



(51) МПК
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 35/60 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
C08B 37/00 (2006.01)
C07C 50/32 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/122 (2006.01); *A61K 35/60* (2006.01); *A61K 47/36* (2006.01); *C08B 37/00* (2006.01); *C08B 37/0042* (2006.01); *C07C 50/32* (2006.01); *A61K 9/0053* (2006.01); *A61K 9/0095* (2006.01); *A61K 9/08* (2006.01); *A61K 2121/00* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2017119595, 05.06.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.06.2017Дата регистрации:
18.04.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.06.2017

(45) Опубликовано: 18.04.2018 Бюл. № 11

Адрес для переписки:

690022, г. Владивосток, пр-кт 100 лет
Владивостоку, 159, Федеральное
государственное бюджетное учреждение науки
Тихоокеанский институт биоорганической
химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного
отделения Российской академии наук, зав.
патентным отделом Стадниченко Н.И.

(72) Автор(ы):

Ермак Ирина Михайловна (RU),
Мищенко Наталья Петровна (RU),
Васильева Елена Андреевна (RU),
Глазунов Валерий Петрович (RU),
Кравченко Анна Олеговна (RU),
Сорокина Ирина Васильевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Тихоокеанский институт
биоорганической химии им. Г.Б. Елякова
Дальневосточного отделения Российской
академии наук (ТИБОХ ДВО РАН) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2137472 C1, 20.09.1999. RU
2530886 C1, 20.10.2014. RU 2500396 C2,
10.12.2013. WO 91/08189 A1, 13.06.1991. RU
2266737 C1, 27.12.2005. X Всероссийская
научная конференция и школа молодых
ученых "Химия и технология растительных
веществ", Казань, Тезисы докладов, 5-9
июня 2017; И.М.Ермак и др. Полисахариды
красных водорослей как основа для (см.
прод.)

(54) Лекарственная форма гистохрома для перорального введения и пролонгированного действия

(57) Реферат:

Изобретение относится к водорастворимому комплексу каррагинан-гистохром при весовом соотношении указанных компонентов 5:1, обладающему пролонгированным гастропротекторным, кардиопротекторным и антиоксидантным действием. Для получения указанного комплекса к водному раствору каррагинана прибавляют расчетное количество стокового спиртового раствора гистохрома,

полученный раствор перемешивают при температуре 37°C в течение 60 мин. Технический результат, обеспечиваемый изобретением, заключается в том, что заявляемый комплекс предотвращает окисление гистохрома кислородом воздуха, сохраняет его антиоксидантные, кардиопротекторные свойства и проявляет пролонгированное гастропротекторное действие, в несколько раз

превышающее действие гистохрома и фосфалюгель. 6 ил., 3 табл., 8 пр.
каррагинана, а также эталонного препарата

(56) (продолжение):

доставки лекарственного препарата гистохром, стр.6-7; Н.П.Мищенко и др. Биологическая
активность эхинохрома и его комплексов, стр.70-71.

R U 2 6 5 1 0 4 2 C 1

R U 2 6 5 1 0 4 2 C 1



(51) Int. Cl.
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 35/60 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
C08B 37/00 (2006.01)
C07C 50/32 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/122 (2006.01); *A61K 35/60* (2006.01); *A61K 47/36* (2006.01); *C08B 37/00* (2006.01); *C08B 37/0042* (2006.01); *C07C 50/32* (2006.01); *A61K 9/0053* (2006.01); *A61K 9/0095* (2006.01); *A61K 9/08* (2006.01); *A61K 2121/00* (2006.01)

(21)(22) Application: 2017119595, 05.06.2017

(24) Effective date for property rights:
05.06.2017Registration date:
18.04.2018

Priority:

(22) Date of filing: 05.06.2017

(45) Date of publication: 18.04.2018 Bull. № 11

Mail address:

690022, g. Vladivostok, pr-kt 100 let Vladivostoku,
 159, Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
 uchrezhdenie nauki Tikhookeanskij institut
 bioorganicheskoj khimii im. G.B. Elyakova
 Dalnevostochnogo otdeleniya Rossijskoj akademii
 nauk, zav. patentnym otdelom Stadnichenko N.I.

