу к заявляемому средству препарат Аекол, представляющий собой масляный раствор комплекса витаминов А, Е, К и -каротина, содержащий:

<b>Ретинола пальмитата</b>	
<b>(витамина А)</b>	<b>0,283</b>
<b>-токоферола</b>	<b>0,18</b>
<b>витамина Кз</b>	<b>0,05</b>
<b>Бутилокситолуола</b>	<b>0,02</b>
<b>-каротина микробиоло-</b>	
<b>гического в масле</b>	<b>до 100</b>

Указанный состав применяется в качестве ранозаживляющего и регенерирующего средства для лечения ран различного происхождения. Обладая эффективными регенерирующими свойствами препарат применяется при лечении поражений слизистых оболочек в том числе и пищеварительного тракта. Однако, несмотря на низкое кислотное число (3 мг КОН), препарат все-таки склонен к окислению, так как в его состав входит растительное масло. Результатом окислительных процессов является снижение сроков сохранности препарата и снижение его специфического эффекта. Кроме того, при приеме внутрь для лечения язвенной болезни пищеварительного тракта часть препарата растекается по кишечнику и пищеводу, другими словами отсутствует его точное дозирование. В процессе хранения препарата происходят окислительные процессы, так как соприкосновение с кислородом воздуха избежать невозможно, что ухудшает физико-химические показатели препарата.

Задачей изобретения является усовершенствование лекарственного препарата

(создание надой лекарственной формы препарата Аекол под названием "Капсекол") - заключение его в мягкие желатиновые капсулы (МЖК), что позволяет усилить терапевтическое действие препарата за счет его прицельного действия на слизистые оболочки желудка и 12-перстной кишки при язвенной болезни. Выпуск препарата в желатиновой оболочке позволит значительно снизить степень окисления препарата и увеличить сроки сохранности за счет герметичности упаковки. Кроме того, в состав желатиновой оболочки входит ряд аминокислот, которые при растворении в желудке способствуют усилению и юэнергетических процессов и ускорению заживления (табл.1).

В основе белковой молекулы желатина лежит полипептидная цепь, образуемая 19 аминокислотами, большинство из которых незаменимы для организма человека. Главнейшими из них являются глицин, пролин, окипролин, глутаминовая кислота, аргинин, лизин. Сочетанное воздействие на слизистые пищеварительного тракта комплекса витаминов А,Е,К, -каротина и ряда аминокислот усиливает энергетические процессы что приводит к регенерации и быстрому заживлению пораженных тканей.

Поставленная задача достигается тем, что препарат Аекол заключается в мягкую желатиновую капсулу-оболочку со специально подобранному соотношению компонентов в ней, позволяющему внутреннему содержимому не вступать в реакцию с кислородом воздуха, т.е. противостоять окислительному разрушению и не пропускать внутреннее содержимое наружу до момента попадания непосредственно в желудок. Оболочка из желатина непроницаема для летучих жидкостей, газов, кислорода воздуха, что очень важно для сохранности витаминов, так как они сильно подвержены окислению. В то же время оболочка из желатина с добавками проницаема для пищеварительных соков, а лечебное действие препарата может проявляться уже через 10-20 минут после приема.

Преимуществом нового препарата "Капсекол" следует отметить возможность улучшения терапевтической активности действующих веществ, в том числе избирательной способности растворяться и проявлять свое действие непосредственно в желудке и 12-и перстной кишке, или ректальном отделе кишечника при введении препарата непосредственно в прямую кишку. Ректальное применение капсул обусловлено высокой всасываемостью слизистыми оболочками прямой кишки, что приводит к экономии лекарственного препарата» заключенного в оболочку.

Таким образом, в результате экспери<sup>2</sup> ментальных исследований был обоснован состав препарата "Капсекол" в мягких желатиновых капсулах:

<b>Ретинола пальмитата</b>	<b>0,283</b>
<b>-токоферола ацетата</b>	<b>0,18</b>
<b>витамина Кз</b>	<b>0,05</b>
<b>БОТ</b>	<b>0,02</b>
<b>Каротин в масле</b>	<b>до 100</b>
<b>Желатин</b>	<b>25-39</b>
<b>Глицерин</b>	<b>5-12</b>
<b>Сорбит</b>	<b>1-7,5</b>
<b>Глюкоза</b>	<b>0,5-4,5</b>
<b>Консервант</b>	<b>0,05-0,5</b>
<b>Вода очищенная</b>	<b>до 100</b>

В качестве консерванта был испытан нипагин, однако в состав оболочки можно вводить любой консервант, пригодный для такого состава. Разработанный препарат испытывали на моделях язвенного поражения пищеварительного тракта. В качестве препарата сравнения использовали раствор Аекола. Оба препарата вводили внутримышечно за 1 час до моделирования язвенного процесса и через 3 часа после него в дозах по 50 мг/кг. Через сутки животных декапировали и проводили микроскопию и патоморфологическое изучение слизистой оболочки желудка, рассчитывали процент животных с язвами,

количество язв на 1 животное и язвенный индекс. Полученные результаты отработаны методом вариационной статистики и представлены в таблице 2.

