



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 63674

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 36/185

A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) АНТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ

1

(21) 2003054865

(22) 28.05.2003

(24) 17.04.2006

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Бікбулатова Тамата Нігматовна, Шаламай
Анатолій Севастьянович, Безпалько Людмила Ва-
силівна, Кобилінська Валентина Іванівна, Сова
Євген Олександрович, Рибалко Світлана Леонтів-
на, Дядюн Світлана Терентівна(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО НАУ-
КОВО-ВИРОБНИЧИЙ ЦЕНТР "БОРЩАГІВСЬКИЙ
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"

2

(56) JP A 59152313 31.08.84

RU C2 2175236 20.12.99

UA C 16618 29.08.97

KZ A 6168 1998

(57) Застосування екстракту суплідь вільхи клейкої
та/або сірої із вмістом похідних галоелоготанінів як
антивірусного препарату.1. Застосування екстракту за п. 1, яке **відрізня-**
ється тим, що антивірусний препарат виконаний у
вигляді порошку, мазі та в ін'єкційній формі.

Винахід відноситься до фармацевтичного ви-
робництва та медицини і може знайти застосуван-
ня при виготовленні лікарських форм антивірусних
препаратів та способів їх одержання.

На сьогоднішній день відомий препарат рос-
линного поліфенольного походження, описаний в
способі отримання протипухлинного засобу
[попередній патент Республіки Казахстан №6168,
МПК A61K35/78, 1998р.], у вигляді екстракту із
суплідь вільхи клейкої, що містить похідні
галоелоготанінів.

Вміст дубильних речовин в сировині суплідь
вільхи сірої (*Alnus incana*) та клейкої (*Alnus glutino-*
sa) складає 55-65%. В загальній сумі екстрактив-
них поліфенольних речовин вони представлені
сумішшю агліконів-дилактонів гексаоксидифенової
(елагової), галогексаоксидифенової (валонієвої)
кислот, їх просто- та складноєфірних похідних з
пентозами та гексозами в різних комбінаціях.

Відомий спосіб одержання антивірусного пре-
парату шляхом вилучення екстрактивних речовин
з рослинної сировини водним органічним розчин-
ником [Патент Росії №2098111, МПК A61K35/78,
1997]. У наведеному способі екстрактивні речови-
ни - поліфеноли галоелоготанінових глікозидів
вилучають з листя обліпихи крушиноподібної (*Hir-*
porrhæ rhamnoides). У цьому випадку початковими
є стадії 3-х разового екстрагування сировини 50%
водним ацетоном та упарювання екстракту з мак-
симальним вивільненням від ацетону. На
завершальній стадії рідинно-фазної екстракції
ліпофільні речовини та залишковий ацетон з вод-

ного кубового залишку вилучають за допомогою
суміші аліфатичних вуглеводів з н-бутанолом (5
разів). В кінці водну фазу упарюють до стану сухо-
го екстракту і твердий порошок
галоелоготанінових глікозидів одержують шляхом
ліофілізації.

Багатостадійність відомого способу в
операціях виділення активних речовин -
галоелоготанінів, їх очистки від ліпофільних сполук
- восків, стеринів та хлорофілів ускладнює його.
Спосіб передбачає використання великої кількості
вогнебезпечних розчинників - бензину, нефрасу,
гексану в сумішах з н-бутиловим спиртом.
Виділення кінцевого продукту - суми глікозидів
галоелоготанінів і, зокрема, Гіпораміну, є також
складним процесом, при цьому застосовують
енергоємну та довготривалу ліофільну сушку сухо-
го екстракту.

В основу винаходу покладено задачу створен-
ня такого антивірусного препарату та способу його
одержання, в якій шляхом застосування відомого
екстракту за новим призначенням в речовині та
шляхом введення нових операцій та умов їх вико-
нання у способі, забезпечувалося б розширення
асортименту антивірусних препаратів з вмістом
екстрактивних речовин - глікозидів
галоелоготанінів різного полімерного складу з
рослинної сировини.

Поставлена задача досягається шляхом за-
стосування екстракту суплідь вільхи клейкої та
сірої з вмістом похідних галоелоготанінів як
антивірусного препарату.

