

PCT

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



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

(51) Международная классификация изобретения ⁵ : C07D 239/54, A61K 31/505, 47/00	A1	(11) Номер международной публикации: WO 94/17046 (43) Дата международной публикации: 4 августа 1994 (04.08.94)																																
(21) Номер международной заявки: PCT/RU93/00018 (22) Дата международной подачи: 20 января 1993 (20.01.93) (71)(72) Заявители и изобретатели: ЛЕОНИДОВ Николай Борисович [RU/RU]; 115407 Москва, ул. Затонная, д. 12, корп. 1, кв. 158 (RU) [LEONIDOV, Nikolai Borisovich, Moscow (RU)]. СЕЛЕЗНЕВ Николай Георгиевич [RU/RU]; 390006 Рязань, ул. Фурманова, д. 546, кв. 7 (RU) [SELEZNEV, Nikolai Georgievich, Ryazan (RU)].	(81) Указанные государства: AU, CA, JP, KR, US, европейский патент (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Опубликована С отчетом о международном поиске.																																	
(54) Title: CRYSTALLINE MODIFICATION OF 2,4-DIOXO-6-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROPYRIMIDINE, METHOD OF OBTAINING THE SAME AND A PHARMACEUTICAL PREPARATION BASED ON IT																																		
(54) Название изобретения: КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ 2, 4-ДИОКСО-6-МЕТИЛ-1, 2, 3, 4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНА, СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ НА ЕЁ ОСНОВЕ																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>$d, \text{Å}$</th> <th>I</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>9,668</td><td>9</td></tr> <tr><td>6,592</td><td>100</td></tr> <tr><td>4,838</td><td>36</td></tr> <tr><td>3,843</td><td>5</td></tr> <tr><td>3,625</td><td>7</td></tr> <tr><td>3,431</td><td>20</td></tr> <tr><td>3,248</td><td>48</td></tr> <tr><td>2,916</td><td>8</td></tr> <tr><td>2,799</td><td>9</td></tr> <tr><td>2,479</td><td>4</td></tr> <tr><td>2,429</td><td>7</td></tr> <tr><td>2,405</td><td>6</td></tr> <tr><td>2,292</td><td>8</td></tr> <tr><td>2,043</td><td>4</td></tr> <tr><td>1,699</td><td>3</td></tr> </tbody> </table>			$d, \text{Å}$	I	9,668	9	6,592	100	4,838	36	3,843	5	3,625	7	3,431	20	3,248	48	2,916	8	2,799	9	2,479	4	2,429	7	2,405	6	2,292	8	2,043	4	1,699	3
$d, \text{Å}$	I																																	
9,668	9																																	
6,592	100																																	
4,838	36																																	
3,843	5																																	
3,625	7																																	
3,431	20																																	
3,248	48																																	
2,916	8																																	
2,799	9																																	
2,479	4																																	
2,429	7																																	
2,405	6																																	
2,292	8																																	
2,043	4																																	
1,699	3																																	
(57) Abstract A new crystalline modification of 2,4-dioxo-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine is disclosed, characterized by the interplanar distances (d) and relative reflex intensity (I). The process for obtaining the said substance involves using a cooling agent to cool a solution of 2,4-dioxo-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine in water, an organic solvent or a mixture of both, at a rate of at least 6 °C per minute until the solution has completely crystallized. The crystals obtained are then removed and dried. The substance claimed has anti-inflammatory properties and promotes the healing of wounds and is the active substance in a preparation used in treating burns and wounds of various types.																																		

Новая кристаллическая модификация 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина характеризуется следующими межплоскостными расстояниями d и относительной интенсивностью рефлексов I :

$d, \text{Å}$	I
9,668	9
6,592	100
4,838	36
3,843	5
3,625	7
3,431	20
3,248	48
2,916	8
2,799	9
2,479	4
2,429	7
2,405	6
2,292	8
2,043	4
1,699	3

Способ получения указанного вещества заключается в том, что раствор 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина в воде, или органическом растворителе, или в их смеси охлаждают хладагентом со скоростью не ниже $6^\circ\text{C}/\text{мин}$ до полной его кристаллизации с последующим отделением полученных кристаллов и их сушкой.

Заявляемое вещество обладает противовоспалительной и ранозаживляющей активностью и является действующим веществом лекарственного препарата, применяемого для лечения ожогов и ран различного происхождения.

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ.

AT	Австрия	FI	Финляндия	MR	Мавритания
AU	Австралия	FR	Франция	MW	Малави
BB	Барбадос	GA	Габон	NE	Нигер
BE	Бельгия	GB	Великобритания	NL	Нидерланды
BF	Буркина Фасо	GN	Гвинея	NO	Норвегия
BG	Болгария	GR	Греция	NZ	Новая Зеландия
BJ	Бенин	HU	Венгрия	PL	Польша
BR	Бразилия	IE	Ирландия	PT	Португалия
CA	Канада	IT	Италия	RO	Румыния
CF	Центральноафриканская Республика	JP	Япония	RU	Российская Федерация
BY	Беларусь	KP	Корейская Народно-Демократическая Республика	SD	Судан
CG	Конго	KR	Корейская Республика	SE	Швеция
CH	Швейцария	KZ	Казахстан	SI	Словения
CI	Кот д'Ивуар	LI	Лихтенштейн	SK	Словакия
CM	Камерун	LK	Шри Ланка	SN	Сенегал
CN	Китай	LU	Люксембург	TD	Чад
CS	Чехословакия	LV	Латвия	TG	Того
CZ	Чешская Республика	MC	Монако	UA	Украина
DE	Германия	MG	Мадагаскар	US	Соединённые Штаты Америки
DK	Дания	ML	Мали	UZ	Узбекистан
ES	Испания	MN	Монголия	VN	Вьетнам

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ 2,4-ДИОКСО-6-
-МЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНА, СПОСОБ
ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ НА
ЕЕ ОСНОВЕ

5

Область техники

Настоящее изобретение относится к области органической химии, а точнее к новой кристаллической модификации 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина, способа ее получения и лекарственного препарата на ее основе.

10

Предшествующий уровень техники

Известна кристаллическая форма 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина (SU ,A, I94096), характеризующаяся следующим набором значений межплоскостных расстояний d и относительных интенсивностей рефлексов I :

$d, \text{Å}$	I
8,005	17
5,497	9
5,315	100
4,105	4
4,004	2
3,648	38
3,411	16
3,332	3
3,169	23
3,110	4
2,805	3
2,723	1
2,667	3
2,613	3
2,569	27
2,469	1
2,382	1
2,340	1
2,275	11
1,929	3
1,867	1

Продолжение

I	2
I,828	2
I,7I2	5
I,640	I
I,599	I
I,588	I

Указанную кристаллическую форму 2,4-диоксо-6-метил-
-I,2,3,4-тетрагидропиримидина получают кристаллизацией
указанного соединения из его водного раствора. Получен-
ный продукт представляет собой белый кристаллический по-
5 рошок, плохо растворимый в воде, этиловом спирте, нераст-
воримый в эфире, хлороформе, характеризующийся вышеописан-
ными значениями межплоскостных расстояний d и относи-
тельных интенсивностей рефлексов I. Указанное соедине-
ние, обладая противовоспалительным, ранозаживляющим дей-
10 ствием, характеризуется недостаточно высокой эффектив-
ностью, токсичностью, наличием побочных явлений.

Указанное соединение находит применение в качестве
действующего вещества лекарственного препарата для лече-
ния ран, ожогов, переломов костей, лучевой болезни, лей-
15 копении, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной
кишки, гепатита, панкреатита и других (М.Д.Машковский,
Лекарственные средства, 1984, Медицина, Москва, т.2,
с.138).

Так например, известно лекарственное средство, содер-
20 жащее в качестве действующего вещества указанное соединение, для
лечения чистых послеоперационных ран, внутримышечно или
перорально (Г.Л.Билич, Стимуляция регенерации и защит-
ных механизмов в детской хирургии, 1976, Медицина, Москва,
с.31-32).

25 Внутримышечное введение препарата способствует расп-
ределению большей части препарата по другим тканям и ор-
ганам, в результате чего не создается необходимая мест-
ная концентрация препарата, что не обеспечивает эффектив-
ность лечения.

- 3 -

При пероральном введении препарата, часть его разрушается в желудке и также не создается нужная концентрация препарата в области раны. Это не обеспечивает достаточную эффективность ранозаживляющего действия препарата и удлиняет сроки лечения.

Известно лекарственное средство, содержащее в качестве действующего вещества указанное соединение, в виде 5-10%-ной мази для местного лечения ран (М.Д.Машковский, Лекарственные средства, 1984, Медицина, Москва, т.2, с.48-60). Указанное средство характеризуется невысоким ускорением заживления ран (на 19,4%) и незначительной эффективностью при лечении гнойных ран.

