

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

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2016/118043 A1

(43) Дата международной публикации
28 июля 2016 (28.07.2016)

WIPO | РСТ

(51) Международная патентная классификация:
A61K 31/155 (2006.01) *A61P 7/04* (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)

(74) Агент: САНДИГУРСКИЙ, Олег Львович (SANDIG-
URSKI, Oleg Lvovich); а/я 146, Санкт-Петербург,
192007, St.Petersburg (RU).

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2015/000253
(22) Дата международной подачи:
20 апреля 2015 (20.04.2015)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2015101640 20 января 2015 (20.01.2015) RU

(72) Изобретатели: и

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

(72) Изобретатель: КРАСНОВ, Константин Андреевич
(KRASNOV, Konstantin Andreevich); ул.
Железноводская, 40-20, Санкт-Петербург, 199155, 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, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
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, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

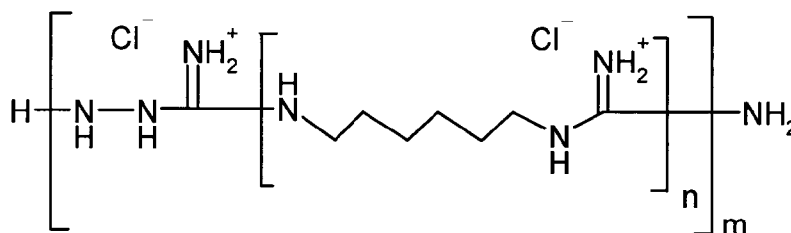
Декларации в соответствии с правилом 4.17:

— об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: HEMOSTATIC AGENT

(54) Название изобретения : ГЕМОСТАТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО



(57) Abstract: The invention relates to the field of medicine, and specifically to agents used to stop bleeding. A hemostatic agent in the form of polyiminium methanediane chloride of the general formula, where: $n=1-20$, $m=1-10$, and $n \times m \geq 88$. The hemostatic agent may be applied in the form of a 0.01-10% aqueous solution. An aqueous solution of the preparation may be used for impregnating materials used to stop bleeding, suture material, and dressing material. The hemostatic agent may be used in the composition of a retraction cord, adhesive pastes, vaginal and rectal suppositories, a cream, a gel, and in combination with chips which provide for the slow release of the preparation. The preparation may also be used in the composition of eye drops, eye ointment, and in lubricant applied to the surface of a catheter. The preparation may be used during endodontic treatment, may be introduced into a polymer sealer for root canal obturation, and also locally by electrophoresis. The hemostatic agent may be used in combination with a gel based on aluminum sulfate or on a silver solution, and also in conjunction with a polysaccharide haemostatic system. Created is an effective hemostatic preparation providing for a pronounced analgesic effect.

(57) Реферат: Изобретение относится к медицине, а именно к средствам, используемым для остановки кровотечений. Гемостатическое средство представляет собой полииммонийметандиамин хлорид общей формулы: где: $n=1-20$, $m=1-10$, при этом $n \times m \geq 88$. Гемостатическое средство может применяться в виде 0,01-10% водного

[продолжение на следующей странице]

WO 2016/118043 A1



Опубликована:

— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

раствора. Водный раствор препарата может применяться для импрегнации материалов, используемых для остановки кровотечений, шовного материала, перевязочного материала. Гемостатическое средство может применяться в составе ретракционной нити, адгезивных паст, вагинальных и ректальных свечей, крема, геля, а также с использованием чипов, обеспечивающих медленное высвобождение препарата. Препарат может также применяться в составе глазных капель, глазной мази, смазки, наносимой на поверхность катетера. Препарат может применяться при эндодонтическом лечении, может вводиться в полимерный силер для obturation зубных каналов, а также местно при помощи электрофореза. Гемостатическое средство может использоваться совместно с гелем на основе сульфата алюминия или раствором серебра, а также с полисахаридной гемостатической системой. Создается эффективный кровоостанавливающий препарат с обеспечением выраженного обезболивающего действия.

5

10

Гемостатическое средство

Область техники

Изобретение относится к медицине, а именно к средствам,
15 используемым для остановки кровотечений.

Предшествующий уровень техники

Известно жидкое пенящееся гемостатическое средство,
20 содержащее белок в качестве пенящегося компонента, фибриноген
в качестве активного вещества; препарат также может включать
агент, ускоряющий коагуляцию, US2014161738 (A1), опубл.
12.06.2014.

Недостатком данного средства является невысокая
25 эффективность остановки кровотечений, а также отсутствие
обезболивающего эффекта.

Известна гемостатическая композиция в виде порошка, содержащая коллаген в форме волокон, и, по меньшей мере, один моносахарид; композиция также может содержать смесь коагуляционных веществ и глюкозаминогликанов, 5 US2014023714 (A1), опубл. 23.01.2014.

Данное средство не производит обезболивающего эффекта, а в ряде случаев может усилить болевые ощущения при его наложении на рану.

Известно гемостатическое средство, предназначенное, 10 преимущественно, для использования в стоматологии. Композиция представляет собой гидрофильную пасту, содержащую, масс. %: хлорид алюминия 5-15, каолин 2-15, структурирующее вещество 10-20, вода 50-70, увлажняющее вещество 0-20; общее количество воды и увлажняющего вещества составляет 55-75% от общей массы 15 композиции, US2014348921 (A1), опубл. 27.11.2014.

Данная композиция обладает удовлетворительным кровоостанавливающим действием, однако ее применение ограничивается, главным образом, стоматологией; обезболивающим действием данная композиция не обладает.

20 Известно кровоостанавливающее средство Ferric Subsulfate (торговое наименование AstrinGyn), представляющее собой раствор солей железа 259 mg/g, <http://www.drugs.com/ppa/ferric-subsulfate.html>, 08.12.2014.

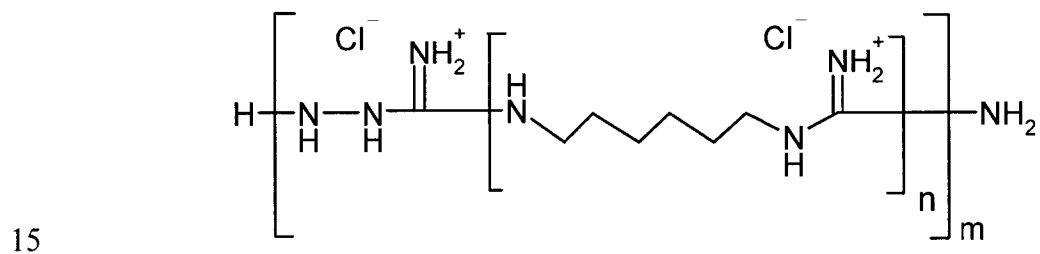
Данный препарат, принятый в качестве прототипа настоящего 25 изобретения, обладает выраженными гемостатическими свойствами при небольших размерах раневой поверхности, однако местное обезболивающее действие отсутствует.

Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является создание эффективного кровоостанавливающего препарата с обеспечением
5 выраженного обезболивающего действия.

Поскольку в практической медицине, кровотечения в большинстве случаев сопровождаются болевыми ощущениями, задача создания эффективных кровоостанавливающих препаратов, обладающих одновременно обезболивающим эффектом, важна и
10 актуальна.

Согласно изобретению гемостатическое средство представляет собой полииммонийметандиамина хлорид общей формулы:



где: $n = 1-20$, $m = 1-10$, при этом $n \times m \geq 8$.

Гемостатическое средство может применяться в виде 0,01-10% водного раствора. Водный раствор препарата может применяться для импрегнации материалов, используемых для остановки
20 кровотечений, шовного материала, перевязочного материала. Гемостатическое средство может применяться в составе ретракционной нити, адгезивных паст, вагинальных и ректальных свечей, крема, геля, а также с использованием чипов, обеспечивающих медленное высвобождение препарата. Препарат

может также применяться в составе глазных капель, глазной мази, смазки, наносимой на поверхность катетера. Препарат может применяться при эндодонтическом лечении, может вводиться в полимерный силер для obturации зубных каналов, а также местно
5 при помощи электрофореза. Гемостатическое средство может использоваться совместно с гелем на основе сульфата алюминия или раствором серебра, а также с полисахаридной гемостатической системой.