(72) Inventor(s):

Ermak Irina Mikhajlovna (RU),
 Mishchenko Natalya Petrovna (RU),
 Vasileva Elena Andreevna (RU),
 Glazunov Valerij Petrovich (RU),
 Kravchenko Anna Olegovna (RU),
 Sorokina Irina Vasilevna (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
 uchrezhdenie nauki Tikhookeanskij institut
 bioorganicheskoj khimii im. G.B. Elyakova
 Dalnevostochnogo otdeleniya Rossijskoj
 akademii nauk (TIBOKH DVO RAN) (RU)

(54) HISTOCHROME DOSAGE FORM FOR ORAL ADMINISTRATION AND PROLONGED ACTION

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a water soluble carrageenan-histochrome complex with a 5:1 weight ratio of said components, having prolonged gastroprotective, cardioprotective and antioxidant effects. To obtain said complex, a calculated amount of stock alcohol solution of histochrome is added to an aqueous solution of carrageenan, the resulting solution is stirred at a temperature of 37 °C for 60 min.

EFFECT: technical result provided by the invention is that the claimed complex prevents the oxidation of histochrome by atmospheric oxygen, preserves its antioxidant, cardioprotective properties and exhibits prolonged gastroprotective action, several times higher than the action of histochrome and carrageenan, as well as the standard phosphalugel preparation.

1 cl, 6 dwg, 3 tbl, 8 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к созданию новых форм лекарственных препаратов, в частности касается водорастворимого комплекса гистохрома с каррагинаном, обладающего пролонгированным гастропротекторным, кардиопротекторным и антиоксидантным действием.

5 Гидрофильные матриксы - одни из наиболее широко используемых систем доставки лекарства с контролируемым высвобождением действующего вещества. Среди различных природных гидрофильных полимеров особое внимание привлекают полисахариды красных водорослей - каррагинаны, представляющие собой семейство сульфатированных галактанов, полимерная цепь которых построена из повторяющихся
10 дисахаридных звеньев, состоящих из остатков D-галактозы и ее производных, соединенных регулярно чередующимися β -(1 \rightarrow 4) и α -(1 \rightarrow 3) связями. Каррагинаны являются наиболее изученными среди полисахаридов водорослей с точки зрения токсичности, пирогенности и аллергенности. Их безопасность использования в пищевых и медицинских целях подтверждена многочисленными исследованиями различных
15 научных групп в экспериментах *in vivo*.

Благодаря таким физико-химическим свойствам этих полисахаридов, как высокая молекулярная масса, высокая вязкость растворов и способность образовывать гели, каррагинаны удачно используются в качестве матрикса для приготовления таблеток с замедленным высвобождением активного вещества и препаратов для перорального
20 введения, которое считается удобным и относительно безопасным способом применения лекарственных препаратов. Матрицы на основе каррагинана могут создать дополнительные преимущества, например, обеспечивать пролонгированное действие лекарственных средств.

Биодоступность многих лекарственных веществ крайне ограничена вследствие их
25 низкой устойчивости в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и слабой способности к прохождению через биологические мембраны и тканевые структуры кишечника. В связи с этим, современные носители лекарственных средств с одной стороны должны защищать фармакологически активные вещества от деградации в ЖКТ, с другой стороны должны повышать их кишечную абсорбцию, обладая мукоадгезивными
30 свойствами. Мукоадгезивные свойства полисахаридов играют важную роль, поскольку они позволяют не только замедлять движение лекарственной формы по слизистой, но и повышать биодоступность включенных лекарственных средств, характеризующихся недостаточной стабильностью.

Ранее заявителем было разработано средство, обладающее гастропротекторной
35 активностью, представляющее собой водорастворимый полиэлектролитный комплекс каппа-каррагинан-хитозан при соотношении компонентов 1:10 в/в [RU 2536225 C1, 20.12.2014]. Данная полисахаридная композиция не уступает по противоязвенному эффекту фосфалюгелю и дополнительно существенно устраняет раздражающее действие НПВС на слизистую желудка. Однако противоязвенный эффект комплекса исчезает
40 через 24 часа после внутриведения, что, по-видимому, обусловлено разрушением образованного им гелевого слоя.

