

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

(51) Международная классификация изобретения ⁴ : C12P 19/30 // A61K 31/70	A1	(21) Номер международной публикации: WO 89/12689 (22) Дата международной публикации: 28 декабря 1989 (28.12.89)
<p>(21) Номер международной заявки: PCT/SU88/00269</p> <p>(22) Дата международной подачи: 20 декабря 1988 (20.12.88)</p> <p>(30) Данные о приоритете: 4432648/28 14 июня 1988 (14.06.88) SU</p> <p>(71) Заявители (для всех указанных государств, кроме US): ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР [SU/SU]; Москва 117418, ул. Цюрупы, д. 3 (SU) [INSTITUT MORFOLOGII CHELOVEKA AKADEMII MEDITSINSKIH NAUK SSSR, Moscow (SU)]. МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» [SU/SU]; Москва 127486, Бескудниковский бульвар, д. 59а, (SU) [MEZHOTRASLEVOI NAUCHNO-TEKHNICHESKY KOMPLEX «MIKROKHIRURGIYA GLAZA», Moscow (SU)]. НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ «БИОЛАР» АКАДЕМИИ НАУК СССР [SU/SU]; Олайне 229014, Латвийская сср (SU) [NAUCHNO-PROIZVODSTVENNOE OBIEDINENIE «BIOLAR» AKADEMII NAUK SSSR, Olaine (SU)].</p> <p>(72) Изобретатели; и</p> <p>(75) Изобретатели / Заявители (только для US): ФУКС Борис Борисович [SU/SU]; Москва 125212, Ленинградское шоссе, д. 31, кв. 127 (SU) [FUX, Boris Borisovich, Moscow (SU)]. ШАБАНОВА Марина Евре-</p>	<p>ньевна [SU/SU]; Москва 107066, Спартаковская ул., д. 6, кв. 34 (SU) [SHABANOVA, Marina Evgenievna, Moscow (SU)]. ФЕДОРОВ Святослав Николаевич [SU/SU]; Москва 103030, ул. Достоевского, д. 21, кв. 32 (SU) [FEDOROV, Svyatoslav Nikolaevich, Moscow (SU)]. КРАСНОПОЛЬСКИЙ Юрий Михайлович [SU/SU]; Харьков 310024, ул. Чайковского, д. 12, кв. 22 (SU) [KRASNOPOLSKY, Jury Mikhailovich, Kharkov (SU)]. МИКСТАЙС Улдис Янович [SU/SU]; Олайне 229014, Латвийская ССР, ул. Елгавас, д. 6, кв. 64 (SU) [MIKTAIS, Uldis Yonovich, Olaine (SU)]. ЕРМОЛАЕВ Евгений Дмитриевич [SU/SU]; Олайне 229014, Латвийская ССР, ул. Елгавас, д. 18, кв. 57 (SU) [ERMOLAEV, Evgeny Dmitrievich, Olaine (SU)]. ГАЙЛУМА Мара Аугустовна [SU/SU]; Олайне 229014, Латвийская ССР, ул. Елгавас, д. 10, кв. 3 (SU) [GAILUMA, Mara Augustovna, Olaine (SU)].</p> <p>(74) Агент: ТОРГОВО-ПРОМЫШЛЕННАЯ ПАЛАТА СССР; Москва 103735, ул. Куйбышева, д. 5/2 (SU) [THE USSR CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY, Moscow (SU)].</p> <p>(81) Указанные государства: DE, GB, HU, JP, US.</p> <p>Опубликована С отчетом о международном поиске.</p>	
<p>(54) Title: METHOD OF OBTAINING A MIXTURE OF RIBONUCLEOTIDES</p> <p>(54) Название изобретения: СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СМЕСИ РИБОНУКЛЕИДОВ</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A method of obtaining a mixture of ribonucleotides consists in hydrolysing ribonucleic acid of yeast with pancreatic ribonuclease at a pH of 4.5-5.5, in adding ethanol and separating the ribonucleotide fraction on membranes with the pore size of 50-150 Å and subsequently rectifying said fraction and extracting the desired product from it consisting of a complex of ribonucleotides and their derivatives.</p>		

(57) Реферат:

Способ получения смеси рибонуклеотидов заключается в том, что проводят гидролиз дрожжевой рибонуклеиновой кислоты панкреатической рибонуклеазой при pH 4,5-5,5, затем отделяют от полученного гидролизата фракцию рибонуклеотидов на мембранах с размером пор 50-150 Å с последующей очисткой и выделением из нее целевого продукта.

