

Изобретение относится к медицине, а именно к гастроэнтерологии, в частности к лекарственным препаратам растительного происхождения, предназначенным для лечения язвенных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта различной локализации.

Группа заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является одной из широко распространенных среди населения. В этом ряду патологий язвенные поражения различных отделов ЖКТ наиболее тяжелые и представляют сложность для фармакологической коррекции.

Полиэтиологичность язвенной болезни и сложность ее патогенеза обуславливают необходимость применения комплекса лечебных мероприятий. Наряду с этим разнообразие клинических проявлений заболевания и характер его лечения требуют строго индивидуального подхода.

Несмотря на то, что сейчас известно более 1000 методов терапии язвенной болезни, в том числе около 500 различных лекарственных препаратов [1], до сих пор проблема создания эффективных средств для комплексного лечения язвенных поражений ЖКТ остается нерешенной. Одним из аспектов этой проблемы является недостаточный выбор специфических противоязвенных средств, обладающих выраженной эффективностью и минимальным числом побочных эффектов. В этой связи обращает на себя внимание перспективность поиска и возможность создания таких препаратов на основе лекарственного растительного сырья.

Известен целый ряд лекарственных препаратов растительного происхождения, предназначенных преимущественно для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: викалин, викаир, ликвиритон, флакарбин, аллантон, плантаглюцид [2] и другие.

Лекарственной формой одних из них являются гранулы (флакарбин, плантаглюцид), что создает определенные неудобства для пациентов при приеме и может привести к передозировке препарата, другие выпускаются в виде таблеток. Флакарбин, викалин, викаир являются комбинированными препаратами, составляющие компоненты которых обеспечивают вяжущее, противовоспалительное, спазмолитическое, умеренно слабительное и антисекреторное действие. Лечебное действие ликвиритона и аллантона обусловлено основными действующими биологически активными веществами, полученными из растений.

К общим недостаткам указанной группы препаратов можно отнести недостаточную широту терапевтического воздействия, ограниченного областью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также высокие дозировки активных действующих веществ.

Наиболее близким по степени терапевтического действия к заявленному препарату является препарат из корней девясила высокого, содержащий сумму секвитерпеновых лактонов, аллантон [2], выбранный в качестве препарата сравнения и оказывающий противовоспалительно-капилляроукрепляющее и антисептическое действие, выпускаемый в виде таблеток по 0,1 г.

Известен также способ получения суммы полифенолов из ольхи клейкой и ольхи серой [3], в результате осуществления которого получают биологически активную субстанцию, оказывающую антимикробное, мембраностабилизирующее, противовоспалительное и заживляющее действие.

Однако данная субстанция не может быть использована в чистом виде для лечения заболеваний ЖКТ без создания лекарственной формы, обеспечивающей оптимальную дозировку лекарственного препарата, удобство его использования и распадаемость в ЖКТ.

Задачей, решаемой изобретением, является создание нового лекарственного препарата растительного происхождения "Альтан", применяемого в минимальных эффективных дозах для лечения язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозийных гастритов, неспецифических язвенных колитов, энтероколитов и т.п.

Сущность изобретения состоит в том, что препарат "Альтан" для лечения язвенных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, содержащий действующее вещество растительного происхождения, отличающийся тем, что в качестве действующего вещества препарат содержит сумму полифенольных соединений из соплодий ольхи клейкой и серой, включает сахарную пудру, дополнительно включает крахмал и стеарат кальция и содержит оболочку, состоящую из сахара, поливинилпирролидона, аэросила, магнезия карбоната основного, талька, масла вазелинового, воска белого, титана диоксида, при следующем соотношении компонентов, г:

Состав ядра:

Сумма полифенольных соединений из соплодий ольхи клейкой и ольхи серой	0,0096 - 0,0115
Сахарная пудра	0,0240 - 0,0250
Крахмал картофельный	0,014 - 0,016
Кальция стеарат	0,0004 - 0,0006

