



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91648 (13) C2  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/14  
A61P 1/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАБЛЕТКА, ЩО МІСТИТЬ ЕТОНІЙ (0,1 Г)

1

(21) а200904916  
(22) 18.05.2009  
(24) 10.08.2010  
(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.  
(72) ВАСИЛЮК ВІКТОР ВАСИЛЬОВИЧ, КРАВЧУК  
НАДІЯ ВАСИЛІВНА, ВАСИЛЮК ВАСИЛЬ МИКО-  
ЛАЙОВИЧ, ВАСИЛЮК ЛЕОНІД ВІКТОРОВИЧ  
(73) ВАСИЛЮК ВІКТОР ВАСИЛЬОВИЧ, КРАВЧУК  
НАДІЯ ВАСИЛІВНА, ВАСИЛЮК ВАСИЛЬ МИКО-  
ЛАЙОВИЧ, ВАСИЛЮК ЛЕОНІД ВІКТОРОВИЧ,  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО  
(56) UA 53212 A, 15.01.2003  
(57) Таблетка, що містить етоній як основний ліку-  
вальний компонент, яка **відрізняється** тим, що

2

додатково містить цукрову пудру, кальцію стеарат,  
магнію стеарат, полівінілпіролідон і водорозчинну  
метилцелюлозу, аеросил, ментол у такому спів-  
відношенні:

етоній	0,10-0,12 г
цукор (пудра)	0,45-0,48 г
кальцію стеарат	0,0025-0,0028 г
магнію стеарат	0,0025-0,0025 г
полівінілпіролідон	0,000232-0,000240 г
метилцелюлоза водороз- чинна	0,00136-0,00140 г
аеросил	0,05-0,08 г
ментол	достатня кількість.

Таблетки як лікарська форма набули широкого поширення в усьому світі. На сьогодні таблетовані препарати складають понад три чверті від загального обсягу готових лікарських засобів. Таблетки (Tablette), дозовані, пресовані - тверда лікарська форма, що містить одну дозу однієї або більше діючих речовин, які отримані пресуванням певного об'єму частинок.

Позитивні якості таблеток забезпечують:

- високу продуктивність, чистоту і гігієнічність виробництва цих лікарських форм;
- точність дозування основних та допоміжних речовин, що входять в одну таблетку;
- портативність таблеток, що забезпечує зручність їх відпускання, зберігання та транспортування;
- тривалу цілісність лікарських речовин у сировинному стані;
- можливість маскування неприємних органічних властивостей (в даному випадку смак, запах етонію) і можливим нанесенням захисних оболонок;
- локалізацію дії лікарських речовин у певному відділенні травного тракту;
- запобігання помилкам при відпусканні і прийманні ліків завдяки нанесенню на поверхню таблеток відповідних написів;

Геометрична форма і розміри таблеток визначаються стандартом ГОСТ 64-072-89 «Засоби лікарські. Таблетки. Типи, розміри».

Винахід на патент України відноситься до медицини, а саме до клінічної гастроентерології, до лікарських середників, які використовуються для лікування хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки. При вказаних захворюваннях згідно Маастріхтської угоди (I, II, III) застосовують два антибіотики та гістаміно-Н<sub>2</sub> блокатори (ранітидин і його аналоги) або два антибіотики та інгібітори протонної помпи (омепрозол та його аналоги).

До 1982 року, до початку наших доклінічних і клінічних випробувань етонію як субстанції, так в таблетках для лікування хворих на пептичну виразку шлунка (ПВШ) і дванадцятипалої кишки (ДПК) не застосовувалися.

Завданням винаходу на патент України є винайдення нового більш ефективного вітчизняного складу Етонію (таблетки 0,1г) для лікування зазначених хвороб, який би продовжував термін їх зберігання.

Поставлене завдання досягається застосуванням для лікування таких хворих етонієм в формі таблеток (новий склад).

Згідно результатів патентного пошуку проведеного по Інтернету і Запорізьському НДІ патентної

(19) UA (11) 91648 (13) C2

експертизи для лікування хворих на ПВШ та пептичну виразку ДПК етоній не застосовувався до 1982 р.

Винахід стосується медицини, зокрема фармакології, і може бути використаний в фармакологічній промисловості і широкій медичній практиці.

Відомий лікувальний засіб, який містить етоній як основний лікувальний компонент (прототип [1]). Крім етонію, відомий засіб містить цукрову пудру, крохмаль і тальк.

Недоліком відомого лікувального засобу є відносно недостатній термін зберігання його як медикаментозного препарату, а саме 2 роки.