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	FR	Франция	ML	Мали
AU	Австралия	GA	Габон	MR	Мавритания
BB	Барбадос	GB	Великобритания	MW	Малави
BE	Бельгия	HU	Венгрия	NL	Нидерланды
BG	Болгария	IT	Италия	NO	Норвегия
BJ	Бенин	JP	Япония	RO	Румыния
BR	Бразилия	KP	Корейская Народно-Демократическая Республика	SD	Судан
CF	Центральноафриканская Республика	KR	Корейская Республика	SE	Швеция
CG	Конго	LI	Лихтенштейн	SN	Сенегал
CH	Швейцария	LK	Шри Ланка	SU	Советский Союз
CM	Камерун	LU	Люксембург	TD	Чад
DE	Федеративная Республика Германии	MC	Монако	TG	Того
DK	Дания	MG	Мадагаскар	US	Соединенные Штаты Америки
FI	Финляндия				

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СМЕСИ РИБОНУКЛЕОТИДОВ

Область техники

Настоящее изобретение относится к медицине, а точнее касается способа получения смеси рибонуклеотидов.

5 Предшествующий уровень техники

Тапеторетинальные абитрофии - группа наследственных заболеваний человека, приводящих к слабовидению и слепоте. Распространенность этих заболеваний достаточно велика и составляет от 0,2 до 5 человек на 1000 населения. Однако до настоящего времени не существует эффективных методов и средств лечения тапеторетинальных абитрофий.

Известен способ получения смеси рибонуклеотидов, обладающей лечебными свойствами ("Бюллетень экспериментальной биологии и медицины", 1969 /Москва/, № 9, с.23-26). Указанный способ заключается в том, что рибонуклеиновую кислоту с концентрацией 5-10 мг/мл обрабатывают при температуре 45⁰С в течение 1 часа панкреатической рибонуклеазой.

Указанный способ характеризуется невысоким качеством целевого продукта. Получаемая смесь рибонуклеотидов содержит примеси белка, высокомолекулярных пирогенных веществ, поэтому возможно только ее местное применение в виде наружных повязок. Введение указанного препарата *per os* может привести к глубокой деградации содержащихся в препарате нуклеотидов, что не обеспечивает его лечебную эффективность.

Известен также способ получения смеси рибонуклеотидов (Вестник Академии медицинских наук СССР, 1971, Медицина, № 7, с.63-69). Способ заключается в том, что проводят гидролиз дрожжевой рибонуклеиновой кислоты панкреатической рибонуклеазой, затем диализ полученного гидролизата с последующим отделением и концентрированием целевого продукта. Выход целевого продукта составляет 40-43 мас.%.
25 30

Указанный способ характеризуется низким выходом целевого продукта, недостаточной чистотой его, обусловленной наличием низко- и высокомолекулярных пирогенных соединений. При введении указанного препарата внутримышечно отмечается сильная болезненность, повышение температуры тела у значительной части больных, аллергические реакции, а при субконъюнктивальном введении - гиперемия и отек конъюнктивы глазного яблока с увеличением и болезненностью околоушных лимфоузлов.
40

- 2 -

Раскрытие изобретения

В основу изобретения положена задача путем изменения технологических операций разработать способ, позволяющий увеличить выход целевого продукта, повысить качество и исключить пирогенность его.

5

Задача решена тем, что в заявляемом способе получения смеси рибонуклеотидов путем гидролиза дрожжевой рибонуклеиновой кислоты панкреатической рибонуклеазой, отделения из полученного гидролизата фракции рибонуклеотидов с последующим выделением из нее целевого продукта, согласно изобретению, гидролиз дрожжевой рибонуклеиновой кислоты проводят при pH 4,5-5,5, а отделение фракции рибонуклеотидов из гидролизата проводят на мембранах с размерами пор 50-150 Å .

10

Для увеличения выхода целевого продукта целесообразно гидролиз проводить при температуре 62-65°C.

