



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42298 (13) A

(51) 7 G01N33/15

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ОРІЄНТОВНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ РОС-
ЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

(21) 2000127569

(22) 26 12 2000

(24) 15 10 2001

(33) UA

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Мешишен Іван Федорович, Григор'єва Надія
Пилипівна, Волошин Олександр Іванович, Яремій
Ірина Миколаївна, Окіпняк Ірина Вікторівна(73) Мешишен Іван Федорович, UA, Григор'єва
Надія Пилипівна, UA, Волошин Олександр Івано-
вич, UA, Яремій Ірина Миколаївна, UA, Окіпняк
Ірина Вікторівна, UA(57) Спосіб визначення орієнтовної терапевтичної
دوزи лікарського препарату рослинного походжен-
ня, який полягає у тому, що досліджуваний препа-
рат приготують, використовують експеримен-

тальну тварину, спостерігають за показником впливу препарату на тварину, значенням якого характеризують дію препарату, який відрізняється тим, що досліджуваний препарат приготують як його розведення, експериментальну тварину використовують у системі in vitro, а як показник впливу препарату застосовують ступінь гальмування препаратом швидкості аскорбатзалежного переокиснення ендогенних ліпідів печінки експериментальної тварини, при цьому орієнтовну терапевтичну дозу препарату розраховують при такому значенні його розведення, яке викликає відсоток гальмування 28-32%, а розрахунок проводять шляхом множення цього значення розведення на коефіцієнт екстраполяції $6 \cdot 10^3$

Винахід відноситься до фармакології, зокрема, може використовуватись при визначенні терапевтичних доз нових лікарських препаратів рослинного походження

Ліки з лікарських рослин завдяки складному біологічному вмісту відрізняються різноманітним впливом на більшість патогенетичних ланок захворювань та помірно дією, складають сприятливий метаболічний фон для уникнення побічних ефектів чи ускладнень при необхідності застосування ліків потужної дії (Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / за ред. А.М. Гродзінського - К: УРЕ - 1991 - С. 8-22, І.С. Чекман. Фітотерапія в науковій і клінічній медицині // Фітотерапія в Україні - 1999 - № 3-4 - С. 5-9, R.F. Weiss, V. Fintelmann / Lehrbuch der Phytotherapie - Hippokrates Verlag, Stuttgart - 1999 - S. 7-22). Такі ліки є майже незамінними для профілактичного і протирецидивного лікування, оскільки мають велику терапевтичну широту дії, низьку токсичність і високу безпечність застосування (V. Schuiz, R. Hansel. Rationale Phytotherapie - Springer Verlag, Berlin, 1999 - S. 18-27). Тому у розвинутих країнах, зокрема в Німеччині, велика увага надається вивченню та створенню ліків з лікарських рослин (Rote Liste - Editio Cantor, Frankfurt/Main - 1997 - 501 s.)

Загальноприйнятими у світі стандартами дослідницьких програм з вивчення нових ліків є ета-

пи дослідження біологічного вмісту, фармакологічний, токсикологічний та клінічний

Після першого етапу найбільш відповідальними є фармакологічні дослідження з визначенням лікувальної, а в окремих випадках, і профілактичної доз. Згідно з вимогами фармакопеї останнього видання (Государственная фармакопея СССР - М: Медицина - 1990 - с. 163-165) загальними принципами визначення лікувальних доз препаратів рослинного походження є біологічні методи. Стандартними зразками слугують спиртові екстракти з рослин, виготовлені згідно з фармакопейними вимогами. Вони випробовуються на різних біологічних об'єктах: жабах, голубах, кішках, кроликах, білих мишах, мікроорганізмах. Визначаються біологічні одиниці дії в одному мілілітрі досліджуваного препарату, які відрізняються від визначеної таким способом смертельної дози.