(13) C2

(11) 63674

(19) UA

Доцільним є те, щоб антивірусний препарат був приготовлений у лікарських формах мазей, стерильного порошку для ін'єкцій та таблеток.

Поставлена задача досягається також тим, що в способі одержання антивірусного препарату шляхом вилучення екстрактивних речовин з рослинної сировини водним органічним розчинником, згідно винаходу, як рослинну сировину використовують плоди вільхи клейкої та сірої, вилучення екстрактивних речовин з останньої здійснюють фільтраційною екстракцією, при порційній подачі екстрагенту, з використанням вакууму для його видалення, з наступним концентруванням екстракту та вилученням із залишку ліпофільних речовин.

При цьому вилучення екстрактивних речовин здійснюють при масовому співвідношенні сировина-екстрагент 1:7-10, водним ацетоном при співвідношенні вода-ацетон 1-4:1-3 та швидкості екстракції сировини 2,0-3,5л/кг/год.

Крім того, перед фільтраційною екстракцією супліддя вільхи подрібнюють до розміру часток 1-1,2мм та роздавлюють їх вальцюванням до товщини 0,3-0,5мм.

Доцільно також останні фракції екстрагенту зі збідненим вмістом екстрактивних речовин використовувати для первинної фільтраційної екстракції свіжої рослинної сировини.

Галоелаготаніни суплідь вільхи в субстанції, яку автори назвали Альтабором, за своїм хімічним складом досить близькі до сполук, виділених з обліпихи крушиноподібної в препараті Гіпораміні.

Для дубильних речовин найбільш яскраво вираженими є, насамперед, антиоксидантні, антигіпоксичні, протизапальні та в'язучі властивості. ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ" освоїв виробництво субстанції Альтан, яка містить сумарний поліфенольний комплекс, виділений з суплідь вільхи клейкої та сірої. На основі цієї субстанції розроблено препарат "Альтан" - таблетки по 0,01г, який є лікарським засобом для лікування різних форм гастриту та виразки шлунку. Мазь Альтанова 2% знайшла застосування при лікуванні раневих пошкоджень різного походження і, в тому числі, опіків.

У відповідності з винаходом з суплідь вільхи одержано препарат "Альтабор", який відрізняється від препарату "Альтан" складом галоелаготанінових похідних та чітко вираженим антивірусним ефектом, який раніше не був відомий для препаратів вільхи.

Було встановлено, що різні лікарські форми Альтабору (ін'єкційна та мазева) пригнічують репродукцію вірусів грипу та двох штамів герпесу, вірусу Епштейн-Барр *in vitro* та *vivo*. Механізми антивірусної дії препаратів Альтабору пов'язані з індукцією інтерферонів, інгібуванням віруспецифічних ферментів - нейромінідази та тимідилаткінази, ДНК-полімерази.

Технологія фільтраційного екстрагування полягає в промиванні шару рослинної сировини безперервно свіжими порціями екстрагенту в апараті, який конструктивно схожий на пристрій для фільтрації будь-яких розчинів і фільтруючим елементом, чи матеріалом в цьому випадку є шар рослинної сировини. Для прискорення промивання

її до нижньої ємності апарату, яка є збірником екстрагенту, підведено вакуум. В технологічному плані це дозволяє скоротити час екстрагування та досягти повноти вимивання екстрактивних речовин. При фракційному збиранні екстрагенту суттєвим є те, що його останні порції зі збідненим вмістом активних речовин можуть бути використані для первинного екстрагування свіжої порції рослинної сировини. Це здійснюється при наявності батареї фільтраційних екстракторів.

Саме завдяки підбору умов екстрагування рослинної сировини досягається максимальне вилучення поліфенольних галоелаготанінових сполук з мінімальним вмістом побічних ліпофільних восків, стеринів та хлорофілів. Технологічні можливості фільтраційної екстракції суттєво оптимізують та здешевлюють виробничий процес одержання субстанції Альтабор, а це, в свою чергу, забезпечує розширення асортименту антивірусних препаратів з вмістом екстрактивних речовин - глікозидів галоелаготанінів різного полімерного складу з рослинної сировини.