15

При температуре менее 62°C гидролиз ферментом - панкреатической рибонуклеазой идет медленно, при температуре выше 65°C частично денатурируется фермент и гидролиз не проходит полностью.

20

Целесообразно с целью устранения образования микрофлоры перед отделением фракции рибонуклеотидов в гидролизат добавлять этанол в количестве 15-30% от объема гидролизата. Добавление в гидролизат этанола менее 15 об.% не замедляет образование микрофлоры в гидролизате, добавление этанола свыше 30 об.% приводит к частичному осаждению рибонуклеотидов.

25

Отделение фракции рибонуклеотидов на мембранах предпочтительно проводят при температуре 20-30°C и давлении 0,15-0,4 МПа. Фильтрация смеси при давлении менее 0,15 МПа и при температуре менее 20°C существенно увеличивает длительность проведения процесса без увеличения выхода препарата, при этом возможно обсеменение микрофлорой. Давление более 0,4 МПа и температура более 30°C может привести к изменению структуры состава препарата, а также к разрушению мембраны. Выделение целевого продукта, согласно изобретению, проводят путем осаждения фракции рибонуклеотидов 8-10 кратным объемом этанола, удаления растворителя и

30

35

- 3 -

сушки целевого продукта. Выделение целевого продукта может быть также осуществлено путем осаждения смеси рибонуклеотидов 8-10 кратным объемом этанола, удаления растворителя, растворения смеси в 0,55-0,65% растворе натрия хлорида до концентрации ее 3,3-3,7 мас.%, фильтрации полученного раствора через мембраны с диаметром пор 2000-2200 Å при давлении 78-98 кПа. Осаждение смеси рибонуклеотидов объемом этанола менее 8-ми кратного не дает возможности полностью освободиться от низкомолекулярных пирогенных соединений, осаждение более чем 10 кратным объемом этанола не приводит к увеличению положительного эффекта.

При получении препарата с концентрацией рибонуклеотидов больше 3,7 мас.% отмечена выраженная пирогенность, применение препарата с концентрацией ниже 3,3 мас.% приводит к повышению объема вводимого количества жидкости, что является крайне нежелательным для больного.

При повторной фильтрации через мембраны с диаметром пор менее 2000 Å процесс идет медленнее, при фильтрации с диаметром пор более 2200 Å препарат становится пирогенным и нестандартным.

Заявляемый способ позволяет увеличить выход целевого продукта на 8-15% по сравнению с известным способом, а также повысить качество целевого продукта, исключив его пирогенность.

Лучший вариант осуществления изобретения

Заявляемый способ осуществляют следующим образом.

Дрожжевую рибонуклеиновую кислоту суспендируют в дистиллированной воде, pH раствора доводят щелочью до 4,5-5,5. Затем к раствору рибонуклеиновой кислоты добавляют фермент - панкреатическую рибонуклеазу, нагревают раствор до 62-65°C и проводят гидролиз рибонуклеиновой кислоты при этой температуре. После окончания гидролиза, гидролизат охлаждают, добавляют к нему этанол и перемешивают. Для отделения мелкодисперсного осадка, образовавшегося после добавления этанола смесь подвергают микрофильтрации. Затем осветленный раствор фракционируют ультрафильтрацией через мембраны с размером пор 50-150 Å, предпочтительно при температуре 20-30°C и давлении 0,15-0,4 МПа. После отделения

- 4 -

фильтрата к концентрату добавляют дистиллированную воду и получают дополнительное количество фильтрата. К общему количеству ультрафильтрата добавляют при перемешивании этанол. После отстаивания смеси надосадочную жидкость декантируют, осадок целевого продукта промывают небольшим количеством этанола, затем этанол отфильтровывают, а осадок высушивают. Целевой продукт может быть получен как в сухом виде, так и в виде раствора. Для этого смесь рибонуклеотидов, выделенная после осаждения 8-10 кратным объемом этанола, растворяют в 0,55-0,65%-ном растворе натрия хлорида до концентрации ее 3,3-3,7 мас.%. Полученный раствор фильтруют через мембраны с диаметром пор 2000-2200 Å при давлении 78-98 кПа.

Полученный целевой продукт представляет собой белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок, хорошо растворимый в воде, в водных растворах натрия хлорида, плохо растворимый в этиловом спирте, нерастворимый в ацетоне, эфире. Препарат представляет собой комплекс моно-олигорибонуклеотидов /до гектамеров включительно/, основную долю которых /до 40 мас.%/ составляют динуклеотиды.

