

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2012/115538 A1

(43) Дата международной публикации
30 августа 2012 (30.08.2012)

WIPO | РСТ

- (51) Международная патентная классификация:
C07D 345/00 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 31/095 (2006.01) *C08B 37/00* (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки: РСТ/RU2012/000117
- (22) Дата международной подачи:
20 февраля 2012 (20.02.2012)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (30) Данные о приоритете:
2011106350 21 февраля 2011 (21.02.2011) RU
- (71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме US):
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ КОМПАНИЯ
"МЕДБИОФАРМ" (OBSHESTVO S
OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOSTYU
«NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKAYA KOMPANIYA
«MEDBIOPHARM»)** [RU/RU]; корп. 1г1д ш. Киевское
108 км Обнинск, Калужская обл., 249030, Obninsk
(RU).
- (72) Изобретатели; и
- (75) Изобретатели/Заявители (только для US): **ЦЫБ,
Анатолий Федорович (TSYB, Anatoliy Fedorovich)**
[RU/RU]; ул. Горького, д. 72, кв. 4 Обнинск, Калужская
обл., 249030, Obninsk (RU). **ГОНЧАРОВА, Анна**

Яковлевна (GONCHAROVA, Anna Yakovlevna)
[RU/RU]; пр. Ленина, д. 210, кв. 60 Обнинск,
Калужская обл., 249034, Obninsk (RU). **РОЗИЕВ,
Рахимджан Ахметджанович (ROZIEV, Rahimdzhan
Ahmetdzhanovich)** [RU/RU]; ул. Энгельса, д. 23/21, кв.
303 Обнинск, Калужская обл., 249030, Obninsk (RU).
**ВОРОБЬЕВ, Илья Владимирович (VOROBYEV,
Илья Vladimirovich)** [RU/RU]; пр. Ленина, д. 160, кв. 25
Обнинск, Калужская обл., 249034, Obninsk (RU).
**ПОДГОРОДНИЧЕНКО, Владимир Константинович
(PODGORODNICHENKO, Vladimir Konstantinovich)**
[RU/RU]; ул. Курчатова, д. 22а, кв. 68 Обнинск,
Калужская обл., 249032, Obninsk (RU). **ЕРИМБЕТОВ,
Кенес Тагаевич (ERIMBETOV, Kenes Tagayevich)**
[RU/RU]; д. 6, кв. 62 пос. Института Боровск
Калужская обл., 249013, Boroovsk (RU).

(74) Агент: **БАЗАНОВ, Юрий Борисович (BAZANOV,
Yuriy Borisovich)**; а/я № 9004 Обнинск, Калужская
обл., 249039, 249039, Obninsk, Kaluzhskaya obl. (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: CLATHRATE COMPLEX OF CYCLODEXTRIN OR ARABINOGALACTAN WITH 9-PHENYL-SYM-OCTAHYDROSELENOXANTHENE

(54) Название изобретения : КЛАТРАТНЫЙ КОМПЛЕКС ЦИКЛОДЕКСТРИНА ИЛИ АРАБИНОГАЛАКТАНА С 9-ФЕНИЛ-СИММ-ОКТАГИДРОСЕЛЕНОКСАНТЕНОМ

(57) Abstract: The invention relates to novel clathrate complexes of cyclodextrin or arabinogalactan with 9-phenyl-sym-octahydroselenoxanthene, possibly in α -crystalline form, with a mass ratio of 9-phenyl-sym-octahydroselenoxanthene: cyclodextrin of from 1:3 to 1:30 or 9-phenyl-sym-octahydroselenoxanthene: arabinogalactan of from 1:10 to 1:20. The clathrate complex may be in crystalline form, possibly in the form of nano-particles with a size of less than 100 nm. In the clathrate complex, cyclodextrin is selected from α -, β -, γ - or hydroxypropyl - β - cyclodextrin, primarily β - cyclodextrin. The proposed clathrate complexes make it possible to increase the solubility of the active compound in water, to improve the bioaccessibility, to reduce the dosage of the drug and, consequently, to reduce the toxic effect of 9-phenyl-sym-octahydroselenoxanthene. The complexes exhibit cyto-radio-protective activity. The invention also relates to a liquid-phase and solid-phase method for producing clathrate complexes, and also to pharmaceutical compositions and drugs on the basis thereof.

(57) Реферат: Изобретение относится к новым клатратным комплексам циклодекстрина или арабиногалактана с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантином, возможно в виде α -кристаллической формы, при массовом соотношении 9-фенил-симм-октагидроселеноксантина: циклодекстрина от 1:3 до 1:30 или 9-фенил-симм-октагидроселеноксантина: арабиногалактана от 1:10 до 1:20. Клатратный комплекс может иметь кристаллическую форму, возможно в виде наночастиц с размером менее 100 нм. В клатратном комплексе циклодекстрин выбирается из α -, β -, γ - или гидроксипропил - β - циклодекстрина, преимущественно β - циклодекстрина. Предлагаемые клатратные комплексы позволяют увеличить растворимость активного соединения в воде, улучшить биодоступность, уменьшить дозировку лекарственного средства и, следовательно, уменьшить токсическое действие 9-фенил-симм-октагидроселеноксантина. Комплексы обладают циторадиопротекторной активностью. Изобретение также относится к жидкофазному и твердофазному способу получения клатратных комплексов, а также к фармацевтическим композициям и лекарственным средствам на их основе.

WO 2012/115538 A1



SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))

КЛАТРАТНЫЙ КОМПЛЕКС ЦИКЛОДЕКСТРИНА ИЛИ АРАБИНОГАЛАКТАНА С 9-ФЕНИЛ-СИММ- ОКТАГИДРОСЕЛЕНОКСАНТЕНОМ

Изобретение относится к новым клатратным комплексам циклодекстрина или арабиногалактана с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантеном, которые могут найти применение в фармацевтической промышленности и способам их получения. Изобретение также относится к композициям и лекарственным средствам на основе новых клатратных комплексов циклодекстринов и арабиногалактана с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантеном. Для получения комплексов могут быть использованы α -, β - или γ - циклодекстрины, гидроксипропил – β -циклодекстрин, арабиногалактан лиственницы сибирской.

Получение клатратных комплексов в решении проблем транспорта лекарственных средств оказывает существенное влияние практически на каждый способ введения от перорального до инъекционного. Благодаря физико-химическим свойствам клатратные комплексы циклодекстринов и АГ могут быть использованы для повышения всасываемости лекарственных средств, характеризующихся низкой биодоступностью, и тем самым позволяют снизить дозы применяемых лекарственных средств (см., например, Groman E.V., Enriquez P.M., Jung Chu, Josephson L. Arabinogalactan for hepatic drug delivery. // Bioconjugate Chem. 1994, №5, p. 547–556. Медведева С.А., Александрова Г.П., Дубровина В.И. и др. Арабиногалактан лиственницы - перспективная полимерная матрица для биогенных металлов. // Butlerov Commun. 2002, №7, p. 45–49). Новые формы и пути транспортирования лекарственных средств могут расширить терапевтический потенциал назначаемого лечения, позволяя доставлять новые виды лекарств в ранее недоступные области в организме человека. Используемые для получения циклодекстрины и арабиногалактан являются известными комплексообразователями. Известно, что молекулы

циклодекстринов имеют тороидальную форму, причем ее внутренняя полость гидрофобна. Водорастворимые межмолекулярные комплексы липофильных органических соединений образуются в растворе за счет интеркаляции их молекул в эту полость. Арабиногалактан (далее - АГ) является полисахаридным метаболитом эндемиков сибирской лесной флоры лиственницы сибирской (*Larix sibirica*) и лиственницы Гмелина (*Larix Gmelinii*) и легко выделяется из древесины указанных деревьев. Химически АГ представляет собой полисахарид гребенчатого строения с м.м. 9-18 кД. Главная цепь состоит из звеньев галактозы, боковые цепи - из звеньев арабинозы и галактозы. Особенность разветвленной структуры и наличие в них многочисленных концевых галактозных и арабинозных групп АГ способствует образованию прочных межмолекулярных комплексов лекарственных препаратов, молекулы которых, вероятнее всего, связываются межмолекулярными водородными связями в пространстве, образованном боковыми цепями. Учитывая конформационную подвижность макромолекул арабиногалактана, это пространство может варьироваться, способствуя образованию межмолекулярных клатратных комплексов с широким кругом веществ. В модельных экспериментах АГ из лиственницы показал высокую мембранотропность (Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Багинская А.И., Минеева М.Ф. и др. К оценке фармакологических свойств арабиногалактана. //Тезисы докладов III Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 1996, с. 27). Известно, что способность ряда веществ к избирательному проникновению через мембранные барьеры обусловлена наличием в их структуре звеньев галактозы (Грищенко Л.А. Гидродинамические и молекулярно-массовые характеристики железопроизводного арабиногалактана. // Тезисы докладов Молодежной научной конференции по органической химии «Байкальские чтения - 2000». Иркутск, 2000, с. 26). Показано, что АГ из западной лиственницы может служить целенаправленным носителем для доставки диагностических и терапевтических агентов, а также ферментов,

нуклеиновых кислот, витаминов или гормонов к определенным клеткам, в частности, к гепатоцитам (паренхимным клеткам печени). При этом образуется комплекс между доставляемым агентом и арабиногалактаном, способным взаимодействовать с асиалогликопротеиновым рецептором клетки (см. например Groman E.V., Menz E.T., Enriquez P.M., Jung C. Delivery of therapeutic agents to receptors using polysaccharides, Pat. 5 544 386 US. 1996. // CA 1996, v. 125, p. 284 915z). В Butlerov Commun. 2002, №7, p. 45–49 описана перспективность АГ как полимерной матрицы для биогенных металлов.

Перспектива развития систем целевой доставки и систем транспортирования через слизистые оболочки описана в заявке РФ 2005115883, опубликованной в 2006 году. Общий потенциал систем транспортирования лекарственных средств на основе комплексов включения циклодекстринов также оценивался в патенте РФ 2121830, опубликованном в 1998 году. Комплексы активных веществ с циклодекстринами и АГ нашли свое применение не только в фармацевтике, но и в косметологии. Например, существуют и пользуются спросом комплексы фитоаминокислот, включенных в состав циклодекстриновой капсулы. Известны аналогичные комплексы циклодекстрина с моносахаридами, уроновыми кислотами.

В патенте РФ 2121830, опубликованном в 1998 году, описана водорастворимая лекарственная композиция и способ ее получения для таких известных препаратов, как Сибазон, Азалептин, Мезапам, Индометацин. Фармакологические испытания полученных комплексов на лабораторных животных показали снижение терапевтической дозы ЛС в несколько раз.

Известны комплексы β -циклодекстрина с нестероидными противовоспалительными средствами (парацетамол, ибупрофен, кетопрофен, флуфенамовая и мефенамовая кислоты и др.), стероидами, простагландинами и простаглицлинами, барбитуратами, сульфонидами,

сердечными гликозидами и другими препаратами (см., например, патенты US 4524068, US 4727064, патент РФ 2337710, опубликованный в 2008 г. J.Szejtli. Industrial Applications of cyclodextrins. - In Inclusion Compounds, v.3. ed. Atwood J.L., Davies J.E., Mcnicob D.D., Academic Press, N-Y., 1984, p.331-390).

Известно также множество публикаций о соединениях включения (клатратных комплексах) α - или β -циклодекстринов с противовирусными соединениями, способах их получения и применении (см., например, заявку РФ 2005114097, патенты РФ 2288921, 2377243, 2247576, DE19814815A1, DE19814814A1, S4956351, US5221669, заявки US 2005/0209189, US 2005/0281872, US 2009/0286757, JP10-045319, JP58-092691, JP-2005-179329 JP-9-015632).