Заявленное средство получали следующим образом.

10 Пример 1: $n = 10$, $m = 1$.

В трехгорлую колбу вместимостью 1 л, снабженную трубкой для подачи инертного газа, термометром и газоотводной трубкой, загружали 95,5 г (1 моль) иминометандиамина гидрохлорида (46,7 масс.%), 104,4 г (0.90 моль) 1,6-диаминогексана (ДГ)
15 (51.1 масс.%), после чего колбу продували азотом. Содержимое колбы нагревали до 100 С и перемешивали до полного растворения. Затем добавляли 4.5 г (0.09 моль) гидразингидрата (ГГ) (2,2 масс.%), перемешивали и помещали в воздушный термостат, а газоотводную трубку подсоединяли к приемнику для улавливания
20 аммиака. Затем при продувании азотом со скоростью 30-40 мл/мин нагревали реакционную смесь с постепенной отгонкой воды и аммиака, в течение 1 ч доводя температуру массы до постоянной температуры реакции 190°C. Выдерживали при температуре реакции 30 мин, продувая систему азотом. После этого охлаждали
25 систему до 160°C и горячую сиропообразную массу выливали на металлический противень, охлаждали и получили 169,9 продукта в виде твердого, практически, бесцветного прозрачного вещества.

Пример 2. Гемостатическое средство получали аналогично примеру 1, при этом $n = 5$, $m = 2$, ДГ = 0.85 моль, ГГ = 0.17 моль.

Пример 3. Гемостатическое средство получали аналогично примеру 1, при этом $n = 10$, $m = 2$, ДГ = 0.9 моль, ГГ = 0.09 моль.

5 Пример 4. Гемостатическое средство получали аналогично примеру 1, при этом $n = 10$, $m = 5$, ДГ = 0.9 моль, ГГ = 0.09 моль.

Пример 5. Гемостатическое средство получали аналогично примеру 1, при этом $n = 15$, $m = 10$, ДГ = 0.93 моль, ГГ = 0.063 моль. Температура реакции и время выдержки согласно
10 примерам 1-5 приведены в таблице 1.

Образующийся полимер является нестереорегулярным, то есть взаимное расположение чередующихся звеньев гидразина и 1,6-диаминогексана в полимерной цепочке может быть любым. Но усредненное количественное соотношение этих звеньев,
15 задаваемое пропорцией исходных реагентов, в каждом примере имеет постоянное значение. Полученное вещество имеет наноструктуру.

Наноструктура определена методами динамического рассеяния света с использованием анализатора размера частиц
20 Malvern Instruments Nanosizer Nano-ZS и с использованием просвечивающего электронного микроскопа FEI Tecnai G212Cryo12 с возможностью охлаждения образцов по температуре кипения жидкого азота.

Методом динамического рассеяния света установлено, что
25 при концентрации препарата 0,05 мг/мл в растворе содержатся глобулы размером 10-15 нм. При электронно-микроскопическом исследовании также были выявлены глобулы 10-15 нм.

Заявителю не известны какие-либо источники информации, в которых бы содержались сведения об идентичных технических решениях, что позволяет сделать вывод о соответствии заявленного изобретения условию патентоспособности «Новизна» («N»).

5 Заявителем не обнаружены какие-либо источники информации, содержащие сведения о достигаемом изобретением техническом результате – обеспечении одновременно как эффективного кровоостанавливающего, так и выраженного обезболивающего действия. Это, по мнению заявителя,
10 свидетельствует о соответствии изобретения условию патентоспособности «Изобретательский уровень» («IS»).

Краткое описание чертежей

15 В дальнейшем изобретение поясняется подробным описанием примеров его осуществления без ссылок на чертежи.

Лучший вариант осуществления изобретения

20 Эффективность заявленного гемостатического средства с обезболивающим действием поясняется примерами.

I. Исследование гемостатической активности препарата.

Пример 1.1. Изучение влияния заявляемого вещества на функцию гемостаза проводили на кроликах обоего пола массой
25 2000 – 4000 г. Эксперименты выполняли под общим наркозом. Животным делали лапаротомию, используя разрез по белой линии живота. В рану выводили кишечник, ограничивая его салфетками,

смоченными 0,9% раствором хлорида натрия (температура 370°C) и переднюю поверхность печени. При помощи бритвы наносили поверхностную рану печени, площадью 1,5 см² и глубиной 0,1 см.

Остановку капиллярно-паренхиматозного кровотечения выполняли путем равномерного нанесения 1% раствора или спрея 5 заявляемого вещества на всю площадь раневой поверхности. При этом для сравнения времени остановки кровотечения использовали субсульфат железа. Гемостатическую активность оценивали по изменению интенсивности кровотечения. Результаты представлены 10 в таблице 2.

Данные таблицы 2 свидетельствуют о более высокой гемостатической активности заявляемого вещества в сравнении с прототипом.

Пример 1.2. Для оценки эффективности заявляемого вещества 15 при импрегнации перевязочных материалов, используемых для остановки кровотечений, стерильный тампон пропитывали раствором заявляемого вещества в концентрации от 0,01% до 10% и высушивали. Для сравнения времени остановки кровотечения в качестве контроля использовали обычный марлевый тампон. В 20 эксперименте использовали животную модель, как описано в примере №4. Гемостатическую активность оценивали по изменению интенсивности кровотечения. Результаты представлены в таблице 3.

Данные таблицы 3 свидетельствуют о высокой 25 гемостатической активности заявляемого вещества при использовании его для импрегнации материалов, используемых для

остановки кровотечений. Данная активность у заявленного вещества выше в сравнении с прототипом.

Пример 1.3. Для оценки эффективности заявляемого вещества при импрегнации шовных материалов, используемых в хирургии, 5 рассасывающийся шовный материал (кетгут) и не рассасывающийся шовный материал (нейлон) пропитывали 5% раствором заявляемого вещества. Для сравнения времени остановки кровотечения в качестве контроля использовали тот же шовный материал, не прописанный заявляемым веществом. В эксперименте 10 использовали животную модель (кролика), в ходе которого наркотизированным животным выполняли разрез на лапе кролика длиной 2 см и глубиной 0,5 см. Гемостатическую активность оценивали по изменению интенсивности кровотечения. Результаты представлены в таблице 4.

15 Данные таблицы 4 свидетельствуют о высокой гемостатической активности заявляемого вещества при использовании его для импрегнации шовных материалов.

Пример 1.4. Оценку эффективности заявляемого вещества изучали при его добавлении к различным абсорбирующим 20 гемостатическим средствам для местного применения в виде раствора в концентрации от 0,01% до 10%. Для сравнения времени остановки кровотечения в качестве контроля использовали гемостатические средства для местного применения, не пропитанные заявляемым веществом: коллагеновая 25 гемостатическая губка, фибринная пленка, комбинированная губка содержащая фибриноген и тромбин. В эксперименте использовали животную модель, как описано в примере 4.

Гемостатическую активность оценивали по изменению интенсивности кровотечения. Результаты представлены в таблицах 5-7.

Данные таблицы 5 свидетельствуют о высокой гемостатической активности заявляемого вещества при использовании его совместно с коллагеновой гемостатической губкой. Данная активность у заявленного вещества выше в сравнении с прототипом.

Данные таблицы 6 свидетельствуют о высокой гемостатической активности заявляемого вещества при использовании его совместно с фибриновой пленкой.

Данные таблицы 7 свидетельствуют о высокой гемостатической активности заявляемого вещества при использовании его совместно с комбинированной губкой содержащей фибриноген и тромбин.