Зазначений підхід має ряд недоліків: використовуються різні біологічні об'єкти (кішки, голуби, щури тощо), що утруднює стандартизацію визначеної біологічної дози та екстраполяцію отриманих результатів на людину, характеризується різними методологічними підходами (введення розчинів досліджуваних ліків під шкіру, в порожнину шлуночка серця, внутрішньовенно), великою трудоемністю, довготривалістю, проблемами утримання біологічних об'єктів і забезпечення їх необхідного фізіологічного стану, особливо за сучасних умов

(19) UA (11) 42298 (13) A

екологічної нестабільності довкілля та прогресуючого ослаблення біологічних об'єктів, дороговизною

Відомий "Способ определения активности противоллергического иммуноглобулина" (а с СРСР № 1388797, G01N33/15, публ. БИ № 14, 1988), за яким внутрішньовенно сенситивізують експериментальних тварин досліджуванним засобом, потім через деякий час підраховують кількість померлих тварин. Якщо виживають усі тварини, то засіб вважають активним. У додаткових групах тварин засіб вводять зменшеними дозами та також слідкують за тваринами. Спосіб дає можливість виявити найбільш активні серії препарату, зменшити його лікувальні дози.

Однак відомий спосіб потребує велику кількість експериментальних тварин, що робить спосіб дуже коштовним та довготривалим.

За прототип обрано "Способ скрининга фито-препаратов с протавосудорожной активностью" (а с СРСР № 1386898, G01N33/15, публ. БИ № 13, 1988), згідно з яким препарат вводять експериментальним тваринам та спостерігають за відповідним показником (антикорозоловим індексом), препарат вводять впродовж декількох діб. За значенням цього показника визначають активність препарату.

Однак спосіб за прототипом потребує також використання великої кількості експериментальних тварин, є довгостроковим та не дає можливості визначити терапевтичні дози препарату для людини.

В основу винаходу поставлено задачу створення такого способу, який дозволить визначити орієнтовні терапевтичні дози препарату, прискорити, спростити та здешевшити процес дослідження препарату.

Задача вирішується тим, що спосіб визначення орієнтовної терапевтичної дози лікарського препарату рослинного походження, який полягає у тому, що досліджуваний препарат приготують, використовують експериментальну тварину, спостерігають за показником впливу препарату на тварину, значенням якого характеризують дію препарату, згідно з винаходом, досліджуваний препарат приготують як його розведення, експериментальну тварину використовують у системі *in vitro*, а як показник впливу препарату застосовують відсоток гальмування препаратом швидкості аскорбатзалежного переокиснення ендогенних ліпідів печінки експериментальної тварини, при цьому орієнтовну терапевтичну дозу препарату розраховують при такому значенні його розведення, яке викликає відсоток гальмування 28-32%, а розрахунок проводять шляхом множення цього значення розведення на коефіцієнт екстраполяції $6 \cdot 10^3$.

Відомо, що в основі будь-якої патології лежать порушення структури і функції клітинних мембран активними формами кисню (В.А. Барабой, Д.А. Сутковой). Окислительно-антиоксидантний гомеостаз в норме и патологии / Под общ. ред. Ю.А. Зозули - К: Чернобыльинтеринформ - 1997. - Ч. I - 120 с.). Протидією активним формам кисню і продуктам їх взаємодії з ліпідами та біополімерами (пероксидами) виступає антиоксидантна система клітини. До складу останньої входять як специфічні ферменти, так і низькомолекулярні сполу-

ки (фенольні антиоксиданти, сірковмісні сполуки, вітаміни А, Е, С). Всі ці сполуки певним чином взаємодіють між собою, що дозволяє стверджувати про системну організацію антиоксидантної системи клітини. Співвідношення прооксидантних та антиоксидантних систем визначає так званий оксидантно-антиоксидантний статус організму. Порушення цього статусу призводить до характерних змін - синдрому пероксидації, який включає деструкцію клітинних мембран, інактивацію і трансформацію ферментів, порушення процесів поділу клітини тощо і є важливим патогенетичним фактором виникнення захворювань.

Майже у всіх лікарських рослинах та їх настоянках (екстрактах) містяться вітаміни, каротиноїди, флавоноїди, амінокислоти, ненасичені жирні кислоти, які проявляють антиоксидантні властивості і є "пастками" вільних радикалів кисню. Тому для визначення орієнтовної терапевтичної дози лікарських препаратів рослинного походження і використовується така їх антиоксидантна властивість.