Смесь рибонуклеотидов, полученная по заявляемому способу, была испытана в клинике при строгом контроле за результатами лечения, которые включали исследования поля зрения, электроретинограммы, темновой адаптации и остроты зрения. Всего прошли испытания 2500 пациентов. Длительность курса лечения составляла 10-15 дней. Препарат вводился внутримышечно по 150-200 мг в сутки по 2 приема с интервалом 4-6 часов.

467 из 2500 пациентов находились на длительном лечении и наблюдении /от 4 до 14 и более лет/.

Анализ полученных результатов при длительном наблюдении показал, что у 60% больных отмечалась стабилизация или стабилизация с улучшением течения этого тяжелого прогрессирующего заболевания. Субъективно пациенты отмечают способность к лучшему ориентированию при передвижении как в закрытом помещении, так и на открытом воздухе.

Для лучшего понимания настоящего изобретения приводятся следующие примеры осуществления заявляемого способа.

- 5 -

Пример 1

70 г дрожжевой рибонуклеиновой кислоты растворяют в 430 мл дистиллированной воды и доводят pH раствора до 5,1 2н NaOH. Добавляют 140 мг панкреатической рибонуклеазы и гидролизуют в течение 5 час при температуре 65°C. Общий объем гидролизата 465 мл. Затем охлаждают до температуры 25-35°C, добавляют 120 мл этанола, отфильтровывают образовавшийся мелкодисперсный осадок и фильтрат подвергают ультрафильтрации через ацетилцеллюлозную мембрану с диаметром пор 100 А /рабочая поверхность мембраны 100 см²/, при давлении 0,4 МПа и температуре 30°C. Получают 360 мл фильтрата. К оставшейся массе добавляют дважды по 70 мл воды и дополнительно получают еще 140 мл фильтрата. Фильтрат (500 мл) смешивают с 5 л этилового спирта (10 кратный объем спирта). Полученную суспензию охлаждают до 0-(+4)°C, выдерживают при такой температуре в течение 4 час. Выделившийся осадок отделяют фильтрованием, промывают 0,360 л этилового спирта и высушивают в вакуумсушильном шкафу. Выход целевого продукта 36 г.

20 Удельная экстинкция $E_{1\text{см}}^{1\%}$ = 240 при λ 260 нм и pH 2. Оптические соотношения поглощения (A) при pH 7 и длине волны (230 нм; 260 нм; 280 нм)

A 260/230 3,15

A 260/280 1,60

25 Состав полученного целевого продукта, в мас. %:

нуклеозиды 1,5

моонуклеотиды 25,6

динуклеотиды 28,1

тринуклеотиды 23,8

30 тетрануклеотиды 12,8

пентануклеотиды

и высшие олиго-

нуклеотиды остальное.

Пример 2

35 67 г дрожжевой рибонуклеиновой кислоты растворяют в 400 мл дистиллированной воды и доводят pH раствора до 4,5 2н NaOH. Добавляют 130 мг панкреатической рибонуклеазы и гидролизуют 5 час при температуре 62°C. Общий объем гидролизата 430 мл. К 430 мл гидролизата после охлаждения до температуры 25-35°C добавляют 64,5 мл этанола и фильт-

40

- 6 -

руют. Фракционируют ультрафильтрацией через ацетицеллюлозную мембрану с диаметром пор 150 Å (рабочая поверхность мембраны 100 см²) при температуре 20°C и давлении 0,3 МПа. Получают 380 мл фильтрата в течение 6 час. К оставшейся

5 массе добавляют 65 мл воды и дополнительно получают еще 65 мл фильтрата. Фильтрат с общим объемом 445 мл смешивают с 3,6 л этилового спирта. Осадок отфильтровывают, промывают 0,3 л этилового спирта и сушат в вакуумсушильном шкафу.

Выход целевого продукта 39 г.

10 Удельная экстинкция $E_{1\text{см}}^{1\%} = 240$ при λ 260 нм и pH 2.

