

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

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
02 января 2020 (02.01.2020)



(10) Номер международной публикации
WO 2020/005111 A1

(51) Международная патентная классификация:

A61K 9/48 (2006.01) C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2019/000461

(22) Дата международной подачи:

25 июня 2019 (25.06.2019)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:

2018122994 25 июня 2018 (25.06.2018) RU

(72) Изобретатели; и

(71) Заявители: ТЕЦ, Виктор Вениаминович (TETS, Viktor Veniaminovich) [RU/RU]; ул. Ленсовета, 27, кв. 95, Санкт-Петербург, 196066, St.Petersburg (RU). ТЕЦ, Георгий Викторович (TETS, Georgy Viktorovich) [RU/RU]; ул.Пушкинская, 13, кв.49, Санкт-Петербург, 191040, St.Petersburg (RU).

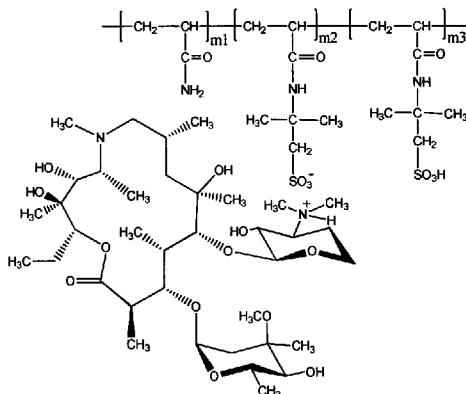
(74) Агент: НИЛОВА, Мария Иннокентьевна (NILOVA, Maria Innokentievna); Патентика, а/я 1125, Санкт-Петербург, 190000, St.Petersburg (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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,

(54) Title: TREATMENT AND PREVENTION OF COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH ELEVATED INTESTINAL PERMEABILITY

(54) Название изобретения: ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ КИШЕЧНИКА



(57) Abstract: The invention relates to chemistry and pharmacology, specifically to polymer complexes of a macrolide antibiotic. The claimed substance is a product of the interaction of a macrolide antibiotic with a copolymer of acrylamide and 2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid. In addition, according to the invention, a medicinal agent is proposed that has antibacterial activity and is capable of producing a long-lasting effect in the intestines and bonding cytokines. Said medicinal agent makes it possible to effectively prevent the spread of bacteria and their toxins from the intestine and prevents the formation of pathological conditions associated with the activity of immune system components. Additionally, according to this invention, a polymer complex of azithromycin with a copolymer of acrylamide and 2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid is proposed of a general formula.

(57) Реферат: Изобретение относится к химии и фармакологии, конкретно - к полимерным комплексам макролидного антибиотика. Заявляемое вещество представляет собой продукт взаимодействия макролидного антибиотика с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой. Также согласно изобретению предложено лекарственное средство, обладающее противобактериальной активностью, способное длительно действовать в кишечнике и связывать цитокины. Указанное лекарственное средство позволяет эффективно предотвращать распространение бактерий и их токсинов из кишечника и препятствует формированию патологических состояний, связанных с активностью компонентов иммунной системы. Дополнительно согласно настоящему изобретению предложен полимерный комплекс азитромицина с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой, общей формулы

[продолжение на следующей странице]



WO 2020/005111 A1

SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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))

ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ КИШЕЧНИКА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к химии и фармакологии, в частности, к полимерным комплексам макролидного антибиотика. Заявляемое вещество представляет собой продукт взаимодействия макролидного антибиотика с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой.

Данное вещество предназначено для применения в медицинской практике для лечения и предупреждения возникновения осложнений, связанных с химиотерапией и рентгенотерапией, состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника, а также для аналогичных целей в ветеринарии. Данное вещество может применяться как индивидуально, так и в виде его фармакологически приемлемых солей, комплексов, а также в комбинации с другими препаратами и комплексами.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В настоящее время большое внимание уделяется созданию новых полимеров и полимерных материалов, обладающих биологической активностью. Среди высокомолекулярных соединений, используемых для этих целей, в центре внимания находятся водорастворимые функциональные карбоцепные полимеры, применяемые в качестве плазмозаменителей, дезинтоксикаторов, иммуностимуляторов и носителей лекарственных веществ. В последнем случае полимеры используются для придания лекарственным веществам, например, антибиотикам, растворимости в воде, снижения токсичности, пролонгации биоспецифической активности. При этом подразумевается включение лекарственного вещества в структуру высокомолекулярных соединений посредством ионных связей с образованием комплексов полимер-лекарственное вещество.

В современной терапии эффективно используются антибиотики, применение которых часто сопровождается проявлением выраженной токсичности. В связи с этим остро стоит проблема снижения токсичности антибиотиков, которая может быть решена путём их модификации полимерами.

Так, например, в патенте RU2335510 описаны полимерные комплексы антибиотиков-аминогликозидов с низкомолекулярными сополимерами акриламида и метакриловой кислоты с молекулярной массой 10000-39000 Да.

В патенте RU2635558 описаны сульфосодержащие полимеры с собственной противовирусной активностью против вируса гриппа H3N2, H1N1, представляющие собой сополимеры 2- акриламидо -2- метилпропансульфонокислоты молекулярной массы ММ=40000-70000.

В патенте RU2623877 описан полимерный комплекс рифампицина с пониженной токсичностью и высокой противотуберкулезной активностью, полученный путем комплексообразования рифампицина с поли-2- акриламидо -2-метилпропансульфонокислотой с молекулярной массой 20000-40000 при массовом соотношении полимер:антибиотик, равном 1,9-4,0.

В патенте 2394618 описан полимерный комплекс арбидола с поли-2- акриламидо -2- метилпропансульфонокислотой с молекулярной массой 19000-31000 при содержании антибиотика в комплексе, равном 26,4 – 32,1% масс.

Среди всех известных антибиотиков наибольшую популярность в терапии в настоящее время приобретают макролидные антибиотики, включающие эритромицин, мидекамицин, олеандомицин, спирамицин, джозамицин, кларитромицин, азитромицин, рокситромицин.

Антибиотики группы макролидов обладают широким спектром противомикробного действия. Активность этих препаратов в первую очередь направлена против таких вредоносных микроорганизмов, как стрептококки и стафилококки. Также они способны эффективно уничтожать паразитарные микроорганизмы: хламидии, микоплазмы, легионеллы.

Клинические исследования подтверждают, что макролиды оказывают стойкий постантибиотический эффект, то есть в течение длительного времени после приема подавляют жизнедеятельность бактериальных микроорганизмов. Кроме того, препараты этой группы обладают неантибактериальной активностью, которая выражается в виде противовоспалительного и прокинетического действия (способности стимулировать моторику желудочно-кишечного тракта).

Антибиотики из группы макролидов относят к одним из самых безопасных видов антибактериальных средств. Они обладают сравнительно невысокой токсичностью, не оказывают выраженного воздействия на иммунную систему организма и хорошо переносятся пациентами. По сравнению с антибиотиками других групп макролиды реже всего вызывают аллергические

реакции. В настоящее время они широко применяются при лечении инфекционных заболеваний у новорожденных, детей и беременных пациенток.

