

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202000257** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/515* (2006.01)
C07D 239/62 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.19

(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ЦИТОЛИТИЧЕСКИМ И ХОЛЕСТАТИЧЕСКИМ СИНДРОМАМИ

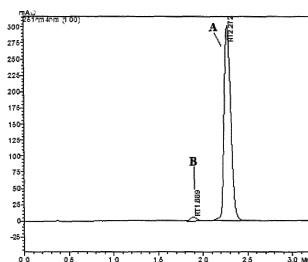
(96) 2020000080 (RU) 2020.08.19

(71) Заявитель:
**ТЕЦ ГЕОРГИЙ ВИКТОРОВИЧ; ТЕЦ
ВИКТОР ВЕНИАМИНОВИЧ (RU)**

(72) Изобретатель:
**Тец Георгий Викторович, Тец Виктор
Вениаминович, Краснов Константин
Андреевич (RU)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к фармакологии, в частности к средствам для профилактики и лечения заболеваний печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами. Предложена фармацевтическая субстанция для лечения заболеваний печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами, где указанная фармацевтическая субстанция представляет собой по существу чистую 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровую кислоту в гидратированной и негидратированной формах. Также предложен способ получения указанной фармацевтической субстанции. Дополнительно настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и лекарственным формам, содержащим указанную фармацевтическую субстанцию, и к их применению для лечения заболеваний печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами, а также к способу лечения или профилактики заболеваний печени.



Хроматограмма вещества формулы 1 согласно изобретению. Проба введена из раствор в безводном метаноле.

A1

202000257

202000257

A1

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ЦИТОЛИТИЧЕСКИМ И ХОЛЕСТАТИЧЕСКИМ СИНДРОМАМИ

Область техники

Изобретение относится к фармакологии и медицине, в частности, к средствам для профилактики и лечения различных заболеваний печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами

Уровень техники

Известно гепатопротекторное средство, представляющее собой комплекс пептидов, получаемых путем экстрагирования из печени крупного рогатого скота: US 4254103 А, опубл. 03.03.1981.

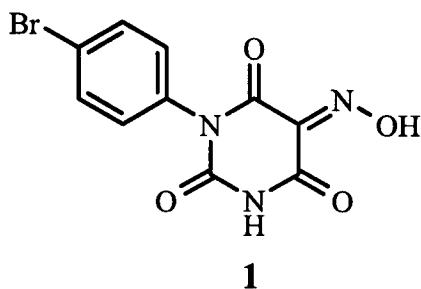
Также известен гепатопротектор с антиоксидантной активностью, содержащий натуральные вещества, а именно, оболочку сердцевин грецкого ореха или ее экстракт: JP 2008074807 (А), опубликовано 03.04.2008.

Недостатками указанных выше экстрактов животного и растительного происхождения являются:

- невозможность контролировать состав и качество экстрактов;
- частые аллергические реакции;
- невысокая эффективность.

Известно применение в качестве фармацевтического средства для лечения различных заболеваний печени вещества, представляющего собой производное метионина и аденозинтрифосфата - S-аденозилметионина или адеметионина: http://en.wikipedia.org/wiki/S-Adenosyl_methionine, 02.03.2015, https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1785.htm. Препарат показан при хроническом гепатите, внутрипеченочном холестазае, циррозе печени, печеночной энцефалопатии, абстинентном синдроме и др. Адеметионин присутствует во всех живых клетках и играет ключевую роль в важнейших биохимических реакциях (транسمетилирование, транссульфирование, синтез полиаминов), однако природный адеметионин нестабилен.

Ближайшим аналогом настоящего изобретения является патент RU2188196, в котором раскрыт тот факт, что 1-(4-бромфенил)-гексагидро-5-оксимино-2,4,6-пиримидинтрион, или 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровая кислота (1), структурная формула которой представлена формулой 1, обладает гепатопротекторной активностью.