Пример 1.5. Гемостатическую активность заявляемого вещества изучали при его добавлении к гемостатическим полимерам, в концентрации от 0,01% до 10%. Для сравнения времени остановки кровотечения в качестве контроля использовали полисахаридную гемостатическую систему и гемостатический материал на основе целлюлозы. В эксперименте использовали животную модель, как описано в примере 4. Гемостатическую активность оценивали по изменению интенсивности кровотечения. Результаты представлены в таблицах 8 и 9.

Данные таблицы 8 свидетельствуют о высокой гемостатической активности заявляемого вещества при

использовании его совместно с полисахаридной гемостатической системой.

Данные таблицы 9 свидетельствуют о высокой гемостатической активности заявляемого вещества при
5 использовании его совместно с гемостатическим материалом на основе целлюлозы.

Пример 1.6. Оценку эффективности заявляемого вещества изучали при его совместном использовании с гелем на основе
10 сульфата алюминия, а также раствором нитрата серебра (1:200). Для сравнения времени остановки кровотечения в качестве эталона (контроля) использовали гель на основе сульфата алюминия или раствора нитрата серебра (1:200) без добавления заявляемого вещества. В эксперименте использовали животную модель, как
15 описано в примере 4. Гемостатическую активность оценивали по изменению интенсивности кровотечения. Результаты представлены в таблице 10.

Данные таблицы 10 свидетельствуют о высокой гемостатической активности заявляемого вещества при
20 использовании его совместно с гелем на основе сульфата алюминия или раствором нитрата серебра.

Пример 1.7. Оценку эффективности заявляемого вещества изучали при пропитывании им ретракционной нити, в
25 концентрации раствора от 0,01% до 10%. Для сравнения времени остановки кровотечения в качестве контроля использовали ретракционную нить без добавления заявляемого вещества. Эксперименты проводились на людях из числа добровольцев, которым требовалась остановка кровотечения из зубодесневого

кармана, возникшего в результате стоматологического лечения. Гемостатическую активность оценивали по изменению интенсивности кровотечения. Результаты представлены в таблице 11.

5 Данные таблицы 11 свидетельствуют о высокой гемостатической активности заявляемого вещества для остановки кровотечения с использованием ретракционной нити. Данная активность у заявляемого вещества выше в сравнении с прототипом.

10 Пример 1.8. Оценку эффективности заявляемого вещества изучали при его нанесении в концентрации от 0,01% до 10% на перевязочный материал или пластырь для нанесения на раневую поверхность. Для сравнения времени остановки кровотечения в качестве контроля использовали перевязочный материал или
15 пластырь без добавления заявляемого вещества. Эксперименты проводились на кроликах. Животным под местной анестезией на лапах скарификатором наносили надрез длиной 2 см и глубиной 0,5 см. Гемостатическую активность оценивали по изменению времени окончательной остановки кровотечения. Результаты представлены
20 в таблице 12.

Данные таблицы 12 свидетельствуют о высокой гемостатической активности заявляемого вещества.

II. Определение анестезирующей активности.

Пример 2.1. Исследование анестезирующей активности
25 проводили на ненаркотизированных кроликах, которых помещали в специальный ящик с отверстием, фиксирующим голову. Определяли порог чувствительности роговицы глаза кролика к

тактильному воздействию. С этой целью применяли тонкую металлическую проволоку, не травмирующую роговицу. Исследуемое соединение и препарат сравнения оксибупрокаин вводили в конъюнктивальный мешок глаза кролика в виде 0,5% водных растворов, общим объемом до 0,4 мл. Определение поверхностной анестезии проводили начиная с 1-й минуты исследования. Отсутствие мигательного рефлекса в течение 1 мин (100 прикосновений) учитывали, как показатель полной анестезии. Исходя из полученных данных, отражающих изменения чувствительности роговицы под воздействием препаратов, определяли начало, длительность полной (100%) анестезии и общую длительность анестезии.

Относительную активность исследуемых соединений высчитывали по уравнению Валетта. Индекс Ренье для заявленного препарата составляет 852,4, для препарата сравнения – 63,5. Продолжительность анестезии заявленного препарата составила 234 мин, оксибупрокаина – 24 мин.

Пример 2.2. Оценку анестезирующей активности препарата изучали при распылении спрея, содержащего 0,01 - 10% препарата или при его нанесении в концентрации от 0,01% до 10% на перевязочный материал или пластырь для наложения на мягкую мозоль. В качестве контроля использовали раствор субсульфата железа. Для оценки эффективности использовали изменение интенсивности болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов через 1 минуту после нанесения препарата и через 2 дня при каждодневном применении. Результаты представлены в таблице 13.

Данные таблицы 13 свидетельствуют о высокой активности заявляемого вещества для элиминации болевых ощущений при мягких мозолях и отсутствии противоболевого эффекта у прототипа.

Пример 2.3. Оценку анестезирующей активности препарата для снижения зуда при генитальном кандидозе изучали при его нанесении на слизистые в виде раствора в концентрации от 0,01% до 10% или введением вагинальных суппозиторий содержащих заявляемое вещество. Для оценки эффективности использовали изменение интенсивности зуда по шкале Itch Severity Score (ISS) через 1 минуту после нанесения/введения препарата и через 5 дней при каждодневном введении. Результаты представлены в таблице 14.

Данные таблицы 14 свидетельствуют о высокой активности заявляемого вещества для элиминации зуда слизистых оболочек и отсутствии подобного эффекта у прототипа.

Пример 2.4. Оценка эффективности заявляемого вещества для снижения болевых ощущений при поражении слизистых оболочек на примере афтозного стоматита. Пациенты с выраженным болевым синдромом при афтозном стоматите в группе контроля получали адгезивную пасту солкосерила, в другой группе – пасту, содержащую препарат от 0,01% до 10%. Для оценки эффективности использовали изменение интенсивности болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале через 1 минуту после нанесения препарата и через 2 дня при каждодневном применении. Результаты представлены в таблице 15.

Данные таблицы 15 свидетельствуют о высокой активности заявляемого вещества для элиминации болевых ощущений при поражениях слизистой оболочки.

Пример 2.5. Оценку эффективности заявляемого вещества для
5 снижения болевых ощущений и кровотечения при геморрое изучали введением ректальных суппозиторий содержащих заявляемое вещество. Изучена эффективность свечей у больных хроническим геморроем, а так же у больных хроническим геморроем II и III стадии с ярко выраженным болевым синдромом.
10 Конечный результат проводимого лечения оценивали при осмотре пациента через 3 и 7 дней от начала лечения по трем признакам по 3-х бальной шкале каждый признак. В качестве контроля использованы свечи с субсульфатом железа.

Данные таблицы 16 свидетельствуют о высокой активности
15 заявляемого вещества в терапии геморроя и отсутствии терапевтического эффекта у прототипа по показателям «болевые ощущения», «анальный зуд» и более низкой эффективности по показателю «геморрагия».

Пример 2.6. Оценку эффективности заявляемого вещества для
20 снижения зуда у пациентов с атопическим дерматитом, экземой, нейродермитом или псориазом изучали при его нанесении на пораженные участки в виде раствора в концентрации от 0,01% до 10%, в виде крема, содержащего от 0,01% до 5% препарата, в виде 0,01% - 5% геля, в виде 0,01% - 5% мази, в виде аппликационных
25 полосок с нанесенным на них 0,01% - 10% раствором препарата. Для оценки эффективности использовали изменение интенсивности зуда по шкале Itch Severity Score (ISS) через 1 минуту после

нанесения/введения препарата и через 5 дней при каждодневном применении. Результаты представлены в таблице 17.

Данные таблицы 17 свидетельствуют о высокой активности заявляемого вещества для элиминации зуда при кожных
5 заболеваний.