Известна также глазная мазь, содержащая в качестве действующего вещества указанное соединение (Е.А.Егоров, Применение метилурацила в офтальмологии, 1968, Казанский медицинский журнал, № 4, с.71-72).

Указанная глазная мазь используется при лечении различных видов ран роговицы глаза. Применение этой мази способствует заживлению ран, однако, при тяжелых формах ожога на фоне лечения возникает рубцевидная ткань, ухудшающая зрение, к тому же часты случаи присоединения вторичной инфекции и возникновения воспалительных процессов.

Указанная глазная мазь испытана только в эксперименте на животных и практического применения в клинике на людях не имеет.

Заявляемая кристаллическая модификация 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина, способ ее получения и применение являются новыми и в литературе не описаны.

Раскрытие изобретения

В основу изобретения положена задача создания новой кристаллической модификации 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина, обладающей высокой противовоспалительной и ранозаживляющей активностью, разработка способа получения этой модификации и лекарственного препарата на ее основе, обладающего высокой терапевтической эффективностью, низкой токсичностью, отсутствием побочных дейст-

- 4 -

вий, обеспечивающего сокращение сроков лечения при сниженных дозировках.

Задача решена тем, что предлагается новая кристаллическая модификация 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина характеризующаяся, согласно изобретению, следующими межплоскостными расстояниями d и относительной интенсивностью рефлексов I:

$d, \text{Å}$	I
I	2
9,668	9
6,592	100
4,838	36
3,843	5
3,625	7
3,431	20
3,248	48
2,916	8
2,799	9
2,479	4
2,429	7
2,405	6
2,292	8
2,043	4
1,699	3

Новая кристаллическая модификация 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина характеризуется более высокой противовоспалительной и ранозаживляющей активностью по сравнению с известной кристаллической формой этого вещества, более низкой токсичностью и снижением побочных действий.

Изобретением также является способ получения новой кристаллической модификации указанного соединения, который согласно изобретению, заключается в том, что раствор 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина в воде или органическом растворителе или в их смеси охлаждают хладагентом со скоростью не ниже $6^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до полной его

- 5 -

кристаллизации с последующим отделением полученных кристаллов и их сушкой. При этом в качестве органического растворителя целесообразно использовать этанол, а в качестве хладагента жидкий азот или диоксид углерода. Сушку предпочтительно осуществляют вакуумированием при давлении не ниже 10^{-2} мм рт.ст. Полученная кристаллическая модификация обладает высокой противовоспалительной и ранозаживляющей активностью и находит применение в медицине. Заявляемый лекарственный препарат противовоспалительного и ранозаживляющего действия, содержащий действующее вещество и фармацевтический разбавитель, согласно изобретению, в качестве действующего вещества содержит кристаллическую модификацию 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина.

15 Заявляемый лекарственный препарат может быть применен в любой фармацевтически пригодной лекарственной форме (порошок, мазь, линимент, суспензия, свечи и другие).

Заявляемый лекарственный препарат в виде суспензии предпочтительно содержит действующего вещества в количестве 1,0-2,5 мас.%, а в качестве фармацевтического разбавителя 0,9%-ный водный раствор натрия хлорида или дважды дистиллированную воду.

Заявляемый препарат в виде линимента предпочтительно содержит действующего вещества в количестве 4-6 мас.%, а в качестве фармацевтического разбавителя касторовое масло.

Заявляемый препарат в виде мази предпочтительно содержит действующего вещества в количестве 1,0-2,5 мас.%, а в качестве фармацевтического разбавителя мазевую основу, состоящую из смеси ланолина и вазелина в соотношении 1,0:1,0-2,5 соответственно.

Заявляемый лекарственный препарат, согласно изобретению, может состоять из действующего вещества - заявляемой кристаллической модификации 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина в сочетании с пара-аминобензол-сульфамидом при следующем соотношении компонентов в мас. %:

- 6 -

кристаллическая модификация
2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-
тетрагидропиримидина 45-55
пара-аминобензолсульфамид- 45-55.

- 5 Заявляемый лекарственный препарат проявляет более высокую по сравнению с известным препаратом противовоспалительную и ранозаживляющую активность, что позволяет значительно сократить его дозировку и, тем самым, снизить его токсичность и исключить побочные явления. Повышенная
- 10 терапевтическая эффективность заявляемого препарата позволяет сократить сроки лечения (ускоряется заживление как линейных, так и плоскостных ран). Заявляемый препарат может быть применен в новых лекарственных формах (линимент и суспензия), что невозможно было осуществить
- 15 при использовании препарата на основе известной кристаллической формы указанного вещества. Заявляемый препарат в виде линимента обладает высокой регенерирующей, противовоспалительной и ранозаживляющей активностью, он уменьшает экссудативно-альтернативные изменения в очаге повреждения, препятствует избыточному образованию и разрастанию соединительной ткани и возникновению рубцов.
- 20 Заявляемый линимент обладает биодоступностью, превышающей в 30 раз таковую у мази на основе известной кристаллической формы указанного соединения. Заявляемый
- 25 препарат в виде суспензии обладает высокой противовоспалительной и ранозаживляющей активностью и пролонгирующим действием и находит применение для заживления ожогов и ран различного происхождения. Заявляемый препарат в виде мази находит применение для лечения ожогов и ран
- 30 различного происхождения, в частности в глазной практике для лечения ожогов и раневых повреждений глаз. При этом заявляемый препарат уменьшает воспалительную реакцию тканей глаза и предупреждает вторичное инфицирование при ожогах и ранах глаза, ускоряет эпителизацию роговицы глаза при ожогах и ранах. Заявляемый препарат,
- 35 содержащий кристаллическую модификацию указанного соединения в сочетании с пара-аминобензолсульфамидом проявляет

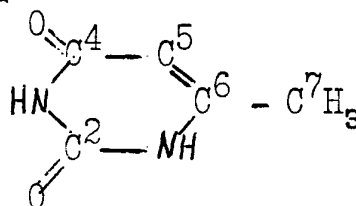
высокую ранозаживляющую активность при труднозаживающих инфицированных ранах (трофические язвы венозного происхождения, послеоперационные гнойные раны). Сроки заживления при применении заявляемого препарата сокращаются в 2 раза по сравнению с известными препаратами.

Лучший вариант осуществления изобретения Заявляемая новая кристаллическая модификация 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина представляет собой белый порошок с высокой текучестью, без запаха, мало растворимый в воде, этиловом спирте, практически нерастворимый в этиловом эфире и хлороформе.

По методикам качественного и количественного определения установлено, что заявляемое вещество является 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидином с чистотой 99,8%. Эти данные подтверждены методом спектроскопии ЯМР¹³C высокого разрешения, который был проведен на ЯМР-спектрометре XL-400 фирмы VARIAN с частотой наблюдения для ядер углерода-13 100 МГц. Измерение химических сдвигов ядер ¹³C образцов заявляемой кристаллической модификации соединения и известной кристаллической формы этого соединения было проведено для их насыщенных растворов в дейтерированном диметилсульфоксиде с точностью 0,1 м.д. Значения химических сдвигов приведены в таблице I.

Таблица I
Химические сдвиги ядер углерода ¹³C заявляемой кристаллической модификации 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина и известной кристаллической формы этого соединения, м.д. *
25

Соединение	Положение атома углерода в молекуле 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина				
	C ²	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷
I	2	3	4	5	6
Заявляемое соединение (новая кристаллическая модификация)	151,4	163,9	98,6	152,7	18,3



Продолжение таблицы I

I	2	3	4	5	6
Известное соединение	I5I,5	I64,I	98,8	I52,9	I8,4

* Химические сдвиги ЯМР¹³C измерены с точностью определения 10⁻¹ м.д. относительно сигнала растворителя диметилсульфоксида ($\delta_{\text{TMS}}^{\text{C}} = 39,56$ м.д.) и пересчитаны в TMS-шкалу /TMS-тетраметилсилан Si(CH₃)₄ /.

5 Анализ спектров ЯМР¹³C сравниваемых образцов указанного соединения показывает, что при выбранном режиме съемки в спектрах всех образцов не наблюдались примеси на уровне отношения сигнал/шум=500. Результаты, представленные в таблице I, показывают, что заявляемая кристаллическая модификация 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина является индивидуальным соединением, идентичным известному соединению по химическому строению и чистоте.

10 Для идентификации кристаллических структур сравниваемых образцов новой кристаллической модификации и известной формы указанного соединения был применен дифрактометрический рентгенофазовый анализ. Рентгенограммы указанных испытуемых образцов были получены на дифрактометре ДРОН-2,0 при излучении $\lambda_{\text{Cu-K}\alpha}$. Значения межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей

15 рефлексов приведены в таблице 2.