Как видно из представленных в таблице данных Аекол в капсулах обладает выраженным противоязвенным действием на модели алкогольно-преднизолоновой деструкции у крыс. При патоморфологическом исследовании у контрольных животных в слизистой желудка обнаруживались проникающие на разную глубину обширные участки некроза с кровоизлиянием и отторжением на значительных участках солянокислого гематина.

Терапевтический эффект Аекола в капсулах обусловлен как стимуляцией репаративных процессов за счет высокой биологической активности, так и усилением защитных свойств в результате повышения слизиобразования и, следовательно, уменьшения действия кислого желудочного сока на поврежденную слизистую оболочку. Такой же механизм действия экспериментально доказан для облепихового масла, имеющий такие же действующие вещества как в Аеколе.

На основании макроскопических, гистологических, гистохимических и патоморфологических исследований при алкогольно-преднизолоновой модели деструкции были подтверждены выводы о выраженной гастропротективной активности Аекола в капсулах, что открывает перспективы его использования в гастроэнтерологии. Репаративный эффект препарата обуславливает быстрое заживление язвенного дефекта.

При изучении влияния капсулирования Аекола на секреторную функцию желудка отмечено увеличение объема и общей кислотности желудочного сока за счет увеличения связанной кислоты.

Препарат оказывает выраженное защитное действие на слизистую желудка, так как под его влиянием снижается такой агрессивный фактор как действие соляной свободной кислоты.

Кроме того, дополнительно был проведен эксперимент по изучению лечебно-профилактического действия капсульной формы Аекола на модели глубокого изъязвления слизистой желудка по а.с. США на молодых животных, который показал наличие значительного профилактического эффекта от приема капсул с Аеколом.

Как уже говорилось выше, заключение Аекола в мягкие желатиновые капсулы способствует также снижению процессов окисления и увеличению срока сохранности. Хранившиеся в течении 1,5 года капсулы с Аеколом и Аекол были проверены на окисляемость в модели ускоренного старения (табл.3).

В' 1989 г на базе Горьковского химико-фармацевтического завода была наработана серия 2.11.89; 2.12.89 мягких желатиновых капсул с Аеколом и проведена предварительная клиническая апробация на базе гастроэнтерологической клиники при кафедре Харьковского медицинского института.

Т а б л и ц а 1

**Удельная радиоактивность белков в процессе лечения язвенной болезни Аеколом и Капсеколом**

Время наблюдения, сутки	Удельная радиоактивность, % (к норме)	
	Лечение Аеколом	Лечение Капсеколом
1-е	65,2±5,3	69,4±7,1
2-е	57,3±4,3	80,3±9,0
5-е	51,6±6,4	78,5±6,4
10-е	61,0±6,7	80,7±9,2
15-е	81,5±8,3	100,2±9,8

Т а б л и ц а 2

**Противоязвенная активность Аекола в капсулах на модели алкогольно-преднизолоновой модели язвенного заболевания (n=27)**

Условия опыта	Исследуемые показатели			
	% животных с язвами	Кол-во язв на 1 животн.	Площадь язв в баллах	Язвенный индекс
Нелеченный контроль	100	17,9±1,2	20,3±2,4	20,30
Капсулы с аеколом	40	0,7±0,09	9,3±1,04	3,67

Таблица 3

Влияние капсулирования на состояние кислотных чисел в процессе длительного хранения

Испытуемый объект	Кислотные числа, мг КОН				
	Исходные данные	Часы окисления			
		6	18	24	28
Аекол Капсулы с аеколом	$0,94 \pm 0,09$	$2,56 \pm 0,31$	$0,78 \pm 0,04$	$9,71 \pm 1,02$	$13,92 \pm 1,6$
	$1,01 \pm 0,21$	$1,73 \pm 0,21$	$3,04 \pm 0,42$	$5,12 \pm 0,72$	$7,91 \pm 0,63$