Антиоксидантні властивості лікарських засобів досліджують за відсотком гальмування швидкості аскорбатзалежного переокиснення ендогенних ліпідів (ПОЛ) гомогенатів печінки експериментальних тварин. Тому дослідження проводяться на експериментальній тварині, а саме, на її печінці, яка максимально відображає біологічні процеси у людини, з використанням універсального неспецифічного явища патологічних процесів - порушення антиоксидантного захисту. Печінка обрана об'єктом дослідження у зв'язку з її особливою роллю в існуванні живих організмів. В ній, як в головній "лабораторії" здійснюється синтез необхідних організму речовин, знешкодження ендогенних метаболітів, які утворюються в нормі і патології (в даному випадку - вільних радикалів і активних форм кисню), та метаболічне перетворення компонентів з'їденої їжі, прийнятих ліків тощо. В печінці утворюються основні, і в найбільшій кількості, речовини з антиоксидантними властивостями (наприклад, глутатіон, білірубін). Такий показник як вміст малонового альдегіду (кінцевий продукт ПОЛ) характеризує швидкість аскорбатзалежного ПОЛ. Щоб його визначити достатньо приготувати необхідне розведення (концентрацію) препарату, приготувати гомогенат печінки експериментальної тварини та провести дослідження реакції (тобто дослідження провести в системі *in vitro*).

Численні експерименти з співставлення відсотку гальмування ПОЛ з затвердженими МОЗ України інструкціями до досліджуваних препаратів щодо дозового їх застосування показали, що діапазон відсотку гальмування ПОЛ коливається в межах 28-32%. Спроби призначити досліджувані рослинні препарати людям в дозах, що відображали вищий відсоток гальмування ПОЛ ніж 32% давали небажані побічні ефекти, не давали можливості реалізувати процес лікування, а призначення доз, що відображали нижчий, ніж 28% гальмування ПОЛ не дозволяли досягти необхідного терапевтичного ефекту. Тобто визначення терапевтичної дози досліджуваного препарату необхідно проводити при досягненні відсотку гальмування ПОЛ значень 28-32%.

Оскільки визначення орієнтовної терапевтичної дози препарату для людини проводять на пе-

чинці експериментальної тварини, то необхідно співставляти печінку тварини та печінку дорослої людини, тобто провести екстраполяцію. Це досягається шляхом множення значення розведення досліджуваного препарату, при якому спостерігається відсоток гальмування ПОЛ 28-32%, на коефіцієнт екстраполяції $6 \cdot 10^3$, що також підтверджено численними експериментами.

Таким чином, перепічені суттєві ознаки та зв'язки між ними дозволяють здійснити запропонований спосіб та просто, швидко, дешево і точно визначити орієнтовну терапевтичну дозу досліджуваного препарату.

Спосіб здійснюють так. Експериментальних тварин (щурів) забивають декапітацією під легким ефірним наркозом, швидко відбирають печінку, заморожують і на льоду готують 5%-ний гомогенат, використовуючи 50мМ трис-НСІ-буфер (рН 7,4), що містить 12 мкмоль солі Мора. В центрифужну пробірку вносять 0,7 мл буфера, 0,1 мл аскорбінової кислоти (20 мг/10 мл буферу), 0,2 мл препарату відомої концентрації, 1 мл 5%-го гомогенату печінки та інкубують в термостаті 30 хвилин при 37°C. У контрольні проби замість розчину препарату додають 0,2 мл буферу. Реакцію зупиняють додаванням 2 мл 10%-ої трихлороцтової кислоти.

Для визначення початкового рівня малонового альдегіду реакцію зупиняють одразу ж до інкубації. Проби центрифугують (1500 об/хв, 10 хвилин) і в надосадовій рідині визначають вміст малонового альдегіду – одного з кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів. Для цього в хімічну пробірку вносять 2 мл центрифугату, 2 мл 0,8%-го розчину тиобарбітурової кислоти і 10 хвилин нагрівають в киплячій водяній бані. Оптичну густину рожевого хромогену, що утворився, визначають спектрофотометрично при довжині хвилі 532 нм і розраховують кількість малонового альдегіду з використанням його коефіцієнту молярної екстинції – $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$. Про швидкість процесів ПОЛ судять за різницею оптичної густини проб до та після інкубації. Після цього, виходячи з відсотку гальмування ПОЛ та відповідної концентрації препарату, розраховують його дози (у мл та крапель). Терапевтичною дозою препарату буде та, яка відповідає відсотку гальмування 28-32%.