Лекарственный препарат гистохром представляет собой помещенный в ампулы с инертной атмосферой водный раствор натриевых солей эхинохрома. Активная
45 субстанция препарата гистохром - природный эхинохром (МНН: пентагидроксиэтилнафтохинон), нерастворим в воде, а в виде солей легко диссоциирует в растворе. Гистохром выпускается только для инъекций в двух концентрациях: 10 мг/мл для лечения острого инфаркта миокарда и ишемии в кардиологии [RU 2137472 C1, 20.09.1999], и 0,2 мг/мл для лечения дегенеративных глазных заболеваний, гемофтальмов,

увеитов, глаукомы, катаракты и применяется при травмах и операциях на глазах [RU 2134107 C1, 10.09.1999]. Также показана эффективность применения препарата гистохром при эрозивном гастродуодените. В сравнении со стандартной терапией, комплексная терапия с гистохромом эффективно снижала уровень эндогенной интоксикации [Ануфриева А.В., Лебедько О.А. и др. Влияние эхинохрома А на биогенез свободных радикалов в слизистой оболочке желудка у подростков с эрозивным гастродуоденитом // Дальневосточный медицинский журнал, 2012, №1, 78-81].

Основным недостатком лекарственной формы гистохрома для инъекций является то, что препарат необходимо использовать сразу после вскрытия ампул, так как в растворе гистохром подвергается окислительной деструкции в присутствии кислорода воздуха. Поэтому разработка комплексов гистохрома с полисахаридными матрицами, которые могут повысить растворимость эхинохрома, защитить его гидроксильные группы от окисления, не изменяя или усиливая его фармакологические свойства, является важной задачей.

Ранее заявителем было разработано средство, обладающее кардиопротекторным действием, представляющее собой водный раствор эхинохрома в молекулярно-капсулированной форме в виде водорастворимого ассоциата с дифильным поверхностно-активным веществом, имеющим значение гидрофильно-липофильного баланса в диапазоне 12-18 [RU 2500396 C2, 10.12.2013].

Заявителем также разработан водорастворимый комплекс включения β -циклодекстрин-гистохром при молярном соотношении указанных компонентов от 1:1 до 3:1, который принят за прототип. Этот комплекс увеличивает длительность антиоксидантного эффекта гистохрома [RU 2530886 C1, 20.10.2014]. Информации о наличии у известного комплекса гастропротекторной активности не обнаружено.

Задача изобретения - расширение арсенала лекарственных форм гистохрома для перорального введения и пролонгированного действия, в которых не происходит окислительная деструкция.

Для решения поставленной задачи предлагается включать гистохром в полисахаридную матрицу, в качестве которой используют каррагинан. Так как пероральный путь применения лекарства остается самым предпочтительным среди всех остальных с точки зрения удобства применения пациентами, то новая матрица на основе каррагинана может создать дополнительные преимущества для перорального введения и пролонгированного действия гистохрома.

В доступной научно-медицинской и патентной литературе сведений о создании комплекса каррагинан-гистохром не найдено.

Задача решена созданием нового водорастворимого комплекса каррагинан-гистохром при весовом соотношении указанных компонентов 5:1.

Технический результат, обеспечиваемый изобретением, заключается в том, что заявляемый комплекс предотвращает окисление гистохрома кислородом воздуха, сохраняет его антиоксидантные, кардиопротекторные свойства и проявляет пролонгированное гастропротекторное действие, в несколько раз превышающее действие гистохрома и каррагинана, и в 3 раза - действие эталонного препарата фосфалюгель.

Способ получения заявляемого комплекса, изучение его физико-химических свойств и фармакологические исследования иллюстрируются примерами.

Пример 1. Получение комплекса каррагинан-гистохром 5:1 в/в.

Готовят стоковый спиртовой раствор гистохрома 10 мг/мл (10 мг гистохрома в 1 мл спирта 96%).