Jung Chu, Enriquez P.M., Palmacci P., Josephson L., Lewis J.M. Arabinogalactan derivatives and uses thereof, Pat. 5 478 576 USA, 1995 описывает конъюгаты АГ с аденозинмонофосфатом (АМФ) или аденин-9- β -D-арабинофуранозид-5'-монофосфатом, которые обладают антивирусной активностью, и конъюгаты с S-2-(3-аминопропиламино)этилтиофосфорной кислотой с радиозащитными свойствами. Ehrenfreund-Kleinman T., Azzam T., Falk R., Golenser J., Domb A.J. Synthesis and characterization of novel watersoluble amphotericin B – arabinogalactan conjugates // Biomaterials. 2002, v. 23, №5, p. 1327–1335 описывает водорастворимый комплекс АГ с нерастворимым антибиотиком амфотерицином В, применяющимся для лечения грибковых заболеваний. Использование такого комплекса облегчает его применение, значительно снижает токсичность и повышает эффективность лекарственного средства.

В патенте РФ 2278669 описан жидкофазный метод получения водорастворимого соединения серебра на основе АГ, представляющего собой водорастворимые частицы размером 10-30 нм. В патенте РФ 2337710 описан твердофазный метод получения водорастворимой лекарственной композиции с повышенной фармакологической активностью, состоящей из

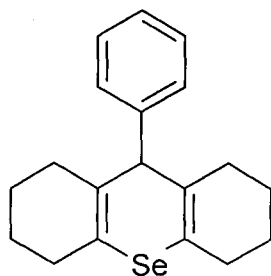
малорастворимых в воде лекарственных субстанций, таких как Сибазон, Индометацин, Мезапам, Азалептин в виде водорастворимых межмолекулярных комплексов с АГ в соотношении от 1:5 до 1:20 по весу, соответственно. В патенте РФ 2128664, опубликованном 10.04.1999, описаны соединения включения 9-(2-оксиэтоксиметилгуанина (ацикловиров) с β -циклодекстрином, обладающего антигерпесной активностью, а также жидкофазный и твердофазный способы их получения.

Жидкофазный способ заключается в поэтапном растворении компонентов при определенном соотношении в воде или водно-спиртовых растворах при нагревании, с последующей концентрацией образовавшегося продукта и выделением готового продукта. Твердофазный метод заключается в механическом измельчении смеси кристаллического ацикловира и β -циклодекстрина в вибромельнице. При этом продукт остается кристаллическим в виде мелкодисперсного подвижного порошка. В патентах РФ 2242974, 2357968, 2377243 описаны кристаллические формы и наноформы клатратов циклодекстрина и противовоспалительных средств. Согласно патенту РФ 2377243 описывается твердофазный способ, который включает получение твердых дисперсий компонентов с последующим необязательным размалыванием или растиранием данной дисперсии.

В патентах РФ 2213092, 2239632, 2281007 описаны способы получения замещенных симм-октагидроселеноксантенов, в том числе 9-фенил-симм-октагидроселеноксантена (известный также под названием селенопиран), которые могут быть использованы в медицине, фармакологии, пищевой и косметической промышленности. Мераленко О.В (Лаборатория БАВ Белгородской сельскохозяйственной академии) было указано на высокую токсичность 9-фенил-симм-октагидроселеноксантена. В патенте РФ 2374238 описана альфа-кристаллическая форма указанного соединения, обладающего низкой токсичностью, а также антиоксидантным, детоксицирующим, иммуномодулирующим, антиатерогенным, антисклеротическим, анаболическим и гиполлипидимическим действием.

Задачей настоящего изобретения является изыскание новых клатратных комплексов циклодекстринов или арабиногалактана с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантеном, который может находиться в α -кристаллической форме, с целью увеличения растворимости в воде, улучшения биодоступности, уменьшения дозировки, а следовательно, и уменьшения токсического воздействия производного симм-октагидроселеноксантена. Задачей настоящего изобретения также является разработка новых способов получения указанных клатратных комплексов и применения в фармацевтических композициях и лекарственных средствах.

Предлагаемые согласно настоящему изобретению новые соединения представляют собой клатратный комплекс (или соединение включения) 9-фенил-симм-октагидроселеноксантена соответствующего формуле 1 (который может находиться в α -кристаллической форме) с α -, β - или γ -циклодекстринами, гидроксипропил- β -циклодекстрином или арабиногалактаном лиственницы, преимущественно лиственницы сибирской (АГ) при мольном соотношении от 1:1 до 1:10 (массовые соотношения от 1:3 до 1:30) в случае α -, β - или γ -циклодекстрина или гидроксипропил- β -циклодекстрина и при массовом соотношении от 1:10 до 1:20 в случае арабиногалактана.



(Формула 1)

Преимущественными клатратными комплексами являются комплексы с β -циклодекстрином, имеющие мольные соотношения 9-фенил-симм-октагидроселеноксантина: β -циклодекстрин 1:3 и 1:5 (массовые соотношения 1:10 и 1:17), и массовые соотношения 9-фенил-симм-

октагидроселеноксанти: АГ 1: 10 и 1:15. Такие соотношения позволяют нацело перевести 9-фенил-симм-октагидроселеноксанти в клатратный комплекс, что существенно влияет на его водорастворимость и биодоступность. Так, растворимость 9-фенил-симм-октагидроселеноксанти в воде практически нулевая, тогда как растворимость в комплексе с β -циклодекстрином в массовом соотношении 1:10 составляет 0,443 г/л, а в комплексе в массовом соотношении 1:17 составляет 0,395 г/л. Для арабиногалактана эти показатели составляют 0,480 и 0,362 г/л для комплексов 1:10 и 1:15 соответственно.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим вышеуказанные клатратный комплекс α -, β - или γ -циклодекстрина, гидроксипропил - β -циклодекстрина или АГ с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантином (который может находиться в α -кристаллической форме), при мольных соотношениях указанных выше возможно в виде наночастиц с размером менее 100 нм, в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый наполнитель и /или эксципиент.

Изобретение также относится к лекарственному средству в виде капсул и таблеток в фармацевтически приемлемой упаковке, содержащему клатратный комплекс α -, β - или γ -циклодекстрина, гидроксипропил - β -циклодекстрина или АГ с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантином (который может находиться в α -кристаллической форме) при мольных соотношениях указанных выше, или фармацевтические композиции на основе указанного комплекса в эффективном количестве.

При этом обнаружено, что клатратные комплексы являются пригодными для большинства лекарственных форм и путей введения.

Понятие «эффективное количество», используемое в данной заявке, подразумевает использование такого количества соединения формулы 1, которое вместе с его показателями активности и токсичности, а также на основании знаний специалиста должно быть эффективным в данной фармацевтической композиции или лекарственной форме.

При необходимости фармацевтическая композиция может содержать вспомогательные средства, такие как наполнители, увлажнители, эмульгаторы, суспензирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы. Фармацевтически приемлемые добавки могут быть выбраны, например, из микроцеллюлозы, лактозы, стеарата кальция, крахмала. Выбор и соотношение указанных компонентов зависит от природы, способа назначения и дозировки.

Содержание активного ингредиента обычно составляет от 1 до 20 вес.%, в сочетании с одной или более фармацевтически приемлемыми добавками, такими как разбавители, связующие, разрыхляющие агенты, адсорбенты, ароматизирующие вещества, вкусовые агенты.

Указанные фармацевтическая композиция и лекарственное средство могут быть получены известными в фармацевтике способами.

Для получения фармацевтической композиции активный ингредиент (соединение формулы 1) смешивают с фармацевтически приемлемым носителем и, при необходимости с соответствующими добавками (носителем и/или эксципиентами) для, например, улучшения вкуса, запаха.

Лекарственное средство может быть в жидкой или твердой форме.

Примерами твердых лекарственных форм являются, например, таблетки, пилюли, желатиновые капсулы и др. Примерами жидких лекарственных форм для инъекций и парентерального введения являются растворы, эмульсии, суспензии. Получение указанных лекарственных форм осуществляется традиционными для фармацевтики методами: смешением компонентов, таблетированием, капсулированием и т.д.

Предлагаемые согласно настоящему изобретению клатратные комплексы могут быть получены двумя путями:

- 1) жидкофазным методом синтеза;
- 2) твердофазным методом синтеза.

Жидкофазный способ заключается в том, что готовят водный раствор соответствующего исходного циклодекстрина или арабиногалактана и

раствор 9-фенил-симм-октагидроселеноксанта, возможно в α -кристаллической форме, в органическом растворителе, смешивающемся с водой, например, ацетоне. Полученные растворы затем смешивают при перемешивании и нагревании до температуры не выше 70°C, при мольном соотношении 9-фенил-симм-октагидроселеноксанта: циклодекстрин от 1:1 до 1:10 (массовое соотношение от 1:3 до 1:30) или массовом соотношении 9-фенил-симм-октагидроселеноксанта: АГ от 1:10 до 1:20 с последующей выдержкой и перемешиванием при указанной температуре полученной смеси до получения однородного раствора. Полученный кристаллический клатратный комплекс выделяют, возможно, в виде твердой суспензии, которую при необходимости дополнительно перемалывают в условиях указанных ниже для образования наночастиц получаемого продукта с размером менее 100 нм. Для комплекса 9-фенил-симм-октагидроселеноксанта: β -циклодекстрин преимущественными являются мольные соотношения 1:3 и 1:5 (массовые соотношения 1:10 и 1:17), а для комплекса 9-фенил-симм-октагидроселеноксанта: арабиногалактан 1:10 и 1:15 (по массе).

В качестве растворителя, смешивающегося с водой, могут быть использованы ацетон, этанол, изопропанол, 1,4-диоксан, а также любые растворители, смешивающиеся с водой.

Согласно настоящему способу получают нековалентные клатратные комплексы, стабилизированные водородными связями. Нековалентный комплекс - комплекс, который образуется между молекулами веществ в подходящем растворителе за счет межмолекулярных ван-дер-ваальсовых взаимодействий нековалентной природы, а именно - водородного связывания и образования координационно-ионных связей.

Твердофазный метод заключается в том, что соответствующий циклодекстрин или арабиногалактан и 9-фенил-симм-октагидроселеноксанта, перемалывают со скоростью от 100 об/мин до

1000 об/мин в интервале времени от 10 до 60 мин при мольном соотношении 9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: циклодекстрин от 1:1 до 1:10 (массовом соотношении от 1:3 до 1:30) или массовом соотношении 9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: арабиногалактан от 1:10 до 1:20 при температуре от 20 до 50⁰С с образованием клатратных комплексов, которые при необходимости, могут быть выделены в виде наночастиц с размером менее чем 100 нм, преимущественно размером порядка 24.3 нм для комплекса 9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: β -циклодекстрин (рисунок 1) и 32.5 нм для комплекса 9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: арабиногалактан (рисунок 2), что подтверждает анализ проведенный на приборе *Zetasizer Nano ZS*.

Из теории механосинтеза известно, что пластическая деформация твердого тела обычно приводит не только к изменению формы твердого тела, но и к накоплению в нем дефектов, изменяющих физико-химические свойства, в том числе реакционную способность. Накопление дефектов может быть использовано в химии для ускорения реакций с участием твердых веществ, снижения температуры процессов и других путей интенсификации химических реакций в твердой фазе.

Особенностью процесса активации твердого вещества в результате механической обработки является то, что активация происходит, когда размер частиц по мере измельчения достигнет некоторой критической величины. В ходе механической активации не столько увеличивается поверхность, сколько накапливаются дефекты во всем объеме кристалла. Это резко изменяет многие физико-химические свойства твердых веществ, в том числе и реакционную способность.