Пример 2.7. Оценку эффективности заявляемого вещества для снижения болевых ощущений у пациентов с ожогами изучали при его нанесении в виде раствора/спрея на пораженные участки в концентрации от 0,01% до 10%. Для оценки эффективности
10 использовали изменение интенсивности болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов через 1 минуту после нанесения/введения препарата и через 5 дней при каждодневном применении. Результаты представлены в таблице 18.

Данные таблицы 18 свидетельствуют о высокой активности заявляемого вещества для элиминации болевых ощущений при
15 ожогах.

Пример 2.8. Оценку эффективности заявляемого вещества для снижения болевых ощущений проводили у пациентов с
20 послеоперационным болевым синдром. Пациентам, после лапароскопической холецистэктомии заявляемое вещество наносили в виде раствора/спрея на пораженные участки в концентрации от 0,01% до 10%. В качестве препарата сравнения для поверхностной анестезии использовали оксибупрокаин. Для оценки
25 эффективности использовали изменение интенсивности болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале, через 1 минуту после нанесения/введения препарата и через 2 дня при каждодневном применении. Результаты представлены в таблице 19.

Данные таблицы 19 свидетельствуют о высокой активности заявляемого вещества для элиминации болевых ощущений при поражениях кожи.

Пример 2.9. Оценку эффективности заявляемого вещества для
5 снижения болевых ощущений при ангине проводили у пациентов с ангиной. Пациенты, с выраженным болевым синдромом при глотании получали для полоскания горла раствор (или наносили спрей) на миндалины в концентрации от 0,01% до 10%. В качестве контроля использовали 0,9% раствор хлорида натрия. Для оценки
10 эффективности использовали изменение интенсивности болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале, через 1 минуту после нанесения/введения препарата и через 2 дня при каждодневном применении. Результаты представлены в таблице 20.

Данные таблицы 20 свидетельствуют о высокой активности
15 заявляемого вещества для элиминации болевых ощущений при ангине.

Пример 2.10. Оценку эффективности заявляемого вещества для уменьшения кровотечения при эндодонтическом лечении проводили на животных. Для этого собакам под местной
20 анестезией вскрывали полость зуба и обнажали поверхность пульпы. При удалении пульпы возникало кровотечение которое останавливали с использованием раствора заявляемого вещества в концентрации от 0,01% до 10% или с использованием бумажных штифтов пропитанных заявляемым веществом или тупферов
25 пропитанных заявляемым веществом. Животные в группах контроля получали или 0,9% раствор хлорида натрия или бумажные штифты или тупферы без пропитки. Для оценки эффективности

использовали изменение времени окончательной остановки кровотечения. Результаты представлены в таблице 21.

Данные таблицы 21 свидетельствуют о высокой активности заявляемого вещества для использования в эндодонтической
5 практике.

Пример 2.11. Оценка эффективности заявляемого вещества для снижения болевых ощущений у пациентов с эндодонтическим лечением. С этой целью, в полимерный силер для obturации зубных каналов, вводили заявляемое вещество до его конечной
10 концентрации от 0,01% до 2%. Пациенты группы контроля получали полимерный силер для obturации каналов. В исследовании участвовали пациенты с проведенным эндодонтическим лечением по поводу обострения хронического пульпита моляров. Для оценки эффективности использовали
15 изменение интенсивности болевых ощущений (по визуально-аналоговой шкале, через 24 и 36 часов после проведенного лечения и введения препарата). Результаты представлены в таблице 22.

Данные таблицы 22 свидетельствуют о высокой активности заявляемого вещества для элиминации болевых ощущений при
20 эндодонтическом лечении.

Пример 2.12. Оценку эффективности заявляемого вещества для снижения болевых ощущений при воспалительных заболеваниях пародонта и десен у пациентов с соответствующим болевым синдромом. Пациенты, полоскали ротовую полость
25 0,01% - 10% раствором препарата или получали 0,01% - 10% гель, который вводили в пародонтальный карман или получали «чипы» с медленным высвобождением активного вещества содержащегося в

концентрации от 0,01% до 10%. Препараты группы контроля получали 0,9% раствор хлорида натрия. Для оценки эффективности использовали изменение интенсивности болевых ощущений по визуально–аналоговой шкале, через 1 минуту после
5 нанесения/введения препарата и через 2 дня при ежедневном применении. Результаты представлены в таблице 23.

Данные таблицы 23 свидетельствуют о высокой активности заявляемого вещества для элиминации болевых ощущений при
10 воспалительных заболеваниях пародонта и десен.

Пример 2.13. Оценка эффективности заявляемого вещества для снижения болевых ощущений и кровотечения у пациентов с заболеваниями дыхательной системы (хроническая обструктивная
15 болезнь легких, пневмония, муковисцидоз, туберкулез и др.) и после диагностических процедур (бронхоскопия, промывание бронхов и др.).

Пациенты, получали раствор заявляемого вещества в концентрации от 0,01% до 1% ингаляционно с использованием небулайзера. Пациенты группы контроля получали раствор
20 субсульфата железа. В исследовании участвовали пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, отмечающие усиление болевых ощущений в грудной клетке и появление кашля с кровянистой мокротой в течение последних трех дней. Для оценки эффективности учитывали изменение интенсивности болевых
25 ощущений по визуально–аналоговой шкале через 1 минуту после введения препарата и через 5 дней при ежедневном однократном применении и исчезновение следов крови в мокроте.

Наличие крови в мокроте оценивали визуально:

«+++» - значительное количество,

«++» - умеренное количество,

«+» - малое количество,

«-» - отсутствие.

5 Результаты представлены в таблицах 24 и 25.

Данные таблицы 24 свидетельствуют о высокой анестезирующей активности заявляемого вещества для элиминации болевых ощущений при различных заболеваниях дыхательной системы и отсутствию таковой активности у прототипа (субсульфат железа).

Данные таблицы 25 свидетельствуют о высокой активности заявляемого вещества для снижения выраженности легочных кровотечений.

15 Пример 2.14. Оценка эффективности заявляемого вещества для снижения болевых ощущений у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Пациентам с артритами, ревматизмом, остеохондрозом позвоночника, вводили раствор заявляемого вещества местно при помощи электрофореза.

20 Пациенты группы контроля получали 0,9% раствор хлорида натрия с таким же способом введения. Для оценки эффективности использовали изменение интенсивности болевых ощущений по визуально–аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов.

Результаты представлены в таблице 26.

25 Пример 2.15. Оценка эффективности заявляемого вещества для снижения болевых ощущений у пациентов с поражением суставов при подагре. Пациентам вводили раствор заявляемого вещества местно при помощи электрофореза. Критериями

включения пациентов в исследование были следующие: диагноз подагры в соответствии с критериями ACR (4), возраст старше 18 лет, острый подагрический артрит, длительность которого не превышала 3-х недель, поражение не более 4-х суставов и
5 подписанное больными информированное согласие. В дальнейшем в течение 7 дней производилась оценка выраженности болевого синдрома по ВАШ. Компьютерная обработка результатов осуществлялась при помощи пакета статистических программ Statistica, version 6. Пациенты группы контроля получали 0,9%
10 раствор хлорида натрия с таким же способом введения.

Результаты представлены в таблице 27.

Пример 2.16. Оценка эффективности заявляемого вещества для снижения болевых ощущений в области глазного яблока при посттравматических процессах. Пациентам с различными
15 поражениями глазного яблока, в том числе после хирургических вмешательств, в конъюнктивальный мешок закапывали раствор заявляемого вещества. В качестве контроля использовали глазные капли Диклофенак. Для оценки эффективности использовали изменение интенсивности болевых ощущений по ВАШ от 0 до 10
20 баллов.

Результаты представлены в таблице 28.