На термін зберігання лікарського засобу «Етоній (таблетки 0,1г)» можуть вплинути такі чинники температура приміщення, де зберігаються ліки що може призвести до вивітрювання, відволоження, розшарування, зміни дисперсної фази, настання реакції рацемізації (утворення ізомерів); вологості, освітлення, склад повітря (вміст кисню та вуглекислого газу, промениста енергія (сонце, бактеріоцидні лампи, вид упаковки)).

В основу винаходу поставлено завдання вдосконалити фізико-хімічні властивості лікувального засобу, в якому шляхом введення додаткових компонентів досягається збільшення тривалості зберігання лікувальних властивостей препарату, а отже - подовження терміну його зберігання.

Поставлене завдання вирішують там, що відомий лікувальний засіб, який містить етоній як лікувальний компонент, відповідно до винаходу додатково містить цукрову пудру, кальцію стеарат, магнію стеарат, полівінілпіролідон і водорозчинну метилцелюлозу, аеросил, ментол у такому співвідношенні:

етоній	0,10-0,12г
цукор (пудра)	0,45-0,48г
кальцію стеарат	0,0025-0,0028г
магнію стеарат	0,0025-0,0028г
полівінілпіролідон	0,000232-0,000240г
метилцелюлоза водорозчинна	0,00136-0,00140г
аеросил	0,05-0,06г
ментол	в достатній кількості

Запропонований лікувальний засіб у вигляді таблеток має такий склад:

етоній	0,10-0,12г
цукор (пудра)	0,45-0,48г
кальцію стеарат	0,0025-0,0028г
магнію стеарат	0,0025-0,0028г
полівінілпіролідон	0,000232-0,000240г
метилцелюлоза водорозчинна	0,00136-0,00140г
аеросил	0,05-0,06г
ментол	в достатній кількості

Цукрова пудра в запропонованому складі «Етоній (таблетки, 0,1г)» застосована як коригент смаку, наповнювач. Стеарат кальцію, стеарат маг-

нію використані як ковзкі та змочуючі речовини; метилцелюлоза водорозчинна - як основотворна, плівкоутворююча речовина, як стабілізатор, пролонгатор; полівінілпіролідон - як стабілізатор, пролонгатор діє (етонію), як наповнювач і зв'язувач. Аеросил - використаний як стабілізатор, для поліпшення здатності розпадатись (таблеток), який забезпечує рівномірний розподіл як субстанції, так і допоміжних речовин (легко поєднується з метилцелюлозою, поліпшує змочуваність водонепроницність), та як ковзка речовина. Ментол - як корегент запаху (знімає його) і смаку етонію.

Для кращої спресованості додають полівілпіролідон, мікрокристалічну целюлозу. Вони сприяють вивільненню етонію із таблеток в травному тракті.

Вибір допоміжних речовин (ДР) для композиції складу таблеток проводили із врахуванням взаємної дії їх з етонієм, природи речовини, технологічних особливостей таблетованої маси і показника збереження лікувальної активності.

Приклад 1.

Опис: Таблетки етонію білого кольору з незначними вкрапленнями і слабким запахом етонію, гіркуваті на смак. По зовнішньому вигляду відповідають вимогам ДФ XI вип.2, с.154. Упаковка 30-60 таблеток в скляні трубки темного кольору типу БР-50-40-ОС по ОСТ-64-2-71-80 із закручуючою пластмасовою покриткою і прокладкою по ОСТ 62-2-87-91, які парафінуються або по 30-60 таблеток в банки із темної скломаси типу БВ по ОСТ 64-2-71-80 закрученими кришками пластмасовими типу 1-2-28 по ТУ-I-19049619.01.97 або кришками алюмінієвими типу К-4 з прокладками із ламінованого картону по ТУ 64-2-256-75, або по 30-60 таблеток в банки із темної скломаси типу БДС по ТУ 64-2-239-79, закупореними кришками поліетиленового типу 1,5 по ТУ I 19046619-01-97, які парафінуються. Вільний простір в банках заповнюють ватю медичною гігроскопічною по ГОСТ 5556-81. Термін придатності три і більше роки.

Специфічна активність етонію таблетки 0,1г (таблиця 1) вивчена на чотирьох видах тварин: собаках, морських свинках, білих щурах, білих мишах. Критеріями ефективності застосування названого лікарського середника на восьми експериментальних моделях виразки шлунка були: зменшення кількості, площі та глибини ушкоджень (виразки, ерозії, крововиливи в слизову оболонку), індекса Паулса (який вираховується за формулою: ступінь виразкування х % тварини з виразками, ерозіями, крововиливами в слизову оболонку поділеними на 100); зменшення секреторної (підвищення РН) і моторної функцій шлунка. Концентрація калію, натрію в шлунковому вмісті корегувала з вмістом HCl. Активність перекисного окислення ліпідів знижувалась, вивчались морфологічні та гістохімічні показники слизової оболонки шлунка.