Состав оболочки:

Сахар	0,02950 - 0,02980
Поливинилпирролидон	0,00039 - 0,00041
Аэросил	0,00050 - 0,00056
Магнезия карбонат основной	0,00700 - 0,00702
Титана диоксид	0,00120 - 0,00124
Тальк	0,00155 - 0,00113
Масло вазелиновое	0,00004 - 0,00006
Воск белый	0,00004 - 0,00006

Действующее вещество препарата "Альтан" представляет собой комплекс полифенольных соединений (в основном эллаготанинов-альнитанинов I - IV), полученной из соплодий ольхи клейкой и ольхи серой. Субстанция обладает низкой сыпучестью, высокой прессуемостью, поэтому при производстве таблетированной лекарственной формы требуется применение вспомогательных веществ, улучшающих технологические параметры таблеточных масс. Установленная в процессе доклинических исследований

терапевтически эффективная доза действующего вещества составляет 0,01г, что обуславливает использование наполнителей для создания лекарственной формы. Входящие в состав лекарственной формы вспомогательные ингредиенты, постоянно контактирующие с активным действующим комплексом, являются индифферентными формообразователями, не влияя на фармакологическую активность лекарственного препарата.

Оптимальный качественный состав и количественное соотношение вспомогательных веществ патентуемого лекарственного препарата "Альтан" определены экспериментальным путем с удовлетворением требований получения таблетированного препарата с максимальным терапевтическим действием, высоким технологическим качеством и минимальными побочными эффектами.

Предварительно проведенные исследования по изучению совместимости альтана-субстанции с рядом вспомогательных веществ различных классов показал, что номенклатура их практически не ограничена за исключением белковых веществ, например, желатины. Это связано со способностью полифенольных соединений связываться с белками, образуя нерастворимые комплексы.

Поэтому были использованы наиболее часто и широко применяемые в таблеточном производстве вспомогательные вещества: сахарная пудра, картофельный крахмал, кальция стеарат.

При подборе вспомогательных компонентов наряду с оценкой их совместимости с действующим веществом учитывалось их влияние на технологические свойства таблеточной массы.

Сахарная пудра является индифферентным наполнителем и добавляется с целью придания таблетке определенного веса, что обусловлено малой дозой субстанции в одной таблетке (0,01г).

Крахмал картофельный вводится в массу для таблетирования как разрыхляющее вещество, и кроме того по технологии приготовления таблеток процент от количества крахмала в таблетках по прописи вводится в виде крахмального клейстера на стадии увлажнения таблеточной массы. Это связано с более высокой силой сцепления крахмального клейстера. Применение воды обусловлено недостаточной смачиваемостью и соответственно недостаточной связующей эффективности из-за труднорастворимости комплекса "Альтан".

Кальция стеарат как скользящее вещество уменьшая силу трения между соприкасающимися частицами и придавая гранулам гладкую поверхность, помогает сохранить сыпучесть таблеточной массы.

Таблеточные массы, в состав которых входят выбранные вспомогательные вещества, являются технологичными. В процессе таблетирования не наблюдается их прилипания к пресс-инструменту, они равномерно поступают в матрицу и обуславливают создание ровной поверхности и цельных краев таблеток без выщербленных мест.

Ингредиенты, которые входят в состав ядра и оболочки таблеток заявляемого препарата, известны, однако именно указанный качественный состав и количественное соотношение обеспечивают получение таблетированной формы препарата с заданно высокими фармакологическими и технологическими свойствами.

Все вышеуказанное позволяет сделать вывод о должном изобретательском уровне заявленного препарата.

Таблетки препарата "Альтан" получают следующим образом.