Пример 2.17. Оценка эффективности заявляемого вещества для снижения кровотечения и болевых ощущений при патологии ЛОР органов, верхних отделов дыхательной, а также
25 пищеварительной системы, при инструментальных исследованиях данных систем. Пациентам с различными медицинскими вмешательствами после процедуры с гемостатической целью и

снижения болевых ощущений применяли заявленный препарат. В качестве контроля использовали раствор субсульфата железа. Для оценки противоболевого эффекта использовали изменение интенсивности болевых ощущений по ВАШ от 0 до 10 баллов.

5 Результаты приведены в таблицах 29 и 30.

Данные таблиц 29-30 свидетельствуют о высокой активности заявляемого вещества для остановки кровотечений, вместе с тем, заявляемое вещество в отличие от прототипа существенно снижает болевые ощущения.

10

Промышленная применимость

Для реализации изобретения используются известные материалы и оборудование, что обуславливает, по мнению
15 заявителя, соответствие изобретения критерию «Промышленная применимость» («IA»).

Таблица 1.

Температура реакции и время выдержки согласно
примерам 1-5.

При- мер №	n	m	Температу- ра реакции, °C	Время реак- ции, ч	Средний молекулярный вес продукта, формула	Данные элементного анализа, %			
						C	H	N	Cl
1	10	1	190	0.5	1885, $C_{71}H_{156}Cl_{11}N_{34}$	45.24	8.93	25.26	20.69
2	5	2	190	0.75	1979, $C_{72}H_{171}Cl_{12}N_{37}$	43.70	8.71	26.19	21.50
3	10	2	190	1.5	3753, $C_{142}H_{309}Cl_{22}N_{67}$	45.45	8.89	25.01	21.78
4	10	5	200	2.0	9357, $C_{355}H_{823}Cl_{55}N_{166}$	45.57	8.87	24.85	20.84
5	15	10	210	4.0	27571, $C_{1060}H_{2443}Cl_{160}N_{481}$	46.18	8.93	24.44	20.57

Таблица 2.

Результаты оценки гемостатической активности по изменению
интенсивности кровотечения по примеру 1.1.

Группа	Сравнительная интенсивность кровотечения из ран печени, мг/мин	
	До нанесения	Через 180 секунд после нанесения
Прототип (субсульфат железа)	1326,4 +/- 128,5	652,6 +/- 108,2
Заявляемое вещество 0,5%	1298,2 +/- 131,4	367,1 +/- 48,4
Заявляемое вещество 1,0%	1305,7 +/- 118,7	328,5 +/- 51,2

Таблица 3.

Результаты оценки гемостатической активности по изменению
интенсивности кровотечения по примеру 1.2.

Группа	Сравнительная интенсивность кровотечения из ран печени, мг/мин	
	До нанесения	Через 180 секунд после нанесения
Тампон	1384,3 +/- 132,0	1154,6 +/- 99,4
Тампон, пропитанный субсульфатом железа	1384,3 +/- 132,0	589,5 +/- 65,4
Тампон, пропитанный заявляемым веществом 0,01%	1384,3 +/- 132,0	488,1 +/- 55,7
Тампон, пропитанный заявляемым веществом 0,5%	1384,3 +/- 132,0	344,2 +/- 37,9
Тампон, пропитанный заявляемым веществом 1%	1384,3 +/- 132,0	332,3 +/- 42,1
Тампон, пропитанный заявляемым веществом 10%	1384,3 +/- 132,0	335,2 +/- 24,8

Таблица 4.

Результаты оценки гемостатической активности по изменению
интенсивности кровотечения по примеру 1.3.

Группа	Сравнительная интенсивность кровотечения, мг/мин	
	До нанесения	Через 60 секунд после использования
Рассасывающийся шовный материал (кетгут)	217,5 +/- 29,6	108,7 +/- 17,5
Рассасывающийся шовный материал (кетгут) пропитанный заявляемым веществом	217,5 +/- 29,6	29,3 +/- 6,7
Нерассасывающийся шовный материал (нейлон)	217,5 +/- 29,6	94,2 +/- 10,2
Нерассасывающийся шовный материал (нейлон) пропитанный заявляемым веществом	217,5 +/- 29,6	31,8 +/- 4,9

Таблица 5.

Сравнительная интенсивность кровотечения при использовании
коллагеновой гемостатической губки, пропитанной заявляемым
веществом.

Группа	Сравнительная интенсивность кровотечения, мг/мин	
	До нанесения	Через 180 секунд после нанесения
1	2	3
коллагеновая гемостатическая губка	1421,6 +/- 125,8	1003 +/- 87,5
коллагеновая гемостатическая губка, пропитанная субсульфатом железа	1421,6 +/- 125,8	514,9 +/- 47,6

Продолжение таблицы 5.

1	2	3
коллагеновая гемостатическая губка пропитанная заявляемым веществом 0,01%	1421,6 +/- 125,8	396,6 +/- 42,5
коллагеновая гемостатическая губка пропитанная заявляемым веществом 0,5%	1421,6 +/- 125,8	325,6 +/- 34,7
коллагеновая гемостатическая губка пропитанная заявляемым веществом 1%	1421,6 +/- 125,8	225,8 +/- 30,4
коллагеновая гемостатическая губка пропитанная заявляемым веществом 10%	1421,6 +/- 125,8	121,4 +/- 10,5

Таблица 6.

Сравнительная интенсивность кровотечения при использовании
фибриновой пленки пропитанной заявляемым веществом

Группа	Сравнительная интенсивность кровотечения, мг/мин	
	До нанесения	Через 180 секунд после нанесения
фибриновая пленка + субсульфат железа	1395,1 +/- 98,4	987,3 +/- 94,2
фибриновая пленка пропитанная заявляемым веществом 0,01%	1395,1 +/- 98,4	456,3 +/- 36,2
фибриновая пленка пропитанная заявляемым веществом 0,5%	1395,1 +/- 98,4	325,6 +/- 28,5
фибриновая пленка пропитанная заявляемым веществом 1%	1395,1 +/- 98,4	245,4 +/- 33,7
фибриновая пленка пропитанная заявляемым веществом 10%	1395,1 +/- 98,4	165,1 +/- 14,6

Таблица 7.

Сравнительная интенсивность кровотечения при использовании комбинированной губки содержащей фибриноген и тромбин и пропитанной заявляемым веществом.

Группа	Сравнительная интенсивность кровотечения, мг/мин	
	До нанесения	Через 180 секунд после нанесения
комбинированная губка содержащая фибриноген и тромбин + субсульфат железа	1283,0 +/- 85,5	934,2 +/- 74,2
комбинированная губка, содержащая фибриноген и тромбин пропитанная заявляемым веществом 0,01%	1283,0 +/- 85,5	434,5 +/- 48,0
комбинированная губка, содержащая фибриноген и тромбин пропитанная заявляемым веществом 0,5%	1283,0 +/- 85,5	327,1 +/- 28,6
комбинированная губка, содержащая фибриноген и тромбин пропитанная заявляемым веществом 1%	1283,0 +/- 85,5	249,3 +/- 25,4
комбинированная губка, содержащая фибриноген и тромбин пропитанная заявляемым веществом 10%	1283,0 +/- 85,5	189,2 +/- 32,7

Таблица 8.

Сравнительная интенсивность кровотечения при использовании полисахаридной гемостатической системы с добавлением заявляемого вещества.

Группа	Сравнительная интенсивность кровотечения, мг/мин	
	До нанесения	Через 120 секунд после нанесения
1	2	3
полисахаридная гемостатическая система	1248,0 +/- 109,2	832,2 +/- 63,5

Продолжение таблицы 8.

1	2	3
полисахаридная гемостатическая система с добавлением заявляемого вещества 0,01%	1248,0 +/- 109,2	425,4 +/- 52,2
полисахаридная гемостатическая система с добавлением заявляемого вещества 0,5%	1248,0 +/- 109,2	224,2 +/- 37,9
полисахаридная гемостатическая система с добавлением заявляемого вещества 1%	1248,0 +/- 109,2	201,7 +/- 25,1
полисахаридная гемостатическая система с добавлением заявляемого вещества 10%	1248,0 +/- 109,2	185,6 +/- 19,8

Таблица 9.