Повышение реакционной способности в результате механической активации можно рассматривать как один из методов получения твердых веществ в метастабильной, активной форме. Поскольку химические реакции с участием твердых веществ в зависимости от особенностей их механизма

по-разному чувствительны к различным дефектам, которые содержатся в кристалле, задача механической активации состоит не только в том, чтобы произвести накопление дефектов вообще, но и получить именно тот вид дефектов, который необходим для данной реакции. Эта цель может быть достигнута как подбором условий механического воздействия на кристалл (энергия воздействия, длительность, соотношение между давлением и сдвигом, температура обработки, состав окружающей атмосферы), так и учетом особенностей строения кристалла, характера химической связи, его прочностных характеристик и т.д.

Для получения наночастиц обычно вначале получают твердую дисперсию с последующим необязательным размалыванием или растиранием твердой дисперсии до получения соответствующего размера частиц. Тонкое измельчение частиц может быть осуществлено механическим способом путем приложения к частицам силы, под действием которой происходит их размельчение. Такая сила может быть обеспечена при столкновении частиц, которым придана высокая скорость, между собой. Тонкое измельчение с целью получения тонкоизмельченных частиц может быть осуществлено, например, с помощью перемалывания, с применением воздушно-струйной микронной коллоидной мельницы, с применением шаровой мельницы или с применением штифтовой мельницы. Размер получаемых наночастиц может быть определен любыми способами, общеизвестными в отрасли. Могут быть использованы, например, следующие способы: просеивание сквозь сита, седиментация, электрозонное сенсирование (с помощью счетчика Каултера), микроскопия, малоугловое лазерное светорассеяние LALLS (аббревиатура от Low-Angle Laser Light-Scattering - малоугловое лазерное светорассеяние).

Более подробно изобретение раскрывается в нижеуказанных примерах, которые, однако, не ограничивают притязания заявителя, а только иллюстрируют возможность его осуществления.

Получаемые соединения обладают улучшенным действием по сравнению с ранее известными близкими по структуре и применяемым в промышленности препаратами заключающемся не только в повышении растворимости и биодоступности, что является неожиданным и неочевидным для клатратных комплексов.

Нижеследующие примеры иллюстрируют предлагаемое изобретение.

1. Жидкофазный метод: Рассчитанную навеску 50 г (0,045 моль) β -циклодекстрина растворяли в 0,3 л дистиллированной воды при температуре 55-60°C. Навеску 5 г (0,015 моль) 9-фенил-симм-октагидроселеноксанта растворяли в 0,7 л ацетона при 55°C. При перемешивании и нагревании раствор 9-фенил-симм-октагидроселеноксанта приливали к раствору β -циклодекстрина. После смешения продолжали поддерживать температуру на уровне 55-60°C до получения истинного раствора, после чего в течение 2-х часов понижали температуру до 45°C. Ацетон и часть воды из раствора упаривались, остаток отправляли на лиофильную сушку. В результате был получен комплекс 1:3(моль) или 1:10 (масс.) в виде кристаллического белого порошка общей массой 55г. Полученный комплекс дополнительно перемалывают как указано выше.

Аналогично осуществляли получение клатратного комплекса АГ с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантом с использованием 5 г 9-фенил-симм-октагидроселеноксанта и 50 г арабиногалактана*. Был получен клатратный комплекс (массовое соотношение 1:10) в виде кристаллического порошка светло-жёлтого цвета.

2. Твердофазный метод: Испытания проводились на шаровой планетарной мельнице *Активатор 2S* с материалом помольных стаканов из корунда и шаров из оксида циркония диаметры 3, 5 и 10 мм работающей .

* В случае арабиногалактана мы не можем говорить о мольных соотношениях, поскольку он не имеет чёткой молекулярной массы.

со скоростью от 100 об/мин до 1000 об/мин. Оптимальными оказались режимы 500 об/мин 5 мин, 700 об/мин 10 мин, 500 об/мин 10 мин, а также 600 об/мин 5 мин, 800 об/мин 10 мин, 600 об/мин 10 мин. В случае комплекса 9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: β - циклодекстрин мольные соотношения варьировались от 1:1 до 1:10 (соответственно массовые соотношения от 1:3 до 1:30), оптимальными оказались мольные соотношения 1:3 и 1:5 (массовые соотношения 1:10 и 1:17). Выделяют полученный клатратный комплекс и при необходимости дополнительно перемалывают, как указано выше. Клатратный комплекс был получен в виде мелкодисперсного подвижного порошка белого цвета (средний размер частиц в случае β - циклодекстрин составляет 24,3 нм (рис.1)). Полученные в аналогичных условиях клатратные комплексы 9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: АГ, при оптимальных массовых соотношениях 1:10 и 1:15 были также выделены в виде мелкодисперсного подвижного порошка светло жёлтого цвета со средним размером частиц 32,5 нм (рис. 2). Все полученные комплексы обладали оптимальным набором спектральных данных и растворимостью.

Аналогично были получены комплексы:

9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: α -циклодекстрин (мольные соотношения от 1:1, 1:3, 1:5, 1:10).

9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: γ -циклодекстрин (мольные соотношения от 1:1, 1:3, 1:5, 1:10).

9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: гидроксипропил - β - циклодекстрин (мольные соотношения от 1:1 1:3, 1:5, 1:10).

9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: арабиногалактан (весовые соотношения от 1:10, 1:15, 1:20).

Образование полученных комплексов подтверждено данными ПМР, УФ и ИК- спектроскопии. Также были получены данные по улучшению растворимости комплексов по сравнению с исходными веществами.

1. Для комплекса 9-фенил-симм-октагидроселеноксанта (в дальнейшем **соединение 1, селенокс**): β -циклодекстрин (в дальнейшем **соединение 2**) в мольном соотношении 1:3 был проведён сравнительный анализ ПМР спектров β -циклодекстрина, соединения 1 (селенокс), и соединения 2 (комплекс) (см. *рисунки 3, 4 и 5* соответственно), который показал, что в спектре комплекса присутствуют сигналы отличающиеся от данных ПМР, полученных как при анализе β -циклодекстрина, так и селенокса. Поскольку спектр снимался в дейтерированной воде (селенокс в воде не растворим) можно говорить именно об образовании комплекса включения, а не о механической смеси. Также можно отметить, что сигналы β -циклодекстрина дwoятся, это говорит о том, что, по-видимому, в клатрировании селенокса участвуют как минимум две молекулы циклодекстрина.

2. Были получены сравнительные УФ спектры соединения 1, соединения 2 (соотношения 1:3, 1:5), а также чистого β -циклодекстрина и селенокса. Результаты показаны на рисунках 6, 7, 8 и 9 соответственно. Видно изменение интенсивности показателей при угле 2θ .

Растворитель: этанол: вода=3:2 Растворение проводят при нагревании

Соединение 1	0,01 г в 50 мл
ЦД: Соединение 2 =3:1	0,11 г в 50 мл растворителя
ЦД: Соединение 2 =5:1	0,18 г в 25 мл растворителя
ЦД (циклодекстрин)	0,17г в 50 мл растворителя

Для снятия спектров данные растворы разбавлены в 20 раз (0,2 мл + 4 мл растворителя).

Навески образцов содержали одинаковое количество соединения 1 (0,01 г), поэтому падение интенсивности поглощения можно отнести за счет

экранирования молекулы соединения β -циклодекстрином, т.е. образования комплекса.

Помимо этого проведён сравнительный анализ ИК-спектров β -циклодекстрина, соединения 1 и соединения 2 в мольном соотношении 1:3 (*рисунки 10, 11 и 12* соответственно). Перекрытие сигналов характерных групп соединения 1, особенно полосы поглощения в области $2800-2900\text{ см}^{-1}$, связанной с валентными колебаниями $-\text{CH}_2$ групп при насыщенных атомах углерода (напряжённых циклических структур), а также полос поглощения $1400-1600\text{ см}^{-1}$ соответствующих валентным колебаниям связей C-C бензольного кольца говорит о том, что молекула соединения 1 находится в полости молекулы β -циклодекстрина, за счёт чего и происходит перекрытие сигналов и однозначно подтверждает образование клатратных комплексов.

Кроме того был проведен сравнительный анализ УФ-спектров соединения 1 (*рисунок 6*), комплекса соединения 1: арабиногалактан (весовые соотношения 1:10 и 1:15), а также чистого арабиногалактана (*рисунки 13-15* соответственно). На этих спектрах отчётливо видно отсутствие поглощения в области 240-250 нм, характерного для чистого селенокса. Это подтверждает тот факт, что при образовании комплекса селенокс: арабиногалактан происходит изменение спектральных характеристик за счёт экранирования сигналов селенокса молекулами арабиногалактана.

ТАБЛЕТКИ

Клатратный комплекс 55 мг

Соединение 1: β -циклодекстрин
при мольном соотношении 1:3

Возможные добавки: микроцеллюлоза, лактоза, стеарат кальция, крахмал.

Получают смешением компонентов в смесителе Vectochem и прессованием на таблетирующей машине Rimes.

КАПСУЛЫ

Клатратный наноконплекс 90 мг

Соединение 1: β -циклодекстрин

при мольном соотношении 1:5

добавки: микроцеллюлоза, лактоза, крахмал.

Получают смешением компонентов в смесителе Bectochem и заполнением желатиновых капсул 3VC.

ТАБЛЕТКИ

Клатратный комплекс 60 мг

Соединение 1: арабиногалактан

при весовом соотношении 1:10

добавки: микроцеллюлоза, лактоза, стеарат кальция, крахмал.

Получают смешением компонентов в смесителе Bectochem и прессованием на таблетирующей машине Rimes.

КАПСУЛЫ

Клатратный наноконплекс 90 мг

Соединение 1: арабиногалактан

при мольном соотношении 1:15

добавки: микроцеллюлоза, лактоза, крахмал.

Получают смешением компонентов в смесителе Bectochem и заполнением желатиновых капсул 3VC.

ИНЪЕКЦИИ

Клатратный наноконплекс 100 мг

соединения 1 и β -циклодекстрина

при мольном соотношении 1:2

растворитель (вода: этанол).

Раствор помещают в фармацевтически приемлемую упаковку

Изучение радиозащитных и цитопротекторных свойств соединения 1 и комплексного соединения 2 (соотношение 1:3) с

помощью метода клонирования стволовых кроветворных клеток в селезенках облученных мышей.

1) Формирование селезеночных колоний клетками костного мозга мышей, получивших многократно до облучения в дозе 1,5 Гр соединение 2. Комплексная форма соединения 2 в отличие от соединения 1 является водорастворимой.

Соединение 2 вводили перорально мышам-донорам костного мозга по 5 мг/кг и 2 мг/кг в 0,2 мл физиологического раствора в течение 5 дней. Доза 5 мг/кг - наиболее эффективная при однократном введении для возникновения адаптивного ответа к облучению. Контрольные мыши получали по 0,2 мл физиологического раствора в течение 5 дней. Через 7 дней после последнего введения препарата мышам подвергали облучению (1,5 Гр) на установке «Луч-1», через 15 мин после этого их умерщвляли, готовили суспензии клеток костного мозга и вводили их летально облученным мышам-реципиентам для определения колониеобразующей способности. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Влияние соединения 2 на колониеобразующую способность костного мозга интактных и облученных мышей.