Лучшей переносимостью среди макролидных антибиотиков обладает азитромицин, основными показаниями к применению которого являются инфекции ротоглотки и носоглотки, дыхательной и мочевыделительной систем. Азитромицин представляет собой соединение: 9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А [United States Patent #4,512,982, 1985]. Механизм действия азитромицина основан на том, что это вещество угнетает в бактериях синтез белка.

Одну из трудноразрешимых задач в медицине в настоящее время представляет дополнительная терапия осложнений химиотерапии или радиотерапии. В частности, химиотерапия оказывает действие на клетки всех быстрообновляемых тканей в организме человека. В результате цитотоксического влияния такого лечения на клетки тонкого кишечника образуются микропоражения и очаги воспаления, изменяется проницаемость кишечника. В кишечнике человека обитает около 2 кг различных микроорганизмов. Проникновение бактерий и их продуктов из кишечника в кровь и ткани вызывает ряд патологических изменений, в значительной степени реализующихся через активацию компонентов системы иммунитета.

Кроме того, огромной проблемой в современной терапии являются заболевания с неясной этиологией, в отношении которых до сих пор не было получено однозначного объяснения их происхождения, относятся различные, не имеющие сходства заболевания и состояния, в частности, алкогольный цирроз печени, шизофрения, раковая интоксикация, головная боль, гипертонические кризы и др.

Авторами настоящего изобретения было установлено, что при ряде заболеваний неясной этиологии в системном кровотоке также наблюдается увеличение количества бактериальных токсинов микробиоты человека. Бактериальная ДНК микробиоты была обнаружена авторами настоящего изобретения в крови людей со следующими патологиями: осложнения, возникающие при химио- и рентгенотерапии; раковая кахексия; сахарный диабет; похмельный синдром; биполярное расстройство и шизофрения; гиперхолестеринемия; болезнь Альцгеймера; острый респираторный дистресс синдром; онкологические заболевания, в том числе рак толстого кишечника; бесплодие; первичный билиарный цирроз; первичный склерозирующий холангит; нарушение сердечного ритма и проводимости; псориаз; атопический дерматит; спондилоартрит анкилозирующий; системная красная волчанка; склеродермия; аутоиммунный тиреоидит; подагра; старческая деменция; острая печеночная недостаточность, острая почечная

недостаточность; авиатоксический синдром; головная боль; возрастные изменения кожи; нестабильная стенокардия, а также у пожилых людей, не страдающих каким-либо определенным заболеванием.

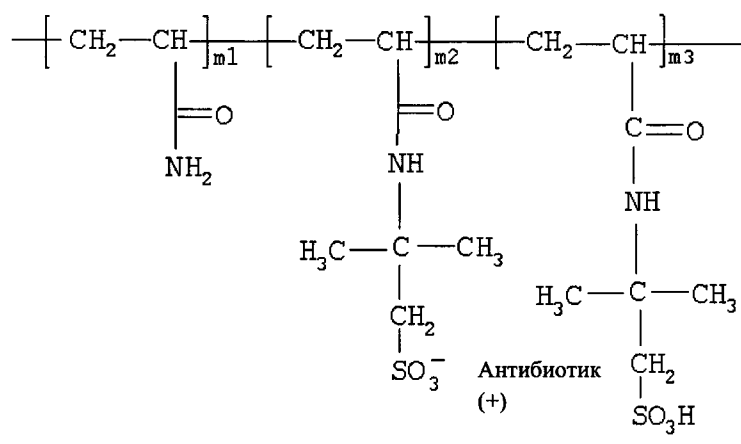
Несмотря на очевидные плюсы применения макролидных антибиотиков, в том числе, азитромицина, они характеризуются быстрым всасыванием из кишечника, в результате чего их действие в отношении микробиоты кишечника является слабовыраженным.

Приведенные выше данные свидетельствуют о перспективности поиска новых лекарственных средств, обладающих антибактериальной активностью, препятствующих распространению из кишечника представителей микробиоты человека и их продуктов в системном кровотоке и снижающих их патологическое влияние на организм человека, реализуемое через взаимодействие с компонентами иммунной системы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задачей изобретения является получение нового химического соединения, обладающего высокой антимикробной активностью при сниженной токсичности, реализуемой в том числе в кишечнике человека, и способного связываться с цитокинами воспаления и препятствующего развитию токсических состояний химиотерапии, рентгенотерапии и состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника.

Согласно изобретению поставленная задача решается путем синтеза нового противомикробного вещества, представляющего собой полимерный комплекс макролидного антибиотика с высокомолекулярным сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой общей формулы:



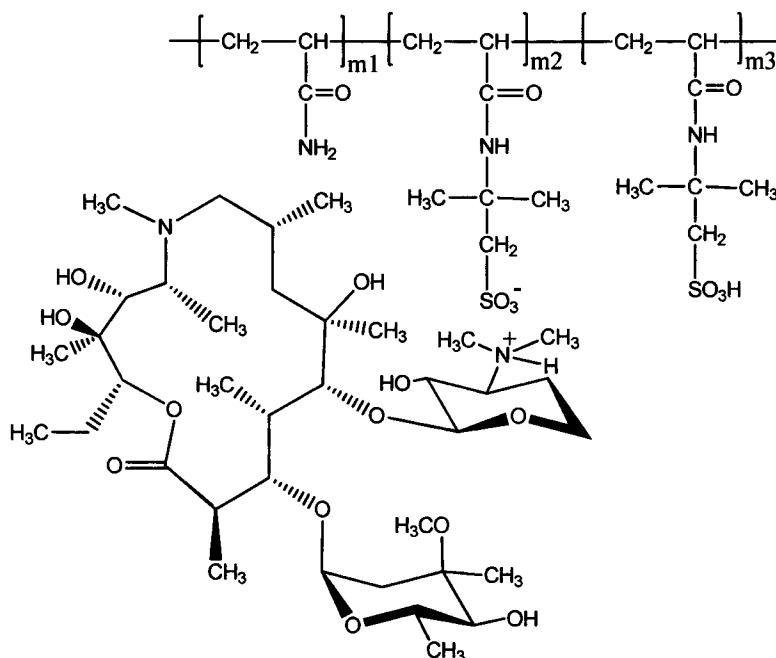
$m1 = (69,1-79,9)$ мол. %; $m2 = (13,3-18,7)$ мол. %; $m3 = (6,8-12,2)$ мол. %

ММ = 33000 – 160000,

причем указанный полимерный комплекс содержит от примерно 9% масс. до примерно 44% масс. антибиотика.

Согласно одному конкретному варианту реализации изобретения макролидный антибиотик выбран из группы, состоящей из эритромицина, кларитромицина, рокситромицина, олеандомицина, диритромицина, азитромицина, спирамицина, мидекамицина, джозамицина.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к полимерному комплексу азитромицина с высокомолекулярным сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой формулы (1):



$m1 = (69,1-79,9)$ мол. %; $m2 = (13,3-18,7)$ мол. %; $m3 = (6,8-12,2)$ мол. %

ММ = 33000 – 160000.