Оптические соотношения поглощения при pH 7 и длине волны (230 нм; 260 нм; 280 нм)

A 260/230 3,90

A 260/280 1,70

15 Состав целевого продукта, в мас. %:

нуклеозиды 4,8

монопнуклеотиды 19,3

динуклеотиды 23,1

тринуклеотиды 20,2

20 тетрануклеотиды 16,9

пентануклеотиды
и высшие олиго-
нуклеотиды остальное.

Пример 3

25 77 г дрожжевой рибонуклеиновой кислоты растворяют в 460 мл дистиллированной воды и доводят pH раствора до 5,5 2N NaOH. Добавляют 150 мг панкреатической рибонуклеазы и гидролизуют в течение 5 час при температуре 65°C. Общий объем гидролизата 500 мл. Затем охлаждают до температуры 25-35°C, добавляют 150 мл этанола. Образовавшийся мелкодисперсный осадок отфильтровывают. Фильтрат подвергают ультрафильтрации через ацетицеллюлозную мембрану с диаметром пор 50 Å (рабочая поверхность мембраны 100 см²) при давлении 0,2 МПа и температуре 25°C в течение 4 час. Фильтрат (560 мл) смешивают с 4,5 л этилового спирта (8 кратный объем), полученную суспензию охлаждают до 0-(+4)°C, выдерживают при такой температуре в течение 4 час. Выделившийся осадок отделяют фильтрованием, промывают 0,4 л этилового спирта и высушивают в вакуумсушильном шкафу.

30

35

- 7 -

Выход целевого продукта 40 г.

Удельная экстинкция $E_{1\text{см}}^{1\%} = 228$ при λ 260 нм и рН 2.

Оптические соотношения поглощения при рН 7 и длине волны (230 нм; 260 нм; 280 нм)

5	A 260/230	4
	A 260/280	1,55
	Состав целевого продукта, в мас. %:	
	нуклеозиды	2,1
	моноклеотиды	12,6
10	динуклеотиды	25,2
	тринуклеотиды	24,2
	тетрануклеотиды	18,5
	пентануклеотиды и высшие олигонуклео- тиды	остальное.
15	Пример 4	

Гидролиз дрожжевой рибонуклеиновой кислоты и отделение фракции рибонуклеотидов проводят аналогично описанному в примере 1. Выделившийся осадок (36г сухой смеси) растворяют в 0,6%-ном растворе натрия хлорида (958 мл) в дистиллированной воде и перемешивают до полного растворения. Полученный раствор желтого цвета фильтруют через ватно-мар-
 20 левый фильтр, а затем через мембрану с величиной пор 2000 Å при давлении 98 кПа. Раствор рибонуклеотидов в стерильных
 25 условиях разливают в ампулы из нейтрального стекла по 3 мл и подвергают обработке в автоклаве при температуре 119°C в течение 34 мин. Концентрация рибонуклеотидов в целевом продукте 3,3% плотность 1,01 г/см³. Проведение всех указанных операций обеспечивает получение нетоксичного, стерильного,
 30 апиrogenного целевого продукта, по составу аналогичного описанному в примере 1.

Пример 5

Гидролиз дрожжевой рибонуклеиновой кислоты и отделение фракции рибонуклеотидов проводят аналогично описанному
 35 в примере 2. Выделившийся осадок (39г сухой смеси) растворяют в 0,55%-ном растворе натрия хлорида (995 мл) в дистиллированной воде и перемешивают до полного растворения. Полученный раствор желтого цвета фильтруют через ватно-мар-
 левый фильтр, а затем через мембрану с величиной пор 2200 Å

- 8 -

при давлении 78 кПа. Раствор рибонуклеотидов в стерильных условиях разливают в ампулы из нейтрального стекла по 3 мл и подвергают обработке в автоклаве при температуре 122°C в течение 32 минут. Концентрация рибонуклеотидов в целевом продукте 3,7%, плотность 1,008 г/см³. Полученный целевой продукт нетоксичен, стерилен, применение его не вызывает эффекта пирогенности, по составу он аналогичен описанному в примере 2.

Промышленная применимость

10 Смесь рибонуклеотидов, полученная заявляемым способом находит применение в медицинской практике в качестве средства для лечения тапеторетинальных абнотрофий. Кроме того, указанная смесь может найти применение для лечения миопатий, ряда иммунодефицитов, травм, ожогов и других заболеваний.