Действующее вещество, сахарную пудру, крахмал картофельный просеивают через сито с диаметром отверстий 0,2мм и перемешивают. К полученной смеси добавляют 5% - ный клейстер крахмальный свежеприготовленный и перемешивают до получения равномерно увлажненной массы. Влажное гранулирование полученной увлажненной массы проводят на грануляторе продавливанием через сетку с размером отверстий 1,5мм. Сушку гранул проводят до остаточной влажности 3 - 4%. Затем проводят сухое гранулирование, продавливая высушенную массу через сетку гранулятора с диаметром отверстий 0,5 - 1,0мм. Сухие гранулы опудривают кальция стеаратом. Готовую массу таблетуют на таблеточном прессе и получают таблетки-ядра двояковыпуклой формы светло-коричневого цвета с гладкой поверхностью без выщербленных краев.

Для покрытия ядер оболочкой приготавливают окрашенную магнезию карбонатом основным суспензию титана диоксида с аэросилом на основе 64% сахарного сиропа с поливинилпирролидоном. Полученная суспензия наносится методом полива на таблетки ядра в дражировочном котле. Затем на таблетки наносят 64% сахарный сироп в три приема с периодической обкаткой по 2 - 3мин и сушкой теплым воздухом в течение 3 - 4мин.

Для нанесения глянца на таблетки готовят глянцовочную смесь, состоящую из воска белого, масла вазелинового и талька. Глянец наносят в дражировочном котле стандартным методом.

Изобретение можно подтвердить следующими примерами, демонстрирующими его промышленную применимость.

Пример 1. Для получения препарата "Альтан" сахарную пудру, крахмал картофельный, кальция стеарат и альтан-субстанцию предварительно просеяли через сито с диаметром 0,2мм. Приготовили 5% клейстер крахмальный из 0,0475кг воды и 0,0025кг крахмала и остудили его до комнатной температуры.

0,245кг сахарной пудры, 0,1525кг крахмала картофельного, 0,096кг действующего вещества загрузили в смеситель, массу перемешали в течение 7мин, добавили 0,05кг 5% - ного крахмального клейстера и перемешали в течение 5мин до получения равномерно увлажненной массы. Влажное гранулирование провели на грануляторе с использованием сетки размером отверстий 1,5мм.

Полученный влажный гранулят высушили в сушильном шкафу (распределяя массу на противнях слоем толщиной 4 - 5мм) при температуре 60°C с периодическим перемешиванием до остаточной влажности 3 - 4% (контроль влажности осуществлялся с помощью экспресс-влагометра). Сухое гранулирование проводили на грануляторе, установив сетку с диаметром отверстий 0,5мм. Полученные гранулы опудрили кальция стеаратом (0,005кг), перемешивая в течение 10 минут. Из таблеточной массы получили штук таблеток-ядер плотностью 2,5 - 3кгс. Для покрытия их оболочкой приготовили окрашенную суспензию титана двуокиси на основе 64% сахарного сиропа, содержащая 0,00488кг поливинилпирролидона, 0,0065кг аэросила, 0,337кг

сахара, 0,1625кг горячей воды, 0,0871 магния карбоната основного, 0,012кг титана диоксида и напылили стандартным метана диоксида и напылили стандартным методом в дражировочном котле в виде пленочной оболочки, нанесли сахарный сироп в три приема по 0,017кг с периодической обкаткой по 3мин и сушкой теплым воздухом в течение 4мин. Затем нанесли глянec глянцевочной смесью, состоящей из 0,0225кг воска белого, 0,0225кг масла вазелинового и 0,0005кг талька.

В результате получили таблетки альтана 0,01г, покрытые оболочкой со средней массой 0,09г и следующим составом на одну таблетку:

Состав ядра, г:

Сумма полифенольных соединений из соплодий ольхи	
клеякой и ольхи серой	0,0096
Сахарная пудра	0,0245
Крахмал картофельный	0,0155
Кальция стеарат	0,0004
Масса ядра	0,05

Состав оболочки, г:

Сахар	0,02960
Поливинилпирролидон	0,00041
Аэросил	0,00053
Магния карбонат основной	0,00700
Титана диоксид	0,00123
Тальк	0,00113
Масло вазелиновое	0,00005
Воск белый	0,00005
Масса оболочки	0,04

Таблетки указанного состава технологичны в изготовлении, обладают высокой терапевтической активностью.