Готовят водный раствор каррагинана 0,5 мг/мл. Для этого к 30 мл воды добавляют 15 мг каррагинана, раствор перемешивают на мешалке при температуре 37°C до полного растворения каррагинана в течение 60 мин.

К 15 мл водного раствора каррагинана (0,5 мг/мл) прибавляют 0,15 мл стокового спиртового раствора гистохрома (10 мг/мл), раствор перемешивают на мешалке при температуре 37°C в течение 60 мин и получают комплекс каррагинан-гистохром 5:1 в/в.

Пример 2. Подтверждение образования комплекса гистохрома с каррагинаном.

Для оценки связывания гистохрома с каррагинаном регистрировали дифференциальный спектр поглощения (ДСП) раствора каррагинана с гистохромом 5:1 в/в.

На фиг. 1 представлены 1) спектр поглощения эхинохрома в 40% водно-спиртовом растворе; 2) водный раствор каррагинана; 3) ДСП раствора каррагинана с гистохромом 5:1 в/в.

В спектре поглощения гистохрома наблюдаются две характерные для него полосы поглощения при 340 и 472 нм. В спектре раствора каррагинана с гистохромом 5:1 появляются две новые положительные полосы поглощения при 376 и 580 нм, что свидетельствует о связывании гистохрома с каррагинаном.

Образование комплекса каррагинан-гистохром подтверждено методом сканирующей микроскопии, с помощью которого изучена морфология поверхности образцов каррагинана, гистохрома и их смеси, и представлено на фиг. 2а, б, в.

Каррагинан, как видно из представленных данных, образует слоистую пластинчатую структуру с достаточно ровной поверхностью, которая характерна для всех образцов каррагинана с концентрацией от 0,1 до 5 мг/мл (фиг. 2а).

В отличие от каррагинана гистохром проявляется на снимках в виде вытянутых цилиндров, собранных из шарообразных небольших структур (фиг. 2б).

На снимках образцов комплекса каррагинан-гистохром наблюдается образование более компактных плотно упакованных конгломератных структур, сформированных из шарообразных частиц (фиг. 2в).

Пример 3. Устойчивость гистохрома в комплексах с каррагинаном

Проведен сравнительный анализ стабильности гистохрома в воде и в водных растворах каррагинанов при их разном соотношении (5:1, 10:1, 20:1).

На фиг. 3 представлены результаты исследования стабильности гистохрома в водном растворе и в комплексах с каррагинаном.

Незначительное уменьшение оптической плотности гистохрома в комплексах с каррагинаном при 470 нм в течение 60 часов свидетельствует о том, что концентрация остается постоянной, в отличие от его концентрации в водных растворах, которая снижается за то же время на 60%. Это указывает на то, что гистохром в комплексах практически не окисляется кислородом воздуха.

Пример 4. Кинетика высвобождения гистохрома из растворов каррагинана.

Исследовано высвобождение гистохрома из растворов каррагинана методом диализа в условиях, моделирующих среду желудка человека.

Водорастворимый комплекс каррагинан-гистохром помещали в диализный мешок (3500 D), который затем помещали в 50 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты (рН 1,1), моделируя условия желудка человека. Выделение гистохрома через мембрану в кислотную среду проводили при перемешивании с помощью магнитной мешалки со скоростью вращения 100 об/мин. Спустя час среду меняли и гистохром экстрагировали 15 мл хлороформа. Хлороформ выпаривали при пониженном давлении и остаток

растворяли в 10 мл подкисленного этанола. Для оценки высвобождения гистохрома измеряли поглощение этанольных растворов при 470 нм с использованием спектрофотометра Shimadzu UV mini-1240 (Япония). Концентрацию гистохрома рассчитывали, используя калибровочную кривую.

5 На фиг. 4 представлена кинетика высвобождения гистохрома из комплексов с каррагинаном в условиях, моделирующих среду желудка человека.

Гистохром значительно медленнее высвобождается из комплексов, чем из водного раствора, что обеспечивает его пролонгированное действие.

10 Пример 5. Исследование гастропротекторного действия комплексов каррагинан-гистохром.