Сравнительная интенсивность кровотечения при использовании гемостатического материала на основе целлюлозы с добавлением заявляемого вещества.

Группа	Сравнительная интенсивность кровотечения, мг/мин	
	До нанесения	Через 120 секунд после нанесения
1	2	3
Гемостатический материал на основе целлюлозы	1425,9 +/- 153,2	1154,6 +/- 99,4
Гемостатический материал на основе целлюлозы с добавлением заявляемого вещества 0,01%	1425,9 +/- 153,2	434,7 +/- 65,2
Гемостатический материал на основе целлюлозы с добавлением заявляемого вещества 0,5%	1425,9 +/- 153,2	274,0 +/- 37,9
Гемостатический материал на основе целлюлозы с добавлением заявляемого вещества 1%	1425,9 +/- 153,2	282,6 +/- 32,1

Продолжение таблицы 9.

1	2	3
Гемостатический материал на основе целлюлозы с добавлением заявляемого вещества 10%	1425,9 +/- 153,2	123,0 +/- 20,1

Таблица 10.

Сравнительная интенсивность кровотечения

Группа	Сравнительная интенсивность кровотечения, мг/мин	
	До нанесения	Через 120 секунд после нанесения
Гель на основе сульфата алюминия	1437,5 +/- 141,6	856,4 +/- 83,2
Гель на основе сульфата алюминия с добавлением заявляемого вещества 0,01%	1437,5 +/- 141,6	545,2 +/- 55,4
Гель на основе сульфата алюминия с добавлением заявляемого вещества 0, 5%	1437,5 +/- 141,6	388,2 +/- 32,3
Гель на основе сульфата алюминия с добавлением заявляемого вещества 1%	1437,5 +/- 141,6	234,8 +/- 38,0
Гель на основе сульфата алюминия с добавлением заявляемого вещества 10%	1437,5 +/- 141,6	224,2 +/- 34,9
Раствор нитрата серебра (1:200)	1437,5 +/- 141,6	1035,7 +/- 119,0
Раствор нитрата серебра (1:200) с добавлением заявляемого вещества 0.01%	1437,5 +/- 141,6	524,6 +/- 58,4
Раствор нитрата серебра (1:200) с добавлением заявляемого вещества 0,5%	1437,5 +/- 141,6	362,1 +/- 35,7
Раствор нитрата серебра (1:200) с добавлением заявляемого вещества 1%	1437,5 +/- 141,6	287,3 +/- 32,6
Раствор нитрата серебра (1:200) с добавлением заявляемого вещества 10%	1437,5 +/- 141,6	211,5 +/- 23,9

Таблица 11.

Сравнительная интенсивность кровотечения при использовании ретракционной нити с добавлением заявляемого вещества.

Группа	Сравнительная интенсивность кровотечения, мг/мин	
	До нанесения	Через 120 секунд после нанесения
Ретракционная нить	475,2 +/- 38,0	226,4 +/- 25,6
Ретракционная нить, пропитанная раствором субсульфата железа	475,2 +/- 38,0	152,2 +/- 12,2
Ретракционная нить, пропитанная 0,01% раствором заявляемого вещества	475,2 +/- 38,0	58,6 +/- 5,3
Ретракционная нить, пропитанная 0,5% раствором заявляемого вещества	475,2 +/- 38,0	32,9 +/- 3,9
Ретракционная нить, пропитанная 1% раствором заявляемого вещества	475,2 +/- 38,0	29,3 +/- 2,4
Ретракционная нить, пропитанная 10% раствором заявляемого вещества	475,2 +/- 38,0	23,4 +/- 4,5

Таблица 12.

Изменение времени окончательной остановки кровотечения при использовании перевязочного материала или пластыря с добавлением заявляемого вещества.

Группа	Время окончательной остановки кровотечения, сек
Перевязочный материал	158
Перевязочный материал с добавлением заявляемого вещества 0,01%	64
Перевязочный материал с добавлением заявляемого вещества 0,5%	21
Перевязочный материал с добавлением заявляемого вещества 1%	20
Перевязочный материал с добавлением заявляемого вещества 10%	22
Пластырь	134
Пластырь с добавлением заявляемого вещества 0.01%	58
Пластырь с добавлением заявляемого вещества 0, 5%	24
Пластырь с добавлением заявляемого вещества 1%	21
Пластырь с добавлением заявляемого вещества 10%	19

Таблица 13.

Изменение интенсивности болевых ощущений при мягких мозолях.

Группа	Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале		
	До лечения	Через 1 минуту	Через 2 дня
Раствор субсульфата железа	4,2+/-0,2	4,5+/-0,4	3,9+/-0,3
0,01% раствор препарата	4,2+/-0,2	2,3+/-0,2	0
0,5% раствор препарата	4,2+/-0,2	1,4+/-0,1	0
1,0% раствор препарата	4,2+/-0,2	1,1+/-0,2	0
10,0% раствор препарата	4,2+/-0,2	1,2+/-0,3	0

Таблица 14.

Изменение интенсивности зуда при генитальном кандидозе.

Группа	Интенсивность зуда по шкале Itch Severity Score (ISS), баллы*	
	Через 1 минуту после нанесения препарата	Через 5 дней при каждомдневном введении
Без лечения	4	6
Прототип (субсульфат железа)	4	5
Раствор заявляемого вещества 0,01%	2	0
Раствор заявляемого вещества 0,5%	1	0
Раствор заявляемого вещества 1,0%	1	0
Раствор заявляемого вещества 10,0%	1	0
Вагинальные суппозитории с добавлением заявляемого вещества	1	0

*Указано число с округлением до большего значения.

Таблица 15.

Изменение интенсивности болевых ощущений.

Группа	Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале		
	До лечения	Через 1 минуту после нанесения препарата	Через 2 дня при каждомдневном введении
Адгезивная паста солкосерила (контроль)	5,3+/-0,4	5,2+/-0,2	3,1+/-0,3
Адгезивная паста, содержащая 0,01% препарата	5,3+/-0,4	2,4+/-0,3	0
Адгезивная паста, содержащая 0,5% препарата	5,3+/-0,4	1,2+/-0,2	0
Адгезивная паста, содержащая 1,0% препарата	5,3+/-0,4	0,7+/-0,2	0
Адгезивная паста, содержащая 10,0% препарата	5,3+/-0,4	0,8+/-0,1	0

Таблица 16.

Изменение интенсивности показателей у больных хроническим
геморроем*.

Группа	До начала лечения (в баллах)			Через 3 дня после начала лечения (в баллах)			Через 7 дней после начала лечения (в баллах)		
	боле- вые ощу- ще- ния	аналь- ный зуд	гемор- рагия	боле- вые ощу- ще- ния	аналь- ный зуд	гемор- рагия	боле- вые ощу- ще- ния	аналь- ный зуд	гемор- рагия
прототип - свечи с субсульфа- том железа	3	3	3	3	3	2	3	3	1
свечи, обладаю- щие кровооста- навливаю- щим и обезболи- вающим эффектом	3	3	3	3	2	2	1	1	1
свечи с заявленным препаратом	3	3	3	1	1	1	0	0	0

*Указано число с округлением до большего значения

Таблица 17.

Изменение интенсивности зуда у пациентов с кожными
заболеваниями.