Для інтенсифікації процесу екстрагування супліддя вільхи попередньо подрібнюють та піддають роздавлюванню вальцюванням. Екстрагування цієї сировини відбувається у фільтраційному екстракторі з використанням в якості екстрагенту водного ацетону.

Підбір масового співвідношення сировина-екстрагент 1:7-10 суттєво позначається на виході екстрактивних речовин та вмісті супутніх ліпофільних сполук. На якісні та кількісні показники сухого екстракту Альтабора також впливає масове співвідношення компонентів екстрагенту вода-ацетон, яка має бути в межах 1-4:1-3. Орієнтовними характеристиками якісного та кількісного складу зразків субстанції поліфенолів одержуваної в різних прикладах винаходу є вище наведений компонентний вміст похідних галоелаготанінів та загальна кількість поліфенольних сполук в межах 55-65% в розрахунку на сухий порошок.

Екстрагування суплідь вільхи в умовах фільтраційного способу на відміну від найближчого аналогу відбувається за значно менший час і при застосуванні мінімальних об'ємів екстракту. Від ліпофільних речовин також звільняються значно простішим шляхом декантації та центрифугування водного залишку від упарювання первинного екстракту. Важливим є те, що останні фракції екстракту з малим вмістом екстрактивних речовин використовують в послідовних процесах екстрагування свіжої рослинної сировини.

До переваг винаходу слід віднести також і те, що екстракти після фільтраційної екстракції не потребують додаткової очистки фільтруванням.

Технологічною особливістю фільтраційного екстрагування є динамічне вимивання екстрактивних речовин з твердої фази підготовленої рослинної сировини до повного її виснаження. Екстрагування настоюванням є рівноважним процесом масопереносу в гетерофазній системі, де швидкості десорбції та сорбції вирівняні при певній концентрації цих речовин в екстракті. У випадку фільтраційного екстрагування рівновага масопереносу зміщена в сторону десорбції та вилучення

з твердої фази сировини екстрактивних речовин внаслідок динамічного омивання її поверхні свіжим розчинником. З цих причин суттєвими є зростання виходу екстрактивних речовин та значне зменшення кількості екстрагенту. Особливості фізико-хімічних процесів фільтраційного екстрагування позначаються також на хімічному складі екстрактивних речовин, а саме на значному зниженні кількості низькополярних ліпофільних сполук (воски, стерини, хлорофіли). При екстрагуванні сировини суплідь вільхи у звичайних умовах настоювання ці речовини екстрагуються в значно більшій кількості, ніж при фільтраційному варіанті. Тому для звільнення екстракту галоелоготанінів від ліпофільних сполук завжди застосовується їх додаткова екстракція низькополярними розчинниками.

Приклади здійснення винаходу, що заявляється.

Приклад 1. Сировину суплідь вільхи сірої (*Alnus incana*) та/або клейкої (*Alnus glutinosa*) подрібнюють до розмірів часток 1мм та вальцюють до товщини 0,5мм. В ємність, яка одночасно служить фільтром, укладають та ущільнюють 1кг підготовленої сировини. Зазначена посудина на дні має сітку, покриту тканиною для фільтрування і нижньою частиною з'єднана з ємністю для збору екстрагенту. До останньої підведено вакуум. Екстрагент - 50% водний ацетон ($d\ 0,934\text{г/см}^3$) в кількості 10л подають на сировину, постійно підтримуючи над її поверхнею шар в 2-3см. В приймальній ємності протягом 4 год підтримують вакуум в межах 100-150мм рт. ст. Швидкість екстракції складає 2,5л/кг/год. Зібраний екстракт упарюють у вакуумі роторного випарника до об'єму 500мл (вміст ацетону 0,03%). Сироподібний залишок відстоюють протягом 18 год. Верхній водний розчин декантують від смолянистої маси, центрифугують, фугат упарюють до об'єму 100мл, залишок висушують за допомогою ліофільної сушки. Вихід коричневої пористої маси субстанції Альтабор складає 178г (17,8%), вміст дубильних речовин - 60,2%.