Таблица 2

25 Межплоскостные расстояния d и относительные интенсивности рефлексов I известной кристаллической формы и новой кристаллической модификации 2-4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина

Известная кристаллическая форма указанного соединения	Новая кристаллическая модификация указанного соединения		
I	$d, \text{Å}$	I	$d, \text{Å}$
I	2	3	4
I7	8,005	9	9,668
9	5,497	100	6,592

Продолжение таблицы 2

I	2	3	4
100	5,315	36	4,838
4	4,105	5	3,843
2	4,004	7	3,625
38	3,648	20	3,431
16	3,411	48	3,248
3	3,332	8	2,916
23	3,169	9	2,799
4	3,110	4	2,479
3	2,805	7	2,429
I	2,723	6	2,405
3	2,667	8	2,292
27	2,569	3	1,699
I	2,469		
I	2,382		
I	2,340		
II	2,275		
3	1,929		
I	1,867		
2	1,828		
5	1,712		
I	1,640		
I	1,599		
I	1,588		

Сопоставление данных, представленных в таблице 2 показывает, что заявляемая кристаллическая модификация является индивидуальной кристаллической формой указанного соединения, отличающейся от известной кристаллической формы этого соединения.

Исследованы спектры поглощения заявляемой кристаллической модификации 2,4-диокси-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина в воде, этиловом спирте (96%) и 0,1 моль/л растворе натрия едкого в области от 200 нм до 300 нм. Установлено, что спектры поглощения во всех указанных растворителях характеризуются двумя полосами поглощения с

- 10 -

максимумами около 204 нм и 260 нм (вода, этиловый спирт) и около 217 нм и 275 (0,1 моль/л раствор натра едкого). При этом спектры заявляемого соединения и известного имеют незначительные различия.

5 Проведенные испытания методом ИК-спектроскопии, показали отличия заявляемой кристаллической модификации от известной кристаллической формы указанного соединения. В ИК-спектре известной кристаллической формы в области деформационных колебаний связей C-H и N-H ($800-900 \text{ см}^{-1}$)
10 наблюдается широкая неразрешенная полоса при $830-900 \text{ см}^{-1}$, а в ИК-спектре новой кристаллической модификации в этой области наблюдаются две хорошо разрешенные полосы поглощения около 870 см^{-1} и 822 см^{-1} , а также очень слабая полоса около 840 см^{-1} .

15 Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что заявляемое соединение представляет собой новую кристаллическую модификацию 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина.

Заявляемая кристаллическая модификация 2,4-диоксо-
20 -6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина обладает высокой противовоспалительной и ранозаживляющей активностью. Были проведены испытания указанной активности заявляемого соединения в сравнении с ранозаживляющей активностью известного соединения в эксперименте на животных.

25 Испытания проводили в 2-х группах на 41 белых беспородных крысах-самцах массой 200 ± 10 г. Экспериментальной моделью в 1-ой группе служили линейные раны длиной 50 мм, которые наносили на спины крыс. В зависимости от использованной кристаллической формы испытуемого соединения
30 крыс разделили на 3 серии. 1-я серия была контрольной - раны обкалывали 1 раз в день 0,9%-ным водным раствором натрия хлорида в количестве 0,5 мл в течение 3 дней. Во 2-й серии раны обкалывали по такой же методике 1%-ным раствором известной кристаллической формы указанного
35 соединения в 0,9%-ном водном растворе натрия хлорида. В 3-й серии раны обкалывали по такой же методике 0,25%-ным раствором заявляемого соединения в 0,9%-ном водном раст-

- II -

воре натрия хлорида.

Выбор концентраций растворов сравниваемых кристаллических форм указанного соединения обусловлен тем, что, по предварительным экспериментам было показано, что достоверно наблюдаемый ранозаживляющий эффект известной кристаллической формы указанного соединения проявляется при использовании его раствора с концентрацией 1 мас.%, а сравниваемый ранозаживляющий эффект заявляемой модификации указанного соединения проявляется при использовании раствора с концентрацией 0,25 мас.%. На основании этих данных для подтверждения статистически достоверных различий в ранозаживляющей активности сравниваемых кристаллических форм указанного соединения использовали их растворы с концентрациями 1 мас.% и 0,25 мас.% соответственно. Результаты исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты сравнительной оценки ранозаживляющей активности заявляемой модификации и известной кристаллической формы указанного соединения при использовании модели линейных ран

№ серии	Количество животных	Прочность рубца, г/мм ²	Увеличение прочности рубца относительно контроля, %
1	2	3	4
1 (0,9%-ный водный раствор NaCl - контроль)	7	30,1±1,3	-
2 (1%-ный раствор известной формы соединения в 0,9%-ном водном растворе NaCl)	7	40,1±5,0	33,2
3 (0,25%-ный раствор заявляемой модификации соединения в 0,9%-ном водном растворе NaCl)	7	57,3±9,0	90,4

Экспериментальной моделью во II группе опытов служили плоскостные полнослойные раны площадью 400 мм², которые наносили на спины крыс. Животные были также разделены на 3 серии. В этой группе обкалывание производили по той же схеме, что и в I группе. Показатели раневого процесса в динамике на 7, 10 и 15 сутки после нанесения ран оценивали методами тензиометрии, планиметрии и клинических наблюдений. Фиксировали сроки отпадения струпов и полного закрытия ран. Скорость уменьшения площади ран (V) в ходе заживления рассчитывали по формуле

$$V = \frac{S_0 - S_t}{S_0} \cdot 100,$$

где S₀ - начальная площадь раны, мм²;

S_t - площадь раны в день измерения t, мм².

Полученные результаты испытаний ранозаживающей активности заявляемой и известной кристаллических форм указанного соединения подвергают статистической обработке с надежностью 95%. Результаты испытаний представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4

Результаты сравнительной оценки скорости заживления плоскостных ран при использовании заявляемой модификации и известной кристаллической формы указанного соединения

№ серии	Количество животных	Скорость заживления на сутки, %		
		7	10	15
I	2	3	4	5
(0,9%-ный водный раствор NaCl - контроль)	6	56,4±5,9	58,2±5,4	74,8±5,4
(1%-ный раствор известной формы указанного соединения в 0,9%-ном водном растворе NaCl)	7	57,5±8,3	80,2±2,0	90,2±2,8

- 13 -

Продолжение таблицы 4

I	2	3	4	5
3 (0,25%-ный раствор заявляемой модифика- ции соединения в 0,9%-ном водном растворе NaCl)	7	61,6±6,3	89,0±4,9	95,4±3,8

Таблица 5

Результаты сравнительной оценки лечения плоскостных ран известной кристаллической формой и заявляемой модификацией указанного соединения

№ серии	Количество животных	Средний срок отпадения струпа, сутки	Средний срок заживления, сутки	Ускорение заживления, %
I	2	3	4	5
1 (0,9%-ный водный раствор NaCl - контроль)	6	11,0±0,9	24,0±1,9	-
2 (1%-ный раствор известной кристаллической формы указанного соединения в 0,9%-ном водном растворе NaCl)	7	9,6±0,5	18,4±1,6	23,3
3 (0,25%-ный раствор заявляемой модификации соединения в 0,9%-ном водном растворе NaCl)	7	8,6±0,7	17,7±1,6	26,2

Анализ результатов, представленных в таблицах 3, 4 и 5 показывают, что при применении пониженной дозы заявляемой модификации указанного соединения в 4 раза по сравнению с дозой известной формы соединения заметно ускоряется заживление как линейных, так и плоскостных ран. Так

- 14 -

при этом разрывная прочность линейных ран на 7 день увеличивается на 90,4% по сравнению с контролем и на 43% по сравнению с известной формой соединения. А срок полного заживления плоскостных ран сокращается на 5 26,2% по сравнению с контролем и на 12% по сравнению с известной формой соединения.

Таким образом, заявляемая кристаллическая модификация 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина проявляет повышенную ранозаживляющую активность, что 10 позволяет значительно сократить дозировку лекарственного препарата на его основе при увеличении его терапевтической эффективности.

Были проведены испытания токсичности заявляемой кристаллической модификации указанного соединения в сравнении с известной кристаллической формой этого соединения. 15

Изучение общетоксического действия заявляемой кристаллической модификации 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина и известной кристаллической формы этого соединения проведено на 3-х видах грызунов (нелинейных белых мышах, крысах и кроликах породы Шиншила). 20

Результаты, полученные при изучении острой токсичности дадут основание отнести заявляемую модификацию к У классу токсичности (практически нетоксичных соединений) в соответствии с общепринятой классификацией. У 25 известной кристаллической формы указанного соединения токсичность несколько большая, хотя они входят в одну группу. По данным, полученным при изучении острой токсичности внутрибрюшинно, заявляемую модификацию указанного соединения можно отнести к УІ классу относительно 30 безвредных соединений.