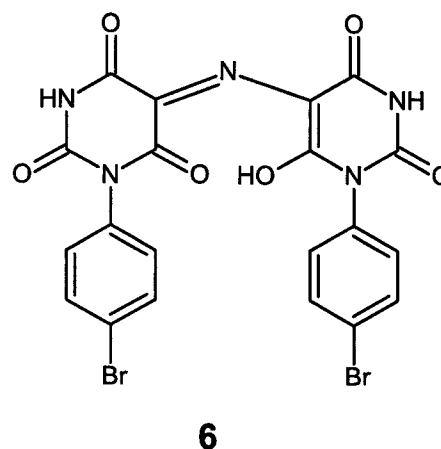
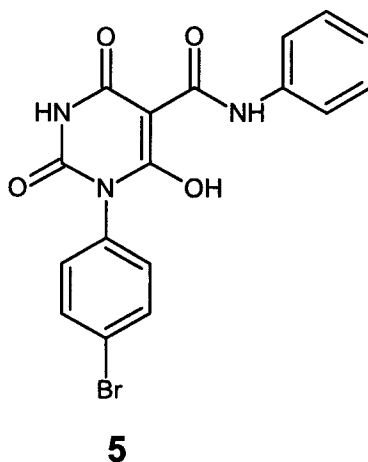
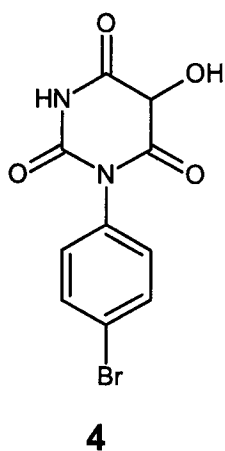


1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровая кислота

Активное вещество **1**, то есть 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровая кислота, может быть получена способом, описанном в патенте RU2188196 C2.

Следует отметить, что наличие той или иной активности еще не достаточно для того, чтобы вещество можно было применять в качестве лекарственного средства, то есть препарата для лечения заболеваний у человека. Для этого требуется получение лекарственной формы, которая должна удовлетворять общим требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам, а именно: быть стабильной, биодоступной и безопасной для человека в диапазоне эффективных дозировок. Однако в опубликованных ранее материалах о 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоте нет ни данных о безопасности этого вещества для человека, ни сведений о его лекарственных дозировках для человека, ни каких-либо данных, указывающих на возможность изготовления стабильной и биодоступной лекарственной формы.

Кроме того, вещество, полученное описанным в RU2188196 способом, содержит значительные количества трудно отделимых от целевого продукта, побочных веществ **4**, **5** и **6**, в сумме составляющих более 5%.



Таким образом, существенным недостатком субстанции, описанной в патенте RU2188196, является ее токсичность и низкая стабильность при хранении, обеспечиваемые наличием указанных побочных веществ, в связи с чем она не может применяться в качестве

фармацевтической субстанции. Кроме того, указанная субстанция имеет непостоянное содержание гидратированной формы, что отрицательно сказывается на ее стабильности и биологической активности.

Краткое описание изобретения

В связи с этим, задачами настоящего изобретения является получение стабильной фармацевтической субстанции 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты, содержащей гидратированную и негидратированную формы, не содержащей трудно отделимых компонентов и пригодной для изготовления различных лекарственных форм для профилактики и лечения заболеваний печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами, а также разработка нового способа синтеза 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты (1) содержащей гидратированную и негидратированную формы, пригодной для применения в качестве фармацевтической субстанции.

Лекарственное средство может быть приготовлено в виде таблеток, саше или капсул для энтерального приема; или в виде жидкой или лиофильно высушенной субстанции для парентерального приема; или в виде ректальных свеч; или в виде облаток или таблеток, или конфет для рассасывания; может дополнительно содержать гепатопротектор, выбранный из гептрала, эссенциале и урсодезоксихолевой кислоты и др.

Изобретение охватывает все пространственные изомеры заявляемых веществ и все их таутомерные формы.

Поставленные задачи решаются путем:

- получения и очистки фармацевтической субстанции 1 (ФС), содержащей гидратированную и негидратированную формы, и не содержащей трудно отделимых от целевого продукта побочных веществ, пригодной для создания различных лекарственных форм, обладающей чистотой, биодоступностью, безопасностью и стабильностью, достаточными для применения у человека;

- получения лекарственной формы фармацевтической субстанции в виде капсул для перорального применения;

- получения лекарственной формы фармацевтической субстанции для внутривенного применения;

Благодаря реализации заявленного технического решения достигается технический результат, состоящий в создании фармацевтически пригодной субстанции и различных форм нового лекарственного средства, превосходящего по своим свойствам существующие аналоги. В частности, настоящее изобретение обеспечивает активную субстанцию контролируемого состава, обладающую достаточной эффективностью и физико-

химическими свойствами, позволяющими легко изготовить стабильную лекарственную форму для медицинского применения.