Приклад 2. Екстрагування 1кг підготовленої сировини суплідь вільхи виконують 8,0л 65% водного ацетону ($d\ 0,912\text{г/см}^3$) протягом 3,5 год при швидкості екстракції 2,25л/кг/год, аналогічно методиці прикладу 1. Вихід порошку субстанції Альтабор складає 192г (19,2%) з вмістом дубильних речовин 59,2%.

Приклад 3. Екстрагування 2,4кг підготовленої сировини суплідь вільхи виконують 20,0л 75% водного ацетону ($d\ 0,904\text{г/см}^3$) протягом 3 год та швидкості екстракції 2,4л/кг/год, аналогічно методиці прикладу 1. Одержують 335г (18,1%) порошку субстанції Альтабор з вмістом дубильних речовин 57,3%.

Приклад 4. 30кг підготовленої сировини розміщують в трьох екстракторах порівну і екстрагують 230л 50% водним ацетоном ($d\ 0,931\text{г/см}^3$) при швидкості екстракції 2,7л/кг/год, виконують аналогічно прикладу 1 з тією різницею, що початкові об'єми екстрагенту розподіляють на кожний екстракт таким чином: на I-й - 90л, II-й та III-й по 70л.

В кінці зібрану останню фракцію з I-го екстрактора об'ємом 20л подають на II-й екстрактор. Аналогічним чином починають екстрагування на III-му екстракторі. Протягом 10 год сумарно збирають 224л екстракту, упарюють в вакуумі до стану густого екстракту об'ємом 2 л, який обробляють аналогічно прикладу 1. Сироподібну масу висушують в розпилювальній сушці при температурі повітря на вході 160-165°C та на виході 80-85°C. Вихід аморфного порошку субстанції Альтабор складає 5,45кг (18%) з вмістом дубильних речовин 59,87%.

Приклад 5. Екстрагування 1,2кг сировини суплідь вільхи виконують 10л 30% водного ацетону ($d\ 0,941\text{г/см}^3$) протягом 4 год аналогічно прикладу 1. Вихід порошку субстанції Альтабор складає 182г (15,2%) з вмістом дубильних речовин 58,32%.

З наведених прикладів винаходу видно, що масове співвідношення сировина-екстрагент та вміст в ньому ацетону суттєво впливає на вихід субстанції Альтабор та кількість в ній дубильних речовин. Найбільш результативними є співвідношення сировина-екстрагент 1÷8 з 50% вмістом ацетону і коли швидкість проходження екстрагенту через масу сировини складає 2,0-3,5л/кг/год. При цьому зазначені швидкості екстрагування не повинні залежати від площі фільтрувального пристрою та висоти сировини в ньому. При цьому оптимум швидкості досягається регулюванням величини вакууму в приймальній ємності.

Економічна вигідність фільтраційної екстракції сировини суплідь вільхи зростає при застосуванні батареї з трьох екстракторів, позаяк, це дозволяє зменшувати кількість екстрагенту за рахунок використання останніх фракцій екстракту, збіднених екстрактивними речовинами для початкової екстракції на сусідньому екстракторі.

За даними високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) склад субстанції Альтабор, одержаної у відповідності з прикладами винаходу майже сталий. Зокрема, в сухому порошку субстанції міститься близько 32,5% суміші агліконів, серед якої елагова, дилактон валонієвої кислоти та її етиловий ефір відповідно складають 23,7%, 3,6% та 5,2%. Глікозидні похідні галоелоготанінів різного складу за вуглеводними фрагментами представлені мономерними, димерними та полімерними похідними відповідно 8,7%, 3,4% та 19,8%. Хімічний склад виділених полімерних сполук поки що мало вивчений, проте, відомо, що вони містять якусь кількість меланінів зі сталим вмістом азоту до 2,4%. Ці речовини могли утворитись внаслідок реакції конденсації вільних амінокислот та вуглеводів на різних стадіях дозрівання суплідь, чи при зберіганні рослинної сировини. В цілому, в одержаних зразках субстанції Альтабору поліфенольні речовини складають 57,3-60,2%.