В связи с невозможностью установления его среднесмертельной дозы при субконъюнктивальном введении по данным острой токсичности невозможно дать объективную оценку опасности кожно-резорбтивного действия.

35 При подостром введении гибель животных не выражена, кумулирующее действие слабое.

Изучение безопасности длительного субконъюнктивального

- 15 -

5 введения субстанции заявляемой модификации в сравнении с известной формой указанного соединения проведено в 2-х месячном токсикологическом эксперименте на 148 половозрелых белых крысах – самцах и самках и 49 кроликах породы Шин-шила – самцах и самках.

10 Крысам и кроликам самцам вводили субконъюнктивально по I капле 2%, 25% и 50%-ной суспензии заявляемой модификации указанного соединения в каждый глаз I раз в день. Полученные эффекты сравнивали с группой крыс и кроликов 15 самцов, получавших по I капле в глаз 2%-ной суспензии известной формы указанного соединения. Кроме того, 2%-ную суспензию заявляемой модификации указанного соединения вводили группе крыс и кроликов самок, сравнивая ее с контрольной. В отдельной серии опытов на тех же животных 20 (крысы, кролики) по той же схеме хронического эксперимента определяли влияние на организм заявляемого лекарственного препарата в виде глазной мази, содержащей действующее вещество – заявляемую модификацию указанного соединения. Результаты этой работы подтверждают данные, полученные при изучении воздействия заявляемого соединения. Сопоставление с лекарственной формой, содержащей известную форму указанного соединения дает аналогичные результаты.

25 Длительное введение исследуемых соединений и лекарственной формы не вызвало никаких макроскопических местных воспалительных реакций глаза. Однако при микроскопическом исследовании отмечены изменения в дистальных отделах глаза. Под влиянием больших доз исследуемого соединения в цилиарном теле, радужной оболочке и иногда в начальных отделах зрительного нерва образуются лимфоидные 30 инфильтраты, но эти изменения обратимы.

35 Применение 2%-ных суспензий и глазной мази на основе заявляемой и известной формы указанного соединения оказывает минимальное реактивное воздействие в течение I месяца, оно несколько нарастает за 2 месяца воздействия, но полностью обратимо при прекращении воздействия. Терапевтическая широта заявляемой модификации достаточна. Соотношение между терапевтической дозой и дозой, вызывающей необратимые изменения 1:25.

- 16 -

Изучение аллергенных и иммунотоксических свойств заявляемой кристаллической модификации указанного соединения и лекарственного препарата на его основе показали, что заявляемое соединение и препарат не вызывают специфическую реакцию агломерации лейкоцитов; не вызывают специфического лизиса лейкоцитов; не влияют на функциональную активность В-клеточного звена иммунитета; не угнетают функциональную активность Т-клеточного звена иммунитета, не способствуют образованию фактора некроза опухолей.

5 Таким образом, результаты проведенных испытаний показали, что заявляемое соединение и лекарственный препарат на его основе не обладают аллергенными и иммунотоксическими свойствами.

Заявляемая кристаллическая модификация 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина, согласно изобретению, является действующим веществом лекарственного препарата противовоспалительного и ранозаживляющего действия.

Заявляемый лекарственный препарат может быть использован в любой фармацевтически пригодной лекарственной форме (порошок, линимент, суспензия, мазь и другие).

Заявляемый лекарственный препарат в виде суспензии обладает высокой ранозаживляющей активностью и проявляет неожиданный эффект пролонгированного действия. Лекарственный препарат в виде суспензии предпочтительно содержит действующего вещества в количестве 1,0-2,5 мас. %.

Выбор концентрации действующего вещества обусловлен тем, что в указанном интервале концентраций проявляется высокий терапевтический эффект, не сопровождаемый побочными явлениями.

Использование в качестве фармацевтического разбавителя дважды дистиллированной воды для инъекций или 0,9%-ного водного раствора натрия хлорида вызвано тем, что только сочетание действующего вещества с одним из указанных разбавителей способствует возникновению пролонгирующего эффекта действующего вещества.

Приготовление суспензии осуществляют путем смешения

- 17 -

ингредиентов с созданием дисперсно-гетерогенной системы, в которой дисперсная фаза - действующее вещество, а дисперсионная среда - дважды дистиллированная вода для инъекций или 0,9%-ный водный раствор NaCl .

5 Авторами было установлено, что действующее вещество проявляет в суспензии пролонгированный эффект.

Для доказательства пролонгирующего эффекта проведены следующие испытания.

Определяют скорость растворения действующего вещества
10 в приборе "вращающаяся корзинка" типа ДТ-Д6 фирмы "Erweka" (ФРГ) при режиме перемешивания 50 об/мин. Средой растворения служит вода для инъекций, объем 1000 мл, температура $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Содержание действующего вещества в растворе определяют спектрофотометрическим методом на спектрофотометре
15 фирмы "Perkin-Elmer" № 75 при длине волны 259 нм. В качестве сравнения используют известную кристаллическую форму указанного соединения при тождественных условиях. Параметром сравнения служит константа скорости растворения на основании средних результатов перехода соединения в
20 раствор от взятого его количества (0,25 г) за время от 0 до 45 мин. В качестве контроля используют воду для инъекций.

Результаты испытаний показали высокую константу скорости растворения известной кристаллической формы указанного
25 соединения $K = 0,18 \text{ мин}^{-1}$ и выраженное пролонгированное растворение заявляемой кристаллической модификации указанного соединения с константой скорости $K = 0,025 \text{ мин}^{-1}$.

Седиментационная устойчивость заявляемого препарата в виде 2%-ной суспензии изучалась фотоэлектроколориметри-
30 ческим методом. Для сравнения была изучена 2%-ная водная суспензия известной кристаллической формы указанного соединения. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что 2%-ная суспензия заявляемой кристаллической модификации обладает хорошей устойчивостью и сохраняет однород-
35 ность в течение 2-х часов. Суспензия известной кристаллической формы указанного соединения практически не обладает седиментационной устойчивостью, уже в течение 5 минут оптическая плотность ее резко падает.

- 18 -

Оптимальность выбранных концентраций действующего вещества в заявляемом препарате в виде суспензии подтверждена клинико-экспериментальными исследованиями.

5 Так было показано, что снижение концентрации действующего вещества в составе суспензии приводит к снижению лечебного эффекта при ожоге глаз и возникновению осложнений. В группе животных, леченных 0,5% суспензией действующего вещества, в 8% случаев произошла перфорация роговицы, а в ряде случаев сформировались интенсивные помутнения роговицы. Увеличение концентрации суспензии до 3% не приводит к усилению лечебного эффекта, но в 10 то же время вызывает раздражение глазного яблока у 78% кроликов.

15 Таким образом, обнаружено, что наибольший терапевтический эффект без побочных явлений достигается при использовании суспензии с содержанием действующего вещества от 1,0 до 2,5 мас. %.

20 Выбранный фармацевтический разбавитель - 0,9%-ный водный раствор натрия хлорида или вода для инъекций - позволяет достичь эффекта пролонгации действующего вещества.

25 Оценка лечебной эффективности заявляемого препарата в виде суспензии была проведена в медико-биологических исследованиях на модели химического ожога глаз у кроликов.

30 Щелочные ожоги обоих глаз 3 степени вызывали введением 3 капель 5% раствора натрия гидроксида в конъюнктивальный мешок с экспозицией 17 секунд и последующим промыванием водой. Степень ожога определяли через 3 часа, затем начинали лечение. Лечение включало субконъюнктивальное введение 2 раза в сутки заявляемого препарата в виде стерильной суспензии с концентрацией действующего вещества 2,5 мас.%; 1 мас.%; 0,5 мас. % (сравнительная). Оценка клинического течения ожога проводилась под 35 контролем 1%-ного водного раствора метиленового синего. Эффективность лечения оценивали по данным гистологических исследований. С этой целью ткань роговицы фиксировали в 1%-ном нейтральном формалине с последующей заливкой

- 19 -

в парафин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Проводили лечение 3-х групп животных. В каждую группу входило 24 кролика (48 глаз). Для лечения I группы животных использовали 2,5%-ную суспензию действующего вещества на 0,9%-ном водном растворе NaCl и на воде для инъекций, которую вводили субконъюнктивально 2 раза в сутки.