Исследовано гастропротекторное действие каррагинана, гистохрома и их комплексов при весовых соотношениях 5:1; 10:1; 20:1 с целью выбора оптимального соотношения, при котором гастропротекторное действие комплекса будет наиболее высоким.

15 Каждый образец вводили крысам перорально за час до введения индометацина в объеме 1 мл/100 г массы тела. Контрольная группа получала эквивалентное количество чистой воды, а референсная группа - гастропротекторный препарат фосфалюгель в дозе 0,5 мг/мл/100 г.

Для оценки гастропротекторного действия образцов индексы Паулса (PI) подсчитывались по формуле: $PI = A \cdot B / 100$, где A - среднее число язв на одно животное; 20 B - количество животных с язвами в группе (%). Гастропротекторная активность определялась как отношение PI контрольной группы к PI исследуемой группы.

Проводили трехкратные измерения. Все результаты выражены как среднее \pm стандартное отклонение (SD), все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты проанализированы с использованием программного обеспечения 25 STATISTICA 6 и представлены в таблице 1.

Таблица 1

Гастропротекторная активность гистохрома, каррагинана и их комплексов

30 Вещество	Общее количество язв в одной группе животных	Среднее количество язв на 1 животное	Индекс Паулса PI	Гастропротекторная активность
Контроль	37	7,40 \pm 1,29	7,4	-
Каррагинан, 0,5 мг/мл	24	4,80 \pm 1,20	4,8	1,54
35 Гистохром, 0,1 мг/мл	10	2,00 \pm 1,05	1,6	4,63
Каррагинан-гистохром, 5:1 в/в	5	1,00 \pm 0,45	0,6	12,33
Каррагинан-гистохром, 10:1 в/в	20	4,00 \pm 1,30	3,2	2,31
Каррагинан-гистохром, 20:1 в/в	22	4,40 \pm 1,69	3,5	2,11
40 Фосфалюгель, 0,5 мг/мл	10	2,00 \pm 0,71	1,6	4,63

$p < 0.05$ - относительно контроля

Если показатель гастропротекторной активности ≥ 2 , то препарат считается эффективным гастропротектором. В эксперименте на модели индометациновой язвы желудка крыс установлено, что гистохром в дозе 1 мг/кг проявляет противоязвенный 45 эффект (4,63), который по величине соответствует таковому у фосфалюгеля в дозе 5 мг/кг (4,63). Гастропротекторный эффект комплексов каррагинан-гистохром зависит от соотношения компонентов, а именно, чем выше содержание в комплексе каррагинана, тем меньше его гастропротекторный эффект. Заявляемый комплекс каррагинан-

гистохром 5:1 проявляет наиболее высокую активность (12,33) в сравнении с другими, представленными в таблице 1.

Пример 6. Исследование антикоагулянтного действия комплекса каррагинан-гистохром 5:1 в/в.

5 В эксперименте испытуемые образцы вводили крысам опытных групп (по 5 животных в группе) однократно внутривенно. Контрольные животные на протяжении всего опыта получали тем же способом эквивалентное количество воды. Через 1 час после введения образцов животных наркотизировали тиопенталом натрия (30 мг/кг в/б) и путем транс-торакальной пункции сердца отбирали кровь в вакуумные пробирки с 10 3,8% цитратом натрия. Для получения плазмы кровь центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин. Протромбиновое и тромбиновое время (ПВ и ТВ) определяли спектрофотометрически с использованием стандартных наборов для определения ПВ и ТВ (Технология-Стандарт, Россия) на коагулометре Clot 1A (Hospitex Diagnostics S. A).

15 Критерием антикоагулянтного действия считается увеличение ПВ и ТВ в опытной группе относительно такого же показателя в контроле.

Результаты измерения показателей коагуляции крови представлены в таблице 2. Показано, что показатели ПВ и ТВ у опытных крыс не имеют достоверных различий с контрольными животными.

20

Таблица 2

Значения коагулологических показателей крови крыс после внутривенного введения комплекса каррагинан-гистохром 5:1 и его компонентов

Вещество	ПВ, сек.	ТВ, сек.
25 Контроль	28,98±0,42	28,70±0,50
Каррагинан	28,06±0,72	26,25±0,05
Гистохром	29,78±0,55	27,05±0,55
Каррагинан-гистохром 5:1 в/в	29,13±0,79	27,15±0,25

$p > 0,05$ - различия с контролем не достоверны.