Антивірусна дія Альтабору вивчена в умовах експерименту *in vitro* та *in vivo* і з метою забезпечення "чистоти" дослідів була приготовлена стерильна форма ліофілізованого порошку препарату по 0,08г у флаконах з вмістом активної речовини - суми дубильних поліфенольних сполук 62,5%. Та-

ка форма препарату є лікарською формою для ін'єкційного введення, стерильність препарату дозволяє проводити будь-які біологічні експерименти, не вносячи мікробіологічну контамінацію.

Спочатку для ін'єкційної форми Альтабору на клітинах нирки теляти була встановлена максимально переносима концентрація (МПК), яка складала 5,0мг/мл і відповідала 3,125мг/мл активної речовини. На прикладі пригнічення репродукції вірусу везикулярного стоматиту (ВВС) встановлено хіміко-терапевтичний індекс (ХТІ) Альтабору, який дозволяє судити про рівень антивірусної дії препарату. ХТІ в ін'єкційній формі Альтабору по відношенню до ВВС складає 40 при мінімально активній концентрації (МАК) активної речовини 0,78мг/мл.

На прикладі пригнічення репродукції вірусу герпеса 1-го типу штаму VC з інфікуючим титром 6,5lg TCID₅₀ на культурі клітин Vero було встановлено, що в межах концентрацій ін'єкційної форми 2,0-0,125мг/мл Альтабор проявляє чітку противірусну активність.

При визначенні профілактичної дії препарат вносився в культуру клітин перед їх інфікуванням і МАК складає 0,078мг/мл активної речовини. Лікувальний ефект препарату при внесенні його до інфікованої культури клітин, відповідає МАК 0,156мг/мл.

З метою встановлення механізму антивірусної дії ін'єкційної форми Альтабору по відношенню ДНК-вірусів вивчався вплив препарату на активність ферментів, які приймають участь в синтезі нуклеїнових кислот вірусів - ДНК-полімерази та тимідинкінази (ТК). Активність цих ферментів визначали в гомогенатах клітин мозку мишей інфікованих вірусом герпеса простого штаму VC. Було показано, що препарат в дозах 125мкг/мл та 150мкг/мл знижує активність ДНК-полімерази відповідно на 35% та 50%.

Вплив препарату на активність тимідинкінази вивчався у відповідності до методу Фурлонга, де величина активності фермента в інфікованих вірусом клітинах без застосування препарату прийнято за 100%. Було показано, що Альтабор знижує тимідинкіназну активність в дозах 150мкг/мл та 175мкг/мл відповідно на 30% та 38%.

Таким чином, позаяк вірусна тимідинкіназа забезпечує синтез вірусспецифічних ДНК, то противірусна дія препарату Альтабор відбувається завдяки пригніченню кіназної системи клітин і тим самим спричинює інгібування репродукції вірусної ДНК.

Антивірусна дія Альтабору по відношенню до вірусу Епштейн-Барр (ВЕБ) була вивчена в діапазоні концентрацій препарату від 0,5-1200,0мкг/мл на лімфобластних клітинах Raji, інфікованих вірусом, який було вилучено з супернатанту клітин B95-8 з концентрацією 0,5мкл на 1млн клітин. Було встановлено, що МПК складає 1000мкг/мл, МАК - 2мкг/мл, ХТІ - 500, а оптимально ефективна доза, яка в 6 раз пригнічує репродукцію ВЕБ складає 250мкг/мл.

Ці результати були одержані методом підрахування живих та мертвих клітин при забарвленні тропановим синім. Тоді як, при підрахуванні більш чутливими методами і застосу-

вання методу врахування інфекційності молекулярним методом ЦПР було встановлено зниження МПК та МАК Альтабору та привело до зростання ХТІ в 10 раз.

З попередніх досліджень було встановлено, що препарат є активним по відношенню і до РНК вірусів, зокрема до вірусу грипу. Можливий механізм протигрипозної дії Альтабору було встановлено в дослідях по визначенню інтерферогенної активності препарату в культурах лейкоцитів людини.