Преимущества изобретения показаны в сравнительном исследовании биодоступности и фармакокинетики предложенной фармацевтической субстанции лекарственной формы и прототипа в условиях перорального применения у животных.

Краткое описание чертежей

На Фиг.1 показаны результаты хроматографического исследования субстанции согласно настоящему изобретению.

Препарат: субстанция, полученная по Примеру 1.

Метод анализа: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) со спектрофотометрическим (СФ) детектированием.

Детектор: диодная матрица.

Колонка: Chromolit Perfomance C18.

Элюент: ацетонитрил с добавкой 0.1% трифторуксусной кислоты (ТФУ).

Скорость потока: 5 мл/мин (режим «быстрой» хроматографии).

Рабочая длина волны: 251 нм.

На Фиг.2А показаны средние показатели влияния исследуемых препаратов на уровень общего билирубина у крыс ($M \pm m$).

На Фиг.2В показаны средние показатели влияния исследуемых препаратов на уровень конъюгированного билирубина у крыс ($M \pm m$).

На Фиг.3А показаны средние показатели влияния исследуемых препаратов на уровень лактатдегидрогеназы у крыс ($M \pm m$).

На Фиг.3В показаны средние показатели влияния исследуемых препаратов на уровень лактатдегидрогеназы у крыс ($M \pm m$).

На Фиг.4А показаны средние показатели влияния исследуемых препаратов на продукцию цитокинов у крыс ($M \pm m$).

На Фиг.4В показаны средние показатели влияния исследуемых препаратов на продукцию хемокинов у крыс ($M \pm m$).

Подробное описание изобретения

Согласно изобретению предложены, в частности, следующие объекты:

1. Фармацевтическая субстанция для профилактики и лечения болезней печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами и/или связанных с повреждением печени в ходе воспалительного ответа, представляющая собой стабильную смесь, содержащую по существу чистую 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровую

кислоту в гидратированной и негидратированной формах, где количество гидратированной формы не превышает 2%, или их фармацевтически приемлемые соли, изомеры или таутомеры.

2. Фармацевтическая субстанция по п.1, где указанная фармацевтическая субстанция получена способом, включающем три стадии, причем:

- на первой стадии получают N-(4-бромфенил)мочевину из N-фенилмочевины;
- на второй стадии синтезируют 1-(4-бромфенил)барбитуровую кислоту из N-(4-бромфенил)мочевины в метаноле в присутствии метилата натрия;
- на третьей стадии синтезируют 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровую кислоту из 1-(4-бромфенил)барбитуровой кислоты и нитрита натрия при подкислении серной кислотой, а полученную субстанцию в гидратированной и негидратированной формах очищают перекристаллизацией из водного этанола с добавкой HCl.

3. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения болезней печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами и/или связанных с повреждением печени в ходе воспалительного ответа, содержащая фармацевтическую субстанцию по п.1 или 2 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где указанные одно или более вспомогательных веществ включают: сахар молочный, гиппролозу, аэросил и стеарат магния при следующем соотношении ингредиентов, мас. %: 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровая кислота в гидратированной и негидратированной формах – 77 (± 7.7), Сахар молочный – 19.5 (± 2), Гиппролоза – 1.5 (± 0.15), Магния стеарат – 1 (± 0.1), Аэросил - 1 (± 0.1), и/или другие совместимые с субстанцией вспомогательные вещества.

5. Фармацевтическая композиция по п.3, содержащая в качестве активного начала натриевую соль 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты в гидратированной и негидратированной формах.

6. Фармацевтическая композиция по п.3, содержащая в качестве активного начала лиофилизированную натриевую соль 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты в гидратированной и негидратированной формах.

