



(51) МПК
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 35/60 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/122 (2019.02); *A61K 35/60* (2019.02); *A61K 31/375* (2019.02); *A61K 31/355* (2019.02); *A61K 47/38* (2019.02); *A61K 47/00* (2019.02); *A61P 11/00* (2019.02)

(21) (22) Заявка: 2018129037, 06.08.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.08.2018Дата регистрации:
15.04.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.08.2018

(45) Опубликовано: 15.04.2019 Бюл. № 11

Адрес для переписки:

690022, г. Владивосток, пр-кт 100 лет
 Владивостоку, 159, ФГБУН Тихоокеанский
 институт биоорганической химии им. Г.Б.
 Елякова ДВО РАН, зав. патентным отделом
 Стадниченко Н.И.

(72) Автор(ы):

Мищенко Наталья Петровна (RU),
 Федореев Сергей Александрович (RU),
 Васильева Елена Андреевна (RU),
 Лебедько Ольга Антоновна (RU),
 Рыжавский Борис Яковлевич (RU),
 Кузнецова Мария Станиславовна (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 2134107 C1, 10.08.1999. RU
 2340216 C1, 10.12.2008. WO 2011001258 A1,
 06.01.2011. CN 105709140 A, 29.06.2016. В.К.
 Козлов и др. "Антиоксидантная активность
 эхинохрома А при хронических
 воспалительных заболеваниях легких у
 детей", Тихоокеанский медицинский
 журнал, 2009.

(54) Композиция антиоксидантов, пригодная для перорального применения в терапии воспалительного процесса в легких

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтики и медицины и представляет собой композицию антиоксидантов, пригодную для перорального применения в терапии воспалительного процесса в легких, характеризующуюся тем, что содержит эхинохром, аскорбиновую кислоту, α-токоферола ацетат, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), кремния диоксид коллоидный (Аэросил)

и магния стеарат, причем компоненты в композиции находятся в определенном соотношении, в мас. %. Изобретение обеспечивает получение биодоступной, полностью растворимой в желудке антиоксидантной композиции, пригодной для перорального применения, а также обеспечивает расширение арсенала средств для терапии воспалительного процесса в легких. 3 пр., 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(19) **RU** (11) **2 684 783**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 35/60 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(52) CPC

A61K 31/122 (2019.02); *A61K 35/60* (2019.02); *A61K 31/375* (2019.02); *A61K 31/355* (2019.02); *A61K 47/38* (2019.02); *A61K 47/00* (2019.02); *A61P 11/00* (2019.02)

(21) (22) Application: 2018129037, 06.08.2018

(24) Effective date for property rights:
06.08.2018

Registration date:
15.04.2019

Priority:

(22) Date of filing: 06.08.2018

(45) Date of publication: 15.04.2019 Bull. № 11

Mail address:

690022, g. Vladivostok, pr-kt 100 let Vladivostoku,
159, FGBUN Tikhookeanskij institut
bioorganicheskoj khimii im. G.B. Elyakova DVO
RAN, zav. patentnym otdelom Stadnichenko N.I.

(72) Inventor(s):

Mishchenko Natalya Petrovna (RU),
Fedoreev Sergej Aleksandrovich (RU),
Vasileva Elena Andreevna (RU),
Lebedko Olga Antonovna (RU),
Ryzhavskij Boris Yakovlevich (RU),
Kuznetsova Mariya Stanislavovna (RU)

(73) Proprietor(s):

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

(54) **ANTIOXIDANTS COMPOSITION SUITABLE FOR ORAL ADMINISTRATION IN THERAPY OF INFLAMMATORY PROCESS IN LUNGS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceuticals and medicine and represents an antioxidant composition suitable for oral administration in the therapy of the inflammatory process in the lungs, characterized by that it contains echinochrome, ascorbic acid, α -tocopherol acetate, microcrystalline cellulose (MCC), colloidal silicon dioxide (Aerosil) and magnesium

stearate, wherein components in the composition are in a certain ratio, wt %.

EFFECT: invention provides a bioavailable, completely gastric soluble antioxidant composition suitable for oral administration, as well as provides a wider range of products for therapy of inflammatory process in the lungs.