30 На основании полученных данных сделано заключение, что при однократном внутривенном введении каррагинан, гистохром и их комплекс не оказывают влияния на свертываемость (коагуляцию) крови крыс.

Пример 7. Исследование кардиопротекторного действия комплекса каррагинан-гистохром 5:1 в/в.

35 Кардиопротекторное действие образцов определяли *ex vivo* на изолированных предсердиях интактных крыс с инкубацией в органной бане. Вещества вносили в инкубационную среду в концентрациях 1×10^{-4} М, 1×10^{-5} М и 1×10^{-6} М.

40 Критерием кардиотропного действия в модели изолированного предсердия считается изменение амплитуды и частоты сокращений стенок предсердия относительно его фоновых показателей до внесения веществ.

Результаты исследования представлены в таблице 3.

45

Таблица 3

Изменения частоты (Ч) и амплитуды (А) сокращений предсердия крыс при введении комплекса каррагинан–гистохром 5:1 и его компонентов

Вещество	До внесения вещества		Концентрация вещества в инкубационной среде, М					
			1×10^{-4}		1×10^{-5}		1×10^{-6}	
	Ч	А	Ч	А	Ч	А	Ч	А
Каррагинан	4,5	0,230±0,020#	4,5	0,210±0,010#	4,5	0,220±0,010	4,5	0,230±0,010
Гистохром	4,5	0,120±0,004	4	0,050±0,004*	4,5	0,092±0,030	4,5	0,110±0,080
Комплекс каррагинан–гистохром 5:1	4,5	0,200±0,006#	4	0,120±0,008*#	4,5	0,190±0,050	4,5	0,200±0,002

* $p < 0,001$ - достоверно относительно контроля; # $p < 0,001$ - достоверно относительно гистохрома.

Согласно полученным данным введение каррагинана в инкубационную среду не вызывает значимых изменений в показателях сократительной функции предсердий во всем исследуемом диапазоне концентраций. Добавление гистохрома в концентрации 1×10^{-4} М приводит к достоверному уменьшению частоты и амплитуды сокращений (на 21 и 58% соответственно). Внесение в среду инкубации комплекса каррагинан-гистохром в концентрации 1×10^{-4} М оказывает действие, подобное гистохрому, т.е. вызывает снижение частоты и амплитуды сокращений (на 21 и 40% соответственно). Комплекс в концентрации 1×10^{-5} М не вызывает изменений данных показателей по сравнению с фоновыми измерениями на интактном предсердии.

Кардиотонический (снижение амплитуды сокращений) и брадикардический (уменьшение частоты сердечного ритма) эффекты комплекса каррагинан-гистохром 5:1 в/в в концентрации 1×10^{-4} М сравнимы с эффектом гистохрома, что свидетельствуют о сохранении кардиопротекторных свойств гистохрома.

Таким образом, фармакологические исследования заявляемого комплекса каррагинан-гистохром 5:1 в/в показали, что включение гистохрома в полисахаридную матрицу каррагинана не оказывает влияние на свертываемость (коагуляцию) крови крыс и кардиотропный эффект гистохрома, но существенно усиливает его гастропротекторную активность.

Пример 8. Исследование антиоксидантного действия комплекса каррагинан-гистохром 5:1 в/в.

Антиоксидантные свойства заявляемого комплекса в сравнении с активностью гистохрома были определены на модели гашения свободного радикалаДФПГ (0.1 мМ в метаноле) - антирадикальная активность [Fujinami Y, Tai A, Yamamoto I. Radical scavenging activity against 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl of ascorbic acid 2-glucoside (AA-2G) and 6-acyl-AA-2G. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2001, 49, 642-644], и по способности соединений восстанавливать Fe^{3+} до Fe^{2+} - железо-восстанавливающая активность [DeGraft-Johnson, J., Kolodziejczyk, et. al. Basic clinical pharmacology toxicology, 2007. 100 (5), 345-352]. Сам каррагинан не обладает антирадикальной и железо-восстанавливающей активностью. Гистохром показал высокие антирадикальную и железо-восстанавливающую активности, которые сохранялись у заявляемого комплекса каррагинан-гистохром 5:1 в/в.