15 Заявляемый способ также пригоден для получения других биологически активных соединений - индивидуальных олигонуклеотидов и их смесей, низкомолекулярных белков, пептидов.

- 9 -

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 5 I. Способ получения смеси рибонуклеотидов путем гидролиза дрожжевой рибонуклеиновой кислоты панкреатической рибонуклеазой, отделения от полученного гидролизата фракции рибонуклеотидов с последующим выделением из нее целевого продукта, характеризующийся тем, что гидролиз дрожжевой рибонуклеиновой кислоты проводят при pH 4,5-5,5, а отделение фракции рибонуклеотидов от гидролизата проводят на мембранах с размером пор 50-150 Å.
- 10 2. Способ по п.1, характеризующийся тем, что гидролиз проводят при температуре 62-65°C.
3. Способ по любому из п.п.1-2, характеризующийся тем, что перед отделением фракции рибонуклеотидов в гидролизат добавляют этанол в количестве 15-30% от объема гидролизата.
- 15 4. Способ по п.1, характеризующийся тем, что отделение фракции рибонуклеотидов на мембранах проводят при температуре 20-30°C и давлении 0,15-0,4 МПа.
- 20 5. Способ по п.1, характеризующийся тем, что выделение целевого продукта проводят путем осаждения фракции рибонуклеотидов 8-10 кратным объемом этанола, удаления растворителя и сушки целевого продукта.
- 25 6. Способ по п.1, характеризующийся тем, что выделение целевого продукта проводят путем осаждения фракции рибонуклеотидов 8-10 кратным объемом этанола, удаления растворителя, растворения смеси в 0,55-0,65% растворе натрия хлорида до концентрации ее 3,3-3,7 мас.%, фильтрации полученного раствора через мембраны с диаметром пор 2000-2200 Å при давлении 78-98 кПа.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/SU 88/00269

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
IPC ⁴ C 12 P 19/30 // A 61 K 31/70		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC ⁴	C 07 H 21/00, 21/02, C 12 P 19/30, ÷ 19/38 A 61 K 31/70, 31/72	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP, A1, 0149775 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY INC.), 31 July 1985 (31.07.85), see the claims & GB, A, 2152814, 14.08.85 JP, A, 60-126220, 05.07.85 FR, A1, 2560045, 30.08.85 --	1-6
A	US, A, 4190649 (MIRKO BELJANSKY), 26 February 1980 (26.02.80), see the claims & FR, B 1, 2353293, 12.01.79 CH, A, 620691, 15.12.80 SE, C, 441679, 06.02.86 --	1-6
A	US, A, 3920519 (YUH NORIMOTO et al.), 18 November 1975 (18.11.75), see the claims --	1,2
A	DE, C3, 1941709 (JACHERTZ, DIETHER), 16 July 1981 (16.07.81), see the claims -----	1-6
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</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</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>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
16 May 1989 (16.05.89)	12 June 1989 (12.06.89)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
ISA/SU		