1 cl, 3 ex, 2 tbl

R U 2 6 8 4 7 8 3 C 1

R U 2 6 8 4 7 8 3 C 1

Изобретение относится к области фармацевтики и медицины и касается композиции антиоксидантов, пригодной для перорального применения в терапии воспалительного процесса в легких.

Болезни органов дыхания являются серьезной медико-социальной проблемой, что определяется их значимостью в уровне заболеваемости, инвалидизации и смертности. В настоящее время отмечается неуклонный рост числа больных с воспалительными заболеваниями легких, которые трудно поддаются лечению и имеют непрерывно рецидивирующий характер течения. Поэтому, несмотря на определенные достижения, продолжается активный поиск средств фармакотерапии воспалительных процессов в легких.

Главным звеном в комплексной противовоспалительной терапии патологии легких является антибактериальное лечение [Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. - М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2006. - 76 с.]. Основные антибактериальные препараты, парентерально применяемые при пневмонии (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим, цефуроксим, цефоперазон/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, спирамицин и др.) вводятся, как правило, внутримышечно или внутривенно 2-4 раза в сутки. При нетяжелой пневмонии длительность антибактериальной терапии обычно составляет 7-10 дней, при тяжелой пневмонии рекомендован 10-дневный курс антибактериальной терапии.

Показано, что у больных с хроническим воспалительным заболеванием легких в стадии ремиссии имеют место выраженные изменения биогенеза активных форм кислорода (АФК) на разных уровнях системной организации. Выявлено нарушение оксидативного метаболизма гранулоцитов, развитие оксидативного стресса на мембранно-клеточном, органном, организменном уровнях. Известно, что АФК активируют редокс-чувствительные факторы транскрипции и стресс-киназы, регулируют клеточный и гуморальный иммуногенез, являются триггерами воспалительных процессов [Mittal M. et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014, 20 (7), P. 1126-67]. Поэтому нарушение редокс-регуляции, безусловно, играет значимую роль в течении бронхолегочного воспалительного процесса. Вышесказанное свидетельствует о необходимости включения в противовоспалительную фармакотерапию этих пациентов антиоксидантных средств, влияющих на продукцию/детоксикацию АФК и восстанавливающих редокс-баланс.

Известно использование антиоксиданта α -токоферола в лечении пневмоний, когда в комплекс традиционной терапии пневмоний включают по 1,0 мл 30% раствора α -токоферола с целью коррекции процессов перекисного окисления липидов [М.В. Нагибина и др. О лечении пневмоний при гриппе антиоксидантами // *Терапевтический архив.* Т. 68, 11.96. 1996. с. 33-35]. Использование в лечении пневмоний при гриппе α -токоферола способствует более быстрому снижению температуры тела, исчезновению симптомов токсикоза, уменьшению кашля. Однако продолжительность воспалительного процесса в легких при среднетяжелом и тяжелом течении остается высокой (15 до 20 дней) и требует длительного применения α -токоферола.

Известно использование в качестве антиоксиданта 5% раствора мексидола в терапии пневмонии. Препарат вводят внутривенно капельно по 400 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 3-5 суток. При необходимости продолжают лечение пневмонии мексидолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки еще 3-4 дня [RU 2205641 C2, 10.06.2003].

Основным недостатком указанных выше антибактериальных препаратов и

антиоксидантов, применяемых внутримышечно и/или внутривенно для лечения пневмонии в рекомендуемых дозах, является развитие раздражения в месте инъекции, местной болезненности, болезненных уплотнений или инфильтратов в месте введения, а при внутривенном их введении - развитие флебитов, парафлебитов и тромбофлебитов.

5 В качестве прототипа выбран инъекционный препарат Гистохром®, разработанный заявителем и успешно применяемый в кардиологии и офтальмологии [RU 2137472 C1, 20.09.1999; RU 2134107 C1, 10.08.1999]. Активным веществом препарата гистохром является эхинохром (7-этил-2,3,5,6,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинон; МНН: пентагидроксиэтилнафтохинон) - хиноидный пигмент морских ежей.