Спосіб підтверджується такими експериментальними прикладами.

Приклад 1

Визначались дози відомого і достатньо апробованого клінічного препарату – ноотропілу – за дослідженням його антиоксидантних властивостей.

Ноотропіл (Piracetam) (за інструкцією) призначають при інволюційних синдромах, пов'язаних з віком, мозкових ударах і недостатності мозкового кровообігу, хронічному алкоголізмі та привиканні до медикаментів, пост травматичних синдромах, важких комах травматичного або токсичного походження, педіатричному лікуванні. Препарат вибірково діє на довгастий мозок, покращує асоціативні функції. Він підвищує енергетичний обмін клітин головного мозку, розширює їх потенційні нейрофізіологічні можливості. Ноотропіл практично нетоксичний, він не має ні збудливих, ні заспокійливих властивостей і не впливає на нейровегетативні функції.

Встановлено, що ноотропіл проявляє виражені антиоксидантні властивості. В системі *in vitro* препарат гальмує швидкість аскорбатзалежного ПОЛ печінки щурів у широких межах – від 10^{-8} М до 10^{-1} М ($284 \cdot 10^{-12}$ – $284 \cdot 10^4$ г ноотропілу в інкубаційному середовищі) (табл. 1).

Максимальний відсоток гальмування ПОЛ (31,4%) спостерігався при концентрації препарату 10^{-4} М, що відповідала $284 \cdot 10^{-7}$ г ноотропілу в пробі (з врахуванням молекулярної маси речовини). Така кількість препарату проявляла антиоксидантну дію в системі *in vitro*, в якій знаходилося (за методикою описаною вище) 50 мг печінки. Організм дорослої людини має печінку масою в середньому 1,5 кг (1500000 мг). У перерахунок на таку масу печінки дорослої людини необхідно ($284 \cdot 10^{-7} \times 1500000$) $50 = 852 \cdot 10^{-3}$ г = 852 мг ноотропілу. У інструкції до препарату, затвердженого МОЗ України, рекомендовано для лікування 2 капсули по 400 мг тричі на день, що відповідає розрахованій за способом кількості препарату.

Отже, використаний спосіб визначення *in vitro* антиоксидантних властивостей ноотропілу та екстраполяції отриманих результатів для визначення його ефективних доз відповідає разовій терапевтичній дозі, що рекомендується за інструкцією.

Приклад 2

Екстракт родіолі рідкий містить β-спостерин, флавоноїди (кверцетин, кемпферол, гіперозид), фенольний глікозид, салідрозид, антраглікозиди, дубильні речовини, ефірні олії, органічні кислоти, марганцю, цинку, кадмію, хрому та інших кофакторів ферментних систем, попередників простагландинів (Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / за ред. А.М. Гродзинського – К.: УРЕ, 1991 – с. 377-378).

Гальмування ПОЛ фармакопейним екстрактом родіолі рожевої спостерігали вже при розведенні 10^{-5} (22,6%) (табл. 2). За методикою досліджень 0,2 мл екстракту у розведенні 10^{-5} гальмує ПОЛ 50 мг печінки (додається в пробу). Для організму дорослої людини (у перерахунок на середню масу печінки дорослої людини 1,5 кг = 1500000 мг) за розрахунками необхідно 0,06 мл екстракту родіолі ($0,2 \cdot 10^{-5} \times 1500000$) $50 = 6000 \times 5 \cdot 10^{-5} = 0,06$ мл екстракту.

Тобто у загальному вигляді значення розведення препарату, помножене на коефіцієнт екстраполяції дози антиоксидантних властивостей рідкого препарату *in vitro* на разову дозу дорослого організму, який дорівнює $6 \cdot 10^3$, дасть кількість рідкого препарату (у мл).