причем указанный полимерный комплекс содержит от примерно 9% масс. до примерно 44% масс. антибиотика.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ получения полимерного комплекса макролидного антибиотика.

Указанный способ включает взаимодействие антибиотика с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой, содержащим от 20,1 мол% до 30,9 мол. % сульфогрупп, с ММ 33000-160000, причем массовое соотношение антибиотика к полимеру составляет от 0,1:1 до 0,8:1.

Дополнительно, согласно настоящему изобретению, предложено применение полимерного комплекса макролидного антибиотика для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника, а также осложнений после химио- и радиотерапии.

Согласно дополнительному аспекту в настоящем изобретении предложено применение полимерного комплекса макролидного антибиотика для приготовления лекарственного средства

для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника, а также осложнений после химио- и радиотерапии.

Согласно еще одному аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника, а также осложнений после химио- и радиотерапии, включающий введение нуждающемуся в таком лечении субъекту фармацевтически эффективного количества полимерного комплекса макролидного антибиотика.

Согласно одному конкретному варианту реализации настоящего изобретения полимерный комплекс антибиотика предназначен для перорального введения. Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения полимерный комплекс представлен в виде капсул.

В ходе экспериментов неожиданно было обнаружено, высокомолекулярный сополимер при использовании его в качестве носителя для антибиотика способен образовывать ионные связи с указанным антибиотиком, тем самым образуя полимерный комплекс с большим содержанием антибиотика (более 20% по сравнению с 13-17% антибиотика в полимерном комплексе с низкомолекулярным сополимером (см. RU2335510)) и сниженной токсичностью при сохранении антимикробных свойств.

Кроме того, неожиданно оказалось, что применение в качестве комплексообразователя сополимера акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой позволяет снизить проницаемость стенки кишечника, тем самым усиливая антимикробное действие антибиотика, в том числе и в кишечнике, и обеспечивая синергетический эффект по сравнению с применением антибиотика отдельно (см. Примеры).

Заявителю не известны какие-либо источники информации, в которых бы содержались сведения об идентичных технических решениях, что позволяет сделать вывод о соответствии заявленного изобретения критерию “Новизна”.

Заявителем не выявлены какие-либо источники информации, содержащие сведения о влиянии заявленных отличительных признаков (в частности, применение сополимера акриламида (АА) с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой (2-ААМПСК) с молекулярной массой 33000-160000) на достигаемый вследствие их реализации технический результат (получение полимерного комплекса с высоким содержанием макролидного антибиотика, и, соответственно, сохранением высокой антимикробной активности при сниженной токсичности, позволяющего

снизить проницаемость стенки кишечника). Это, по мнению заявителя, свидетельствует о соответствии данного технического решения критерию «Изобретательский уровень».

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фиг.1 показано изменение концентрации ИЛ -1 альфа в культуре моноцитов при применении полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК в сравнении с азитромицином.

На Фиг.2 показано изменение концентрации ИЛ -6 альфа в культуре моноцитов при применении полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК в сравнении с азитромицином.

На Фиг.3 показано изменение концентрации ИЛ -10 альфа в культуре моноцитов при применении полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК в сравнении с азитромицином.

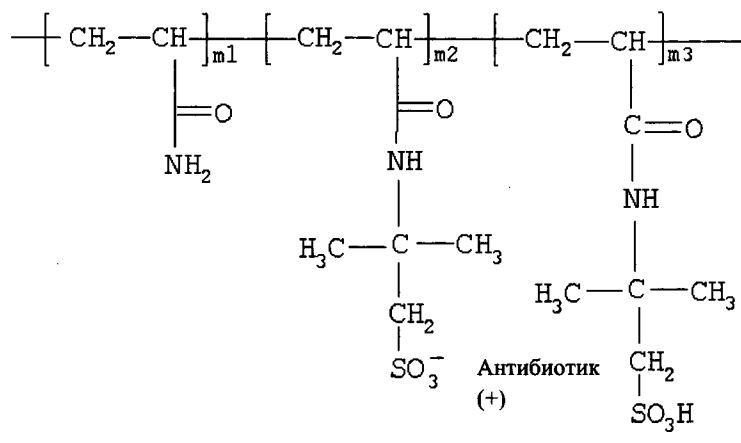
На Фиг.4 показано влияние полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК на количество копий бактериальной ДНК в сыворотке крови мышей, получающих химиотерапию. При этом использованы следующие обозначения:

- 1 – контроль 1 - ПЦР крови мышей, через 12 часов после начала курса химиотерапии
- 2 – полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК (1 мг/кг) - ПЦР крови мышей, за 2 часа до начала курса химиотерапии.
- 3 – полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК (3мг/кг) - ПЦР крови мышей, через 12 часов после начала курса химиотерапии
- 4 – полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК (6 мг/кг) - ПЦР крови мышей, через 12 часов после начала курса химиотерапии
- 5 – полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК (12 мг/кг) - ПЦР крови мышей, через 12 часов после начала курса химиотерапии
- 6 – полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК (25 мг/кг) - ПЦР крови мышей, через 12 часов после начала курса химиотерапии

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложено новое противомикробное вещество, представляющее собой полимерный комплекс макролидного

антибиотика с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой общей формулы:



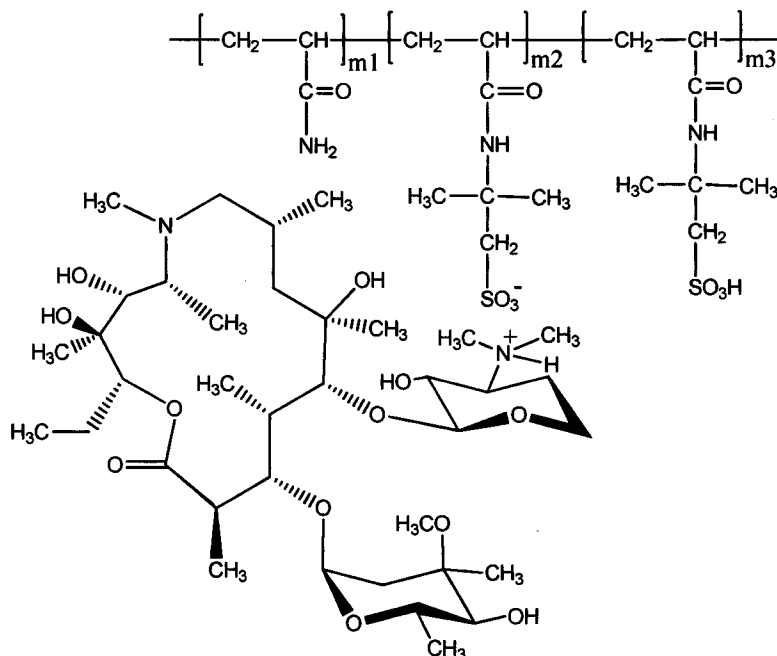
$m1 = (69,1-79,9)$ мол. %; $m2 = (13,3-18,7)$ мол. %; $m3 = (6,8-12,2)$ мол. %

ММ = 33000 – 160000,

причем указанный полимерный комплекс содержит от примерно 9% масс. до примерно 44% масс. антибиотика, предпочтительно от примерно 13%масс. до примерно 43%масс. антибиотика, более предпочтительно, от примерно 17% масс. до 41% масс. антибиотика, еще более предпочтительно, от примерно 20% масс. до примерно 39% масс. антибиотика, еще более предпочтительно, от примерно 23% масс. до примерно 37% масс. антибиотика и наиболее предпочтительно, от примерно 23%масс. до 33% масс. антибиотика.