Животные забивались воздушной эмболией на 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 и 28 сутки после начала лечения. Оценка эффективности лечения проводилась по картине клинического течения ожога глаза и данным гистологических и гистохимических исследований. Результаты показали, что уже к 3 суткам в исследуемых группах животных произошла эпителизация большей части роговицы. Однако, эпителий истончен (1-2 слоя эпителиоцитов). В подлежащей ткани с пролиферирующей волокнистой соединительной тканью много макрофагов, эозинофильных лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и прорастающих гемокапилляров. Основное вещество роговицы дезорганизовано, имеются участки истончения собственного вещества. В передней камере глаза скопление всевозможных лейкоцитов. На 5 сутки место ожога в основном эпителизировано многослойным эпителием. Часть эпителиоцитов вакуолизована. Собственное вещество роговицы в месте ожога инъецировано мелкими кровеносными сосудами и инфильтрировано мононуклеарами и полинуклеарными лейкоцитами. На 7 сутки участки эпителия более протяженные, в основном многослойные, неровные. В подлежащей соединительной ткани, инфильтрированной мононуклеарными лейкоцитами, прорастают кровеносные сосуды более крупного калибра. Через 2 недели дефекты эпителия были незначительными, инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами, пролиферация волокнистой соединительной ткани и прорастание сосудов значительно уменьшились. Регенерирующий эпителий 2-3-х слойный. К 18 суткам эпителизация роговицы завершилась. Эпителий, покрывающий ожоговую поверхность, резко многослоен, пронизан кровеносными сосудами.

Для лечения II группы животных использовали 1,0%-ную суспензию действующего вещества на 0,9%-ном водном

— 20 —

растворе NaCl и на воде для инъекций.

Результаты показали, что уже к 3 суткам в исследуемой группе произошла эпителизация большей части роговицы. Однако, эпителий истончен. Основное вещество роговицы дезорганизовано, имеются участки истончения собственного вещества. В передней камере глаза скопление лейкоцитов.

На 7 сутки место ожога в основном эпителизировано многослойным эпителием, часть эпителиоцитов вакуолизована. Собственное вещество роговицы в месте ожога инъецировано мелкими кровеносными сосудами и инфильтровано мононуклеарами и полинуклеарными лейкоцитами.

На 18 сутки дефекты эпителия были незначительными. Регенирирующий эпителий 2-3-х слойный.

К 21 суткам эпителизация роговицы завершилась.

Для лечения III группы животных использовали 0,5%-ную суспензию действующего вещества (сравнительный вариант).

В исследуемой группе уже на 3 сутки наблюдения, отделяемое было умеренным, слизистым; дефект эпителия роговицы был неглубоким, появились участки новообразованного эпителия. В последующие сроки наблюдения отделяемое оставалось умеренным, слизистым, некротические участки конъюнктивы уменьшены в размерах, пласт новообразованного эпителия увеличен. К 10 суткам по периферии роговой оболочки появились единичные новообразованные сосуды. Однако на 4 глазах, течение ожога было более тяжелым, отмечалось присоединение вторичной инфекции. Отделяемое носило слизисто-гнойный характер, наблюдалась инфильтрация роговицы, появилась гнойная экссудация в переднюю камеру. К 10 суткам на этих же глазах произошла перфорация роговицы. На остальных глазах течение процесса было благоприятным. Дефект эпителия роговицы продолжал уменьшаться и к 21 суткам практически отсутствовал; на его месте сформировались помутнения роговицы различной интенсивности. К 28 суткам на 5 глазах наблюдалось просветление роговицы по периферии и неинтенсивное помутнение в центре.

Результаты экспериментальных исследований представлены в таблице 6. Анализ экспериментальных данных показал, что двухразовое в сутки введение заявляемого препа-

рата в виде суспензии при ожогах глаз приводит к полному восстановлению эпителия уже на 18-20 сутки. Не дает побочных эффектов и осложнений. Особенностью фармакологического действия суспензии является ранняя васкумеризация места поражения, что положительно сказывается на динамике ранозаживления и усиливает противовоспалительное действие препарата. В то же время по сравнению с глазной мазью заявляемая суспензия обладает предпочтительным режимом введения (2 раза в сутки, глазная мазь - 6 раз в сутки), что связано с ее пролонгированным лечебным действием.

Таблица 6

Сравнительная оценка лечения щелочных ожогов глаз при различных концентрациях действующего вещества в заявляемом препарате в виде суспензии, (%)

№ пп	Группа животных	Эпителизация роговицы			
		Начало (сутки)			
		1-2	3-4	5-7	8-10
1	2	3	4	5	6
1	Контроль (без лечения) (30 глаз)	-	-	-	-
2	Лечение 0,5%-ной суспензией действующего вещества (48 глаз)	-	48,2	28,4	23,4
3	Лечение 1,0%-ной суспензией действующего вещества (48 глаз)	-	68,8	31,2	-
4	Лечение 2,5%-ной суспензией действующего вещества (48 глаз)	-	75,4	24,6	-

Продолжение таблицы 6

№ пп	Эпителизация роговицы				Васкуляризация роговой оболочки			
	Завершение (сутки)				Встречаемость	Начало (сутки)		
	5-7	14-17	18-20	28		5-7	8-10	11-14
1	7	8	9	10	11	12	13	14
1	-	-	-	-	89,3		89,3	

- 22 -

Продолжение таблицы 6

I	7	8	9	10	11	12	13	14
2	-	2,5	48,6	40,6	68,4	-	15,7	52,7
3	38,2	41,5	20,3	-	68,0	-	13,7	54,3
4	41,6	58,4	-	-	-	68,6	-	13,2

Продолжение таблицы 6

№№ пп	Инфильтрация роговицы	Гипопион	Повышение внутриглаз- ного давл- ения	Перфорация роговицы	Исходы		
					Ги- бель глаза	Обшир- ное ин- тенсив- ное белмо рогови- цы	Помутне- ние ро- говицы
I	15	16	17	18	19	20	21
1	100	76,6	89,7	100	-	-	-
2	17,6	8,3	7,6	8,3	8,3	34,8	46,5
3	14,0	6,2	6,2	-	-	-	10,2
4	12,5	4,1	4,1	-	-	-	6,2

Заявляемый лекарственный препарат в виде линимента, согласно изобретению, предпочтительно содержит действующего вещества в количестве 5 мас.%. В качестве фармацевтического растворителя для заявляемого линимента может
 5
 быть использована любая пригодная эмульсионная основа, например масло подсолнечное, облепиховое или касторовое и другие. Предпочтительно используют в качестве основы для заявляемого линимента касторовое масло, которое обеспечивает полное и быстрое высвобождение действующего ве-
 10
 щества.

Оценка лечебной эффективности заявляемого линимента была проведена в эксперименте на крысах, у которых вызывали асептическое воспаление слизистой влагалища (язвы) посредством обработки влагалища 7%-ным раствором азотно-
 15
 кислого серебра с экспозицией 3 минуты. Оценка эффектив-

- 23 -

ности лечения проводилась по данным визуальных и гистологических исследований. С этой целью ткань влагалища фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине с последующей заливкой в парафин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

5 Поставлено 3 серии опытов по 24 животных в каждой серии: I серия - интактный контроль. В данной группе, после нанесения ожога и образования обширной язвы (80% поверхности слизистой) ежедневно в течение 20 суток влагалище крыс обрабатывали тампоном, смоченным дистиллированной водой; 2 серия - сравнительный контроль - через 10 сутки после ожога, когда образовалась язва, ежедневно в течение 20 суток влагалище крыс обрабатывали тампоном, смоченным облепиховым маслом. Облепиховое масло было выбрано в качестве сравнительного контроля, так как оно эффективно при лечении вялотекущих процессов, например, 15 трофических язв; 3-я серия - использование заявляемого линимента с содержанием действующего вещества 4 мас.% и 6 мас.%.

20 В данной группе через сутки после нанесения ожога и ежедневно в течение 20 суток влагалище крыс обрабатывали заявляемым линиментом с указанным содержанием действующего вещества. На 5, 10, 15 и 20 сутки было забито по 6 животных из каждой серии и проведено изучение состояния слизистой влагалища методом визуального контроля с 25 использованием покраски пораженных участков слизистой раствором метиленовой сини. Результаты оценивали по системе:

30 "+++" - тотальный ожог (воспаление) всей поверхности, или значительные участки глубоких поражений с явлениями некроза и плотным инфильтратом, занимающим более 80% поверхности;

 "++" - поражение средней тяжести без инфильтратов и некрозов, занимающие около 50% поверхности слизистой;

35 "+" - легкая степень воспалительной реакции на участках, занимающих менее 50% поверхности;

 "0" - нормальная слизистая интактных крыс.