За запропонованим способом розрахунку антиоксидантних властивостей *in vitro* на разову дозу для цілого організму розрахована і представлена в табл. 2 кількість препарату для кожного випадку (відсотку гальмування ПОЛ). Відзначено, що 30% гальмування ПОЛ *in vitro* (0,3 мл або 10 крапель чистого екстракту родіолі рожевої) відповідають офіційним рекомендаціям разової дози препарату. За інструкцією до екстракту (реєстраційний номер РП 96/372/14 від 30.05.1996) рекомендується для застосування з лікувальною метою по 5-10 крапель 2-3 рази на день за 15-30 хвилин до вживання їжі. Курс лікування 10-20 днів.

Приклад 3

Визначення орієнтовних доз настоянки арніки прської за результатами дослідження її антиоксидантних властивостей

Арніка прська використовується в акушерській та гінекологічній практиці як кровоспинний та протизапальний, у гастроентерології - як жовчогінний, тонізуючий при атонічних запорах засіб, у неврології - як засіб, що розширює мозкові судини. Відновлено промислове виробництво спиртової настоянки з суцвіт'я арніки, проводиться розробка нових лікарських препаратів на основі екстрактивних речовин з цієї рослини (З.П. Костенникова, Г.А. Панова. Оценки качества настойки арники горной по биологическим активным веществам // Фармация - 1984 - Т. 33, № 1 - С. 72-74).

Основними діючими речовинами арніки є специфічні псевдогваїноліди, сесквітерпенові лактони азуюленового ряду геленалінацетат, арніколіди А та С, арніфолін, дитерпенові сполуки, ефірні олії, дубильні речовини, мінеральні солі та інші біологічно активні чинники. Найбільше вивченим серед них є арніфолін, вміст якого обрано за одиницю концентрації настоянки. Фармакопейна настоянка арніки, яку використовували для досліджень, містила 521 мг арніфоліну на 100 мл настоянки.

Дослідження антиоксидантних властивостей настоянки арніки показало, що цей препарат володіє вираженими антиоксидантними властивостями навіть при порівнянню невисоких концентрацій (табл. 3).

Так, гальмування індукованого ПОЛ в системі *in vitro* спостерігалось вже при розведенні препарату в 10^8 разів. Розведення настоянки 10^4 призводило до гальмування ферментативного ПОЛ на 31,1%, що у перерахунку на 1,5 кг печінки (у дорослої людини) відповідало 0,6 мл чистої настоянки (22 краплі).

За інструкцією до препарату (реєстраційний номер П/98/16/12 від 26.06.1998) для застосування з лікувальною метою призначають по 30-40 крапель 2-3 рази на день, що перевищує розраховану запропонованим способом разову дозу препарату на 38%.

Отже, дослідження антиоксидантних властивостей настоянки арніки прської в системі *in vitro* виявило широкий діапазон її антиоксидантних властивостей. На відміну від ноотропілу препарати складного біологічного вмісту з підвищенням концентрації проявляли сильніші антиоксидантні властивості - чисті препарати викликали повне гальмування ПОЛ.

Приклад 4

Екстракт елеутерококу рідкий. Кореневище і корені містять елеутерозиди А, В, С, Д, Е, похідні кумаринів, мікроелементи, флавоноїди, рослинний віск, глюкозу, пектини тощо (Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / за ред. А.М. Гродзинського - К.: УРЕ, 1991 - С. 377-378; Справочник по лекарственным растениям / Соколов С.Я., Замотаев И.П. - М.: Медицина, 1985 - С. 39-40).

Відсоток гальмування ПОЛ екстрактом елеутерококу 26,9% спостерігали при розведенні $1,5 \times 10^{-4}$ (табл. 4). За перерахунками на масу печінки дорослої людини (1,5 кг) необхідно 0,9 мл чистого екстракту (30 крапель). Згідно з інструкцією (реєстраційний номер 96.44.7/74331.72 від 26.10.1995) рекомендовано для застосування по 20-30 крапель 2-3 рази на день за 30 хв до вживання їжі. Курс лікування 25-30 днів.

Отже, розраховані дози препаратів відповідають офіційним рекомендаціям МОЗ України, що свідчить про надійність та достовірність запропонованого способу визначення орієнтовної терапевтичної дози препарату рослинного походження.