Согласно одному конкретному варианту реализации изобретения макролидный антибиотик выбран из группы, состоящей из эритромицина, кларитромицина, рокситромицина, олеандомицина, диритромицина, азитромицина, спирамицина, мидекамицина, джозамицина.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к полимерному комплексу азитромицина с высокомолекулярным сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой формулы (1):



$m1 = (69,1-79,9)$ мол. %; $m2 = (13,3-18,7)$ мол. %; $m3 = (6,8-12,2)$ мол. %

ММ = 33000 – 160000,

причем указанный полимерный комплекс содержит от примерно 9% масс. до примерно 44% масс. антибиотика, предпочтительно от примерно 13% масс. до примерно 43% масс.

антибиотика, более предпочтительно, от примерно 17% масс. до 41% масс. антибиотика, еще более предпочтительно, от примерно 20% масс. до примерно 39% масс. антибиотика, еще более предпочтительно, от примерно 23% масс. до примерно 37% масс. антибиотика и наиболее предпочтительно, от примерно 23% масс. до 33% масс. антибиотика.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ получения полимерного комплекса макролидного антибиотика. Указанный способ включает взаимодействие антибиотика с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой, содержащим от 20,1 мол% до 30,9 мол. % сульфогрупп, с ММ 33000-160000, причем массовое соотношение антибиотика к полимеру составляет от 0,1:1 до 0,8:1.

Согласно еще одному аспекту в настоящем изобретении предложен способ получения полимерного комплекса азитромицина, включающий взаимодействие азитромицина с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой, содержащим от 20,1

мол% до 30,9 мол. % сульфогрупп, с ММ 33000-160000, причем массовое соотношение антибиотика азитромицина к полимеру составляет от 0,1:1 до 0,8:1

Согласно конкретному варианту реализации изобретения массовое соотношение антибиотика к полимеру составляет от 0,15:1 до 0,75:1, более предпочтительно от 0,2:1 до 0,7:1, еще более предпочтительно от 0,25:1 до 0,65:1, еще более предпочтительно от 0,3:1 до 0,6:1 и наиболее предпочтительно от 0,3:1 до 0,5:1.

Дополнительно, согласно настоящему изобретению, предложено применение полимерного комплекса макролидного антибиотика для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника, а также осложнений после химио- и радиотерапии.

Согласно еще одному аспекту в настоящем изобретении предложено применение полимерного комплекса азитромицина для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника, а также осложнений после химио- и радиотерапии

Согласно дополнительному аспекту в настоящем изобретении предложено применение полимерного комплекса макролидного антибиотика для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника, а также осложнений после химио- и радиотерапии.

Согласно еще одному аспекту в настоящем изобретении предложено применение полимерного комплекса азитромицина для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника, а также осложнений после химио- и радиотерапии.

Согласно еще одному аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника, а также осложнений после химио- и радиотерапии, включающий введение нуждающемуся в таком лечении субъекту фармацевтически эффективного количества полимерного комплекса макролидного антибиотика.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника, а также осложнений после химио- и радиотерапии, включающий введение нуждающемуся в таком лечении субъекту фармацевтически эффективного количества полимерного комплекса азитромицина.

Эффективное количество полимерного комплекса антибиотика для введения может быть с легкостью определено специалистом в области техники или лечащим врачом на основании определенных параметров, таких как возраст, вес, степень тяжести заболевания и т.д. Согласно одному конкретному варианту реализации изобретения указанное эффективное количество составляет от примерно 1 мг/кг до примерно 50 мг/кг, предпочтительно от примерно 3 мг/кг до примерно 40 мг/кг, более предпочтительно от примерно 6 мг/кг до примерно 30 мг/кг и наиболее предпочтительно от примерно 12 мг/кг до примерно 25 мг/кг.

Согласно одному конкретному варианту реализации настоящего изобретения полимерный комплекс антибиотика предназначен для перорального введения. Согласно еще одному конкретному варианту реализации изобретения полимерный комплекс макролидного антибиотика, в том числе азитромицина, представлен в виде порошка, капсул, таблеток, гранул, саше, пастилок для рассасывания. Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения полимерный комплекс представлен в виде капсул.

Сущность изобретения поясняется приведенными ниже примерами синтеза промежуточных веществ, примерами синтеза заявленного вещества, таблицами выходов и характеристик целевых веществ, экспериментами по изучению биологических свойств и таблицами результатов экспериментов по определению биологических свойств заявляемых веществ.

ПРИМЕРЫ

Синтез сополимеров-комплексобразователей:

Пример 1. В круглодонную двухтубусную колбу ёмкостью 250 мл, снабжённую мешалкой и обратным холодильником, вносили 10 г акриламида (АА), 12,5 г. 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислоты (2-ААМПСК), 0,9 г. инициатора 2,2'-азо-бисизобутиронитрила, 50 мл этанола, 50 мл 2-пропанола. Колбу помещали на водяную баню, в которой поддерживалась температура $(65 \pm 1)^\circ\text{C}$, и включали мешалку, Реакционную массу перемешивали 6 ч, затем колбу охлаждали и добавляли в нее 150 мл диэтилового эфира. Осажденный полимер собирали на фильтре и высушивали в вакуумной сушилке до постоянной массы. Получали 22,3 г. (99,2 %) сополимера АА с 2-ААМПСК, который подвергали очистке диализом против воды в течение 6 ч,

используя цилиндрические мембраны “Cellu Sep H1”, имеющие следующие характеристики: ширина полотна 45 мм, размер пор, соответствующий пропусканию молекул с $MM \leq 1 \cdot 10^3$. Из водного раствора полимеры выделяют с помощью сублимации замороженного растворителя при 10-20 Па и 30 °С. Получали 21,8 г. (97,1 %) сополимера АА с 2-ААМПСК, содержащего 25,5 мол. % звеньев 2-ААМПСК, с молекулярной массой ММ 33000.

Молекулярную массу полимерного комплекса определяет молекулярная масса полимера-носителя. Молекулярную массу исходных сополимеров-носителей определяли вискозиметрическим методом. Характеристическую вязкость $[\eta]$ определяли в вискозиметре Уббелюде в 0.15 М NaCl. Для расчета молекулярной массы использовали следующее уравнение Марка-Куна-Хаувинка: $[\eta]^{25^\circ} = 1.95 \cdot 10^{-5} M_\eta^{0.83}$

Пример 2. Синтез сополимеров-комплексобразователей с использованием смеси спиртов.