На фиг. 5 представлена антирадикальная активность гистохрома и заявляемого

комплекса по отношению к ДФПГ.

На фиг. 6 представлена железо-восстанавливающая активность гистохрома и заявляемого комплекса.

5

(57) Формула изобретения

Лекарственная форма гистохрома для перорального введения и пролонгированного действия, представляющая собой водорастворимый комплекс каррагинан-гистохром, характеризующийся весовым соотношением указанных компонентов 5:1, обладающая гастропротекторным, кардиопротекторным и антиоксидантным действием.

10

15

20

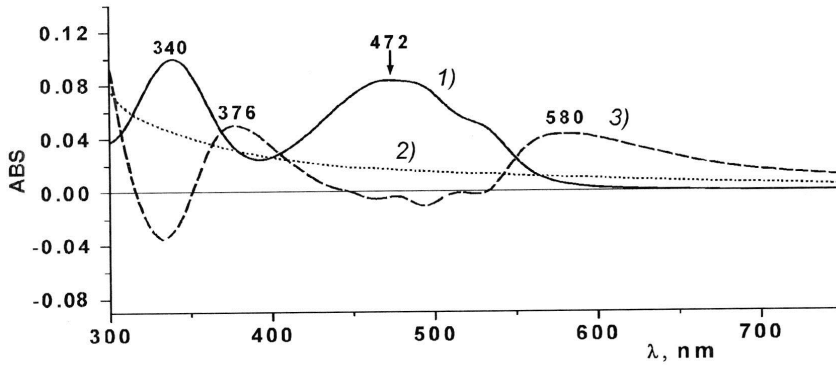
25

30

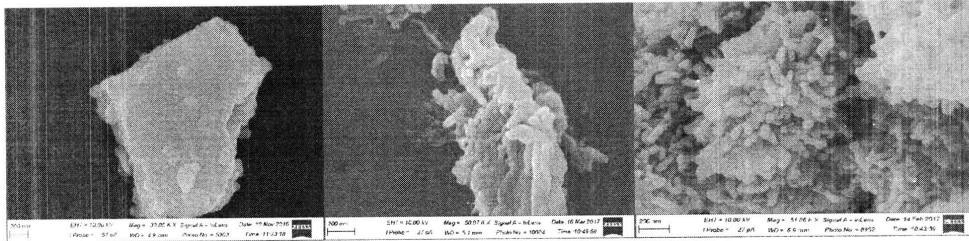
35

40

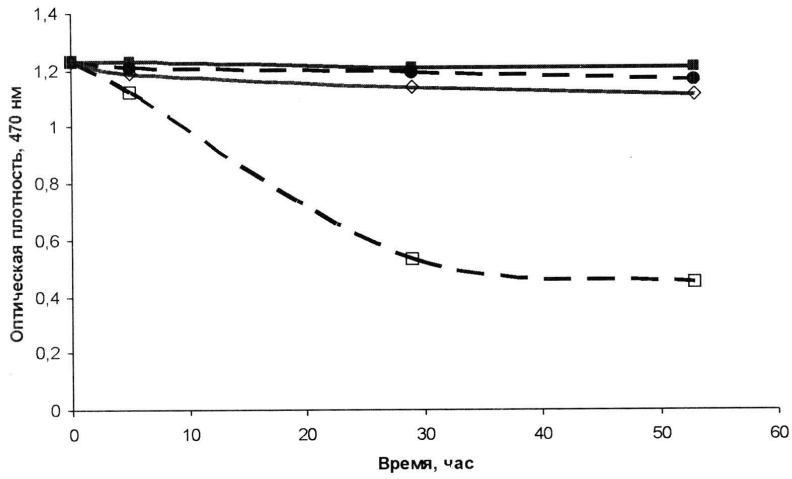
45



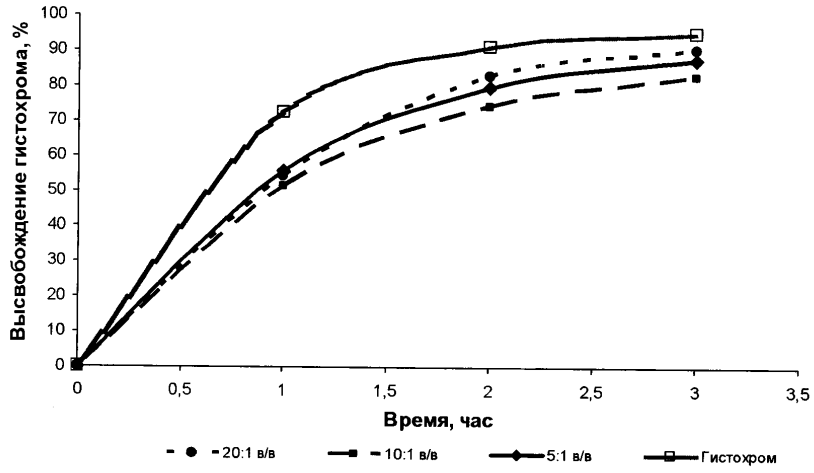
Фиг. 1



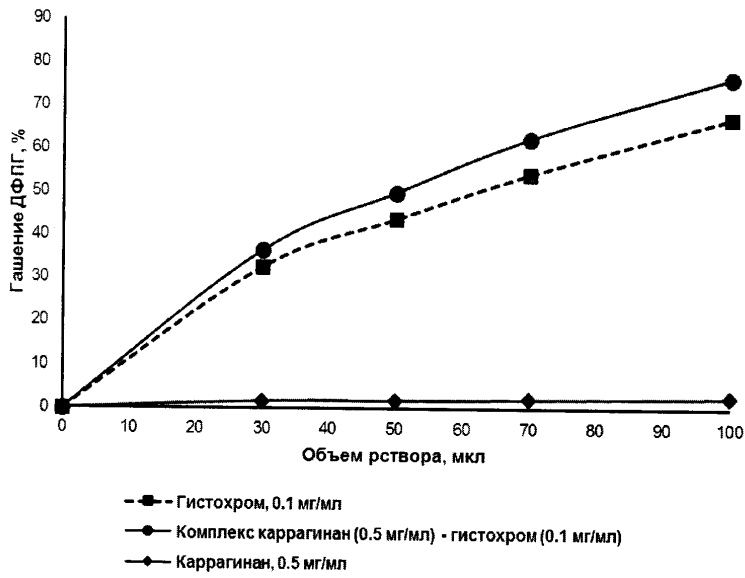
Фиг. 2



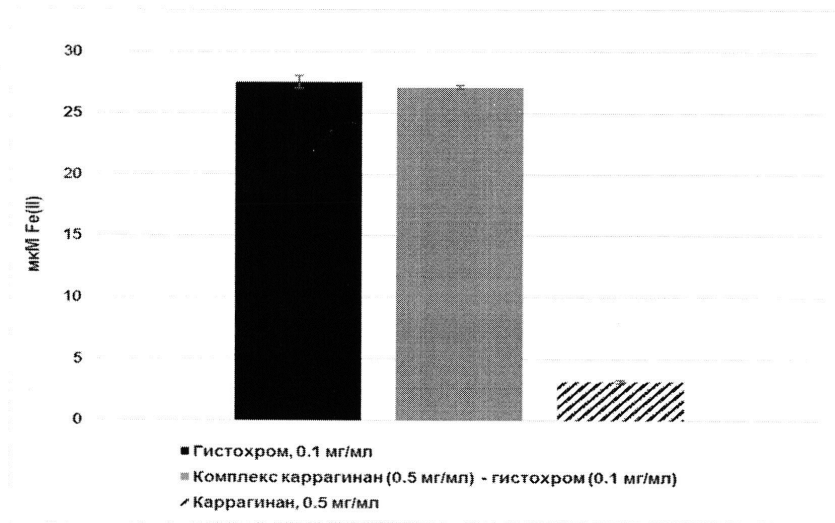
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6