7. Применение фармацевтической субстанции по п.1-2 или фармацевтической композиции по п.3-6 для снижения цитокиновых реакций, связанных с повреждением гепатоцитов и/или развитием некроза или апоптоза клеток печени.

8. Применение фармацевтической субстанции по п.1-2 или фармацевтической композиции по п.3-6 для снижения выработки провоспалительных цитокинов купферовскими клетками печени включая ФНО-альфа, ИЛ6, ИЛ-1-бета.

9. Применение фармацевтической субстанции по п.1-2 или фармацевтической композиции по п.3-6 для снижения выработки хемокинов купферовскими клетками печени включая CXCL1, CXCL2, CXCL8.

10. Применение фармацевтической субстанции по п.1-2 или фармацевтической композиции по п.3-6 для снижения выработки миелопероксидазы нейтрофилами в печени.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.3-6, дополнительно содержащая один или более гепатопротекторов, выбранных из группы, состоящей из следующих: гептрал, эссенциале, урсодезоксихолевая кислота, бициклон, производные метионина и аденозинтрифосфата и/или их производных или аналогов.

12. Лекарственная форма для перорального применения, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп.3-6 или 11.

13. Лекарственная форма по п.12, представленная в виде желатиновых капсул.

14. Лекарственная форма по п.12, представленная в виде таблеток для энтерального приема; или в виде ректальных свеч; или в виде саше, облаток или таблеток, или конфет для рассасывания

15. Лекарственная форма для внутривенного введения, содержащая фармацевтическую субстанцию по п.3-6 или 11.

16. Способ получения фармацевтической субстанции, содержащей по существу чистую 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровую кислоту в гидратированной и негидратированной формах, где количество гидратированной формы не превышает 2%, включающий три стадии, причем:

- на первой стадии получают N-(4-бромфенил)мочевину из N-фенилмочевины;
- на второй стадии синтезируют 1-(4-бромфенил)барбитуровую кислоту из N-(4-бромфенил)мочевины в метаноле в присутствии метилата натрия;
- на третьей стадии синтезируют 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровую кислоту из 1-(4-бромфенил)барбитуровой кислоты и нитрита натрия при подкислении серной кислотой, а полученную субстанцию в гидратированной и негидратированной формах очищают перекристаллизацией из водного этанола с добавкой HCl.

17. Применение фармацевтической субстанции по п.1-2 или фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 для лечения заболеваний печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами.

18. Применение по п. 17, отличающееся тем, что указанную фармацевтическую субстанцию или лекарственную форму применяют совместно с одним или более гепатопротекторов, выбранных из группы, состоящей из следующих: гептрал, эссенциале,

урсодезоксихолевая кислота, производные метионина и аденозинтрифосфата и/или их производных или аналогов.

19. Способ профилактики заболеваний печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами и/или связанных с повреждением печени в ходе воспалительного ответа, включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15.

20. Способ по п. 19, дополнительно включающий введение одного или более гепатопротекторов, выбранных из группы, состоящей из следующих: гептрал, эссенциале, урсодезоксихолевая кислота, производные метионина и аденозинтрифосфата и/или их производных или аналогов.

21. Способ по любому из пп.19-20, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется за 120-0 часов до воздействия повреждающего агента(ов).

22. Способ лечения заболеваний печени сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами и/или связанных с повреждением печени в ходе воспалительного ответа, включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15.

23. Способ по п. 22, дополнительно включающий введение одного или более гепатопротекторов, выбранных из группы, состоящей из следующих: гептрал, эссенциале, урсодезоксихолевая кислота, производные метионина и аденозинтрифосфата и/или их производных или аналогов.

24. Способ по любому из пп.22-23, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется через 0-1 час после воздействия повреждающего агента(ов).

25. Способ по любому из пп.22-23, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется через 2-6 часов после воздействия повреждающего агента(ов).

26. Способ по любому из пп.22-23, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется через 6-24 часа после воздействия повреждающего агента(ов).

27. Способ по любому из пп.22-23, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется через 24-48 часов после воздействия повреждающего агента(ов).

28. Способ по любому из пп.22-23, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется через 48-72 часа после воздействия повреждающего агента(ов).

29. Способ по любому из пп.22-23, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется после 72 часов после воздействия повреждающего агента(ов).