Опыт проводили по примеру 1, но использовали смесь спиртов в соотношении 75 мл этанола + 25 мл 2-пропанола. Получали 22,1 г (97,8 %) очищенного сополимера АА с 2-ААМПСК, с ММ 56000.

Пример 3. Синтез сополимеров-комплексобразователей с использованием этанола.

Опыт проводили по примеру 1, но в качестве растворителя использовали 100 мл этанола. Получали 21,6 г (97,0 %) очищенного сополимера АА с 2-ААМПСК, с ММ 160000.

Получение полимерных комплексов азитромицина (V133):

Пример 4. 3 г сополимера АА с 2-ААМПСК, полученного по примеру 1, растворяли при перемешивании в 200 мл дистиллированной воды и добавляли 1,41 г азитромицина. Массовое соотношение антибиотика к полимеру составляло 0,47:1. Реакционный раствор перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем фильтровали и фильтрат подвергали лиофильной сушке. Получали 4,26 г (96,6 %) водорастворимого полимерного комплекса азитромицина, содержащего 32 мас. % антибиотика.

Пример 5. Опыт проводили в условиях примера 4, используя сополимер АА с 2-ААМПСК, полученный по примеру 2, при массовом соотношении антибиотик: полимер, равном 0,33:1. Получали 4,23 г (95,9 %) полимерного комплекса азитромицина, содержащего 25 мас. % антибиотика.

Пример 6. Опыт проводили в условиях примера 4, используя сополимер АА с 2-ААМПСК, полученный по примеру 3, при массовом соотношении антибиотик: полимер, равном 0,39:1.

Получают 4,25 г (96,4 %) полимерного комплекса азитромицина, содержащего 28 мас. % антибиотика.

Комплексообразование подтверждали методом ИК-спектроскопии и вискозиметрии. О появлении в комплексе ионной связи судили по появлению в спектре, полученного вычитанием из ИК-спектра полимерного комплекса ИК-спектра сополимера-комплексообразователя, полосы поглощения при 2720-2715 см⁻¹, которая соответствует группе NH⁺. Также в результате комплексообразования происходит компактизация макромолекул комплексообразователя, что проявляется в уменьшении (в 1,5 раза) характеристической вязкости комплекса, по сравнению с характеристической вязкостью сополимера-комплексообразователя.

Пример 6. Влияние полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК на продукцию ИЛ культурой клеток моноцитов.

Моноциты были выделены из цельной крови добровольцев центрифугированием в градиенте плотности фиколла. Для определения уровня продукции моноцитами ИЛ-1 альфа, ИЛ-6, ИЛ-10 использовали Human IL-1a ELISA Kit, Human IL-6 ELISA Kit II, Human IL-10 ELISA Kit II (PharMingen). В качестве агента, стимулирующего выработку моноцитами интерликинов, использовали ЛПС бактерий.

Для оценки возможного цитотоксического действия, к культуре моноцитов добавляли 1, 5 и 10 мкг/мл полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК или Азитромицина. Учет производили через 24 часа. В использованных концентрациях, ни V133, ни Азитромицин не демонстрировали цитотоксического эффекта.

Результаты оценки влияния полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК на продукцию ИЛ культурой клеток моноцитов.

Результаты оценки влияния полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК на продукцию ИЛ культурой клеток моноцитов представлены на Фигурах 1-3.

В результате проведенных исследований установлено, что полимерный комплекс Азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК обладает большей способностью к снижению выработки ИЛ-1 альфа, ИЛ-6, ИЛ-10, в сравнении с Азитромицином.

Пример 7. Сравнение противобактериальной активности полимерного комплекса Азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК и Азитромицина

Таблица 1. Сравнение противобактериальной активности полимерного комплекса Азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК и Азитромицина

Микроорганизм	МПК мг/л	
	Полимерный комплекс Азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК	Азитромицин
<i>Staphylococcus aureus</i>	>16	1,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	>16	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	>16	1,0
<i>Campylobacter Jejuni</i>	>16	0,25
<i>Bacteroides fragilis</i>	>16	2,0
<i>Clostridium perfringens</i>	>16	1,0

Пример 8. Влияние полимерного комплекса Азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК на развитие осложнений химиотерапии.

Выраженность осложнений химиотерапии оценивалась по общим критериям токсичности Национального института рака США, версия 2.0. (Clinical Trial Centre, National Cancer Institute). В исследовании принимало участие 2 группы по 12 человек, получавших одинаковую схему химиотерапевтического лечения, в связи с раком молочной железы 2 стадии. Контрольная группа получала плацебо, опытная – полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК (V133) который принимали за 2 часа до каждого приема химиотерапевтических агентов, в течение 7 дней.

Таблица 2. Влияние полимерного комплекса Азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК на степень токсичности

Группа	Степень токсичности в соответствии с критериями NCI-CTC
Контроль	2
полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК	0-1

Полученные данные свидетельствуют, что применение препарата V133 в значительной степени снижает выраженность осложнений химиотерапии.

Пример 9. Влияние полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК на выживаемость мышей при использовании химиотерапевтических агентов.

Таблица 3. Оценка изменения показателя ЛД₅₀ противоопухолевых лекарственных средств Доксорубицин и Кселода при в/ж введении на фоне приема полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК.

Препарат	ЛД ₅₀ мг/кг	
	Доксорубицин	Кселода
Контроль	600	2000
полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК (6 мг/кг)	1000	3000
полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК (12 мг/кг)	1800	4000

Как видно из представленных данных, применение полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК эффективно повышает выживаемость мышей и снижает токсичность противоопухолевых лекарственных средств Доксорубицина и Кселоды.

Пример 10. Влияние полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК на количество копий бактериальной ДНК в сыворотке крови мышей, получающих химиотерапию.

Результаты представлены на Фиг.4

Использованные праймеры:

F 5-AACAGGATTAGATACCCTGGTAG-3 (nucleotide nt_ 780 to 802);

R 5-GGTTCTKCGCGTTGCWTC-3, (nt 962 to 979)

Probe 5-FAM-AAC7AC5TGCTCCACCGCT-BHQ1-3 (nt 948 to 937).