Таблиця 1

## Специфічна активність етонію (таблеток)

Вид тварини	Задачі дослідження	Термін спостереження	Число осіб в групі
Білі щурі	1. Вивчення впливу етонію на перебіг хронічної (ацетатної) виразки шлунка (дослід)	1-60 днів	51
	2. Вивчення впливу пентоксила на перебіг хронічної (ацетатної) виразки шлунка (контроль I)	1-60	40
	3. Вивчення впливу ізотонічного розчину натрію хлориду на перебіг хронічної (ацетатної) виразки шлунка (контроль II)	1-60	50
	4. Вивчення протективного впливу етонію на виникнення стресових (імобілізаційних) виразок шлунка (дослід)	24 години	10
	5. Контрольна група стресових (імобілізаційних) виразок шлунка	24 години	10
	6. Вивчення протективного впливу етонію на виникнення Шейя-виразок шлунка	24 години	10
	7. Контрольна група Шейя-виразок шлунка	24 години	10
	8. Вивчення протективного впливу етонію на виникнення стресових виразок шлунка з подразненням зон	3 години	20
	9. Вивчення впливу ізотонічного розчину натрію хлориду на виникнення стресових виразок шлунка з подразненням зон (контроль)	3 години	10
	10. Вивчення впливу етонію на моторно-евакуаторну функцію кишечника	1-24 години	10
	11. Вивчення впливу їжі на моторно-евакуаторну функцію шлунка і кишечника	1-24 години	10
Морські свинки	12. Вивчення впливу етонію на перебіг хронічної (ацетатної) виразки шлунка (дослід)	1-60 днів	46
	13. Вивчення впливу ізотонічного розчину натрію хлориду на перебіг хронічної (ацетатної) виразки шлунка (контроль)	1-60 днів	46
	14. Вивчення впливу етонію на перебіг аспіринової виразки шлунка (дослід)	15 днів	10
	15. Вивчення впливу гастроцепіну на перебіг аспіринової виразки шлунка	15 днів	10
	16. Контрольна група аспіринової виразки шлунка	15 днів	10
	17. Вивчення впливу етонію на перебіг бутадіонових виразок шлунка	15 днів	10
	18. Вивчення впливу ретаболілу на перебіг бутадіонових виразок шлунка	15 днів	10
	19. Контрольна група бутадіонових виразок шлунка	15 днів	10
	20. Вивчення протективного впливу етонію на гістамінові виразки шлунка	15 днів	10
	21. Вивчення протективного впливу солкосерилу на перебіг гістамінових виразок шлунка	15 днів	10
	22. Контрольна група гістамінових виразок шлунка	15 днів	10
Собаки	23. Вивчення хронічної токсичності етонію в терапевтичній дозі 5 мг/кг при інтрагастральному введенні	7 міс	6
	24. Вивчення хронічної токсичності етонію в субтоксичній дозі 50 мг/кг при інтрагастральному введенні	7 міс	6
	25. Вивчення впливу етонію на секреторну і моторико-евакуаторну функцію шлунка в хронічному досліді	7 міс	15
	26. Вивчення спільного впливу етонію та медичного клею КЛ-3 на загоєння ацетатної виразки шлунка	30 днів	5
	27. Контрольна група собак з ацетатною виразкою шлунка	30 днів	5

Таблиця 2

Тривалість і шлях введення етонію експериментальним тваринам в гострих дослідах

№ гр. тварин	Вид тварин	К-сть тварин в групі	Шлях введення	Доза етонію в мг/кг	Тривалість днів	Терміни спостереження за тваринами (після дослідів, дні)
1	Кролі	100	в вену	2,5	30	15
2	-"	100	в чер/пор	3	30	15
3	-"	100	в шлунок	10	30	15
4	-"	100	-"	15	30	15
5	Кролі (контроль)	100	-	-	30	15
6	Морські свинки	50	в чер. пор.	10	30	15
7	-"	50	-"	5	30	15
8	-"	50	в шлунок	15	30	15
9	-"	50	в чер.пор.	15	30	15
10	-"	50	в шлунок	20	30	15
11	Морські свинки (контроль)	50	-	-	30	15
12	Білі щури	50	в шлунок	2,5	30	15
13	-"	50	-"	3	30	15
14	-"	50	-"	5	30	15
15	-"	50	-"	10	30	15
16	-"	50	-"	20	30	15
17	Білі щури (контроль)	50	-	-	30	15
18	Білі миші	50	в шлунок	2,5	30	15
19	-"	50	в черевну порожнину	3	30	15
20	-"	50	в шлунок	5	30	15
21	-"	50	-"	10	30	15
22	-"	50	-"	15	30	15
23	-"	50	-"	25	30	15
24	-"	50	-"	50	1	-
25	-"	50	-"	55	1	-
26	-"	94	-"	70	1	-
27	-"	100	в черевну порожнину	55	1	-
28	-"	100	-"	150	1	-
29	-"	100	-"	300	1	-
30	-"	100	-"	400	1	-
31	Білі миші	100	-"	467	1	-
32	Білі миші (контроль)	30		-	30 днів	-