Пример 2. Состав ядра, г:

Сумма полифенольных соединений из соплодий ольхи	
клеякой и о.серой	0,0100
Сахарная пудра	0,0250
Крахмал картофельный	0,0144
Кальция стеарат	0,0006
Масса ядра	0,05

Состав оболочки, г:

Сахар	0,02953
Поливинилпирролидон	0,00041
Аэросил	0,00056
Магния карбонат основной	0,00702
Титана диоксид	0,00124
Тальк	0,00113
Масло вазелиновое	0,00006
Воск белый	0,00006
Масса оболочки	0,04

Таблетки данного состава технологичны в изготовлении, обеспечивают доставку биологически активной субстанции в нужный отдел желудочно-кишечного тракта, фармакологически активны.

Пример 3. Состав ядра, г:

Сумма полифенольных соединений из соплодий ольхи	
клеякой и о.серой	0,0115
Сахарная пудра	0,0240
Крахмал картофельный	0,0140
Кальция стеарат	0,0005
Масса ядра	0,05

Состав оболочки, г:

Сахар	0,02977
Поливинилпирролидон	0,00039
Аэросил	0,00050
Магния карбонат основной	0,00701
Титана диоксид	0,00120
Тальк	0,00105
Масло вазелиновое	0,00004
Воск	0,00004
Масса оболочки	0,04

Таблетки приведенного состава обладают хорошими технологическими и фармакологическими свойствами.

Пример 4. Состав ядра, г:

Сумма полифенольных соединений из соплодий ольхи	
клеякой и	0,0070

о.серой	
Сахарная пудра	0,0280
Крахмал картофельный	0,0140
Кальция стеарат	0,0010
Масса ядра	0,05
Состав оболочки, г:	
Сахар	0,02953
Поливинилпирролидон	0,00041
Аэросил	0,00056
Магния карбонат основной	0,00702
Титана диоксид	0,00124
Тальк	0,00113
Масло вазелиновое	0,00006
Воск белый	0,00006
Масса оболочки	0,04

Таблетки указанного состава, в отличие от предыдущих примеров, не обладают эффективным терапевтическим действием из-за недостаточной дозы биологически активного вещества. Кроме того, таблеточная масса обладает повышенной выпучестью вследствие повышенного содержания сахара и кальция стеарата, в результате чего масса расслаивается при таблетировании.

Пример 5. Состав ядра, г:

Сумма полифенольных соединений
из соплодий ольхи клейкой и

о.серой	0,0150
Сахарная пудра	0,0165
Крахмал картофельный	0,0180
Кальция стеарат	0,0005
Масса ядра	0,05

Состав оболочки, г:

Сахар	0,02977
Поливинилпирролидон	0,00039
Аэросил	0,00050
Магния карбонат основной	0,00701
Титана диоксид	0,00120
Тальк	0,00105
Масло вазелиновое	0,00004
Воск белый	0,00004
Масса оболочки	0,04

Полученные таблетки приведенного состава не отвечают требованиям технологического процесса таблетирования. Уменьшение количества сахара, увеличение крахмала картофельного изменяют влагоадсорбционные свойства таблеточной массы в сторону повышений, снижают ее сыпучесть, вызывая прилипание к пресс-инструменту. Кроме того, нецелесообразно повышать дозу действующего вещества.

Пример 6. Терапевтическую активность препарата "Альтан" оценивали также по его влиянию на течение экспериментальной язвы желудка у крыс.

Была выбрана модель язвы желудка, вызванная введением спирта с преднизолоном. Выбор модели обусловлен соответствием механизмов ее развития патологии у человека и доступностью химических агентов.