Использованные пробы:

1 – Контроль 1 - ПЦР крови мышей, через 12 часов после начала курса химиотерапии

2 – полимерный комплекс азитромицина и сополимер АА с 2-ААМПСК (1 мг/кг) - ПЦР крови мышей, через 12 часов после начала курса химиотерапии, получивших V133 (3 мг/кг) за 2 часа до начала курса химиотерапии

3 – полимерный комплекс азитромицина и сополимер АА с 2-ААМПСК (3мг/кг) - ПЦР крови мышей, через 12 часов после начала курса химиотерапии

4 – полимерный комплекс азитромицина и сополимер АА с 2-ААМПСК (6 мг/кг) - ПЦР крови мышей, через 12 часов после начала курса химиотерапии

5 – полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК (12 мг/кг) - ПЦР крови мышей, через 12 часов после начала курса химиотерапии

6 – полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК (25 мг/кг) - ПЦР крови мышей, через 12 часов после начала курса химиотерапии

Показано, что применение полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК, за 2 часа до начала курса химиотерапии снижает количество бактериальной ДНК в сыворотке пациентов. Изменения носят дозозависимый характер. При соотнесении полученных результатов с данными калибровки, видно, что количество бактериальной ДНК у пациентов до начала химиотерапии составляет 10^2 микроорганизмов в 1 мл сыворотки и повышается до $10^5/1$ мл спустя 12 часов после начала химиотерапии. Применение полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК (1 мг/кг) снижает количество бактериальной ДНК до 10^3 микроорганизмов на 1 мл, а при использовании полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК (3 мг/кг) этот показатель составляет 10^2 микроорганизмов на 1 мл. Наибольшую эффективность продемонстрировал полимерный комплекс азитромицина и сополимер АА с 2-ААМПСК (25 мг/кг), при использовании которого количество бактериальной ДНК у пациентов составляет $10^2 - 10^1$ микроорганизмов.

Таким образом, использование полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК, позволяет в значительной степени снизить количество бактериальной ДНК, которая попадает в системный кровоток, после начала химиотерапии. При этом можно утверждать, что механизм действия реализуется на уровне изменения проницаемости кишечника.

Пример 11 Влияние полимерного комплекса азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК на проницаемость кишечника мышей, получающих химиотерапию.

Известно, что при химиотерапии, возникает синдром повышенной проницаемости кишечника (синдром дырявой кишки, “leaky gut”). Это приводит к дополнительной интоксикации и является одним из элементов непереносимости химиотерапии. Кишечную проницаемость измеряли с использованием лактулозо-маннитолового теста.

Таблица 4. Результаты лактулозо-маннитолового теста

Группа	Показатель до начала химиотерапии			Показатель после начала химиотерапии		
	Маннитол	Лактулоза	Лактулоза: Маннитол	Маннитол	Лактулоза	Лактулоза: Маннитол
Без лечения	185 ± 12	52 ± 10	0.28	173 ± 19	159 ± 12	0.92
полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК 1 мг/кг	164 ± 17	45 ± 11	0.27	168 ± 14	53 ± 6	0.31
полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК 6 мг/кг	170 ± 22	42 ± 7	0.24	162 ± 14	59 ± 11	0.36
полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК 12 мг/кг	211 ± 20	61 ± 8	0.29	205 ± 18	66 ± 7	0.32

Таким образом, полимерный комплекс азитромицина и сополимера АА с 2-ААМПСК во всех применяемых концентрациях снижает проницаемость кишечника.

Несмотря на то, что авторами описан лишь ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что основные примеры могут быть изменены, обеспечивая тем самым другие варианты реализации, включающие соединения и способы согласно настоящему изобретению. В том числе настоящее изобретение распространяется на все пространственные изомеры заявляемого вещества, все его таутомерные и солевые формы, а также аддукты с органическими кислотами. Таким образом, следует понимать, что объем настоящего изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации которые были представлены в качестве примера.

Все патенты, заявки, публикации, способы исследований, литература и другие материалы, приведенные в настоящем документе, полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки, как если бы они физически присутствовали в данном описании.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полимерный комплекс макролидного антибиотика с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой, содержащим от 20,1 мол% до 30,9 мол. % сульфогрупп, с ММ 33000-160000 для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника.
2. Полимерный комплекс макролидного антибиотика по п.1, отличающийся тем, что указанный сополимер акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой содержит 25,5 мол. % сульфогрупп.
3. Полимерный комплекс макролидного антибиотика по п.1 или 2, отличающийся тем, что указанный полимерный комплекс содержит от примерно 20% масс. до примерно 39% масс. антибиотика.
4. Полимерный комплекс макролидного антибиотика по п.1 или 2, отличающийся тем, что указанный полимерный комплекс содержит от примерно 23% масс. до примерно 37% масс. антибиотика.
5. Полимерный комплекс макролидного антибиотика по п.1 или 2, отличающийся тем, что указанный полимерный комплекс содержит от примерно 23%масс. до 33% масс. антибиотика.
6. Способ получения полимерного комплекса макролидного антибиотика по любому из пп.1-5, включающий приведение макролидного антибиотика во взаимодействие с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой с ММ 33000-160000.
7. Способ по п.6, отличающийся тем, что указанный антибиотик приводят во взаимодействие с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой в массовом соотношении от 0,25:1 до 0,65:1.
8. Способ по п.6, отличающийся тем, что указанный антибиотик приводят во взаимодействие с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой в массовом соотношении от 0,3:1 до 0,6:1.
9. Способ по п.6, отличающийся тем, что указанный антибиотик приводят во взаимодействие с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой в массовом соотношении от 0,3:1 до 0,5:1.

10. Применение полимерного комплекса макролидного антибиотика по любому из пп.1-5 для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника.

11. Применение по п. 10, отличающееся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после химиотерапии.

12. Применение по п. 10, отличающееся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после радиотерапии.

13. Применение полимерного комплекса макролидного антибиотика по любому из пп.1-5 для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника.

14. Применение по п. 13, отличающееся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после химиотерапии.

15. Применение по п. 13, отличающееся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после радиотерапии.

16. Применение по любому из пп.13-15, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство предназначено для перорального введения.

17. Применение по п.16, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство получают в форме капсул.

18. Способ лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника, включающий введение нуждающемуся в таком лечении субъекту фармацевтически эффективного количества полимерного комплекса макролидного антибиотика по любому из пп. 1-5.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после химиотерапии.

20. Способ по п.18, отличающийся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после радиотерапии.

21. Полимерный комплекс азитромицина с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой, содержащим от 20,1 мол% до 30,9 мол. % сульфогрупп, с ММ 33000-160000 для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника.

22. Полимерный комплекс азитромицина по п.21, отличающийся тем, что указанный сополимер акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой содержит 25,5 мол. % сульфогрупп.

23. Полимерный комплекс азитромицина по п.21, отличающийся тем, что указанный полимерный комплекс содержит от примерно 20% масс. до примерно 39% масс. антибиотика.

24. Полимерный комплекс азитромицина по п.21, отличающийся тем, что указанный полимерный комплекс содержит от примерно 23% масс. до примерно 37% масс. антибиотика.

25. Полимерный комплекс азитромицина по п.21, отличающийся тем, что указанный полимерный комплекс содержит от примерно 23% масс. до 33% масс. антибиотика.

26. Способ получения полимерного комплекса азитромицина по любому из пп.21-25, включающий приведение азитромицина во взаимодействие с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой с ММ 33000-160000.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что указанный антибиотик приводят во взаимодействие с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой в массовом соотношении от 0,25:1 до 0,65:1.

28. Способ по п.26, отличающийся тем, что указанный антибиотик приводят во взаимодействие с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой в массовом соотношении от 0,3:1 до 0,6:1.

29. Способ по п.26, отличающийся тем, что указанный антибиотик приводят во взаимодействие с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислотой в массовом соотношении от 0,3:1 до 0,5:1.