Таблиця 3

Тривалість та шлях введення етонію експериментальним тваринам в хронічному досліді

№ гр. тварин	Вид тварин	К-сть тварин в групі	Шлях введення	Доза етонію в мг/кг	Тривалість днів	Терміни спостереження за тваринами (після дослідів, місяці)
1	Собаки	12	в вену	2	3	1 п-4
2	-"	12	-"	5	3	1 п-4
3	-"	13	-"	10	3	1 п-4
4	-"	6	в шлунок	5	7	1 п-4
5	-"	6	-"	20	7	1 п-2
6	Собаки (контроль)	5	-"	-	7	-
7	-"	5	-"	20	3	1 п-2
8	-"	5	-"	50	3	1 п-2
9	Кішки	16	в вену	2	3	1 п-5
10	-"	16	-"	10	3	1 п-5
11	Кішки (контроль)	16	-"	-	3	-
12	Кролі	10	в вену	2,5	3	1 п-3
13	-"	10	-"	3	3	1 п-3

14	Кролі	10	в шлунок	15	3	1 п-3
15	-"	10	-"	20	3	1 п-3
16	Кролі (контроль)	10	-"	-	3	-
17	Морські свинки	80		5	3	2 п-10
18	-"	30	-"	10	2	1 п-10
19	-"	31	-"	20	2	1 п-10
20	Морські свинки (контроль)	30	-	-	2	-
21	Білі щури	32	в шлунок	5	2	1 п-10
22	-"	30	-"	10	2	1 п-10
23	-"	30	-"	20	2	1 п-10
24	Білі щури (контроль)	30	-"	-	1	-
25	Білі миші	30	-"	2,5	1	15 дн.
26	-"	30	-"	3	1	-"
27	-"	30	-"	5	1	-"
28	-"	30	в шлунок	10	1	-"
29	-"	30	-"	15	1	-"
30	-"	30	-"	20	1	-"
31	Білі миші (контроль)	30	-	-	1	-

Примітка: в графі 7 п - кількість тварин в кінці експерименту

Метод гісторадіографії (проведений за методикою Г.В. Цодикова) в морфологічній лабораторії (керівник Л.І. Аруїн) в Центральному державному науково-дослідному інституті гастроентерології (м. Москва). [2, 3].

Досліди проведені на 170 білих мишах-самцях, масою 20-25г на моделі аспіринової виразки шлунка. Результати дослідів показали, що лікування Етонієм (таблетки 0,1г) експериментальних ушкоджень шлунка (виразки, ерозії, крововиливи в слизову оболонку) сприяє наростанню проліферативного пула.

Дослідження проведені на моделях ацетатної, аспіринової, бутадіанової, гістамінної, стресових, моделях Шейя, С.Г. Фаренюка, В.Н. Василюка (А.с. СССР №1439691, А.с. СССР 1561080).

Встановлено, що етоній в дозах 5-10-15мг/кг маси зменшує кількість ушкоджень, площу вираження більше, ніж на 30%. Епітелізація виразок настала на 8-14 днів раніше, ніж у контрольних тварин, і на 6-8 діб раніше, ніж у тварин, яких лікували пентоксилом, солкосерилом, ретаболілом.

В хронічному досліді (7міс.) на собаках Етоній в табл. в дозах 5, 10, 15мг/кг не викликав явних морфологічних змін в організмі тварин.

Всім експериментальним тваринам етоній (табл.) вводили в шлунок, який розтирали в порошок і розводили на ізотонічний розчин.

Кожній піддослідній групі відповідала контрольна група 10-15 тварин, яким замість лікарського середника аналогічним шляхом вводили ізотонічний розчин натрію хлориду в об'ємі розчинника етонію в таблетках.