Группа	Интенсивность зуда по шкале Itch Severity Score (ISS), баллы											
	До лечения				Через 1 минуту после нанесения препарата				Через 5 дней при ежедневном введении			
	атопический дерматит	экзема	нейродермит	псориаз	атопический дерматит	экзема	нейродермит	псориаз	атопический дерматит	экзема	нейродермит	псориаз
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
без лечения	6	6	8	8	6	6	8	8	6	6	8	8
раствор заявляемого вещества, 0,01%	6	6	8	8	4	4	4	6	2	3	3	4
раствор заявляемого вещества, 0,5%	6	6	8	8	3	3	3	6	1	2	2	3
раствор заявляемого вещества, 1,0%	6	6	8	8	2	2	2	6	1	1	1	1
раствор заявляемого вещества, 10,0%	6	6	8	8	2	2	3	5	1	1	1	1

Продолжение таблицы 17.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0,01% крем с содержанием заявляемого вещества	6	6	8	8	4	4	4	6	2	3	3	3
0,5% крем с содержанием заявляемого вещества	6	6	8	8	3	2	3	4	1	1	1	2
10% крем с содержанием заявляемого вещества	6	6	8	8	2	2	2	4	1	1	1	1
0,01% гель с содержанием заявляемого вещества	6	6	8	8	4	4	4	6	2	3	3	3
0,5% гель с содержанием заявляемого вещества	6	6	8	8	3	2	3	4	1	1	1	2
5% гель с содержанием заявляемого вещества	6	6	8	8	2	2	2	4	1	1	1	1
0,01% мазь с содержанием заявляемого вещества	6	6	8	8	4	4	4	6	2	3	3	3
0,5% мазь с содержанием заявляемого вещества	6	6	8	8	3	2	3	4	1	1	1	2
5% мазь с содержанием заявляемого вещества	6	6	8	8	2	2	2	4	1	1	1	1

Продолжение таблицы 17.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
аппликационные полоски с заявляемым веществом, 0,01%	6	6	8	8	4	4	4	6	2	3	3	3
аппликационные полоски с заявляемым веществом, 0,5%	6	6	8	8	3	2	3	4	1	1	1	2
аппликационные полоски с заявляемым веществом 10,0%	6	6	8	8	2	2	2	4	1	1	1	1

Таблица 18.

Изменение интенсивности болевых ощущений у пациентов с ожогами.

Группа	Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале		
	До лечения	Через 1 минуту после нанесения препарата	Через 5 дней при ежедневном введении
Коллагеновая повязка (контроль)	7,9+/-0,6	8,4+/-0,5	4,4+/-0,6
Гидрогель (контроль)	7,9+/-0,6	7,3+/-0,2	3,6+/-0,5
Раствор заявляемого вещества, 0,01%	7,9+/-0,6	4,5+/-0,5	2,2+/-0,3
Раствор заявляемого вещества, 0,5%	7,9+/-0,6	2,5+/-0,3	1,3+/-0,2
Раствор заявляемого вещества, 1,0%	7,9+/-0,6	2,3+/-0,5	1,2+/-0,1
Раствор заявляемого вещества, 10,0%	7,9+/-0,6	2,2+/-0,3	1,4+/-0,5

Таблица 19.

Изменение интенсивности болевых ощущений.

Группа	Интенсивность боли по визуально–аналоговой шкале		
	До лечения	Через 1 минуту после нанесения препарата	Через 2 дня при ежедневном введении
Оксибупрокаин (контроль)	7,6+/-0,8	2,2+/-0,4	0,5+/-0,1
Раствор заявляемого вещества 0,01%	7,6+/-0,8	4,5+/-0,3	2,0+/-0,2
Раствор заявляемого вещества 0,5%	7,6+/-0,8	3,0+/-0,2	1,1+/-0,2
Раствор заявляемого вещества 1,0%	7,6+/-0,8	2,9+/-0,3	1,0+/-0,1
Раствор заявляемого вещества 10,0%	7,6+/-0,8	3,1+/-0,4	0,9+/-0,1

Таблица 20.

Изменение интенсивности болевых ощущений при ангине.

Группа	Интенсивность боли по визуально–аналоговой шкале		
	До лечения	Через 1 минуту после нанесения препарата	Через 2 дня при ежедневном введении
Контроль	6,9+/-0,7	6,6+/-0,6	7,4+/-0,4
Раствор заявляемого вещества 0,01%	6,9+/-0,7	4,3+/-0,4	0,7+/-0,2
Раствор заявляемого вещества 1,0%	6,9+/-0,7	2,1+/-0,3	0,2+/-0,2
Раствор заявляемого вещества 10,0%	6,9+/-0,7	2,0 +/-0,4	0,3+/-0,1

Таблица 21.

Изменение времени окончательной остановки кровотечения после удаления пульпы.

Группа	Время окончательной остановки кровотечения, сек
0,9% хлорида натрия	58
Раствор заявляемого вещества 0,01%	18
Раствор заявляемого вещества 0,5%	12
Раствор заявляемого вещества 1%	8
Раствор заявляемого вещества 10%	9
Бумажный штифт	44
Бумажный штифт пропитанный заявляемым веществом	8
Тупфер	32
Тупфер пропитанный заявляемым веществом	9

Таблица 22.

Изменение интенсивности болевых ощущений при проведении лечения по поводу обострения хронического пульпита.

Группа	Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале		
	До лечения	Через 24 часа	Через 36 часов
Контроль (силер)	3,4+/-0,2	3,2+/-0,5	2,3+/-0,4
Силер с добавлением заявляемого вещества 0,01%	3,4+/-0,2	1,7+/-0,3	0,3+/-0,1
Силер с добавлением заявляемого вещества 1,0%	3,4+/-0,2	0,8+/-0,2	0,2+/-0,2
Силер с добавлением заявляемого вещества 2,0%	3,4+/-0,2	0,9+/-0,1	0,2+/-0,1

Таблица 23.

Изменение интенсивности болевых ощущений при воспалительных заболеваниях пародонта и десен.

Группа	Интенсивность боли по визуально–аналоговой шкале		
	До лечения	Через 1 минуту	Через 2 дня
Контроль	6,3+/-0,5	6,2+/-0,4	5,2+/-0,3
Раствор заявляемого вещества 0,01%	6,3+/-0,5	3,2+/-0,2	0,2+/-0,1
Раствор заявляемого вещества 1,0%	6,3+/-0,5	2,3+/-0,1	0,3+/-0,2
Раствор заявляемого вещества 10,0%	6,3+/-0,5	2,1+/-0,3	0,2+/-0,2
Гель заявляемого вещества 0,01%	6,3+/-0,5	3,0+/-0,4	0,2+/-0,1
Гель заявляемого вещества 1,0%	6,3+/-0,5	2,2+/-0,4	0,1+/-0,1
Гель заявляемого вещества 10,0%	6,3+/-0,5	1,9+/-0,2	0,3+/-0,3
Чип с медленным высвобождением заявляемого вещества, 0,01%	6,3+/-0,5	4,5+/-0,6	0,4+/-0,2
Чип с медленным высвобождением заявляемого вещества, 1,0%	6,3+/-0,5	4,2+/-0,2	0,3+/-0,1
Чип с медленным высвобождением заявляемого вещества, 10,0%	6,3+/-0,5	3,5+/-0,3	0,2+/-0,2

Таблица 24.
Изменение интенсивности болевых ощущений.

Группа	Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале		
	До лечения	Через 1 минуту	Через 5 дней
Раствор субсульфата железа	4,2+/-0,7	4,4+/-0,7	4,2+/-0,7
Раствор заявляемого вещества 0,01%	4,2+/-0,7	2,5+/-0,4	2,2+/-0,7
Раствор заявляемого вещества 1,0%	4,2+/-0,7	2,3+/-0,3	2,1+/-0,7
Амилорид + раствор заявляемого вещества 1,0%	4,2+/-0,7	1,3+/-0,1	0,1+/-0,1
Атропин + раствор заявляемого вещества 1,0%	4,2+/-0,7	1,2+/-0,2	0,4+/-0,2
Кортикостероиды + раствор заявляемого вещества 1,0%	4,2+/-0,7	0,9+/-0,3	0,2+/-0,1
Н-ацетилцистеин + раствор заявляемого вещества 1,0%	4,2+/-0,7	0,8+/-0,1	0,3+/-0,1
Амброксол + раствор заявляемого вещества 1,0%	4,2+/-0,7	1,1+/-0,2	0,3+/-0,2

Таблица 25.