30. Применение полимерного комплекса азитромицина по любому из пп.21-25 для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника.

31. Применение по п. 30, отличающееся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после химиотерапии.

32. Применение по п. 30, отличающееся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после радиотерапии.

33. Применение полимерного комплекса азитромицина по любому из пп.21-25 для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника.

34. Применение по п. 33, отличающееся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после химиотерапии.

35. Применение по п. 33, отличающееся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после радиотерапии.

36. Применение полимерного комплекса азитромицина по любому из пп.21-25 для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника.

37. Применение по п. 36, отличающееся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после химиотерапии.

38. Применение по п. 36, отличающееся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после радиотерапии.

39. Применение по любому из пп.36-38, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство предназначено для перорального введения.

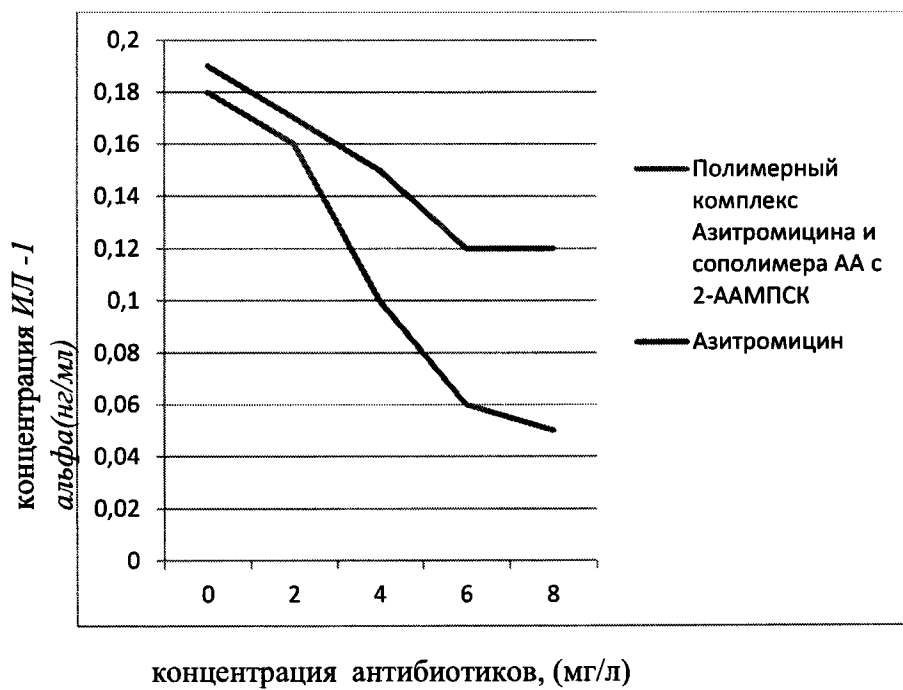
40. Применение по п.39, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство получают в форме капсул.

41. Способ лечения или профилактики состояний, связанных с повышенной проницаемостью кишечника, включающий введение нуждающемуся в таком лечении субъекту фармацевтически эффективного количества полимерного комплекса азитромицина по любому из пп. 21-25.

42. Способ по п.41, отличающийся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после химиотерапии.

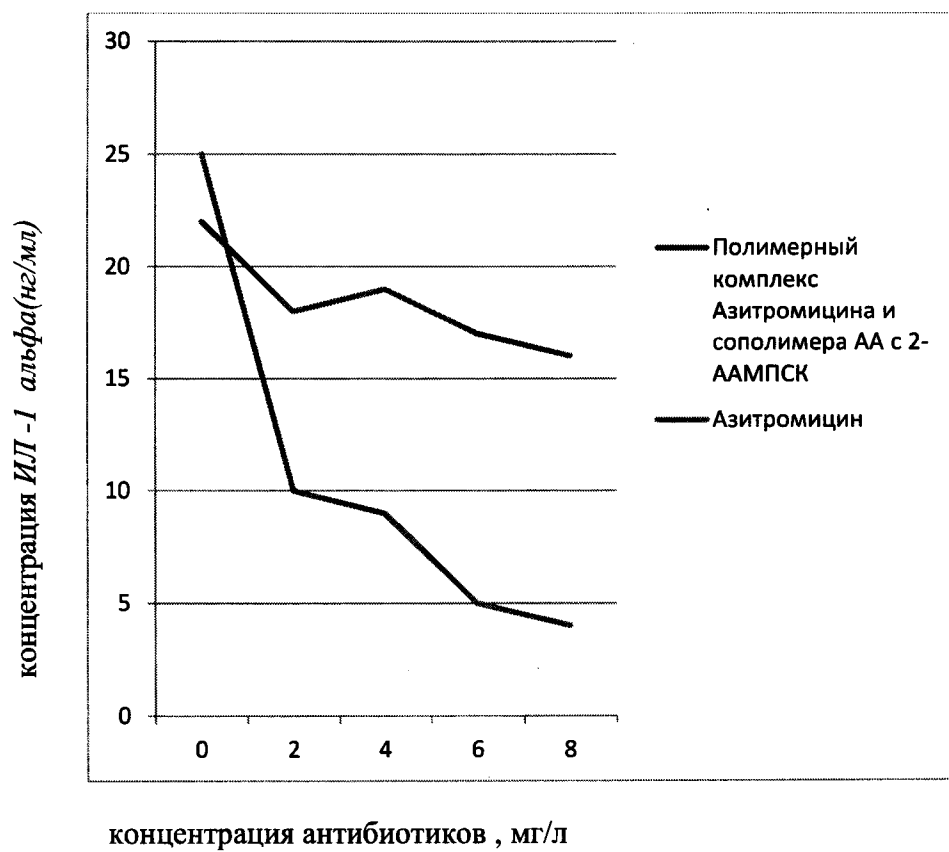
43. Способ по п.41, отличающийся тем, что указанное состояние представляет собой осложнения после радиотерапии.