10 Известно, что парентеральное (внутримышечное) применение инъекционного препарата «Гистохром раствор для инъекций 0,02%» (изотонический раствор ди- и тринатриевой соли эхинохрома 0,2 мг/мл) в противорецидивной терапии детей с хроническим воспалительным заболеванием легких (ХВЗЛ) повышает антиоксидантную защиту организма, корригирует нарушения свободнорадикального и иммунного
15 статусов, уменьшает количество рецидивов заболевания, снижая при этом тяжесть обострения и сокращая длительность госпитализации [В.К. Козлов и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения эхинохрома А для коррекции и профилактики структурно-метаболических нарушений в системе органов дыхания на ранних этапах онтогенеза. Дальневосточный медицинский журнал, 2009. N 2. С. 61-64.;
20 В.К. Козлов и др. Антиоксидантная активность эхинохрома А при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Тихоокеанский медицинский журнал, 2009. №3. С. 116-117].

Показано, что на раннем этапе постнатального онтогенеза пероральное введение эхинохрома устраняет структурно-метаболические нарушения, вызванные
25 липополисахаридом или блеомицином, и положительно влияет на антиоксидантный статус в легких крыс [Лебедько О. А. и др. Влияние эхинохрома А на липополисахарид-индуцированное повреждение легких на раннем этапе постнатального онтогенеза // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62. №4. С. 206].

30 Однако основным недостатком создания препаратов перорального действия на основе эхинохрома А является то, что этот препарат подвергается окислительной деструкции в присутствии кислорода воздуха.

Задача изобретения - расширение арсенала неинвазивных лекарственных средств, применение которых в терапии воспалительного процесса в легких является приоритетным в терапевтической пульмонологической практике.

35 Задача решена созданием новой композиции антиоксидантов, пригодной для перорального применения в терапии воспалительного процесса в легких, содержащей эхинохром, аскорбиновую кислоту, α -токоферола ацетат, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), кремния диоксид коллоидный (Аэросил), магния стеарат при следующем соотношении компонентов, мас. %:

40	Эхинохром	29-31
	Аскорбиновая кислота	29-31
	α -Токоферола ацетат	5-7
	МКЦ	до 28
	Аэросил	до 5
45	Магния стеарат	до 1

Технический результат, обеспечиваемый изобретением, заключается в увеличении эффективности терапии воспалительного процесса в легких по сравнению с таковой при использовании эхинохрома, а также в получении биодоступной, полностью

растворимой в желудке композиции, пригодной для приготовления пероральных лекарственных препаратов в таблетированной или капсулированной форме. Это обусловлено тем, что стабильность эхинохрома и его антиоксидантная активность значительно повышаются в результате синергетического эффекта аскорбиновой кислоты и α -токоферола.

Достижимый технический результат явным образом не вытекает из уровня техники и не является очевидным для специалиста.

Показано, что не всегда добавление аскорбиновой кислоты и α -токоферола увеличивают защитное действие антиоксидантов. Примером может служить исследование эффекта DL- α -токоферола и L-аскорбиновой кислоты в композициях с производными 4-метилкумаринов, кофейной кислотой и бутилгидрокситолуолом (BHT) [Kancheva V.D. et. al. Protective effects of new antioxidant compositions of 4-methylcoumarins and related compounds with DL- α -tocopherol and L-ascorbic acid // J. Sci. Food Agric. 2018; 98: 3784-3794]. Эквимольярные бинарные и тройные смеси этих соединений с α -токоферолом и аскорбиновой кислотой проявляли различные эффекты в защите липидного субстрата от автоокисления: синергизм (положительный эффект), аддитивизм (суммарный эффект) и антагонизм (отрицательный эффект).

Увеличение эффективности терапии воспалительного процесса в легких при использовании заявляемой композиции обеспечивается комплексом многосторонних и разнообразных свойств, присущих как эхинохром, так аскорбиновой кислоте и α -токоферолу, обусловленных принципиально различными механизмами их антиоксидантного действия.