Группы мышей	Обработка мышей - доноров костного мозга			1,5 гр	Количество колоний на 105 клеток костного мозга М + m
	Физраствор 0,2 мг	Соединение 2 5мг/кг x 5	Соединение 2 2 мг/кг x 5		
1	+	-	-	-	9,8 ± 0,6 #
2	+	-	-	+	4,4 ± 0,4* **
3	-	+	-	-	11,0 ± 1,0 &
4	-	+	-	+	9,3 ± 0,8 * &
5	-	-	+	-	15,9 ± 1,1 ^ #
6	-	-	+	+	8,1 ± 0,7 л ^ **

* (2 и 4 группы) - $P=0,00004$

** (2 и 6 группы) - $P=0,0002$

^ (5 и 6 группы) - $P=0,00001$

(1 и 5 группы) - $P=0,00012$

& (3 и 4 группы) - различия не достоверны

Из результатов, представленных в **таблице 1**, видно, что пятикратное введение соединения 2 при ежедневной дозе 5 мг/кг (эффективная разовая доза) к 7 после окончания курса не изменяло количество колоний, формируемых клетками костного мозга интактных мышей - Группа 3, а ежедневная доза 2 мг/кг способствовала достоверному увеличению выхода колоний по сравнению с контролем - Группа 5. Обе схемы обработки мышей перед их облучением (1,5 Гр) были эффективны для формирования адаптивного ответа стволовых кроветворных клеток к облучению, причем количество образовавшихся колоний в группе, получавшей по 5 мг соединения 2 до облучения было на уровне необлученного контроля.

2) Формирование селезеночных колоний клетками костного мозга мышей, получивших многократно до облучения в дозе 1,5 Гр соединение 1, суспендированное в крахмальном геле.

Во второй серии экспериментов при использовании прежней схемы опыта и доз вводимого препарата суспензию соединения 1 готовили на 2 % крахмальном геле. Использовано 90 мышей (СВА х С57В1/6) F1, самок: 18 доноров и 72 реципиента. Данные представлены в **Таблице 2**.

Таблица 2. Влияние соединения 1 на колониобразующую способность костного мозга интактных и облученных мышей.

Группы мышей	Обработка мышей- доноров костного мозга			1,5 Гр	Количество колоний на 105 клеток вводимого костного мозга M±m
	Крахмальны й гель 2% 0,2 мл х 5	соединение1 5 мг/кг + Крах, гель 2%	соединение1 2 мг/кг + Крах, гель 2%		
1	+	-	-	-	17,9±1,0
2	+			+	9,3±1,0
3	-	+	-	-	28,7±1,1 *
4	-	+	-	+	9,5±0,8
5	-	-	+	-	24±1,3 **
6	-	-	+	+	9,1 ±0,3
* (1 и 3 группы) - p = 0,00000015					
** (1 и 5 группы) - P= 0,003					
в группах по 12 мышей					

Как видно из таблицы 2, введение мышам соединения 1 (в обеих испытанных дозах), суспендированного в крахмальном геле, способствует статистически значимому увеличению количества колоний, образуемых клетками их костного мозга, на селезенках облученных мышей-реципиентов – Группа 3 и 5. Радиозащитный эффект соединения 1, суспендированного в крахмале, отсутствует.

Было проведено исследование цитопротекторного действия соединения 1. Полученные данные указаны в **таблице 3**.

Таблица 3. Влияние соединения 1 на адаптивный ответ КОЕ-С-8 к цисплатину при однократном воздействии цитостатика на животных.

Группа	Обработка мышей-доноров костного мозга			Кол-во КОЕ-С-8 на 105 клеток к.м. доноров
	Физраствор 0,2 мл	Соединение 1 5 мг/кг	Цисплатин 5 мг/кг	
Контроль	+	-	-	$12,5 \pm 0,6$
Соединение 1	+	+	-	$12,6 \pm 0,6$
Цисплатин	-	-	+	$6,4 \pm 0,6$
Соединение 1 + Цисплатин	+	+	+	$9,6 \pm 0,3^*$
* - величина p по отношению к группе «Цисплатин» равно 0,004				

Как видно из результатов, представленных в таблице, соединение 1, введенное за 7 дней до однократной инъекции мышам-донорам костного мозга цисплатина, обеспечивает выраженный адаптивный ответ КОЕ-С-8 к цитостатику.

Выводы:

1. У мышей, получавших до облучения соединение 2 по 5 мг/кг ежедневно в течение 5 дней, к 7 суткам после окончания курса формируется адаптивный ответ стволовых кроветворных клеток к облучению (1,5 Гр) - количество колоний, формируемое клетками костного мозга облученных мышей на уровне интактного контроля. Такая обработка контрольных мышей не изменяла количества экзоколоний, формируемых клетками их костного мозга.

2. У мышей, получавших до облучения соединение 2 по 2 мг/кг в течение 5 дней к 7 суткам после окончания курса введения препарата также формируется адаптивный ответ стволовых кроветворных клеток к

облучению (1,5 Гр). Введение контрольным мышам в течение 5 дней соединения 2 по 2 мг/кг способствовало значительному увеличению количества экзоколоний, формируемых клетками их костного мозга.

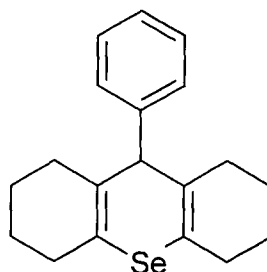
3. Соединение 1, суспендированное в крахмальном геле, примененное по аналогичному для соединения 2 протоколу, не оказывает радиозащитного действия, но значительно стимулирует выход колоний из интактного костного мозга.

4. Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединение 1, суспендированное в крахмальном геле, оказывает влияние на костный мозг мышей.

Чтобы исключить возможность отсутствия радиозащитного эффекта у соединения 1 неоптимальной для данной формы препарата схемой введения, проведенного исследования по оптимизации схемы, в частности, по срокам и дозам введения препарата.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Клатратный комплекс α -, β -, γ - или гидроксипропил - β -циклодекстрина или арабиногалактана с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантеном формулы (1)



возможно в виде α -кристаллической формы, при массовом соотношении 9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: циклодекстрин от 1:3 до 1:30 или при массовом соотношении 9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: арабиногалактан от 1:10 до 1:20.

2. Клатратный комплекс по п.1, согласно которому он находится в кристаллической форме, возможно в форме наночастиц с размером менее 100 нм.

3. Клатратный комплекс по п.1, согласно которому циклодекстрин представляет собой β -циклодекстрин.

4. Клатратный комплекс по п.1 или п.3, где массовое соотношение 9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: циклодекстрин, преимущественно β -циклодекстрин, составляет 1:10 и 1:17, возможно в виде наночастиц с размером около 24,3 нм.

5. Клатратный комплекс по п.1 или п.2, где массовое соотношение 9-фенил-симм-октагидроселеноксантен: арабиногалактан соответствует 1:10 и 1:15, возможно в виде наночастиц с размером около 32,5 нм.

6. Клатратный комплекс по п.1, обладающий циторрадиопротекторной активностью.

7. Жидкофазный способ получения клатратного комплекса α -, β -, γ - или гидроксипропил - β - циклодекстрина или арабиногалактана с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантином формулы (I), возможно в виде α -кристаллической формы, по п.1, отличающийся тем, что смешивают предварительно приготовленный водный раствор соответствующего исходного циклодекстрина или арабиногалактана и раствор 9-фенил-симм-октагидроселеноксантина, в органическом растворителе, смешивающемся с водой, таком как ацетон, при массовом соотношении 9-фенил-симм-октагидроселеноксантин: циклодекстрин от 1:3 до 1:30 или 9-фенил-симм-октагидроселеноксантин: арабиногалактан от 1:10 до 1:20, при перемешивании и нагревании до температуры не выше 70°C, с последующей выдержкой при перемешивании при указанной температуре до получения однородного раствора, с выделением полученного клатратного комплекса, возможно в виде кристаллической твердой суспензии, которую при необходимости дополнительно перемалывают до получения продукта в виде наночастиц с размером менее 100 нм.

8. Способ получения по п.7, согласно которому используют 9-фенил-симм-октагидроселеноксантин: β -циклодекстрин в массовом соотношении 1:10 и 1:17 или 9-фенил-симм-октагидроселеноксантин: арабиногалактан в массовом соотношении 1:10 и 1:15.

9. Твердофазный способ получения клатратных комплексов α -, β -, γ - или гидроксипропил - β - циклодекстрина или арабиногалактана (АГ) с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантином, возможно в виде α -кристаллической формы по п.1, заключающийся в том, что соответствующий циклодекстрин или АГ и 9-фенил-симм-октагидроселеноксантин при массовом соотношении 9-фенил-симм-октагидроселеноксантин: циклодекстрин от 1:3 до 1:30 или 9-фенил-симм-октагидроселеноксантин: арабиногалактан от 1:10 до 1:20, перемалывают в шаровой мельнице со скоростью от 100 об/мин до 1000 об/мин в интервале времени от 10 до 60 мин. при температуре в интервале от 20 до 50°C с образованием

соответствующего клатратного комплекса, который при необходимости, может быть выделен в виде наночастиц с размером менее 100 нм.

10. Способ по пп.9, согласно которому используют 9-фенил-симм-октагидроселеноксантиен: β -циклодекстрин в массовом соотношении 1:10 и 1:17, а 9-фенил-симм-октагидроселеноксантиен: арабиногалактан в массовом соотношении 1:10 и 1:15.

11. Фармацевтическая композиция, обладающая циторадиопротекторной активностью, которая содержит клатратный комплекс циклодекстрина или арабиногалактана с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантиеном по п.1, возможно в виде наночастиц с размером менее 100 нм, в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый наполнитель и/или эксципиент.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, которая содержит клатратный комплекс 9-фенил-симм-октагидроселеноксантиен: β -циклодекстрин в массовом соотношении 1:10 и 1:17.

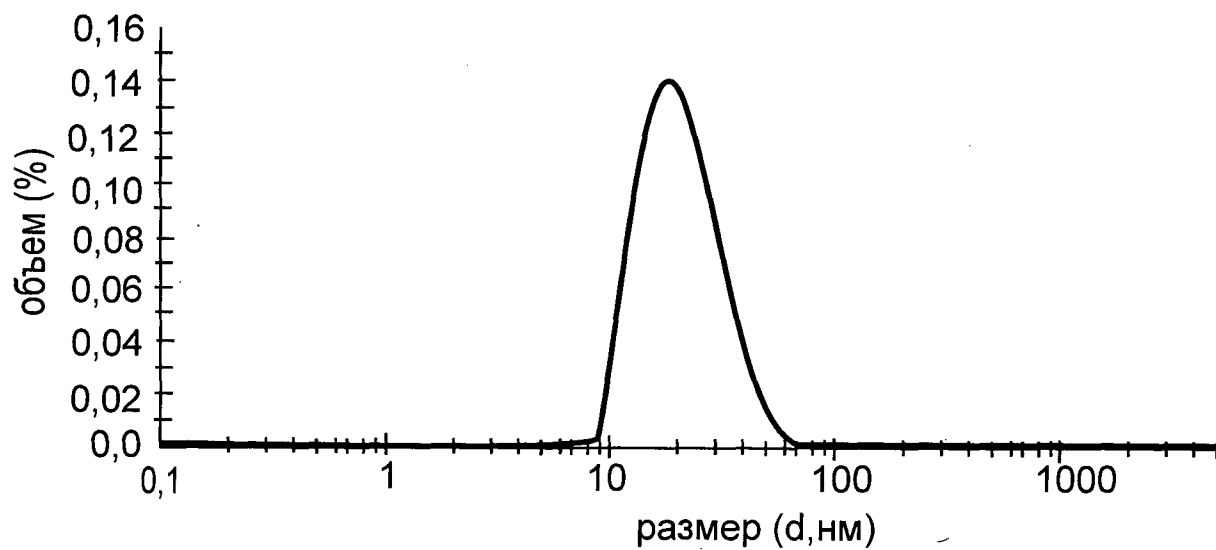
13. Фармацевтическая композиция по п.11, которая содержит клатратный комплекс 9-фенил-симм-октагидроселеноксантиен: арабиногалактан в массовом соотношении 1:10 и 1:15.