Изучение противоязвенного действия препарата "Альтан" проводили в сравнении с алантоном (препаратом, полученным из корней девясила высокого). Выбор стандартного препарата связан с тем, что в спектре фармакологического действия алантона имеются противовоспалительная и антимикробная активность.

Опыты проводили на белых крысах массой 180 - 200г. Животных разделяли на 4 группы: 1 - интактную, 2 - контрольную с язвой желудка, 3 - с язвой желудка леченой препаратом "Альтан" и 4 - с язвой желудка леченой таблетками алантона в дозе 24мг/кг (эта доза алантона для крыс рассчитывалась на основании коэффициентов видовой чувствительности). Три группы животных (исключая интактную) в течение 12 часов выдерживали на голоде со свободным доступом к воде. Затем крысам перорально внутрижелудочно через металлический зонд вводили смесь преднизолона 20мг/кг в 80% - ном этиловом спирте из расчета 0,8мл на 100г массы.

Третья и четвертая группы животных за 1 час до воспроизведения деструктивного поражения желудка получали препараты (третья "" "Альтан", четвертая "Алантон").

Через 24 часа животных всех групп декапитировали. Общее состояние животных оценивали по гематологическим показателям. Действие препаратов на состояние слизистой оболочки желудка оценивали с учетом площади язв (в мм), процент животных с язвами в группе и язвенный индекс. Последний рассчитывали по формуле

$$ЯИ = \frac{S_{я} \cdot N_{я}}{100} ,$$

где ЯИ - язвенный индекс,

$S_{я}$ - площадь язв у всех животных;

$N_{я}$ - число животных с язвами в группе.

Животные из контрольной группы имели выраженные деструктивные изменения слизистой оболочки желудка. Через 24 часа наблюдался массивный отек и сильная гиперемия. Складчатость отсутствовала. По

всей поверхности слизистой оболочки образовались множественные язвы, покрытые сгустками гематина. Тяжесть патологии подтверждалась сдвигами лейкоцитарной формулы. Наблюдаемое в контрольной группе по сравнению с интактной увеличение числа нейтрофилов свидетельствовало об остром воспалительном процессе.

Результаты опытов приведены в табл.1 и свидетельствуют о том, что "Таблетки альтана", покрытые оболочкой, как и "Аланта", оказывают положительное влияние на развитие язвенного дефекта. Снижается число животных с язвами в группе, уменьшается площадь язв и значение язвенного индекса. При печении "Таблетками Алтана" эти сдвиги выражены больше и носят достоверный характер: Как "Таблетки альтана", так и "Аланта", снижают число животных с язвенными дефектами в группе. Но площадь язв и выраженность воспаления на слизистой оболочке желудка при лечении "Таблетками альтана" в 2 раза меньше, чем при лечении "Аланта", что можно, расценить как большую эффективность "Таблеток альтана".

Результаты наших опытов позволяют утверждать, что на модели спирто-преднизолоновой язвы желудка у крыс препарат "Алтан" оказывает выраженное лечебное действие на слизистую оболочку желудка, превышающее эффективность "Аланта". Предлагаемая нами доза "Алтана" в 24 раза ниже, чем "Аланта".

Пример 7. Для оценки терапевтического действия и выбора дозы заявляемого препарата "Алтан" было изучено его влияние на течение экспериментального колита.

Опыты проводили на белых крысах массой 250 - 350г. Животных разделили на 4 группы: интактную, контрольную нелеченую, леченую препаратом "Алтан" в дозе 10мг/кг и леченую препаратом "Алтан" в дозе 1мг/кг.

Для моделирования язвенного колита животных трех последних групп выдерживали на голоде со свободным доступом к воде в течение 48 часов. Далее крыс наркотизировали внутривенным введением барбитала в дозе 100мг/кг и производили лапаротомию. На месте соединения слепой и толстой кишки вводили 0,5мл 10% - ного раствора уксусной кислоты и через 10сек - 3см³ воздуха. Разрез ушивали. После этого животные колитной группы лечены препаратом "Алтан" в дозе 10мг/кг и колитной группы, леченой препаратом "Алтан" в дозе 1мг/кг получали препарат в течение 7 и 9 суток. По окончании опыта животных декапитировали и состояние слизистой оболочки изучали на сегменте толстой кишки длиной 6см. Общее состояние животных оценивали по интеральному показателю динамики массы тела в опытных группах в сравнении с контрольной.