Эхинохром, в отличие от основных эндогенных антиоксидантов, одновременно блокирует ряд звеньев свободнорадикальных реакций. Он действует как перехватчик АФК, нейтрализует липопероксидные радикалы, хелатирует ионы металлов, ингибирует перекисное окисление липидов, регулирует клеточный редокс-потенциал.

Водорастворимый антиоксидант витамин С (аскорбиновая кислота) является эссенциальным кофактором пролилгидроксилаз, ингибирующих фактор транскрипции NIF-1 (hypoxia-inducible factor 1). Витамин С-опосредованное угнетение транскрипции NIF-1-реакционных генов является одним из основных механизмов, управляющих течением инфекционно-воспалительных процессов [Traber M.G., Stevens J.F. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. Free Radic Biol Med. 2011, 51 (5): 1000-1013].

В свою очередь, жирорастворимый антиоксидант витамин Е (α -токоферол), участвуя в процессах сигнальной трансдукции, взаимодействует с протеинкиназой С и ингибирует ее активность. Именно с этим механизмом связывают проявление противовоспалительных эффектов α -токоферола в легких [Cook-Mills J.M. et al. Two faces of vitamin E in the lung. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013. 188, N 3, 279-284].

Эхинохром и α -токоферол практически нерастворимы в воде, что ограничивает их биологическую доступность при пероральном введении. Для улучшения биологической доступности комплексного препарата нами проведены эксперименты по подбору вспомогательных веществ для нанесения на них α -токоферола ацетата с условием получения смеси, обладающей достаточной сыпучестью (текучесть) и скольжением и пригодной для капсулирования. Испытаны такие вспомогательные вещества, как каолин, казеин, магния карбонат основной, Аэросил, магния стеарат для получения сыпучих микрокапсул α -токоферола ацетата. В результате выбраны вспомогательные вещества, такие как МКЦ (4,7 г на 1 г α -токоферола ацетата), Аэросил (5 г) и магния стеарат (1 г). Аэросил (скользящее вспомогательное вещество) и магния стеарат

(смазывающее вспомогательное вещество) закладывали по нормам - 5% и 1% от общей массы соответственно [Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств. 2002].

Экспериментально показано, что активные компоненты композиции полностью переходят в течение 20 минут в раствор соляной кислоты, имитирующей желудочный сок (рН 1,2). Подтверждена стабильность заявляемой композиции (определено, что активные компоненты сохраняются без изменения в течение 12 месяцев).

Изобретение иллюстрируется следующими примерами конкретного выполнения.

Пример 1. Состав фармацевтической композиции, мас. %: эхинохром - 30, аскорбиновая кислота - 30, α -токоферола ацетат - 6, МКЦ - до 28, Аэросил - до 5, магния стеарат - до 1.

Для приготовления заявляемой композиции α -токоферола ацетат (6 г) перемешивают с вспомогательными веществами МКЦ (4,7 г на 1 г α -токоферола ацетата), аэросилом (5 г) и магния стеаратом (1 г) до однородности в ступке, далее смесь просеивают через сито 0,2 мм. Затем к этой смеси добавляют аскорбиновую кислоту (30 г) и эхинохром (30 г) и перемешивают в смесителе 20 минут. Получают композицию антиоксидантов, представляющую собой однородный, мелкокристаллический порошок темного красно-коричневого цвета, пригодный для таблетирования или капсулирования.

Пример 2. Определение антиоксидантной активности комплексов эхинохрома с аскорбиновой кислотой и α -токоферолом при различных соотношениях компонентов.

Проведено сравнительное исследование *in vitro* антиоксидантной активности эхинохрома, аскорбиновой кислоты и α -токоферола и их смеси на модели перекисного окисления линетола по методике [Веселова М.В. др. Антиоксидантная активность полифенолов из дальневосточного растения тиса остроконечного. Хим. фарм. журн. 2007. Т. 41, №2. С.29-34].