Умови годування та утримування для всіх тварин були однаковими і відповідали вимогам біологічних клінік (віваріям). Перед початком проведення дослідів передували 3 разові кожні 5 днів фонові дослідження.

Для визначення швидкості регенерації хронічної ацетатної виразки шлунка ми використали крім гістологічних досліджень і гістохімічні методи: фарбування по Папангейму, муцикарміном

для визначення слизу, кислих глікозоаміногліканів по Хейлу, нейтральних - з використанням шик-реакції і по Ван-Гізану, сріблуння аргірофільних волоком по Гоморі, ДНК - по Фельгину, РНК - по Браше, кислу фосфату по Гоморі, сумарні білки по Даніелі-Шубічу. [4].

Для дослідження секреторної, моторно-евакуаторної функції шлунка собакам під наркозом формували «Павловський шлунок», а також накладали фістулу антрального та пілоричного відділу шлунка і фістули - на ДПК.

В хронічних досліді на собаках в шлунковому вмісті визначали пепсин за методом Ансона і Мирського в модифікації Уголева [4]. В 25 серії дослідів кислотність оцінювали з допомогою рН-метра. Елімінацію нейтральрот с шлунковим соком собак проводили за А.Е. Гельфманом. [4].

Слиз піддавали гідролізу. В гідролізаті визначали гексозаміни, галактозу, фукозу, N-ацетилнейрамінову кислоту, калій, кальцій, натрій. Весь аналіз здійснювався із однієї проби, то концентрацію моносахаридів виражали в молях, і можна було вирахувати молярне співвідношення між ними. Кількість моносахаридів виражали мМ/мг з урахуванням об'єму слизу в мг/кг.

Вуглеводні компоненти визначали також в шлунковому соці, що давало можливість оцінити стійкість захисного бар'єру по кількості глюкоропротеїдів, які розщепилися.

Собак вводили в дослід після 18 годинного голодування і 10 хвилинної прогулянки. Розчинені в ізотонічному розчині таблетки етонію вводили через рот в шлунок зондом Вуда за 20-25 хвилин до підшкірного введення стимулятора секреції. Як стимулятор секреції використовували: карбахолін в дозі 6 мкг/кг. Розчин готували так:

розчиняли таблетку етонію в ізотонічному розчині натрію хлориду, вводили через рот;

- 0,1% гістамін в дозі 50мг/кг вводили із ампули підшкірно;

- інсулін в дозі 0,5од./кг вводили підшкірно із флаконів;

- м'ясо використовували із розрахунку 10г/кг маси тіла собаки;
- молоко із розрахунку 10мл/кг маси;
- хліб із розрахунку 10г/кг маси.

Харчові стимулятори секретії вводили через рот (собаки їх поїдали).

Нейтральрот вводили у вену в дозі 2мг/кг - 1% - розчину, на ізотонічному розчині натрію хлориду. При проведенні дослідів відмічали латентний період секретії. Проби секрету забирали кожні 30хв. При визначення шлункової секретії на м'ясо проби визначали кожні 60хв. Після забору проб, їх центрифугували упродовж 10хв, при частоті 3000об/хв. Відділяли шлунковий сік від слизу, перераховували на мл/кг маси тіла собаки. Слиз вираховували за весь дослід.

Дослідження моторної та евакуаторної функцій шлунка і кишок проводили в хронічних дослідах на собаках з фістулами фундального та антрального відділів шлунка, а також ДПК (25 серія дослідів на собаках (табл.1)) і гострих дослідах 10 і 11 серії дослідів на білих щурах.

Моторику шлунка та ДПК реєстрували також з допомогою одноканального електрогастрографа за М.С. Собакиним та баланографічним методом за Е.М. Матрасовою. [4].

Для дослідження евакуаторної функції шлунка, ДПК собак годували 100г хліба в шматках, до яких було додано 600 кульок із харчової гуми діаметром 1,5-2мм. Упродовж кожного досліді у кожні 25хв. Відкривали фістулу ДПК і дре-нували назовні її вміст, в якому визначали кількість гумових кульок і рН.

Гострі досліди (10 і 11 серія) проводили за методикою Borella і Lippmann [4] на 20 білих щурах масою 140-160г. Для дослідження евакуаторної функції шлунка і кишок у білих щурів попередньо упродовж 1 доби не давали корму, потім давали 2г хліба до яких додавали 2мл молока і 50 кульок із харчової гуми діаметром до 1мм. Через 2год щурів забивали і у них визначали кількість гумових кульок в шлунку та кишках в кожних наступних 10-сантиметрових ділянках тонкої кишки. 10 дослідним щурам зразу після годування вводили в шлунок Етоній (таблетки) із розрахунку 5мг/кг маси.