По результатам визуальных исследований животных I серии через 24 часа после обработки слизистой азотно-

- 24 -

кислым серебром, поверхность ожога достигала 80% от общей поверхности слизистой с очагами глубоких поражений в виде изъязвлений, отслойки эпителия, некроза. На 5 сутки характер поражения существенно не изменился. На 10-15 сут-
5 ки отмечалось уменьшение площадей глубоких поражений, площадь их сократилась до 60%. На 20 сутки состояние слизистой близко к норме, поверхность прокрашивания не превышала 20%, очаги глубоких поражений в незначительном количестве.

10 Патоморфологическое исследование показало, что через 24 часа после нанесения ожога, гистологически определялись обширные некрозы эпителия и подлежащей соединительной ткани. Зона некроза окружена лейкоцитарным воспалительным валом, за которым расположена зона обширного отека и разволокнение соединительной ткани со стазом сосудов и кровоизлияниями. Через 5 суток глубина поражения
15 возрастала, лейкоцитарный вал расширялся. Увеличилось количество кровеносных сосудов в состоянии стаза. Несколько уменьшился отек окружающих тканей.

20 Через 10 суток картина поражения та же. Через 15 суток отмечается нарастание эпителия на раневую поверхность, уменьшается лейкоцитарный вал, в котором увеличивается количество кровеносных сосудов. На 20 сутки не отмечается очагов некроза, площадь неэпителизированных
25 очагов незначительна. Лейкоцитарная реакция практически отсутствует. Стазированные сосуды и отек окружающих тканей отсутствует.

По результатам визуальных наблюдений животных II серии опытов (использование облепихового масла), уже на
30 5 сутки заметно снизилась площадь прокрашивания. К 15 суткам слизистая оболочка практически полностью восстановлена.

По данным патоморфологического изучения, через 5 суток наблюдаются обширные очаги некроза с мощным
35 лейкоцитарным валом, обширным отеком окружающих тканей, стазом кровеносных сосудов.

Через 15 суток значительное уменьшение площадей некроза. Уменьшение воспалительного лейкоцитарного вала.

На 20 сутки наблюдается почти полная эпителизация раневой поверхности. Лейкоцитарная инфильтрация незначительна. Отек сохраняется, сосуды расширены.

5 По данным визуальных наблюдений животных III серии опытов (применение заявляемого линимента), уже на 5 сутки после ожога практически не отмечалось глубоких поражений и заметно сократилась (до 20-30%) площадь прокрашивания. К 10 суткам слизистая оболочка влажной практически полностью восстановилась.

10 По данным патоморфологического исследования уже через 10 суток очагов некроза не обнаруживается, идет эпителизация раневой поверхности на фоне незначительной лейкоцитарной инфильтрации. На 20 сутки отмечена полная регенерация эпителиальной ткани. Сравнительная динамика репаративной регенерации проведенных испытаний представлена в таблице 7.

20 Из данных таблицы 7 видно, что заявляемый линимент обладает наибольшей регенерирующей активностью. Уже на 5 день поражение сокращается до 30% площади (в отдельных участках до 50%), а на 10 день слизистая оболочка практически полностью восстанавливается.

Таблица 7

Сравнительная динамика репаративной регенерации при асептическом воспалении у крыс при применении заявляемого линимента и облепихового масла

25

Дни исследования	Препараты		Интактные животные	
	Заявляемый линимент	Облепиховое масло		
	4 мас.% действующего вещества	6 мас.% действующего вещества		
I	2	3	4	5
24 часа	+++	+++	+++	+++
5 день	++	++	++	+++
10 день	+	+	++	++
15 день	0	0	+	++
20 день	0	0	+	+

Таким образом, полученные результаты показывают, что заявляемый линимент обладает высокой регенерирующей, противовоспалительной и ранозаживляющей активностью. Причем регенерирующая активность проявляется при ожогах III-IV степени, когда из-за отсутствия эпителиальных элементов задерживается созревание грануляционной ткани, формируется грануляционный вал, препятствующий проявлению регенерирующей способности эпителия. Заявляемый линимент уменьшает также эксудативно-альтернативные изменения в очаге повреждения, препятствует избыточному образованию и разрастанию соединительной ткани, и возникновению рубцов.

В то же время биофармацевтические исследования показали полное соответствие заявляемого линимента требованиям стандарта и высокую биодоступность, превышающую таковую у известной мази в 30 раз.

Заявляемый препарат может быть также использован в виде мази. Согласно изобретению, заявляемый препарат в виде мази предпочтительно содержит действующего вещества в количестве 1,0-2,5 мас.%, а в качестве фармацевтического разбавителя содержит мазевую основу, состоящую из смеси ланолина и вазелина в соотношении 1,0:1,0-2,5.

Выбор концентрации действующего вещества обусловлен тем, что в указанном интервале концентраций проявляется высокий терапевтический эффект, не сопровождаемый побочными явлениями.

Использование в качестве предпочтительной мазевой основы смеси ланолина и вазелина вызвано тем, что указанная смесь способствует наиболее быстрому проникновению действующего вещества в раневую поверхность. Выбор количественного соотношения этой смеси обусловлен тем, что в указанном интервале наблюдается наибольший эффект высвобождения действующего вещества из мази.

Заявляемая мазь проявляет высокую противовоспалительную и ранозаживляющую активность при лечении ожогов и ран различного происхождения. В частности, заявляемая мазь высокоэффективна при ее применении в глазной практике для лечения ожогов и раневых повреждений глаз. Эффективность заявляемой мази в сравнении с мазью, содержащей

- 27 -

действующее вещество - известную кристаллическую форму указанного соединения была исследована в эксперименте при лечении ожогов глаз кроликов.

5 Эксперименты проводили на кроликах породы Шиншилла в возрасте около 6 месяцев весом 2,0-2,5 кг.

Щелочные ожоги глаз III степени вызывались введением 3 капель 5%-ного раствора натрия гидроксида (экспозиция 17 сек) в конъюнктивальный мешок; затем глаз промывали водой.

10 Степень ожога определялась через 3 часа, после чего начиналось лечение.

Для лечения I-й серии животных (три группы) использовали заявляемую глазную мазь, содержащую I мас.%; 2 мас.% и 2,5 мас.% действующего вещества; 2-ю серию 15 животных (одна группа) лечили известной мазью, содержащей 2 мас.% действующего вещества; 3-я серия (I группа) была контрольной.

Мазь закладывали в течение 28 дней в конъюнктивальный мешок по 6 раз в сутки. Во всех группах лечение сочеталось с предварительным промыванием глаз 0,02%-ным раствором фурацилина. В каждую группу входило 24 кролика (48 20 глаз).

Животные забивались воздушной эмболией на I, 3, 5, 7, 10, 14, 21 и 28 сутки после начала лечения. Оценка эффективности 25 лечения проводилась по картине клинического течения ожога глаза и данным гистологических и гистохимических исследований. Для гистологических исследований ткань роговицы фиксировалась в 10%-ном растворе формалина с последующей заливкой в парафине. Срезы роговицы 30 окрашивались гематоксилин-эозином и реактивом Шиффа на мукополисахариды.

Данные эксперимента представлены в таблице 3.

Таблица 8

Сравнительная оценка эффективности заявляемой и известной мази при лечении ожогов глаз

№№ п/п	Препарат	Количе- ство глаз (100%)	Эпителизация роговой оболочки глаза в % от общего числа глаз			
			Начало на сутки			
			I-2	3-4	5-7	8-10
I	2	3	4	5	6	7
1	Заявляемая мазь, со- держащая 1 мас.% действующего веществ- ва	48	65,2	19,4	15,4	-
2	Заявляемая мазь, со- держащая 2 мас.% дей- ствующего вещества	48	72,9	18,8	8,3	-
3	Заявляемая мазь, со- держащая 2,5 мас.% действующего веществ- ва	48	72,9	17,4	9,5	-
4	Известная мазь	48	-	50	12,5	37,5
5	Без лечения (контроль- ная группа)	48	-	-	-	-

Продолжение таблицы 8

№№ п/п	Эпителизация роговой обо- лочки глаза в % от общего числа глаз					Отсут- ствие полной эпите- лизации на 28 сутки в % от об- щего числа глаз	Васкуляризация ро- говой оболочки в % от общего числа глаз			
	Завершение на сутки						Вст- ре- чае- мость	Начало вас- куляризации на сутки		
			3	5-7	I4-I7	I8-20		28	5-7	8-10
I	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	6,7	17,9	48,8	26,6	-	-	-	-	-	-
2	8,3	18,7	51,8	21,2	-	-	45,8	25,9	19,9	-
3	9,2	21,3	50,6	18,9	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	33,4	29,2	37,5	82,5	-	58,3	24,2
5	-	-	-	-	-	100	89,3	-	89,3	-

Продолжение таблицы 8

№№ п/п	Инфилт- рация ро- говицы, %	Гипо- пион, %	Повыше- ние внут- риглазно- го давле- ния	Симбле- фарон, %	Исходы в % от общего количества глаз	
					Обширное интенсив- ное бель- мо рого- вицы	Помутне- ние рого- вицы сред- ней интен- сивности
I	I8	I9	20	2I	22	23
1	10,2	11,6	11,3	-	-	9,8
2	8,3	10,4	10,4	-	-	8,3
3	8,3	9,8	9,8	-	-	8,3
4	66,6	62,7	62,7	16,6	45,3	21,3
5	100	76,6	89,7	66,6	100	-

5 Как видно из результатов, представленных в таблице 8, при лечении заявленной мазью уже на первые сутки в 72,9% глаз появились участки новообразованного эпителия роговицы, а к 20 суткам происходила полная эпителизация роговицы. В то же время лечение известной мазью показало слабую эффективность, так, даже через 28 суток в 70,8% глаз отсутствовала полная эпителизация роговицы и оставались дефекты эпителия. В сравнении с известной мазью заявляемая мазь обладает мощными регенераторными свойствами, что обеспечивает не только значительно более раннее начало эпителизации роговицы, но и быстрее восстановление всего эпителиального пласта, восстановление прозрачности роговицы и нормальной гистологической ее структуры.