Объектами изобретения также являются лекарственные формы для профилактики и лечения заболеваний печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами, содержащие в качестве активной субстанции по существу чистую 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровую кислоту в гидратированной и негидратированной формах и комбинации заявленного лекарственного средства с одним или более гепатопротекторов для лечения заболеваний печени.

Все приведенные числовые значения следует понимать как приблизительные и включающие значения в пределах $\pm 10\%$ от конкретно указанных.

«По существу чистый» в настоящем документе относится к степени чистоты, составляющей по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 99,95% или выше.

Под «профилактикой и лечением» в настоящем документе подразумевается не только клиническое излечение заболевания, но также снижение опасности развития выраженности и/или замедление прогрессирования и/или тяжести заболевания, сопровождающегося цитолитическим или холестатическим синдромами,

или одного или более его симптомов и/или осложнений, улучшение клинических показателей и/или улучшение общего состояния субъекта.

Под субъектом понимается животное; в предпочтительном случае субъектом является человек.

Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству фармацевтически активной субстанции, лекарственного средства или лекарственной формы, достаточному для достижения определенного результата, в частности, для достижения любого эффекта, описанного выше в связи с термином «лечение». Эффективное количество может определяться как для продукта согласно изобретению отдельно, так и для комбинации с другими средствами.

Под терминами «целевая добавка» или «вспомогательное вещество» подразумеваются материалы, обычно применяемые в области фармацевтики для получения фармацевтических композиций или лекарственных форм. Примеры целевых добавок и вспомогательных веществ, которые могут применяться в настоящем изобретении, приведены, в частности, в разделе «Примеры».

Реализация изобретения подробно поясняется нижеследующими примерами.

Используемые группы и вещества:

- ФС
- Вещество II (прототип) форма 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты с нестабильным соотношением гидратированных и негидратированных частей
- Вещество III гидратированная форма 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты

Пример 1. Синтез фармацевтической субстанции 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты (1, 1B) (ФС)

Реакции проводят по трехстадийной схеме, приведенной на схеме 1.