14. Лекарственное средство, обладающее циторадиопротекторной активностью в виде капсул, и таблеток или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, содержащее клатратный комплекс β -циклодекстрина или арабиногалактана с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантиеном по п.1 или фармацевтическую композицию по п.8 в эффективном количестве.

15. Лекарственное средство по п.14, которое содержит клатратный комплекс арабиногалактана с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантиеном при массовом соотношении 1:10 и 1:15.

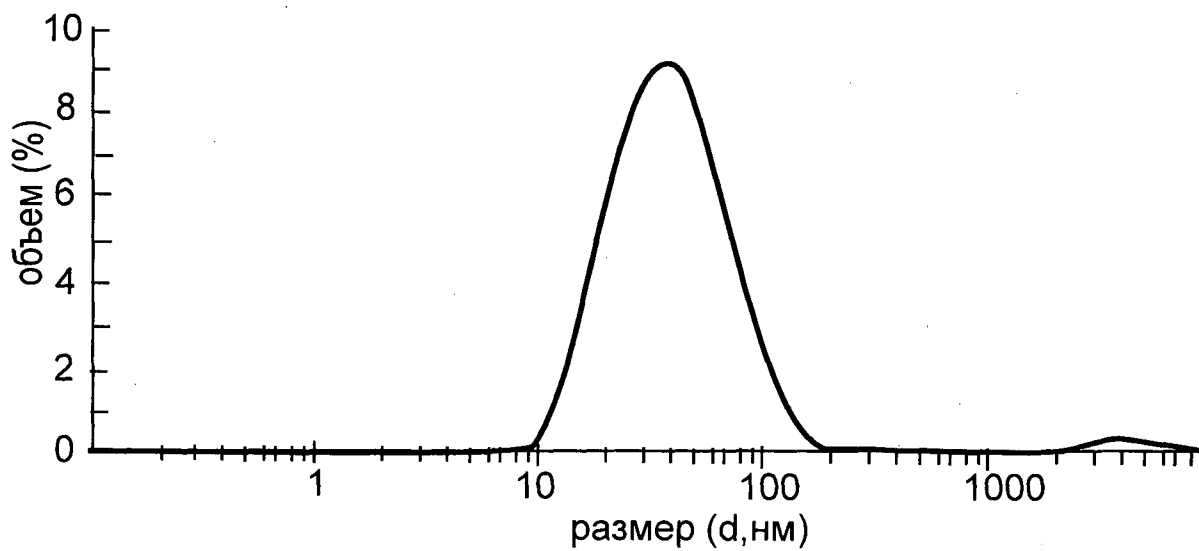
16. Лекарственное средство по п.14, которое содержит клатратный комплекс β -циклодекстрина с 9-фенил-симм-октагидроселеноксантиеном при массовом соотношении 1:10 и 1:17.