10 15 Так из данных таблицы 8 видно, что на фоне лечения известной мазью в 45% случаев на роговице образуется обширное интенсивное бельмо, а в 21%-помутнение средней интенсивности. При лечении заявляемой мазью только в 8,3-9,8% случаев наблюдалось помутнение роговицы средней интенсивности.

20 На фоне лечения заявляемой мазью практически не наблюдалось вторичного инфицирования, о чем свидетель-

- 30 -

стствует небольшой % глаз с инфильтрацией роговицы (8,3-10,2%). Таким образом можно сделать вывод, что при лечении ожогов глаз заявляемой мазью практически не происходит вторичного инфицирования раны.

5 В то же время (как видно из таблицы 8) на фоне лечения известной мазью имеет место присоединение вторичной инфекции, о чем свидетельствует развитие инфильтрации роговицы в 66,6% случаев.

10 О противовоспалительном свойстве заявляемой мази при лечении ожогов глаз можно судить по тому факту, что явления токсического увеита были выражены слабо и отмечались всего в 10,4% случаев и при этом не влияли на исход лечения.

15 При использовании известной мази в 62,7% случаев наблюдались явления токсического увеита с полоской гипопиона на дне передней камеры и повышением внутриглазного давления. Эти данные свидетельствуют о развитии интенсивного воспалительного процесса.

20 Таким образом, проведенные испытания свидетельствуют о том, что заявляемая мазь обеспечивает уменьшение воспалительного процесса и вторичного инфицирования при лечении ожогов глаз, а также способствует ранней эпителизации роговицы за счет усиленной стимуляции процессов регенерации, следствием чего является восстановление
25 прозрачности роговицы.

Для лечения труднозаживающих инфицированных ран целесообразно применять заявляемый лекарственный препарат, состоящий из новой кристаллической модификации 2,4-диоксо-
30 с пара-аминобензолсульфамидом при следующем их соотношении в мас. %:

кристаллическая модификация 2,4-диоксо-	
-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина	45-55
пара-аминобензолсульфамид	45-55.

35 Эффективность заявляемого препарата была проверена в клинических условиях в наиболее тяжелых случаях труднозаживляемых гнойных ран различных нозологических форм

- 3I -

(трофических язв венозного происхождения малых до 5 см² и больших свыше 5 см² размеров и послеоперационных гнойных ран).

Учитывались следующие показатели: уменьшение воспалительной реакции, сроки очищения ран, интенсивность роста грануляций, краевая эпителизация. Для сравнения параллельно проводили лечение с применением известной мази, содержащей 10 мас.% действующего вещества - известной кристаллической формы 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина.

При трофических язвах венозного происхождения применение заявляемого препарата приводило к существенному уменьшению воспалительной реакции в первые два дня, интенсивно стимулировало рост грануляций и обеспечивало быструю эпителизацию. Язвы диаметром 2 см заживали в течение 7-10 дней (при обычных сроках лечения 14-18 дней). Послеоперационные гнойные раны размером от 4 до 20 см² при применении заявляемого препарата быстро очищались, уменьшалась и исчезла краснота и воспалительная инфильтрация по краям раны, на 2-3 день стихали боли, грануляции становились яркими и мелкозернистыми. Сроки заживления сокращались в 2 раза.

Результаты проведенных испытаний представлены в таблицах 9 и 10.

25

Таблица 9

Средние сроки лечения ран (дни) при применении заявляемого и известного лекарственного препарата

Нозологическая форма ран	Сроки лечения (дни) при применении	
	заявляемого препарата	известной мази
I	2	3
Трофическая язва венозного происхождения площадью до 5 см ²	9	16
Трофическая язва венозного происхождения площадью более 5 см ²	18	35
Гнойные послеоперационные раны	8	15

Таблица 10

Результаты лечения ран с применением заявляемого препарата по сравнению с известной мазью

Нозологическая форма ран	Количество во больных	Результаты лечения			
		заявляемым препаратом		известной мазью	
		улучшение	без улучшения	улучшение	без улучшения
1	2	3	4	5	6
Трофические язвы венозного происхождения	12	6	-	3	3
Гнойные послеоперационные раны	12	6	-	4	2

Согласно изобретению, действующее вещество - новую кристаллическую модификацию 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина получают путем охлаждения раствора 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина в воде или органическом растворителе или в их смеси хладагентом со скоростью не ниже 6°C/мин до полной его кристаллизации с последующим отделением полученных кристаллов и их сушкой. В качестве хладагента может быть использовано любое вещество, способное снижать температуру охлаждаемого вещества со скоростью ниже 6°C/мин. Оптимальным веществом, используемым в качестве хладагента является жидкий азот или жидкий диоксид углерода, использование которых позволяет повысить выход целевого продукта за счет быстрого установления и дальнейшего поддержания необходимой скорости охлаждения.

Получение новой кристаллической модификации указанного соединения достигается при скорости охлаждения не ниже 6°C/мин, проведение процесса при скорости охлаждения ниже 6°C/мин не позволяет получить новую кристаллическую модификацию. Верхний предел скорости охлаждения не ограничен. При любой максимально достигаемой скорости охлаждения исходного раствора происходит обра-

- 33 -

зование новой кристаллической модификации. Процесс охлаждения осуществляют в воде или в любом органическом растворителе, или в их смеси, в которых растворимо исходное вещество. Предпочтительными растворителями, в которых хорошо растворимо исходное вещество, являются вода и этанол. При этом достигается наибольший выход целевого продукта. Заявляемое вещество можно получить независимо от концентрации исходного вещества в растворе. Выбор режима сушки при давлении не выше 10^{-2} мм рт.ст. обусловлен тем, что готовый высушенный продукт должен иметь влажность не выше 3%. Сушка при давлении выше 10^{-2} мм рт.ст. приводит к получению сырой растекающейся нестабильной массы. Для лучшего понимания настоящего изобретения приводятся следующие примеры получения заявляемого вещества.

15 Пример 1.

1,5 л водного раствора 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина с концентрацией 20 г/л охлаждают жидким азотом со скоростью охлаждения $6^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до полной его кристаллизации. Полученную замороженную массу переносят на поддоны и загружают в сублиматор. Сушку проводят при давлении 10^{-2} мм рт.ст до остаточной влажности 3%. Выход целевого продукта 30 г (100%). Полученный продукт представляет собой белый порошок с высокой текучестью. Полученное вещество характеризуется значениями межплоскостных расстояний d и относительных рефлексов I, совпадающих с соответствующими вышеуказанными значениями новой кристаллической модификации 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина. По всем показателям (ЯМР, ИК-, КР-спектрам) полученное вещество соответствует заявляемой новой кристаллической модификации указанного соединения.

Пример 2.

Процесс проводят аналогично описанному в примере 1, при этом берут 500 мл раствора исходного вещества в смеси вода-этанол (1:1) с концентрацией 20 г/л. Выход целевого продукта составляет 96 мас.%. Полученное вещество имеет характеристики, аналогичные примеру 1.

Пример 3.

Процесс проводят аналогично примеру I со скоростью охлаждения $30^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Выход целевого продукта 98,2 мас.%.
Полученное вещество имеет характеристики, аналогичные
5 примеру I.

Пример 4.

1,5 раствора 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропи-
римидина в этаноле с концентрацией 10 г/л охлаждают жид-
ким азотом со скоростью $8^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до полной кристаллизации
10 раствора. Полученную замороженную массу загружают в суб-
лиматор. Сушку проводят при давлении 10^{-5} мм рт.ст. Выход
целевого продукта 95,6 мас.%. Полученное вещество имеет
характеристики, аналогичные примеру I.