Результаты исследований приведены в табл.2 и 3. Из данных таблиц следует, что течение патологического процесса в толстом кишечнике контрольных крыс сопровождается потерей массы тела, гиперемией и изъязвлением слизистой, повышением процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует, накопление конечных продуктов - малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, а также истощение запасов восстановленного глутатиона. В группе животных получавших "Алтан" в дозе 10мг/кг имело место улучшение общего состояния животных (достоверно уменьшается, потеря массы тела), уменьшается площадь язвенных поражений, но сохраняется отечность и гиперемия исследуемого участка слизистой оболочки толстой кишки. Наблюдается также тенденция к снижению уровня продуктов перекисного окисления липидов, но при этом уменьшается и количество восстановленного глутатиона. Последнее обстоятельство указывает на некоторое повреждающее действие дозы "Алтана" 10мг/кг, хотя другие показатели свидетельствуют об улучшении состояния животных в сравнении с контролем.

С уменьшением лечебной дозы "Алтана" до 1мг/кг наблюдается более выраженное улучшение течения патологии, что подтверждает динамика изученных показателей (табл.2). Имеет место снижение общедистрофических процессов, к 7 дню опыта площадь язв была в 15 раз меньше, чем при лечении "Алтаном" в дозе 10мг/кг.

С целью изучения влияния препарата "Алтан" на интенсивность репаративных процессов в период их активации срок лечения препаратом в дозе 1мг/кг был продлен до 9 суток (табл.3). Проведенные исследования подтвердили лечебное действие "Алтана" в дозе 1мг/кг. Препарат снижает отек и воспаление более, чем в 2,5 раза, а площадь язв уменьшает в 7 раз в сравнении с контролем.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о высокой активности препарата "Алтан" в дозе 1мг/кг в отношении поражений желудочно-кишечного тракта.

Пример 8. Острую токсичность субстанции алтана изучали по методу Т.В. Пастушенко и соавт. с целью воспроизведения клиники острого отравления и для нахождения среднесмертельных доз (ДЛ₅₀). Опыты поставлены на мышцах при однократном пероральном введении. Наблюдение за животными вели в течение двух недель.

Каждую дозу препарата предварительно испытывали на двух животных. Результаты предварительных острых опытов на мышцах представлены в табл.4.

Как видно из табл.4, гибель мышей отмечали на дозе 5000мг/кг. Однако, полученные результаты оказались недостаточно информативными. Для дальнейшего определения ДЛ₅₀ необходимо было согласно методике испытать дополнительно еще несколько доз, где эффект в одной группе животных должен превышать 50% (но не достигать 100%), а в других быть меньше 50%, но не 0.

В результате проведенного эксперимента был выделен нужный интервал доз по шкале, предложенной авторами, с учетом предварительных опытов по определению ДЛ₅₀ на мышцах, В табл.5 представлены результаты окончательных опытов по определению ДЛ₅₀ на мышцах.

Как видно из данных табл.5, величина ДЛ₅₀ для мышей находится в интервале доз 5000 - 6300мг/кг.

Согласно методике по наименьшей дозе выделенного интервала находим в таблице значение ДЛ₅₀ с доверительными интервалами. В данном случае ДЛ₅₀ для мышей составила величину равную 5420 (4400 + 6450) мг/кг.

Согласно существующей классификации, исходя из значений ДЛ₅₀ при введении в желудок, алтан относится к IV классу токсичности (малотоксичные соединения). Коэффициент видовой чувствительности, рассчитанный по формуле ДЛ₅₀ (ДЛ₅₀, меньше 3, что свидетельствует об отсутствии видовой

чувствительности и облегчает экстраполяцию данных, полученных в эксперименте, на человека. В табл.6 представлены окончательные результаты по изучению острой токсичности субстанции альтана.