Для детального вивчення функціонального стану захисного бар'єру слизової оболонки шлунка (СОШ) собак ми проводили вимірювання трансмуральної різниці потенціалу СОШ (25 серія дослідів). Метод є досить простим і досить інформативним. Показник є інтегральним, який дозволяє визначити стан захисного бар'єру СОШ.

В нормі СОШ по відношенню до середньої має від'ємний електричний потенціал. Ушкодження захисного бар'єру СОШ різними агентами супроводжується значною різницею біопотенціалів. При цьому в більшості випадків відмічається не тільки зниження властивих в нормі від'ємних величин трансмуральної різниці потенціалів стінки шлунка до нуля, але і зі зміною полярності отриманих величин в позитивну сторону, що свідчить про підвищення проникливості СОШ.

В кінці експериментів на білих щурах і морських свинках забивали з допомогою ефірного нар-

козу, собак - тіопенталом або гексиналом із розрахунку 150мг/кг маси тварини.

В серіях дослідів 1, 2, 3; 12, 13 проводили рентгенологічне дослідження шлунка білих щурів і морських свинок, використовуючи рентген апарат ТУР-1001, експозиції 10% навантаження, 5мас. 20кв. Рентгенологічні дослідження проводили на 5 і 35 добу експериментів. Тварин фіксували у звичайних дерев'яних станках в положенні на спині. Перед початком досліджень дослідним тваринам інтрагастрально водили змелену і розтерту бар'єву суміш, білим щурам по 4мл, морським свинкам - 6мл.

В 4-5 серіях дослідів на білих щурах вивчали протективну дію етонію на виникнення стресових (імобілізація) виразок шлунка. В 8-9 серіях дослідів на білих щурах проводилась імобілізація з додатковим подразненням зон.

В 6-7 серіях дослідів вивчали протективний вплив етонія (таблетки 0,1г) на виникнення Шейя-виразок у білих щурів. В 14-16 серіях вивчали протективну і терапевтичну дію етонію на аспіринові виразки шлунка морських свинок, у 15 серії - лікувальну дію гастроцеліну.

В 17 серії дослідів вивчали вплив етонію на попередження та перебіг субхронічної бутадіонової виразки шлунка у морських свинок. В 18 серії дослідів для лікування цих виразок використовували ретаболіл. В 21 серії дослідів вивчали вплив солкосерілу на загоєння гістамінових виразок шлунка у морських свинок. В 20, 22 досліді - вплив етонію на попередження і перебіг гістамінових виразок шлунка морських свинок, викликаних гістаміном.

В 24 серії дослідів вивчали хронічну токсичність етонію (таблетки 0,1г) в терапевтичній дозі (5мг/кг) і субтоксичній дозі (50мг/кг) маси у 6 собак при інтрагастральному введенні упродовж 7 місяців.

В хронічних дослідах (25 серія) вивчали вплив етонію на секреторну і моторну функцію шлунка у собак.

В 26 серії дослідів вивчали поєднаний вплив етонію і медичного клею КЛ-3 на загоєння хронічної ацетатної виразки шлунка у собак.

Етоній введений білим мишам посилює інтенсивність захоплення тимедина «клітинами-попередниками» і збільшує синтез ДНК поверхнево-ямковим у 3 рази в порівнянні із контролем, що сприяє швидкому загоєнню ушкоджень слизової оболонки шлунка, викликаних ацетилсаліциловою кислотою.

Проведені дослідження вказують на різко виражене гальмування стадії проліферації. В експерименті на стресовій моделі виразки шлунка у білих мишей зменшилась кількість клітин (метод гісторадіографії), які синтезували ДНК, значно менше було виявлено і клітин із наявністю фігур мітозів.

В подальшому наступало подовження метафази в середньому до 1,7 години (102 хвилини). У контрольних тварин тривалість метафази тривала 0,4год (24 хвилини). Була встановлена пряма залежність інтенсивності гальмування проліферації від тривалості дії аспірину. Одночасно виникали і деякі порушення фази диференціації

(в поверхнево-ячковому епітелії), значно зменшувалось кількість шик-позитивних речовин.

Математична обробка отриманих цифрових даних проводилась на комп'ютері Celeron 333 з використанням спеціалізованого банку даних, розрахованих на клінічну інформацію з використанням стандартного пакету програм. При статистичній обробці матеріалу обчислювалися середнє арифметичне (M) і його помилка (m), середнє квадратичне відхилення ( $\delta$ ), коефіцієнт варіації (v), дисперсії (D). При вивченні можливого взаємозв'язку між двома вибірками для оцінки ступеню її сили визначався коефіцієнт лінійної кореляції (r). Достовірність відмінності середніх величин двох вибірок оцінювали на підставі критерію Стюдента (t) із урахуванням його параметрів, які прийняті в медико-біологічних дослідженнях.