Пример 5.

15 Процесс проводят аналогично примеру I, при этом кон-
центрация исходного вещества в этаноле 10 г/л, а в качест-
ве хладагента используют жидкий диоксид углерода. Выход
целевого продукта 96,8 мас.%. Полученное вещество имеет
характеристики, аналогичные примеру I.

20 Промышленная применимость

Заявляемая новая кристаллическая модификация 2,4-диок-
со-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропириимидина обладает противо-
воспалительной и ранозаживляющей активностью и находит
применение в качестве действующего вещества лекарствен-
25 ного препарата для лечения ожогов и ран различного
происхождения, в частности, в глазной практике для лечения
ожогов и раневых повреждений глаз. Кроме того, заявляемый
препарат применяют для лечения труднозаживающих инфици-
рованных ран (трофические язвы венозного происхождения,
30 послеоперационные гнойные раны).

- 35 -

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 I. Кристаллическая модификация 2,4-диоксо-6-метил-
-I,2,3,4-тетрагидропиримидина, характеризующаяся следую-
щими межплоскостными расстояниями d и относительной
интенсивностью рефлексов I:

$d, \text{Å}$	I
9,668	9
6,592	100
4,838	36
3,843	5
3,625	7
3,431	20
3,248	48
2,916	8
2,799	9
2,479	4
2,429	7
2,405	6
2,292	8
2,043	4
1,699	3

2. Способ получения кристаллической модификации
2,4-диоксо-6-метил-I,2,3,4-тетрагидропиримидина по п.1,
характеризующийся тем, что раствор 2,4-диоксо-6-метил-
-I,2,3,4-тетрагидропиримидина в воде или органическом
10 растворителе, или в их смеси охлаждают хладагентом со
скоростью не ниже $6^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до полной его кристаллизации
с последующим отделением полученных кристаллов и их
сушкой.

3. Способ по п.2, характеризующийся тем, что в
15 качестве органического растворителя используют этанол.

4. Способ по п.2, характеризующийся тем, что в
качестве хладагента используют жидкий азот, или жидкий
диоксид углерода, а сушку осуществляют вакуумированием
при давлении не ниже 10^{-2} мм рт.ст.

5. Лекарственный препарат противовоспалительного и ранозаживляющего действия, содержащий действующее вещество и фармацевтический разбавитель, характеризующийся тем, что в качестве действующего вещества он содержит кристаллическую модификацию 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина по п. I.

6. Лекарственный препарат по п. 5, в виде суспензии, характеризующийся тем, что он содержит действующего вещества в количестве 1,0-2,5 мас. %.

7. Лекарственный препарат по п. 5, в виде суспензии, характеризующийся тем, что он содержит в качестве фармацевтического разбавителя 0,9%-ный водный раствор натрия хлорида или дважды дистиллированную воду.

8. Лекарственный препарат по п. 5, в виде линимента, характеризующийся тем, что он содержит действующего вещества в количестве 4-6 мас. %.

9. Лекарственный препарат по п. 5, в виде линимента, характеризующийся тем, что он содержит в качестве фармацевтического разбавителя касторовое масло.

10. Лекарственный препарат по п. 5, в виде мази, характеризующийся тем, что он содержит действующего вещества в количестве 1,0-2,5 мас. %.

11. Лекарственный препарат по п. 5, в виде мази, характеризующийся тем, что он содержит в качестве фармацевтического разбавителя - мазевую основу, состоящую из смеси ланолина и вазелина в соотношении 1,0:1,0-2,5 соответственно.

12. Лекарственный препарат противовоспалительного и ранозаживляющего действия, состоящий из действующего вещества, характеризующийся тем, что в качестве действующего вещества он содержит кристаллическую модификацию 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина по п. I в сочетании с пара-аминобензолсульфамидом при следующем соотношении компонентов в мас. %:

кристаллическая модификация 2,4-диоксо-	
-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина	45-55
пара-аминобензолсульфамид	45-55.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 93/00018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. 5 : C07D 239/54, A61K 31/505, 47/00		
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)		
Int.Cl. 5 : C07D 239/10, 239/22, 239/54; A61K 31/505, 47/00, 9/08		
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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SU, A1, 194096 (ADAMOVICH A.I. et al), 30 May 1967 (30.05.67) ---	1-12
A	SU, A1, 101690 (KHROMOV-BORISOV N.V. et al), 17 July 1952 (17.07.52) ---	1,2-4
A	M.D.Mashkovsky "Lekarstvennye sredstva", posobie po farmakoterapii dlya vrachei, 1986, izdanie desyatoe, tom 2, izd. "Meditsina" M., pages 138-139 ---	1,2,5-12
A	DE, A1, 3513391 (INSTITUT für PHARMAKO- LOGISCHE), 19 December 1985 (19.12.85), the abstract, examples page 17 -----	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 August 1993 (10.08.93)		22 September 1993 (22.09.93)
Name and mailing address of the ISA/RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка No.
PCT/RU 93/00018

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ C07D 239/54, A61K 31/505, 47/00</p> <p>Согласно Международной патентной классификации (МКИ-5)</p>																						
<p>B. ОБЛАСТИ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (Система классификации и индексы): МКИ-5 C07D 239/10, 239/22, 239/54; A61K 31/505, 47/00, 9/08</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (названия базы и, если возможно, поисковые термины):</p>																						
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория *</th> <th>Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>SU, A1, 194096 (АДАМОВИЧ А.И. и другие), 30 мая 1967 (30.05.67)</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>SU, A1, 101690 (ХРОМОВ-БОРИСОВ Н.В. и другие), 17 июля 1952 (17.07.52)</td> <td>1,2-4</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p> <p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <table border="0"> <tr> <td>"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не порочащий заявку, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение.</td> </tr> <tr> <td>"E" более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее.</td> <td>"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной и изобретательским уровнем в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>"L" документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводит с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано).</td> <td>"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска и порочащий изобретательский уровень заявленного изобретения в очевидном для лица, обладающего познаниями в данной области техники, сочетании с одним или несколькими документами той же категории</td> </tr> <tr> <td>"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"&" документ, являющийся патентом-аналогом</td> <td></td> </tr> </table>		Категория *	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.	A	SU, A1, 194096 (АДАМОВИЧ А.И. и другие), 30 мая 1967 (30.05.67)	1-12	A	SU, A1, 101690 (ХРОМОВ-БОРИСОВ Н.В. и другие), 17 июля 1952 (17.07.52)	1,2-4	"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не порочащий заявку, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение.	"E" более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее.	"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной и изобретательским уровнем в сравнении с документом, взятым в отдельности	"L" документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводит с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано).	"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска и порочащий изобретательский уровень заявленного изобретения в очевидном для лица, обладающего познаниями в данной области техники, сочетании с одним или несколькими документами той же категории	"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.		"&" документ, являющийся патентом-аналогом	
Категория *	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.																				
A	SU, A1, 194096 (АДАМОВИЧ А.И. и другие), 30 мая 1967 (30.05.67)	1-12																				
A	SU, A1, 101690 (ХРОМОВ-БОРИСОВ Н.В. и другие), 17 июля 1952 (17.07.52)	1,2-4																				
"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не порочащий заявку, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение.																					
"E" более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее.	"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной и изобретательским уровнем в сравнении с документом, взятым в отдельности																					
"L" документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводит с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано).	"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска и порочащий изобретательский уровень заявленного изобретения в очевидном для лица, обладающего познаниями в данной области техники, сочетании с одним или несколькими документами той же категории																					
"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.																						
"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.																						
"&" документ, являющийся патентом-аналогом																						
<p>Дата действительного завершения международного поиска 10 августа 1993 (10.08.93)</p>	<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 22 сентября 1993 (22.09.93)</p>																					
<p>Наименование и адрес Международного поискового органа: Научно-исследовательский институт государственной патентной экспертизы, Россия, 121858, Москва, Бережковская наб. 30-1, факс (095)243-33-37, телетайп I14818 ПОДАЧА</p>	<p>Уполномоченное лицо: Е.Платоничева, Н.Докшина тел. (095)240-58-22</p>																					

Форма PCT/ISA/210 (второй лист) (июль 1992)

С. (Продолжение) ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория *)	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.
A	М.Д.Машковский "Лекарственные средства", пособие по фармакотерапии для врачей, 1986, издание десятое, т.2, изд. "Медицина" М., с.138-139	1,2,5-12
A	DE, A1, 3513391 (INSTITUT für PHARMAKOLOGISCHE), 19 декабря 1985 (19.12.85), реферат, примеры с.17	1-12