Изучена острая токсичность таблеток "Альтан", содержащих субстанцию альтана в количестве 0,01г/табл. в эксперименте на мышах. Для определения среднесмертельных доз таблеток "Альтан" с учетом ДЛ₅₀ субстанции, установленной на мышах, были испытаны следующие дозы (в расчете на субстанцию): 5000мг/кг, 5620мг/кг и 6300мг/кг. Каждую дозу вводили трем животным. При этом вводимый объем был достаточно велик, в связи с чем введение препарата проводили дробно в 3 - 4 приема в течение 3 - х часов.

Результаты изучения острой токсичности таблеток представлены в табл.7.

Таким образом, при изучении острой токсичности альтана установлено:

альтан-субстанция по критерию ДЛ₅₀ на мышах относится к IV классу малотоксичных соединений;

широта терапевтического действия субстанции значительна и характеризует диапазон между лечебным и токсическими дозами;

токсичность таблеток "Альтан" полностью соответствует токсичности субстанции.

Таким образом, предложенный способ позволяет получить препарат для лечения язвенных поражений слизистой желудочно-кишечного тракта малотоксичный и обладающий высокой фармакологической активностью.

Таблица 1

Сравнительная оценка противоязвенной активности Альтана и Алантона на модели спирто-преднизолоновой язвы

Условия опыта	Гематологические показатели									Состояние слизистой желудка			
	гемо- глобин, г/л	эритро- циты, 10 ¹² /л	СОЭ, мм/час	лейкоци- ты, 10 ⁹ /л	лейкоцитарная формула, %					язв, мм ²	оценка в баллах	% жи- вотных с язвами	ЯИ
					нейтрофилы		эозино- филы	моноци- ты	лимфо- циты				
					п/ядер	с/ядер							
Исход п=7	157,8 (139,0- 181,0)	4,49 (4,04- 5,51)	2,7 (1,5-7,0)	13,9 (8,3-20,4)	1,4 (0-3)	15,7 (313,0- 23,0)	1,3 (0-4)	2,1 (0-5)	79,4 (72-87)	ФО	0	0	0
Контроль п=8	161,1 (139,7- 181,4)	5,38 (4,76- 6,08)	4,0 (2-6)	6,9 (6,1-11,7)	3,3 (1-7)	43,4* (33,0- 52,0)	3,0 (1-8)	1,5 (1-3)	48,9** (32-65)	30,5 (10,0- 74,0)	11,25 (0-15)	75,0	8,43
Альтан 1 мг/кг п=7	155,3 (141,2- 165,7)	4,9 (4,08- 5,74)	5,8 (1-13)	6,0 (4,4-9,9)	4,1 (2-7)	51,4 (34,0- 73,0)	2,1 (0-5)	2,9 (1-4)	39,4 (20-54)	0,9* (0-2,5)	0,86 (0-5)	57,1	0,49
Алантон 24 мг/кг п=7	163,7 (146,8- 190,1)	4,09 (2,64- 5,24)	3,5 (1-10)	7,2 (4,4-11,4)	4,0 (1-7)	48,6 (43-58)	2,3 (0-7)	1,3 (0-5)	38,1 (26-55)	1,87 (0-9)	1,63 (0-5)	50,0	0,81

* Отклонение статистически достоверно по отношению к контролю (р 0,05).