Етоній не токсичний при введенні в організм експериментальних тварин різними шляхами. Токсичність таблеток етонію 0,1г вивчена в гострому (таблиця 2) і хронічному досліді (таблиця 3) на собаках, кролях, морських свинках, білих

мишах при різних шляхах введення в організм тварин. При введенні в очеревину препарату Етоній білим мишам середньо смертельна доза складала 55мг/кг маси, а абсолютно смертельна 70мг/кг маси. При пероральному введенні смертельні дози відповідно дорівнюють 467мг/кг і 550мг/кг. В хронічних досліді на експериментальних тваринах при пероральному введенні етонію (таблеток) в терапевтичних дозах не викликають патологічних змін в гематологічних, біохімічних, фізіологічних, імунологічних показниках.

Приклад 2. Запропонована нова лікарська форма (таблетки) і новий їх склад Етонію в таблетках 0,1г застосована на 100 хворих на ПВШ і ДПК основна група і контрольна група хворих (n=50) (аналогічних за статтю, віком, клінічно-ендоскопічною характеристикою лікування, яких проводилося відомим способом). Результати лікування хворих на пептичну виразку (ПВШ) та ДПК наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Параметри ефективності лікування хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки залежно від способу лікування

Параметри ефективності	Спосіб лікування		відмінність (P)
	відомий	запропонований	
Зникнення больового і диспепсичного синдромів	20,3±0,5 днів	4,8±0,1 днів	<0,01
Термін анатомічного загоєння виразки (ендоскопічний)	57,1±3,6 днів	51,4±1,2 днів	<0,01
Термін перебування в стаціонарі	42,1±0,6 днів	21,7±0,5 днів	<0,01
Кількість хворих	50	50	

Хворим на ПВШ та ДПК (контрольна група), яких лікували відомим способом назначали стіл №1, напівліжковий режим, 2% розчин папаверину ранком і увечері солкосеріл по схемі, де-нол 120мг х 3 рази на добу після їжі, електрофорез 1% розчином бензогексонію на ділянку епігастрію, седуксен 1табл. на ніч упродовж всього часу перебування в стаціонарі.

В основній групі чітко покращення (зникнення больового, диспептичного, вегето-судинного синдромів) настало у 96 хворих. Відмічена суттєва добавка у масі тіла, покращилися показники в клінічному аналізі крові. Знизилась показники шлункової секреції і кислотності. Термін анатомічного загоєння виразки (епітелізація) скоротився на 5,2±0,02 дня у порівнянні з контрольною групою.

Приклад 3. Хворий К. 34 роки, ріст 170см. Поступив у клініку з діагнозом: пептична виразка (ПВ), фаза помірного загострення з втратою маси тіла і локалізацією ніші в цибулині ДПК. Хворіє 2 роки. Результат рентгенологічного дослідження: стравохід і шлунок не змінені, пілорус круглої форми, легко прохідний. Цибулина ДПК деформована, на задній стінці визначається ніша 0,5х0,3см з запальним валом навколо. Висновок ФЕГДС - хронічна виразка на задній стінці ДІЖ, розміром 0,5х0,3см. Деформація цибулини І ступеня.

Хворому проведено наступне лікування: стіл №1, режим ліжковий, Етоній (таблетки 0,1г запропонованого складу) 3 рази на добу після їжі. Курс лікування 21 доба. При повторному обстеженні перед випискою скарг не було. Набрав у вазі 3кг. Працездатний. ФЕГДС - виразка на задній стінці ДПК епітелізувалась.

Приклад 4. Хворий Б, ріст 170см, 34 роки. Скарги: на інтенсивний біль в правому підребер'ї з ірадіацією в поперекову ділянку. Турбує головний і нічний біль. Хворіє 4 роки. При ФЕГДС виявлена виразка на передній стінці цибулини ДПК в ділянці 0,6мм.

Хворому проводилось наступне лікування: напівліжковий режим, стіл №1, Етоній (таблетки 0,1г запропонованого складу) 3 рази на добу після їжі. Після проведеного курсу лікування (21 доба) при контрольній ФЕГДС виразки заповнилась повноцінним шлунковим поверхневим епітелієм, зник больовий, диспептичний, вегето-судинний синдром, при рН-метрії показники кислотності зменшилися, Н.Р. не виявлений. Настав міцний і тривалий сон. Хворий прибавив у масі тіла 1,8кг. Працездатний. Виписаний додому в добром стані.