распределение по объёму

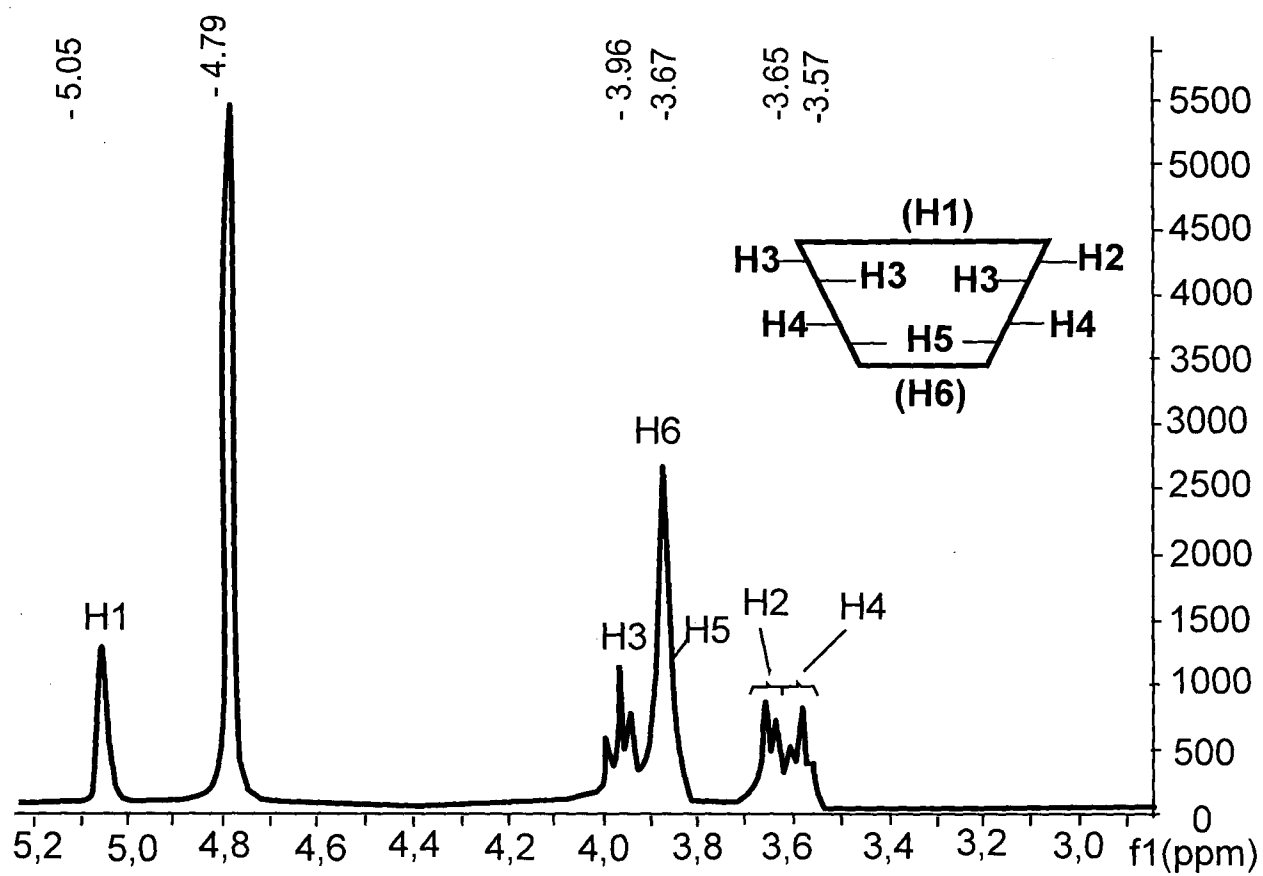


Фигура 1

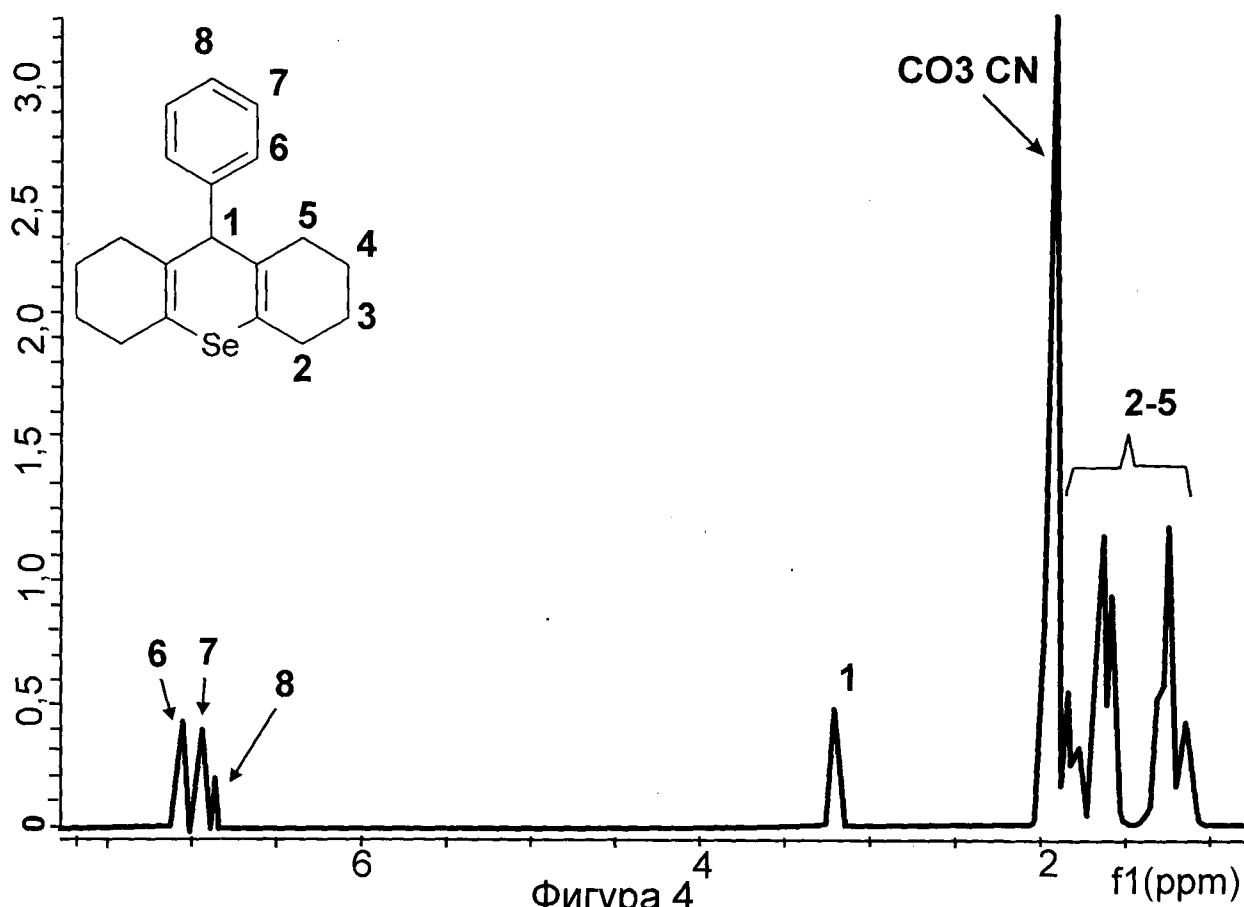
распределение по объёму



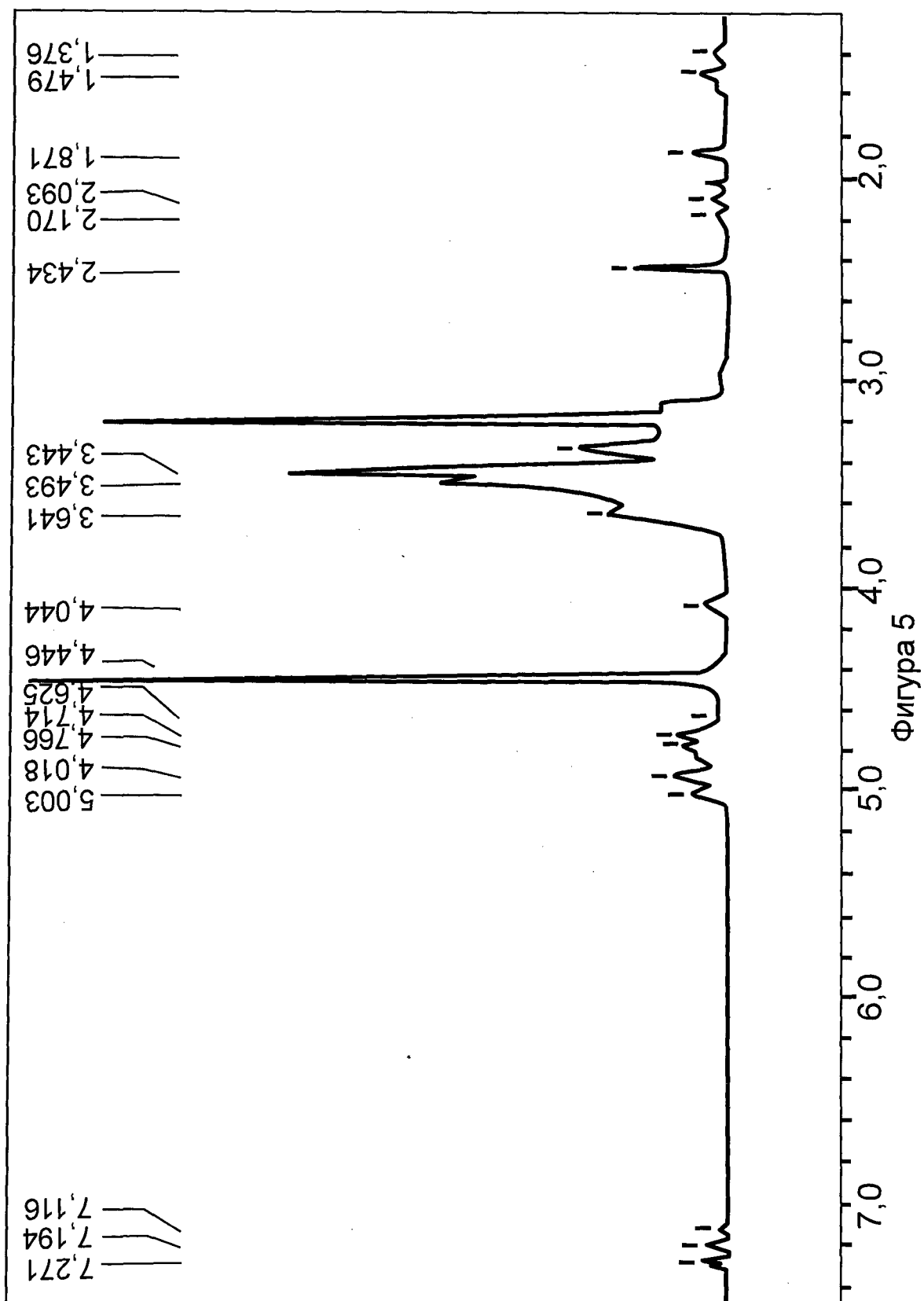
Фигура 2

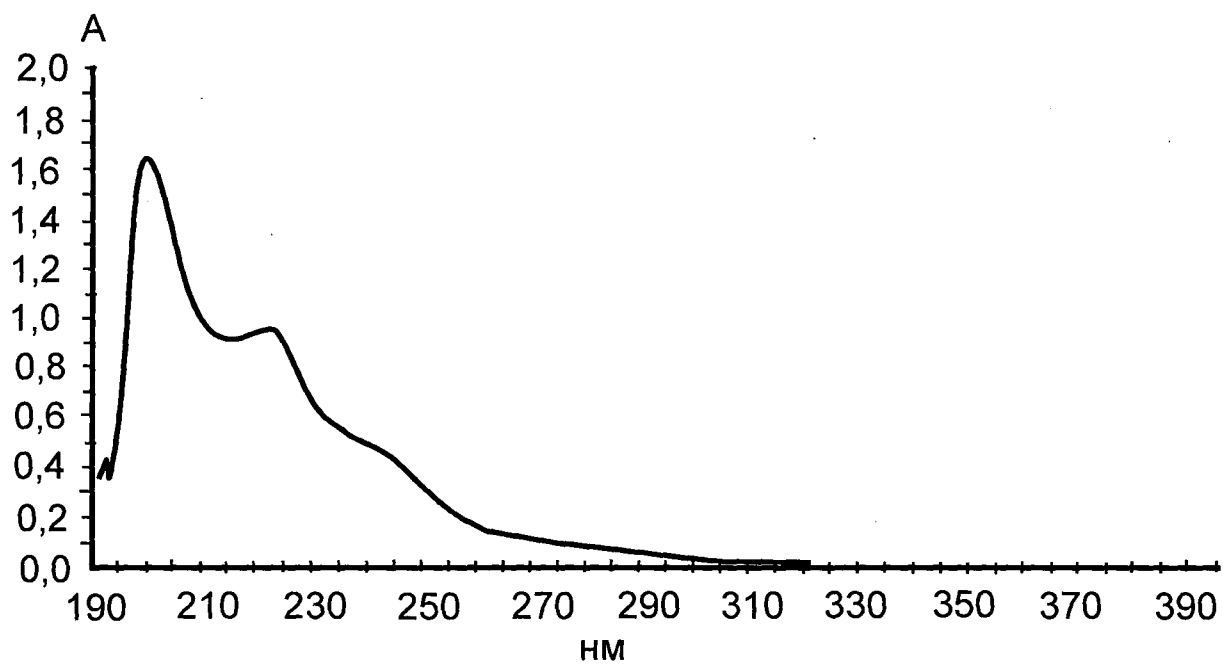


Фигура 3

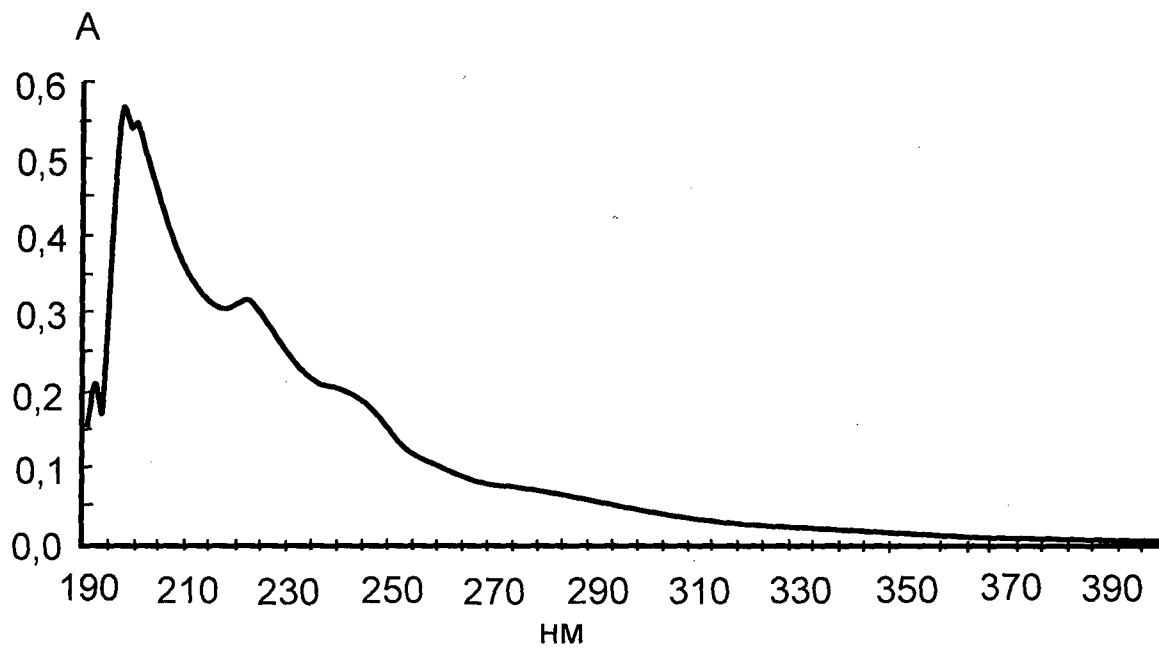


Фигура 4

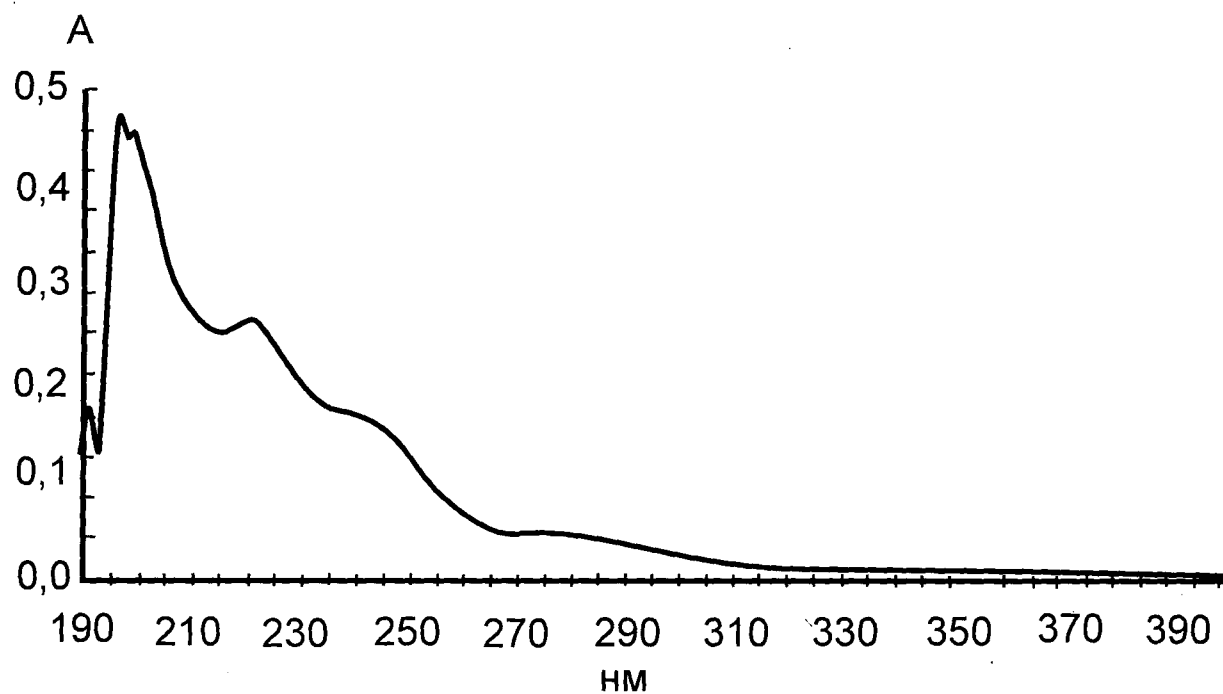




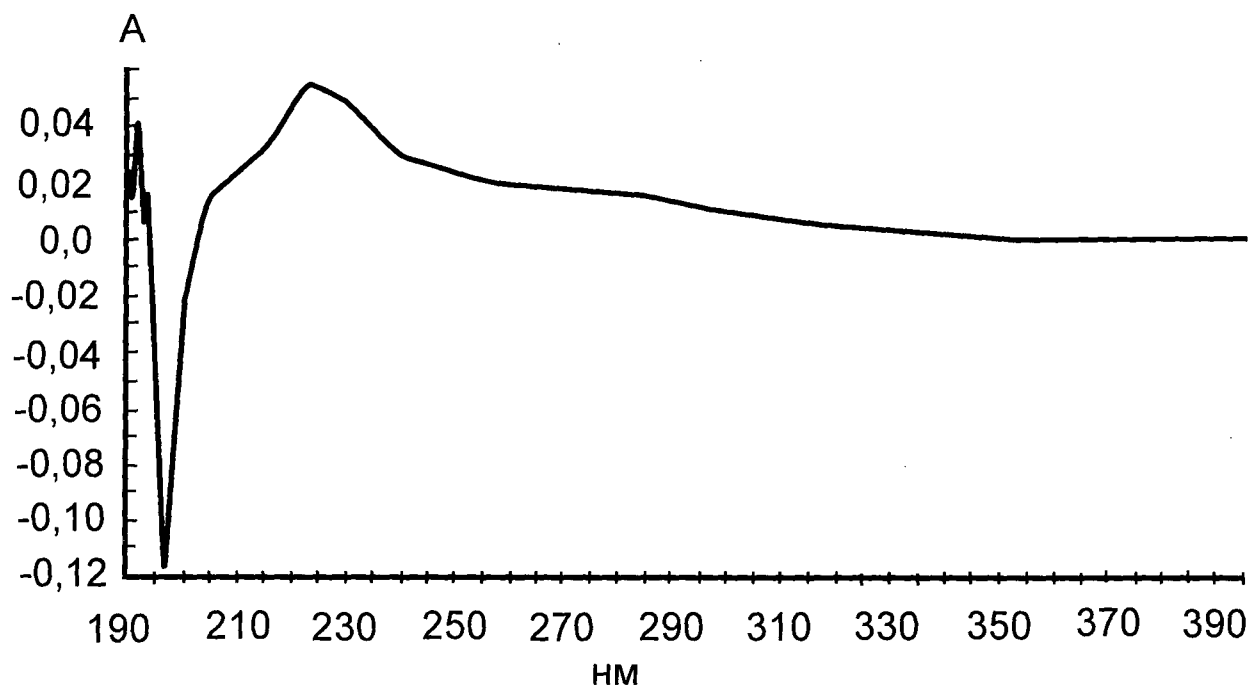
Фигура 6



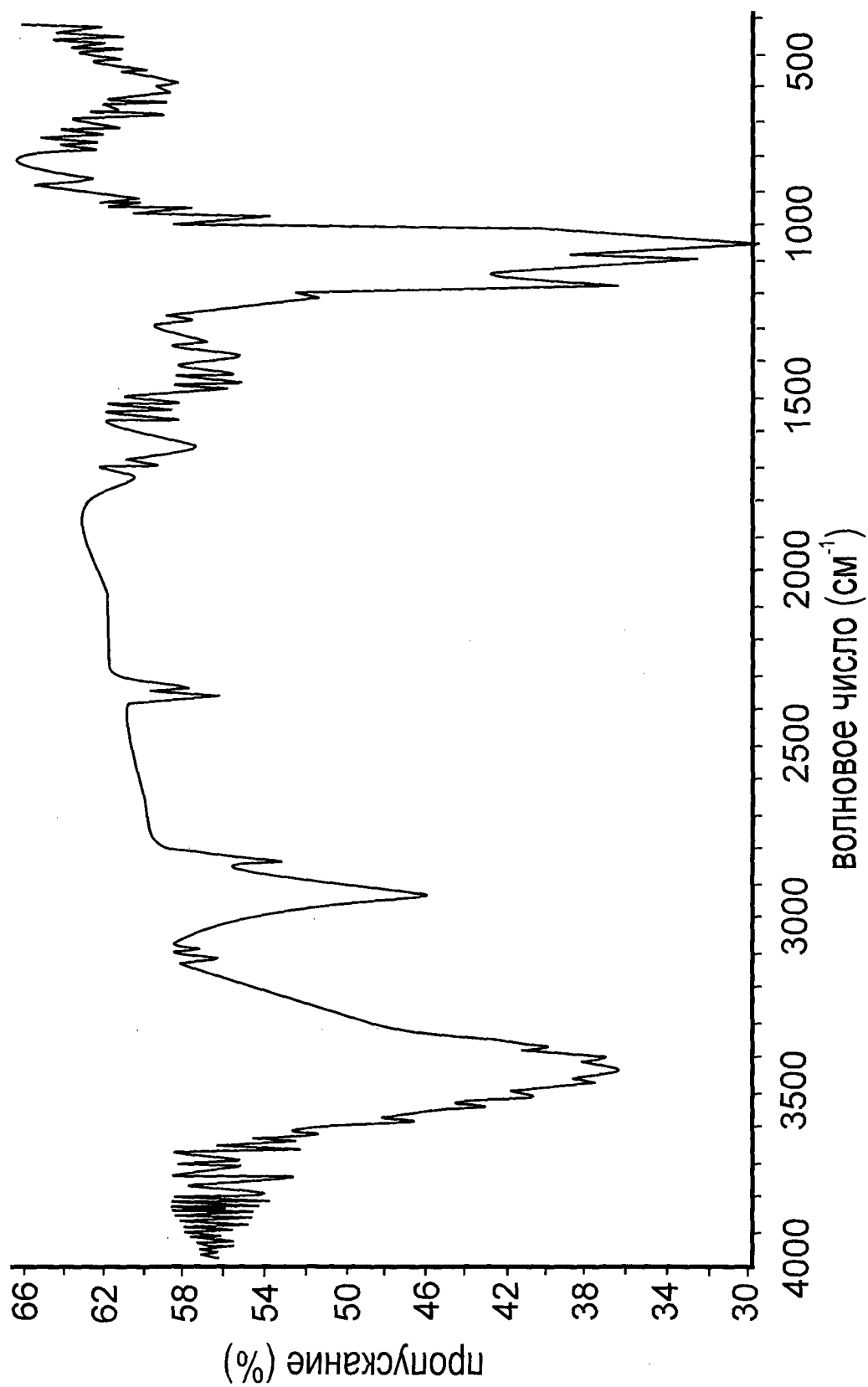
Фигура 7



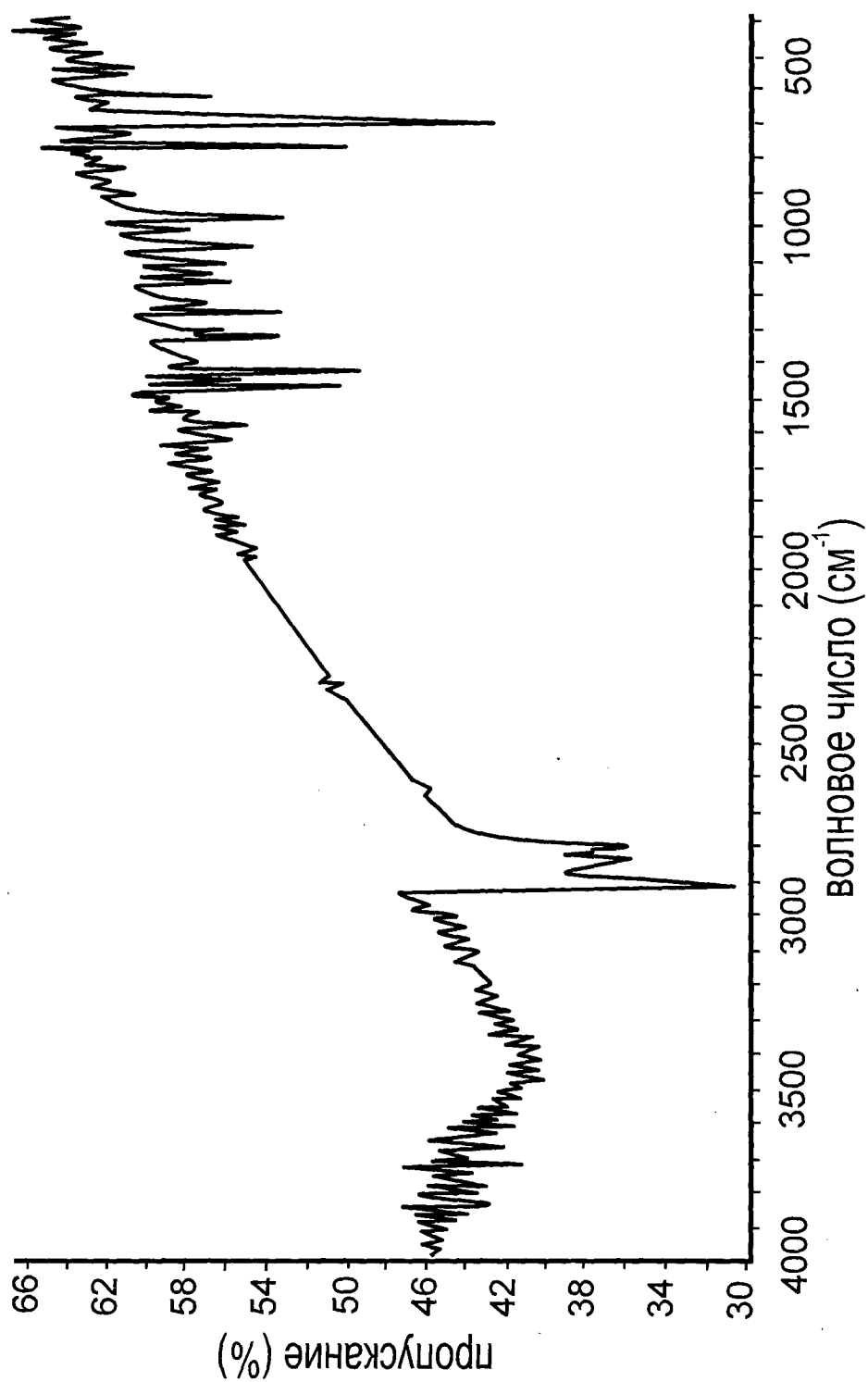
Фигура 8



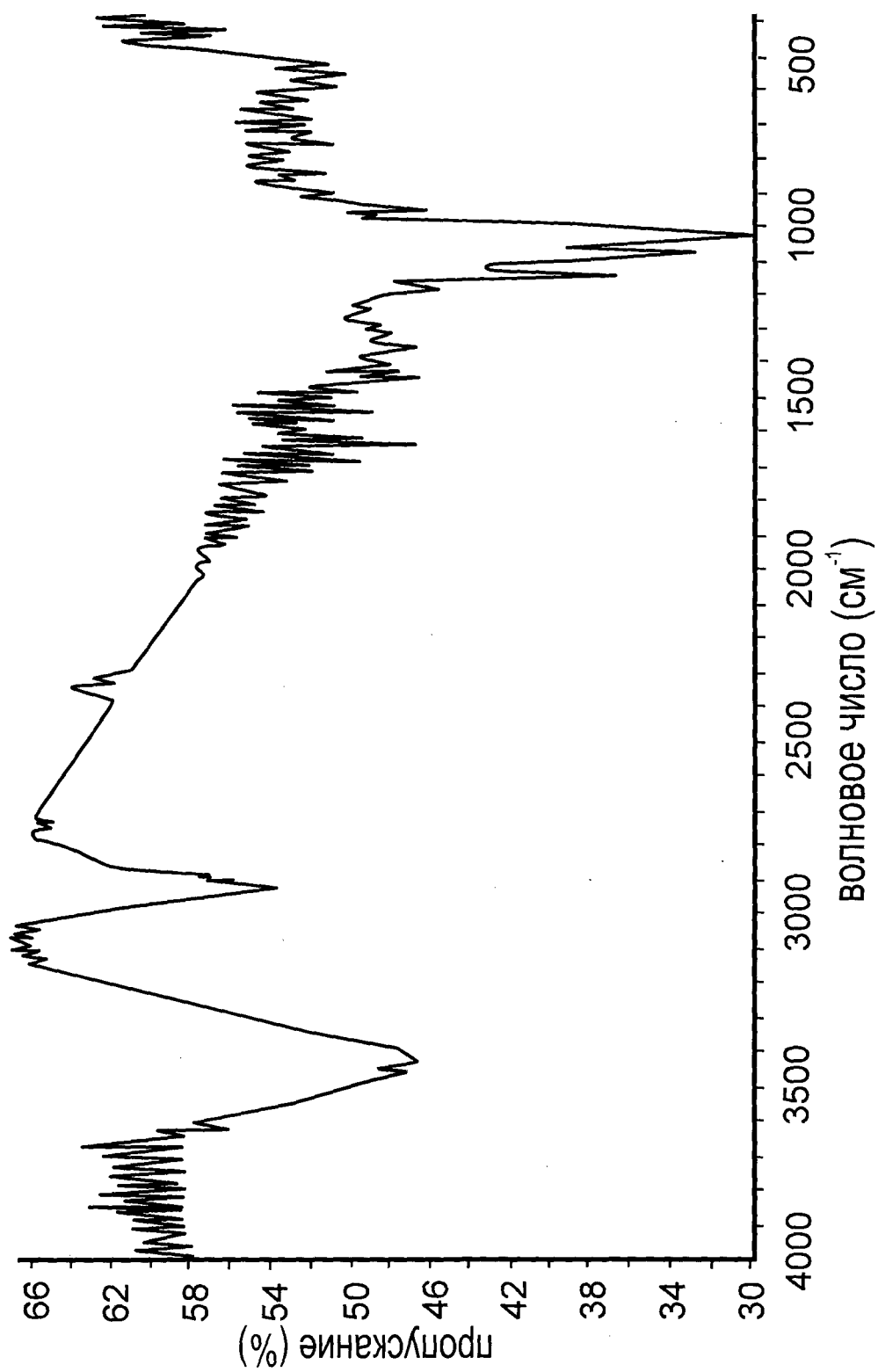
Фигура 9



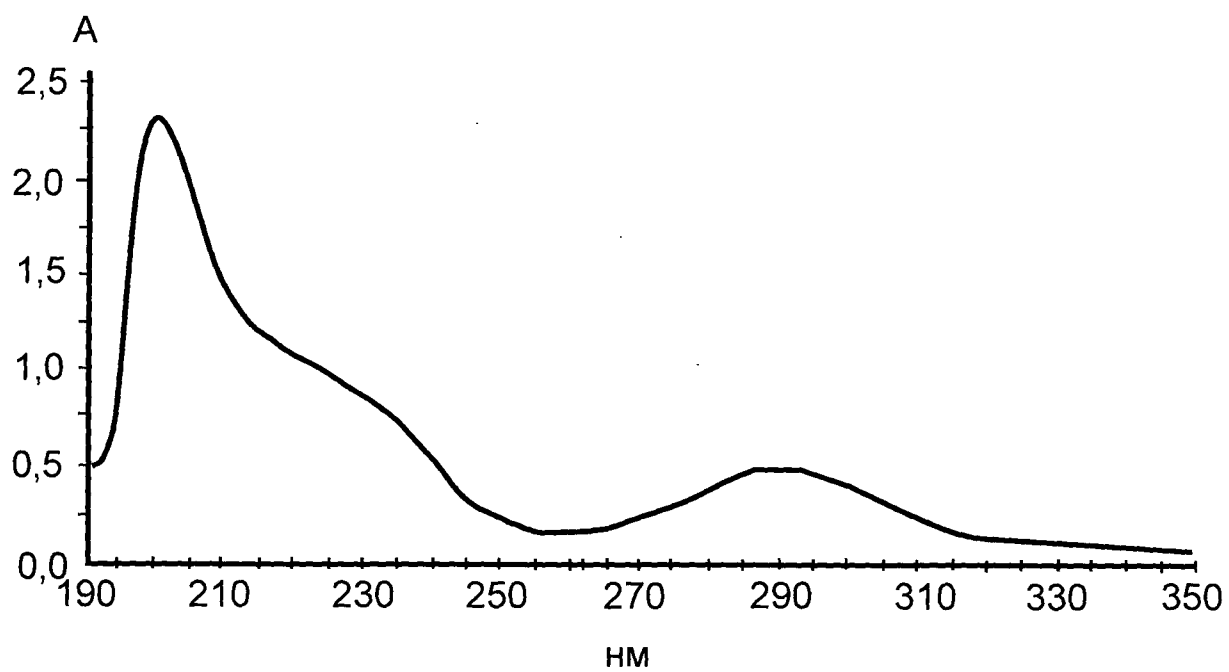
Фигура 10



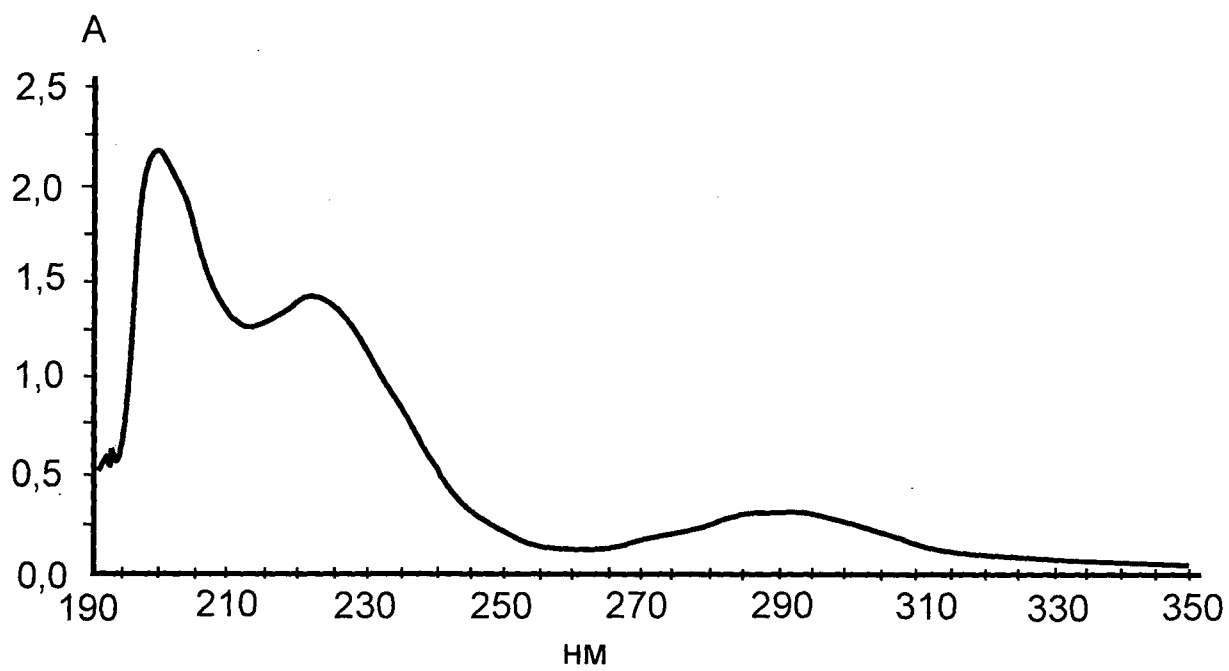
Фигура 11



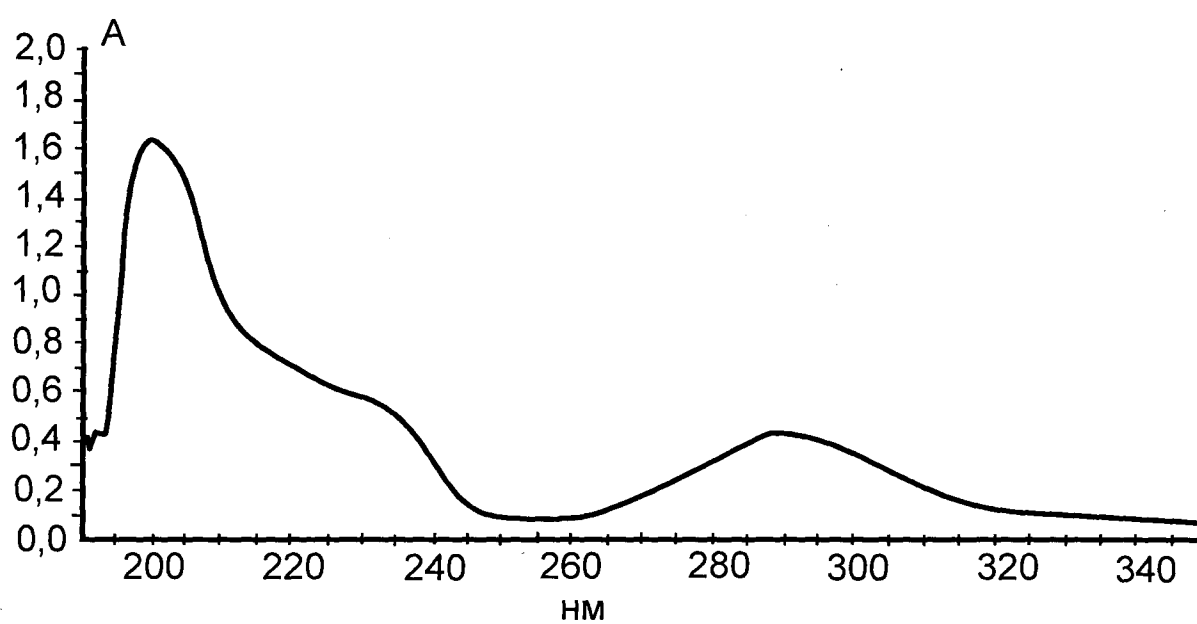
Фигура 12



Фигура 13



Фигура 14



Фигура 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2012/000117

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 345/00 (2006.01); A61K 31/095 (2006.01); A61K 47/40 (2006.01); A61K 47/36 (2006.01);
C08B 37/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 345/00, A61K 31/095, 47/40, 47/36, C08B 37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatSearch, EAPATIS, Esp@senet, PAJ, RUPAT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1348432 A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01.10.2003	1-16