Таблиця 1

Вплив ноотропілу на швидкість аскорбатзалежного ПОЛ ($M \pm m$, $n=7$)

Розведення препарату, г	Малоновий альдегід (мкмоль/1 г тканини за 30 хв)	Відсоток гальмування ПОЛ
0	68,0 \pm 3,2	0
284 $\times 10^{-12}$	64,39 \pm 1,9	5,3
284 $\times 10^{-11}$	62,2 \pm 2,1*	8,6
284 $\times 10^{-10}$	58,3 \pm 2,3*	14,2
284 $\times 10^{-9}$	52,6 \pm 2,4*	22,6
284 $\times 10^{-8}$	50,3 \pm 2,0*	26,1
284 $\times 10^{-7}$	46,6 \pm 2,6*	31,4
284 $\times 10^{-6}$	51,2 \pm 1,7*	24,7
284 $\times 10^{-5}$	58,3 \pm 1,8*	14,3
284 $\times 10^{-4}$	64,42 \pm 2,1	8,2

Примітка: * - вірогідні зміни у порівнянні з контролем (без препарату), $p < 0,05$

Таблиця 2

Вплив екстракту рідкого родіюли рожевої на швидкість аскорбатзалежного ПОЛ ($M \pm m$, $n=7$)

Розведення екстракту	МА (мкмоль/1 г тканини за 30 хв)	Відсоток гальмування ПОЛ	Розраховані дози	
			мл	краплі
0	68,8 \pm 0,72	0	-	-
10 ⁻⁶	68,5 \pm 0,75*	3,4	0,006	0,192
10 ⁻⁵	53,2 \pm 0,79*	22,6	0,06	1,92
5 \times 10 ⁻⁵	48,3 \pm 0,73*	29,6	0,3	9,6
10 ⁻⁴	45,2 \pm 0,89*	34,2	0,6	19,2
10 ⁻³	34,8 \pm 0,69*	49,3	6	192
10 ⁻²	1,51 \pm 0,71*	97,8	60	1920
10 ⁻¹	повне	повне	600	19200

Примітка * - вірогідні зміни у порівнянні з контролем (без препарату), $p < 0,05$

Таблиця 3

Вплив настоянки арніки прської на швидкість аскорбатзалежного ПОЛ ($M \pm m$, $n=7$)

Розведення настоянки	МА (мкмоль/1 г тканини за 30 хв)	Відсоток гальмування ПОЛ	Розрахована доза	
			мл	краплі
0	67,85 \pm 0,72	0	-	-
10 ⁻⁷	62,82 \pm 0,75*	7,4	0,0006	0,02
10 ⁻⁶	58,17 \pm 0,79*	14,3	0,006	0,2
10 ⁻⁵	50,41 \pm 0,89*	25,8	0,06	2,22
10 ⁻⁴	46,82 \pm 0,78	31,1	0,6	22,2
10 ⁻³	34,67 \pm 0,89	48,9	6	222
10 ⁻²	24,22 \pm 0,93*	64,3	60	2222

Примітка * - вірогідні зміни у порівнянні з контролем (без препарату), $p < 0,05$

Таблиця 4

Вплив екстракту елеутерококу рідкого на швидкість аскорбатзалежного пероксидного окислення ліпідів ($M \pm m$, $n=7$)

Розведення екстракту	МА (мкмоль/ 1 г тканини за 30 хв)	Відсоток гальмування ПОЛ	Розрахована доза	
			мл	краплі
0	68,8 \pm 0,72	0	-	-
10 ⁻⁶	66,4 \pm 0,75*	3,4	0,06	0,198
10 ⁻⁵	65,9 \pm 0,79*	4,13	0,06	1,98
10 ⁻⁴	64,2 \pm 0,89*	6,7	0,6	19,8
1,5 \cdot 10 ⁻⁴	48,9 \pm 0,86*	28,9	0,9	29,7
10 ⁻³	42,4 \pm 0,69*	38,4	6	198
10 ⁻²	5,4 \pm 0,71*	92,2	60	1980
10 ⁻¹	5,1 \pm 0,93*	повне	600	19800
Чистий екстракт	повне	повне		

Примітка * - вірогідні зміни у порівнянні з контролем (без препарату), $p < 0,05$

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8
Обсяг _____ обл.-вид арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180
(044) 268-25-22