1/4



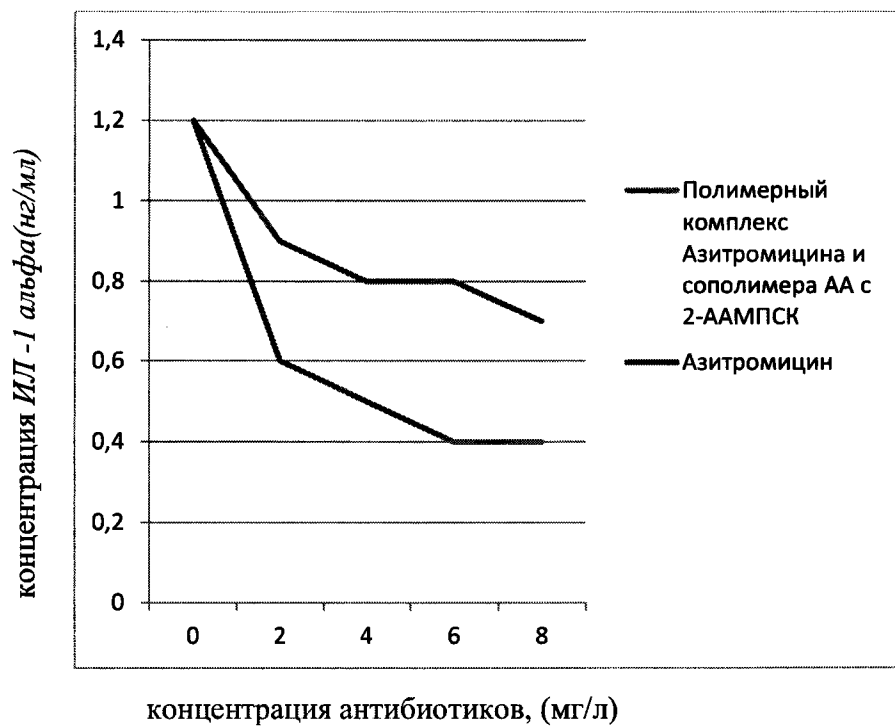
Фиг.1

2/4

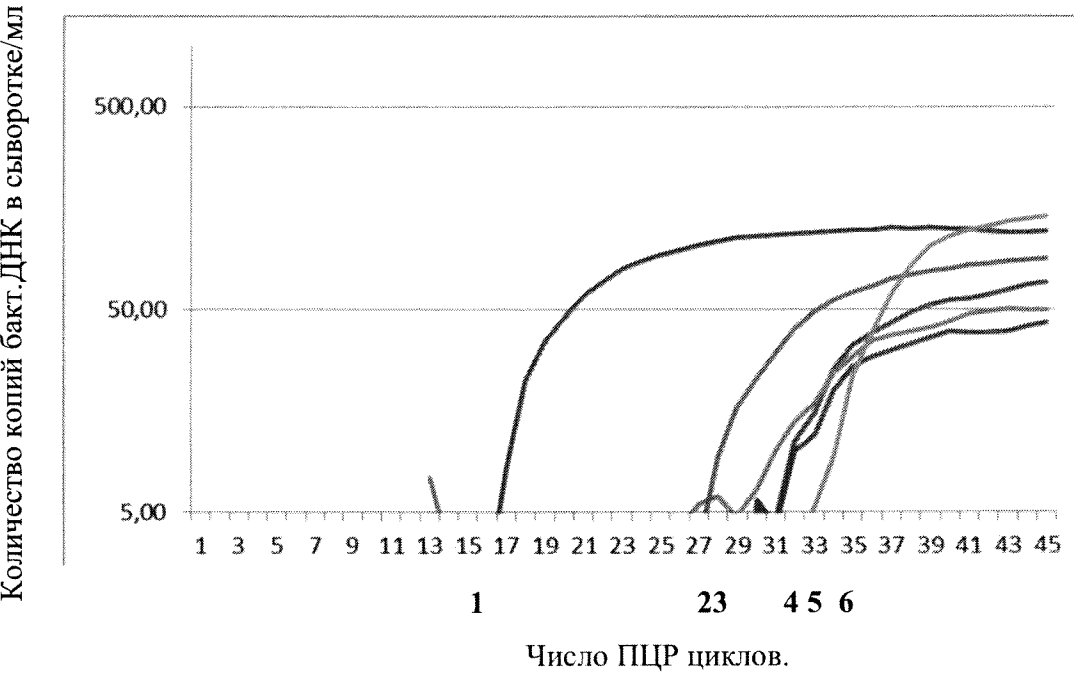


Фиг.2

3/4



Фиг.3



Фиг.4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2019/000461

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/48 (2006.01); A61K 31/7052 (2006.01); A61P 1/00 (2006.01); C07H 17/08 (2013.01); A61P 31/04 (2018.01)

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)

A61K 31/7052, C07H 17/08, A61P 1/00, 31/04, A61K 9/48

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 (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS, Google

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SMIRNOVA M.JU. Funktsionalnye polimery na osnove akrilamida, N-(2-gidroksipropil)metakrilamida, ikh kompleksey i konjugaty s antibiotikami. Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoi stepeni kandidata khimicheskikh nauk, Sankt-Peterburg, 2014, p. 25, sections 2.2, 2.3	1-43
A	WO 1997/016174 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 09.05.1997, p. 1, lines 12-27, p. 3, lines 22-27, point 15 of the claims	1-43
A	US 2009/0269392 A1 (OCUGENICS, LLC) 29.10.2009, par. [0003], [0058], point 16 of the claims	1-43
A	RU 2623877 C1 (FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE BJUDZHETNOE UCHREZHDENIE NAUKI INSTITUT VYSOKOMOLEKULIARNYKH SOEDINENII ROSSYSKOY AKADEMY NAUK) 29.06.2017, the claims, table	1-43



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

15 October 2019 (15.10.2019)

Date of mailing of the international search report

07 November 2019 (07.11.2019)

Name and mailing address of the ISA/
RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2019/000461

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 2635558 C2 (FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE BJUDZHETNOE UCHREZHDENIE NAUKI INSTITUT VYSOKOMOLEKULIARNYKH SOEDINENY ROSSYSKOY AKADEMY NAUK) 14.11.2017, the claims, the abstract, table	1-43
A	US 9044508 B2 (INSITE VISION CORPORATION) 02.06.2015, col. 1, lines 39-50, col. 7, lines 49-57, point 11 of the claims	1-43

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2019/000461

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ <i>A61K 9/48 (2006.01)</i> <i>A61K 31/7052 (2006.01)</i> <i>A61P 1/00 (2006.01)</i> <i>C07H 17/08 (2013.01)</i> <i>A61P 31/04 (2018.01)</i>		
Согласно Международной патентной классификации МПК		
В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) A61K 31/7052, C07H 17/08, A61P 1/00, 31/04, A61K 9/48 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 (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS, Google		
С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	СМИРНОВА М.Ю. Функциональные полимеры на основе акриламида, N-(2-гидроксипропил)метакриламида, их комплексы и конъюгаты с антибиотиками. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук, Санкт-Петербург, 2014, с. 25, разделы 2.2, 2.3	1-43
A	WO 1997/016174 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 09.05.1997, с. 1, строки 12-27, с. 3, строки 22-27, п. 15 формулы	1-43
A	US 2009/0269392 A1 (OCUGENICS, LLC) 29.10.2009, параграфы [0003], [0058], п. 16 формулы	1-43
A	RU 2623877 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК) 29.06.2017, формула, таблица	1-43
☒ последующие документы указаны в продолжении графы С. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	
“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“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	
“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)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	
“О” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		
“Р” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета		
Дата действительного завершения международного поиска	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске	
15 октября 2019 (15.10.2019)	07 ноября 2019 (07.11.2019)	
Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37	Уполномоченное лицо: Фокина О. Телефон № +7 (495) 531-64-81	

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2019/000461

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
А	RU 2635558 С2 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК) 14.11.2017, формула, реферат, таблица	1-43
А	US 9044508 В2 (INSITE VISION CORPORATION) 02.06.2015, кол. 1, строки 39-50, кол. 7, строки 49-57, п. 11 формулы	1-43