A	CN 1853627 A (ZENG H) 01.11.2006, the abstract, the claims	1-16
A	RU 2374238 C1 (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU "NAUCHNO-PROIZVODSTVENNAYA KOMPANIYA "MEDBIOFARM") 27.11.2009	1-16
A	RU 2317074 C1 (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU "MBF") 20.02.2008	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2012 (20.06.2012)

Date of mailing of the international search report

19 July 2012 (19.07.2012)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2012/000117

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ		C07D 345/00 (2006.01) A61K 31/095 (2006.01) A61K 47/40 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01) C08B 37/00 (2006.01)	
Согласно Международной патентной классификации МПК			
B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА			
Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)			
C07D 345/00, A61K 31/095, 47/40, 47/36, C08B 37/00			
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки			
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)			
PatSearch, EAPATIS, Esp@cenet, PAJ, RUPAT			
C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:			
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей		Относится к пункту №
A	EP 1348432 A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01.10.2003		1-16
A	CN 1853627 A (ZENG H) 01.11.2006, реферат, формула		1-6
A	RU 2374238 C1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ КОМПАНИЯ "МЕДБИОФАРМ") 27.11.2009		1-16
A	RU 2317074 C1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "МБФ") 20.02.2008		1-16
☐ последующие документы указаны в продолжении графы C. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении			
* Особые категории ссылочных документов: "А" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным "Е" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее "L" документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано) "О" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д. "Р" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета		"Т" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение "Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности "У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста "&" документ, являющийся патентом-аналогом	
Дата действительного завершения международного поиска		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске	
20 июня 2012 (20.06.2012)		19 июля 2012 (19.07.2012)	
Наименование и адрес ISA/RU: ФИПС, РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1 Факс: (499) 243-33-37		Уполномоченное лицо: Е. Поборцева Телефон № (495) 531-64-81	