** Отклонение статистически достоверно по отношению к исходному (р 0,05).

Таблица 2

Результаты изучения репаративной активности препарата "Альтан" (срок лечения 7 суток)

Условия опыта	Число животных в группе	Потеря массы тела, %	Площадь язв, мм ²	Поражение слизистой в баллах	Показатели, характеризующие состояние ПОЛ				
					МДА		ДК печень, мкмоль/г	НГ	
					печень мкмоль/г	кровь мкмоль/мг		печень, ед.опт.пл.	кровь, ед.опт.пл.
Интакт	6	0	0	0	35,44±5,20	0,75±0,09	2,04±0,73	0,100±0,010	0,045±0,005
Контроль	8	22,2±7,7	253,0 (115,0±450,0)	6,8±1,7	97,07±49,70	0,96±0,17	3,80±1,80	0,086±0,030	0,050±0,024
Альтан 10 мг/кг	5	11,5*±3,9	199,0 (0-378,0)	6,4±2,4	97,69±35,66	0,73*±0,09	2,18±0,76	0,069*±0,015	0,036±0,009
Альтан 1 мг/кг 12	12	9,3*±5,2	16,5** (0-42,0)	2,3**±0,9	76,33±39,60	0,62±0,20	3,18±1,34	0,108±0,037	0,046*±0,016

Примечания. МДА - малоновый диальдегид, ДК - диеновые конъюгаты, ВГ - восстанавливающий глутатион, ПОЛ - перекисное окисление липидов.

* различия достоверны по отношению к контролю (р 0,05).

** различия достоверны по отношению к группе животных, получавших Альтан в дозе 10 мг/кг (р 0,05).

Таблица 3

Результаты изучения репаративной активности препарата Альтан (срок лечения 9 суток)

Условия опыта	Число животных в группе	Потеря массы тела, %	Площадь язв, мм ²	Поражение слизистой в баллах	Показатели, характеризующие состояние ПОЛ				
					МДА		ДК печень, мкмоль/г	ВГ	
					печень, мкмоль/г	кровь, мкмоль/мл		печень, ед.опт.пл.	кровь, ед.опт.пл.
Интакт	6	0	0	0	35,44±5,20	0,75±0,09	2,04±0,73	0,100±0,010	0,045±0,005
Контроль	8	9,0±3,8	296,2 (87,0-396,0)	7,7 (3,0-10)	71,79±24,59	0,70±0,22	3,56±0,92	0,086±0,008	0,031±0,005
Альтан 1 мг/кг	9	14,8±6,7	37,9* (0-54,0)	2,9 (0-6,0)	52,82±11,73	0,84±0,29	1,5*±0,26	0,074±0,009	0,014**±0,005

Примечания. МДА – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты, ВГ – восстанавливающий глутатион, ПОЛ – перекисное окисление липидов.

* различия достоверны по отношению к контролю (p<0,05).

** различия достоверны по отношению к интакту (p<0,05).

Таблица 4

Предварительные исследования по нахождению
ДЛ₅₀ субстанции альтана на мышах

№ п/п	Доза, мг/кг	Число животных	Наблюдаемый эффект гибель животных/число животных
1	500	2	0/2
2	1000	2	0/2
3	3000	2	0/2
4	4000	2	0/2
5	5000	2	1/2
6	6000	2	1/2
7	7000	2	2/2

Таблица 5

Результаты окончательных опытов по установлению ДЛ₅₀ субстанции альтана на мышах

№ п/п	Доза, мг/кг	Число животных	Наблюдаемый эффект гибель животных/ число животных
1	4470	3	0/3
2	5000	3	1/3
3	5620	3	2/3
4	6300	3	2/3
5	6680	3	3/3

Т а б л и ц а 6

Верхние параметры токсичности субстанции альтана при пероральном введении

Вид животных	ДЛ ₅₀ с доверительными интервалами, мг/кг	КВЧ	Класс токсичности
Мыши	5420 (4400+6450)	1,56	Малотоксичные

Т а б л и ц а 7

Результаты опытов по нахождению ДЛ₅₀ таблеток "Альтан" на мышах

№ п/п	Доза, мг/кг	Число животных	Наблюдаемый эффект гибель животных/ число животных
1	5000	3	0/3
2	5620	3	0/3
3	6300	3	2/3