Готовили стоковые растворы эхинохрома, аскорбиновой кислоты и α -токоферола в концентрации 10 мг/мл в этиловом спирте. Бинарные и тройные композиции антиоксидантов получали, смешивая объемы стоковых растворов в указанных соотношениях, затем 10 мкл каждого раствора помещали во взвешенные с точностью 0,0005 г стеклянные бюксы, добавляли 300 мкл линетола и помещали реакционные сосуды в термостат (37°C). Концентрация антиоксидантных препаратов в линетоле во всех случаях была равна 0,05 мг/мл или 0,005%. Дважды в сутки измеряли массу предварительно охлажденных до комнатной температуры реакционных смесей, когда масса увеличивалась примерно на 10 мг, реакцию останавливали. Период ингибирования окисления линетола ($\Delta\tau$) вычисляли как разность времен, за которые происходило увеличение массы линетола на 10 мг в опытах с добавкой вещества и без него (контроль) по формуле $\Delta\tau = \tau - \tau_0$, где τ - время начала окисления линетола в присутствии антиоксиданта (ч); τ_0 - время начала окисления линетола без добавки антиоксиданта (ч).

В таблице 1 представлены периоды ингибирования реакции окисления линетола в присутствии эхинохрома, аскорбиновой кислоты, α -токоферола и их смесей в разных соотношениях.

Таблица 1

Эффективность эхинохрома (Эх), аскорбиновой кислоты (Аск), α -токоферола (Ток) и их композиций в концентрации 0,05 мг/мл в модели автоокисления линетола

Антиоксиданты и их композиции	Период ингибирования автоокисления линетола, ч	Эффект смеси по отношению к эффекту Эх
Эх	100	-
Аск	24	-
Ток	125	-
Эх+Аск (1:1)	69	Нет эффекта
Эх+Ток (1:1)	201	Синергизм
Аск+Ток (2:1)	195	Синергизм
Эх+Аск+Ток (5:5:1)	223	Синергизм
Контроль - линетол	24	

Из таблицы 1 видно, что наиболее эффективным антиоксидантом в этом эксперименте оказался α -токоферол (Δt 125 ч). Эхинохром был менее эффективен (Δt 100 ч), аскорбиновая кислота не проявляла антиоксидантного эффекта в данной модели. Низкая эффективность аскорбиновой кислоты в данной модели объясняется ее высокой способностью к автоокислению в растворе линетола. Известно, что в экспериментах *in vitro* аскорбиновая кислота в отсутствие альфа-токоферола не проявляет антиоксидантной активности, что и продемонстрировал наш эксперимент (Δt для смеси Аск+Ток (2:1) равнялось 195 ч). Наилучший результат по защите линетола от окисления показала смесь трех компонентов Эх+Аск+Ток, в которой проявлялось синергетическое действие антиоксидантов (Δt_0 223 ч).

Так как композиция антиоксидантов разрабатывалась для перорального применения, мы ввели в композицию α -токоферола ацетат и после экспериментального подбора предложили соотношение активных компонентов смеси эхинохром, аскорбиновая кислота и α -токоферола ацетата как 5:5:1.

Пример 3. Исследование противовоспалительных свойств заявляемой композиции в опытах *in vivo*.

Были исследованы следующие препараты:

Эх - эхинохром - препарат сравнения,

Аск-Ток - композиция антиоксидантов, не содержащая эхинохром: аскорбиновая кислота 3,0 г и α -токоферола ацетат 0,6 г, вспомогательные вещества (МКЦ, Аэросил и магния стеарат) до 10 г - препарат сравнения,

Эх-Аск-Ток - заявляемая композиция, эхинохром 30 г, аскорбиновая кислота 30 г, α -токоферола ацетат 6 г, МКЦ 28 г, Аэросил 5 г и магния стеарат 1 г.

Эксперименты были поставлены на крысах линии Вистар в возрасте 1 мес. Для моделирования воспалительного процесса животным внутривенно вводили липополисахарид *E. coli* 026:B6 (Sigma) (ЛПС) в дозе 2,5 мг/кг (группы 2-5). Крысам трехкратно в дозе 10 мг/кг непосредственно перед введением ЛПС и через 24 и 48 часов после введения ЛПС вводили в желудок через зонд водные растворы Эх (группа 3), Аск-Ток (группа 4) и Эх-Аск-Ток (группа 5).