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка № PCT/SU 88/00269

<p>I. КЛАССИФИКАЦИЯ ОБЪЕКТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (если применяются несколько классификационных индексов, укажите все):</p> <p>В соответствии с Международной классификацией изобретений (МКИ) или как в соответствии с национальной классификацией, так и с МКИ</p> <p style="text-align: center;">МКИ⁴ - C12P 19/30 // A61K 31/70</p>		
<p>II. ОБЛАСТИ ПОИСКА</p> <p style="text-align: center;">Минимум документации, охваченной поиском⁷</p>		
<p>Система классификации⁸</p>	<p>Классификационные рубрики</p>	
<p>МКИ⁴</p>	<p>C07H 21/00, 21/02, C12P 19/30, + I9/38 A61K 31/70, 31/72</p>	
<p>Документация, охваченная поиском и не входившая в минимум документации, в той мере, насколько она входит в область поиска⁶</p>		
<p>III. ДОКУМЕНТЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ПРЕДМЕТУ ПОИСКА⁹</p>		
<p>Категория¹</p>	<p>Ссылка на документ², с указанием, где необходимо, частей, относящихся к предмету поиска³</p>	<p>Относится к пункту формулы №⁵</p>
A	<p>EP, A1, 0149775 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY INC.), 31 июля 1985 (31.07.85), смотри формулу</p> <p>& GB, A, 2152814, 14.08.85 JP, A, 60-126220, 05.07.85 FR, A1, 2560045, 30.08.85</p>	I-6
A	<p>US, A, 4190649 (MIRKO BELJANSKI), 26 февраля 1980 (26.02.80), смотри формулу</p> <p>& FR, B1, 2353293, 12.01.79 CH, A, 620691, 15.12.80 SE, C, 441679, 06.02.86</p> <p style="text-align: center;">.../...</p>	I-6
<p>* Особые категории ссылочных документов¹⁰:</p>		
<p>• A* документ, определяющий общий уровень техники, который не имеет наиболее близкого отношения к предмету поиска.</p> <p>• E* более ранний патентный документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее.</p> <p>• I* 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).</p> <p>• O* документ, относящийся к устному раскрытию, применению, выставке и т. д.</p> <p>• P* документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.</p> <p>• 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.</p> <p>• X* документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной и изобретательским уровнем.</p> <p>• Y* документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; документ в сочетании с одним или несколькими подобными документами порочит изобретательский уровень заявленного изобретения, такое сочетание должно быть очевидно для лица, обладающего познаниями в данной области техники.</p> <p>• & документ, являющийся членом одного и того же патентного семейства.</p>		
<p>IV. УДОСТОВЕРЕНИЕ ОТЧЕТА</p>		
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p style="text-align: center;">16 мая 1989 (16.05.89)</p>	<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p style="text-align: center;">12 июня 1989 (12.06.89)</p>	
<p>Международный поисковый орган</p> <p style="text-align: center;">ISA/SU</p>	<p>Подпись уполномоченного лица</p> <p style="text-align: center;"> Н.Шепелев</p>	

ПРОДОЛЖЕНИЕ ТЕКСТА, НЕ ПОМЕСТИВШЕГОСЯ НА ВТОРОМ ЛИСТЕ

	.../...	
A	US, A, 3920519 (YUN NORIMOTO и другие), 18 ноября 1975 (17.11.75), смотри формулу	I,2
A	DE, C3, 1941709 (JACHERTZ, DIETNER), 16 июля 1981 (16.07.81), смотри формулу	I-6

V. ЗАМЕЧАНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ ВЫЯВЛЕННЫХ ПУНКТОВ ФОРМУЛЫ, НЕ ПОДЛЕЖАЩИХ ПОИСКУ¹

Настоящий отчет о международном поиске не охватывает некоторых пунктов формулы в соответствии со статьей 17(2)(а) по следующим причинам:

1. Пункты формулы №№ _____, т. к. они относятся к объектам, по которым настоящий Орган не проводит поиск, а именно:

2. Пункты формулы №№ _____, т. к. они относятся к частям международной заявки, настолько не соответствующим предписанным требованиям, что по ним нельзя провести полноценный поиск, а именно:

3. Пункты формулы №№ _____, т. к. они являются зависимыми пунктами и не составлены в соответствии со вторым и третьим предложениями правила 6.4(а)РСТ.

VI. ЗАМЕЧАНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ ОТСУТСТВИЯ ЕДИНСТВА ИЗОБРЕТЕНИЯ²

В настоящей международной заявке Международный поисковый орган выявил несколько изобретений:

1. Т. к. все необходимые дополнительные пошлины (тарифы) были уплачены своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает все пункты формулы изобретения, по которым можно провести поиск.
2. Т. к. не все необходимые дополнительные пошлины (тарифы) были уплачены своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает лишь те пункты формулы изобретения, за которые были уплачены пошлины (тарифы), а именно:
3. Необходимые дополнительные пошлины (тарифы) не были уплачены своевременно. Следовательно, настоящий отчет о международном поиске ограничивается изобретением, упомянутым первым в формуле изобретения; оно охвачено пунктами:
4. Т. к. все пункты формулы, по которым проводится поиск, могут быть рассмотрены без затрат, оправдываемых дополнительной пошлиной, Международный поисковый орган не предлагает уплатить какой-либо дополнительной пошлины.

Замечания по возражению

- Уплата дополнительных пошлин (тарифов) за поиск сопровождалась возражением заявителя
- Уплата дополнительных пошлин (тарифов) за поиск не сопровождалась возражением заявителя