Клинические проявления.

Группа	Наличие кровянистой мокроты		
	До лечения	Через 1 минуту	Через 5 дней
Контроль (субсульфат железа)	++++	+++	++
Раствор заявляемого вещества 0,01%	++++	++	++
Раствор заявляемого вещества 1,0%	++++	++	+

Таблица 26.

Изменение интенсивности болевых ощущений при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Группа	Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале		
	До лечения	Через 1 час	Через 24 часа
Контроль 0,9% раствор хлорида натрия	6,5 +/- 0,8	6,8 +/- 0,6	7,1 +/- 0,9
Раствор испытуемого вещества 0,01%	6,5 +/- 0,8	5,2 +/- 0,4	3,3 +/- 0,2
Раствор испытуемого вещества 0,5%	6,5 +/- 0,8	4,3 +/- 0,5	1,4 +/- 0,4
Раствор испытуемого вещества 1,0%	6,5 +/- 0,8	2,1 +/- 0,3	0,8 +/- 0,3
Раствор испытуемого вещества 5,0%	6,5 +/- 0,8	2,0 +/- 0,3	1,1 +/- 0,2

Таблица 27.

Изменение интенсивности болевых ощущений при подагре.

Группа	Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале		
	До лечения	Через 1 час	Через 7 дней
Контроль (0,9% раствор NaCl)	5,4 +/- 0,6	5,6 +/- 0,5	5,3 +/- 0,6
Раствор заявляемого вещества 0,01%	5,4 +/- 0,6	4,1 +/- 0,4	1,6 +/- 0,2
Раствор заявляемого вещества 0,5%	5,4 +/- 0,6	4,2 +/- 0,3	1,4 +/- 0,1
Раствор заявляемого вещества 1,0%	5,4 +/- 0,6	3,6 +/- 0,2	0,6 +/- 0,3
Раствор заявляемого вещества 2,0%	5,4 +/- 0,6	3,2 +/- 0,2	0,5 +/- 0,2

Таблица 28.

Изменение интенсивности болевых ощущений.

Группа	Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале		
	До лечения	Через 1 минуту	Через 10 минут
Контроль (раствор Диклофенака)	6,9 +/-0,8	7,1 +/-0,5	7,2 +/-0,6
Раствор заявляемого вещества 0,01%	6,9 +/-0,8	2,1 +/-0,3	1,6 +/-0,2
Раствор заявляемого вещества 0,5%	6,9 +/-0,8	1,2 +/-0,5	0,2 +/-0,1
Раствор заявляемого вещества 1,0%	6,9 +/-0,8	0,8 +/-0,2	0,2 +/-0,1
Раствор заявляемого вещества 2,0%	6,9 +/-0,8	1,1 +/-0,1	0,4 +/-0,2

Таблица 29.

Изменение интенсивности болевых ощущений.

Группа	Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале		
	До лечения	Через 1 минуту	Через 10 минут
Прототип (субсульфат железа)	4,7 +/-0,5	4,5 +/-0,4	4,6 +/-0,5
Раствор заявляемого вещества 0.01%	4,7 +/-0,5	2,5 +/-0,2	0,4 +/-0,2
Раствор заявляемого вещества 1,0%	4,7 +/-0,5	1,3 +/-0,2	0,2 +/-0,2

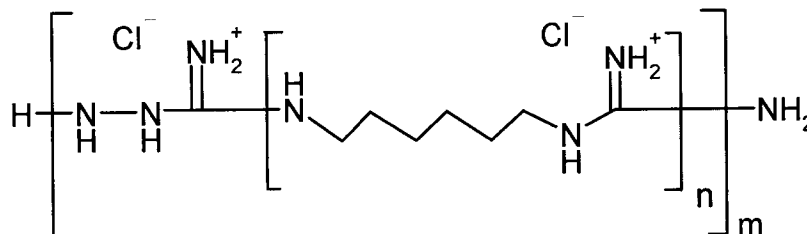
Таблица 30.

Изменение интенсивности кровотечений.

Группа	Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале		
	До лечения	Через 1 минуту	Через 10 минут
Прототип (субсульфат железа)	++++	++	-
Раствор заявляемого вещества 0.01%	++++	++	-
Раствор заявляемого вещества 1,0%	++++	+	-

Формула изобретения

1. Гемостатическое средство, представляющее собой полииммонийметандиамина хлорид общей формулы



где: $n = 1-20$, $m = 1-10$, при этом $n \times m \geq 8$.

2. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что применяется в виде 0,01-10% водного раствора.

3. Гемостатическое средство по п.2, отличающееся тем, что применяется для импрегнации материалов, используемых для остановки кровотечений.

4. Гемостатическое средство по п.3, отличающееся тем, что применяется для импрегнации шовного материала.

5. Гемостатическое средство по п.3, отличающееся тем, что используется для импрегнации перевязочного материала.

6. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что применяется в составе ретракционной нити.

7. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что применяется в составе адгезивных паст.

8. Гемостатическое средство по п.2, отличающееся тем, что применяется в виде спрея.

9. Гемостатическое средство по п.2, отличающееся тем, что применяется для ингаляционного введения.

10. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что применяется в составе вагинальных свечей.

11. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что применяется в составе ректальных свечей.

5 12. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что применяется в составе крема.

13. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что применяется в составе геля.

10 14. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что применяется с использованием чипов, обеспечивающих медленное высвобождение препарата.

15. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что применяется в составе глазных капель.

15 16. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что применяется в составе глазной мази.

17. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что применяется в составе смазки, наносимой на поверхность катетера.

20 18. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что применяется при эндодонтическом лечении.

19. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что вводится в полимерный силер для obturation зубных каналов.

25 20. Гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что вводится местно при помощи электрофореза.

21. Гемостатическое средство по п.1, о т л и ч а ю щ е е с я т е м, что используется совместно с гелем на основе сульфата алюминия или раствором нитрата серебра.

22. Гемостатическое средство по п.1, о т л и ч а ю щ е е с я
5 т е м, что используется совместно с полисахаридной гемостатической системой.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2015/000253

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/155 (2006.01) A61K 31/785 (2006.01) A61P 7/04 (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)

A61K 31/13; A61K 31/155; A61P 7/00; A61K 7/04; A61K 31/785; A61L 15/22

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)

Esp@cenet, PatSearch, WIPO

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/053753 A2 (BAXTER INTERNATIONAL INC. et. al.) 18.04.2013	1-22
A	WO 01/82937 A1 (FZIOMED, INC) 08.11.2001	1-22
A	US 2014/0023714 A1 (BIOM'UP) 23.01.2014	1-22

☐ 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

02 September 2015 (02.09.2015)

Date of mailing of the international search report

10 September 2015 (10.09.2015)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2015/000253

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ <i>A61K 31/155 (2006.01)</i> <i>A61K 31/785 (2006.01)</i> <i>A61P 7/04 (2006.01)</i> Согласно Международной патентной классификации МПК		
B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) A61K 31/13; A61K 31/155; A61P 7/00; A61K 7/04; A61K 31/785; A61L 15/22 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) Espacenet, PatSearch, WIPO		
C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 2013/053753 A2 (BAXTER INTERNATIONAL INC. et.al.) 18.04.2013	1-22
A	WO 01/82937 A1 (FZIOMED, INC) 08.11.2001	1-22
A	US 2014/0023714 A1 (BIOM'UP) 23.01.2014	1-22
☐ последующие документы указаны в продолжении графы C. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов: "A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным "E" 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) "O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д. "P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение "X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности "Y" 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
02 сентября 2015 (02.09.2015)		10 сентября 2015 (10.09.2015)
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: Ezhova A. Телефон № 8 (495) 5316481