Контрольной группе животных (группа 2) через зонд вводили воду в эквивалентном количестве с растворами испытуемых препаратов.

Эвтаназию крыс проводили через 3 суток после введения ЛПС. Легкие животных фиксировали в жидкости Карнуа, парафиновые срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При помощи окуляр-микрометра проводили определение максимальных размеров альвеол. Обработку этих данных проводили в программе

Statistica. При оценке изменений учитывались:

- очаги лимфоидной инфильтрации с минимальным размером не менее 50 мкм, отдельно учитывались очаги лимфоидной инфильтрации, имевшие линейные размеры, превышавшие 100 мкм;

5 • периваскулярный отек, имевший толщину по всему ходу сосуда на срезе не менее 50 мкм,

- перибронхиальный отек, имевший хотя бы в одном участке срезе бронха толщину не менее 50 мкм;

10 • эмфизематозно расширенные альвеолы с истонченными стенками, в каждом срезе исследованных легких измерялся диаметр наиболее расширенной альвеолы.

Результаты эксперимента приведены в таблице 2.

Таблица 2

15 Влияние Эх, комплексов Аск-Ток и Эх-Аск-Ток на морфологические изменения легких крыс, вызванные введением ЛПС (*n* - количество животных в группе)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
	Интактные крысы (контроль) <i>n</i> =15	ЛПС внутривнутрибрюшинно в дозе 2,5 мг/кг			
		Вода (контроль) <i>n</i> =8	Эх, <i>n</i> =13	Аск-Ток, <i>n</i> =8	Эх-Аск-Ток, <i>n</i> =9
20 Крупные лимфоидные инфильтраты (более 50 мкм), %	0	50 (у 4 из 8)	30,8 (у 4 из 13)	37,5 (у 3 из 8)	0
25 Периваскулярный отек, %	0	100	100	100	11,1 (у 1 из 9)
30 Отек стенки бронхов, %	0	100	100	100	11,1 (у 1 из 9)
35 Диаметр наиболее крупных альвеол, мкм	60±3,5	85±4,4	80±5,0	79±4,2	72±3,5

Из таблицы видно, что введение ЛПС внутривнутрибрюшинно в дозе 2,5 мг/кг вызывало серьезные морфологические изменения легких крыс (группа 2), которые незначительно купировались препаратами сравнения (группы 3 и 4). Периваскулярный и перибронхиальный отек, сочетающиеся с миграцией в периваскулярное пространство лейкоцитов, являются важными маркерами интерстициальной пневмонии. Они ярко выражены в группах 2-4 (обнаружены у всех животных) и значительно реже встречаются в группе 5 (11,1%). Признаками развивающегося воспаления является также лимфоидная инфильтрация легких, наблюдавшаяся у всех экспериментальных животных в группах 2-4. Наименее выраженное увеличение размеров эмфизематозно расширенных альвеол (компенсаторно) в группе 5 (72±3,5 мкм) по сравнению с группой 2 (85±4,4 мкм) может быть следствием меньшей степени альтерации альвеол, интерстициальной ткани легкого у животных, которым была введена заявляемая композиция.

45 Таким образом, заявляемая композиция антиоксидантов проявляет выраженный противовоспалительный эффект, снижая в большей степени по сравнению с эхинохромом

периваскулярный и перибронхиальный отеки, лимфоидную инфильтрацию и расширение альвеол в легких, вызванных введением ЛПС.

(57) Формула изобретения

5 Композиция антиоксидантов, пригодная для перорального применения в терапии воспалительного процесса в легких, характеризующаяся тем, что содержит эхинохром, аскорбиновую кислоту, α -токоферола ацетат, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), кремния диоксид коллоидный (Аэросил) и магния стеарат при следующем соотношении ингредиентов, мас. %:

10	Эхинохром	29-31
	Аскорбиновая кислота	29-31
	α -Токоферола ацетат	5-7
	МКЦ	до 28
	Аэросил	до 5
15	Магния стеарат	до 1

20

25

30

35

40

45