Досліди по встановленню зазначеної активності зводились до введення визначених доз Альтабора до клітин лейкоцитів, які культивувались при 37°C протягом 24 годин. Потім в надосадковій рідині був визначений рівень інтерферону у відповідності з вищенаведеною методикою вивчення цитопригнічуючої дії вірусу везикулярного стоматита. Контрольним був дослід визначення рівня інтерферону під дією стандартного індуктора полі-І-полі-Ц. Результати цих дослідів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Рівень інтерферону, індукованого Альтабором в культурі лейкоцитів людини

Альтабор - в дозах, мг/мл	Активність ІФН, ІЕ ₅₀ /мл
2,0	80
1,0	160
0,5	160
0,25	320
0,125	640
0,064	160
0,032	20
Полі-І-полі-Ц	2560

Таким чином, найбільш ефективною дозою індукції інтерферону є 0,125мг/мл, тобто 0,078мг/мл активної речовини.

Ферментом, який відповідає за початковий процес інфікування клітин вірусом грипу є нейрамінідаза, тому були проведені досліді по вивченню впливу Альтабору на її активність.

Антинейромінідазну активність Альтабору в концентрації 1мг/мл, тобто 0,625мг/мл активної речовини, визначали використовуючи нейромінідазу штамів вірусів грипу, нейрамінідазу з *Astrobacter ureafaciens* з активностями 103 та 51,5 γ/мг/мл.

Результати дослідів наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники антинейрамінідазної активності ін'єкційної форми Альта бору

Нейрамінідаза в γ /мл/хв	Показ оптичної густини при 549нм		% інгібування
105	0,990	0,210	78,8
51,5	0,595	0,090	100,0
А/Гонконг/68/	0,820	0,120	84,2
А/Вікторія/75/	0,690	0,110	84,2

A/Хабаровськ/Н1N1/	0,700	0,105	85,0
--------------------	-------	-------	------

Таким чином, препарат в дозі 1мг/мл (0,625мг/мл активної речовини) повністю інгібує 1/6 ферментної одиниці, або 52,5 γ/мл/хв нейрамінідази *Astrobacter ureafaciens*, на 84,2% та 85,0% активності нейрамінідази зазначених штамів вірусу грипу.

Антигерпетична активність ін'єкційного препарату Альтабор по відношенню до вірусу простого герпеса (ВПГ-1) *in vivo* вивчалась на моделі герпесвірусного менінгоенцефаліту білих безпородних мишей. Тварин інфікували введенням внутрішньочеревно 0,1мл розчину препарату концентраціями 0,5; 0,05; 0,01 та 0,005мг/кг за профілактичною та лікувальною схемою. Контрольними були варіанти: інфіковані тварини та ліковані розчином препарату Віролекс (KRKA).

Активність препарату оцінювали шляхом порівняння смертності тварин в дослідній та контрольній групах з врахуванням відсотків смертності, кратності захисту (КЗ - кратність зменшення кількості мертвих тварин в дослідній групі в порівнянні з контрольною), індексу ефективності (ІЕ) по формулі:

$$IE = \frac{K3 - 1}{K3} \times 100$$

Ефективність препарату оцінювали за даними інгібуючого інфекційного титру вірусу в тканинах мозку мишей як $Ig ID_{50}$.

В серії дослідів було встановлено, що ін'єкційна форма Альтабору проявляє чітку профілактичну дію в дозі 0,005мг/кг.

В серії дослідів при лікуванні інфікованих мишей через 24 години препарат Альтабор проявляв виражену лікувальну дію в усіх досліджуваних дозах. Позаяк ІЕ складав 30,0 та вище, то це й було показником високої антивірусної активності препарату. МАК препарату *in vivo* на моделі менінго-

енцефаліту за лікувальною схемою введення складав 0,05мг/кг активної речовини.

Антигрипозна активність препарату Альтабор вивчалась на моделі грипозної інфекції *in ovo*. При цьому в алантоїсну порожнину 10-11-денних курячих ембріонів вводили препарат в дозі 100мг/ембріон. Через 1 год ембріони інфікували вірусом грипу в дозі 100ЕІД₅₀. Через 72 год інкубації ембріонів при 37°C в рідині алантоїсній визначали активність гемаглютиніну та інфекційний титр вірусу з послідовним титруванням на курячих ембріонах. Результати дослідів наведені в таблиці 5.