Приклад 5. Хвора А. 32 роки, ріст 170см, вага 67кг. Діагноз пептична виразка шлунка, активна виразка, фаза загострення з локалізацією виразки в шлунку. При проведенні рН-метрії виявлено гіперацидність (1,2), НР(+). При ФЕГДС виявлена

виразка тіла шлунка 0,7 см в діаметрі. Хворій проводилось наступне лікування: напівліжковий режим, стіл №1, етоній (таблетки 0,1 г в запропонованій композиції) 3 рази на добу після їжі. Після проведеного курсу лікування (28 днів) при обстеженні: рН в шлунку дорівнювала 2,4, НР на виявлено.

При контрольній ФЕГДС встановлено, що виразка загоїлась, зникли больовий, диспептичний, вегето-судинний синдроми. Прибавила у масі тіла 1,8 кг.

Етоній при введенні різними способами у дослідних тварин не викликає патологічних змін в гематологічних, біохімічних, фізіологічних, імунологічних показниках.

Етоній високоактивний антимікробний засіб, має бактеріостатичну дію на *Helicobacter pylori*.

Результати досліджень, проведених школою Г.Т. Писько, свідчать про те, що незалежно від ступеня їх чутливості бактеріцидні дози етонію в 2,3 рази вищі бактеріостатичних. Такі чинники як сироватка крові, мікробне навантаження, рН-середовище викликають незначне зниження антимікробної активності. Що вироблення стійких стафілококів до етонію у порівнянні з пеніциліном настає досить повільно і в незначному ступені. Етоній посилює специфічну і неспецифічну реактивність макроорганізму (збільшує вміст еритроцитів, лейкоцитів в периферичній крові, стимулює вироблення аглютинінів, збільшує кількість гемоглобіну, приводить до дифузної проліферації клітин печінки). [4].

Етоній має місцевоанестезуючу дію (термінальну, інфільтраційно-провідникову) і значно на 30% скорочує терміни загоєння експериментальних шкірно-м'язових ран.

Вперше встановлено, що етоній при прийнятті усередину:

- підвищує активність холінестерази, гістамінази, моноамінооксидази;
- знижує рівень ацетилхоліну, гістаміна, катехоломінів (ДОФА, адреналіну, норадреналіну);
- знижує рівень кальцію в крові, що в свою чергу приводить до зниження секреції шлунка (пепсину і хлористоводневої кислоти);

- зменшує в шлункових залозах кількість високоактивних парієтальних клітин, які беруть участь в синтезі хлористоводневої кислоти;

- нормалізує моторику шлунка та дванадцятипалої кишки.

Етоній не токсичний, в експерименті на тваринах не проявляє ні мутагенної, ні тератогенної, ні ембріотоксичної, ні канцерогенної дії. Добре поєднується з іншими ліками.

Література:

1. Василюк В.М., Писько Г.Т., Василюк В.В. «Противиразковый лікарський препарат» Патент № 25976 України, МПК7, А61К31/14, № 93006102 заяв. 03.02.1993 опуб. 26.02.1999р. Бюл. І. 17с.
2. Цодиков Г.В., Клименко В.В., Ларьков С.Н. Пролиферативная активность поверхностно-язвенного эпителия желудка при его повреждении ацетилсалициловой кислотой // Биол. эксперимент, биологии и медицины. - 1979. - №12. - с.733-736.
3. Цодиков Г.В. Регенерация слизистой оболочки желудка и влияние на неё нейрогуморальных и некоторых экзогенных факторов. / Нейрогуморальная регуляция пищеварения (современные проблемы). Под. ред. Василенко В.Х., Кочиной Е.Н., М.: Медицина, 1983, с.134-169.
4. Василюк В.Н. «Обоснование рациональных методов лечения больных язвенной болезнью и хроническим гастродуоденитом». Диссертация на соискание ученой степени доктора мед. наук выполнена в Тернопольском государственном медицинском институте и 1-ом Московском ордена Ленина и ордена Трудового красного знамени медицинском институте им. И.М.Сеченова, МЗ СССР. Научные консультанты: лауреат государственной премии СССР, доктор мед. наук, проф. А.Л. Гребенев; заслуженный деятель науки, член-кор. Академии Технологических наук Украины, доктор мед. наук, проф. Г.Т. Писько. Дата защиты 23 мая 1990г. на заседании диссертационного совета Д 074.44.03 при Киевском государственно ин-те усовершенствования врачей МЗ СССР, с.73-77, с.256-343.