Таким чином, ін'єкційна форма Альтабору в дозі 100мг/ембріон проявляє дуже високу інгібуючу дію на процес реплікації вірусу і тим самим знижує його репродуктивні можливості на 5,5 одиниць $Ig EID_{50}$.

Антивірусна дія Альтабору вивчалась у формі мазі з 1%, 2,5% та 5% вмістом субстанції препарату.

Антивірусну активність зразків мазі Альтабор досліджувалась на моделі генітального герпеса морських свинок в порівнянні з лікуванням препаратом Ацикловір - крем Віролекс 5% (KRKA), після інфікування через 2 год (таблиця 6).

Антивірусна дія зразків мазі Альтабор носила дозозалежний характер, проте, в порівнянні з контрольним препаратом крем Віролекс 5%, зразок мазі препарату з 2,5% вмістом субстанції Альтабору був більш ефективнішим.

Наведені приклади антивірусної активності препарату Альтабор у двох лікарських формах свідчать про значну перспективність та ефективність лікарських засобів на основі екстрактних галоеллаготанінів суплідь вільхи. Вивчений механізм антивірусної активності Альтабору свідчить про низьку токсичність його препаратів, безпечність та направленість його терапевтичної дії в порівнянні з відомими синтетичними антивірусними препаратами.

Таблиця 3

Захисна дія ін'єкційної форми Альтабору при профілактичному введенні препарату

Препарат	Доза, мг/кг	К-сть мишей	З них загинуло		КЗ	ІЕ	Інгіб. інф. титр в тканині мозку $Ig ID_{50}$
			всього	%			
Альтабор	0,5	12	8	66,6	1,5	33,3	2,0
Альтабор	0,05	10	8	80,0	1,25	20,0	1,0
Альтабор	0,01	10	5	50,0	2,0	50,0	3,0
Альтабор	0,005	12	4	33,4	3,0	66,6	3,0
Віролекс	100	10	7	70,0	1,4	28,0	2,5
Плацебо		10	10	100	-	-	

Таблиця 4

Захисна дія ін'єкційної форми Альтабору при профілактичному введенні препарату

Препарат	Доза, мг/кг	К-сть мишей	З них загинуло		КЗ	ІЕ	Інгіб. інф. титр в тканині мозку $Ig ID_{50}$
			всього	%			
Альтабор	5,0	10	7	70,0	1,43	30,0	1,5
Альтабор	0,5	10	6	60,0	1,66	40,0	2,0
Альтабор	0,1	12	4	40,0	3,0	60,0	3,0
Альтабор	0,05	10	6	60,0	1,66	40,0	2,0
Віролекс	100	12	7	58,0	1,7	41,17	2,5

11		63674				12	
Плацебо		10	10	100	-	-	

Таблиця 5

Вплив ін'єкційної форми Альтабору на вірус грипу

Дія препарату	Доза в мкг на ембріон	Титр гемаглютининів в РГА	Інфекц. титр вірусу в Іg ЕІД ₅₀	Показник інгібування в Іg ЕІД ₅₀
Альтабор	100мкг			
	1 серія	0	2,0	5,5
	2 серія	0	2,0	5,5
	3 серія	0	2,0	5,5
Контроль вірусу		512	7,5	-

Таблиця 6

Ефективність мазі Альтабор на моделі генітального герпесу морських свинок

Групи тварин	Препарат	Період захворювання, діб	p	СІВЗ, бал	ІЛД, %
1	Контроль інфікування	15,0±3,2		51,0	
2	Віролекс	9,75±2,86	<0,05	22,0	56,0
3	Мазь Альтабор 1%	12,5±1,39	>0,05	30,5	40,0
4	Мазь Альтабор 2,5%	9,0 ± 1,39	<0,05	21,2	60,0
5	Мазь Альтабор 5%	5,0±0,5	<0,05	4,0	95,0