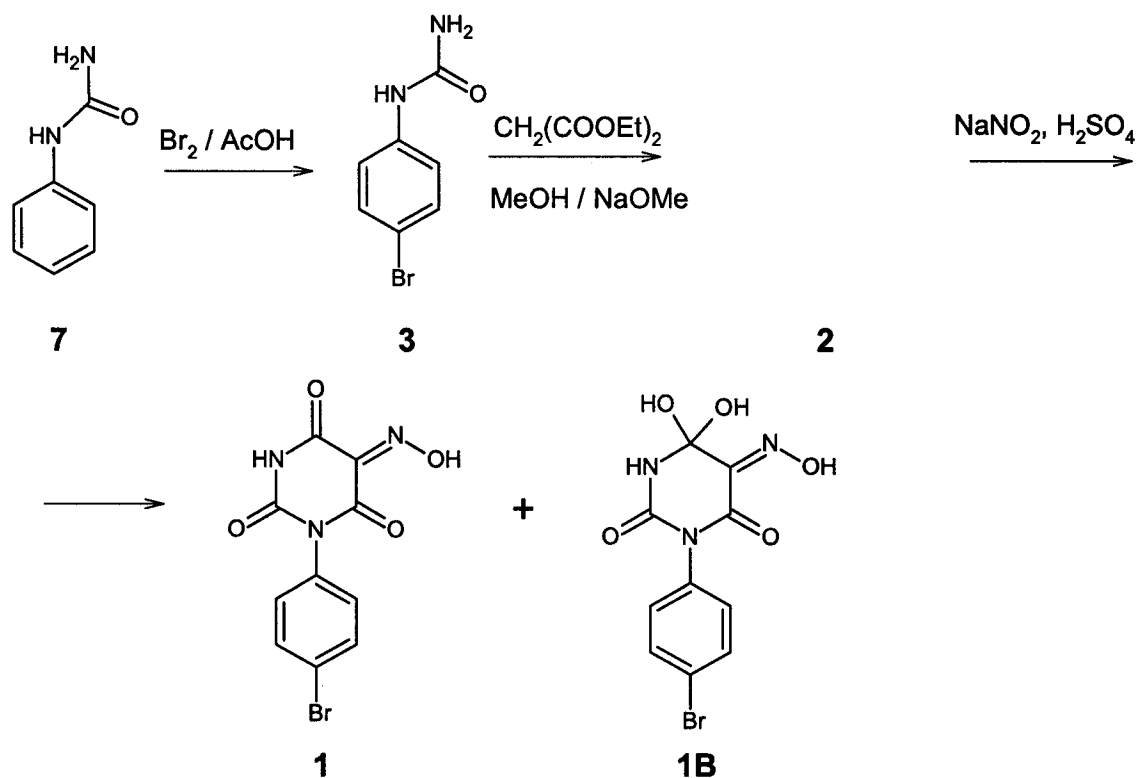


Схема 1 – Синтез фармацевтической субстанции 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты (1) и его гидратированной формы 1B

Стадия 1. Синтез N-(4-бромфенил)мочевины (3)

В реактор с рабочим объемом 200 л, снабженный загрузочным люком, механической мешалкой, обратным холодильником и нижним сливным устройством, загружают около 10.0 л воды. Включают мешалку, заливают в реактор 60.0 л уксусной кислоты и загружают 13.60 кг фенилмочевины. По окончании загрузки фенилмочевины начинают дозировку в аппарат 5.5 л брома, следя, чтобы температура реакционной массы не превышала 35°C . По окончании дозировки брома охлаждают реакционную массу до температуры $20\text{--}25^\circ\text{C}$, после чего реакционной массе дают выдержку при этой температуре в течение 30 мин. Затем в аппарат, не прекращая перемешивания, загружают около 110.0 л воды и 1.50 кг натрия сульфита и реакционную массу перемешивают в течение 15-30 мин. Выделившуюся N-(4-бромфенил)мочевину 3 промывают на фильтровальной воронке водой. Промытый продукт сушат в сушильном шкафу при $60\text{--}70^\circ\text{C}$ до массовой доли влаги в продукте не более 0.5 %. Получают 20.84 кг продукта 3. Выход 97.0 % от теоретического.

Стадия 2. Синтез 1-(4-бромфенил)барбитуровой кислоты (2)

В 1.2 л безводного метанола растворяют 4 моль (92 г) металлического натрия. К полученному раствору прибавляют 2 моль (320 г) диэтилмалонового эфира и затем прибавляют 2 моль (430 г) N-(4-бромфенил)мочевины (3). Кипятят смесь 6 ч с обратным

холодильником при перемешивании. Затем охлаждают смесь до 25 °С и прибавляют 4 л воды. Раствор фильтруют от осадка, после чего фильтрат подкисляют HCl до pH 1, выпавший осадок фильтруют и промывают водой. Для очистки сырой продукт обрабатывают при перемешивании 4 л воды с добавкой 200 мл 25%-ного аммиака, нерастворенный осадок отбрасывают, а раствор подкисляют HCl до pH 1, выпавший осадок фильтруют, промывают водой и сушат. Получают 500 г продукта 2 с температурой плавления 261-262 °С. Выход 89% от теоретического.

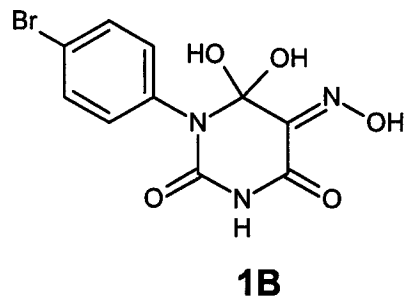
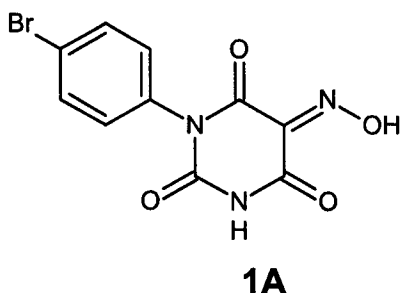
Стадия 3. Синтез 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты (1)

Растворяют 1 моль (283 г) 1-(4-бромфенил)барбитуровой кислоты (2) в 4 л воды, содержащей 1 моль (40 г) NaOH. К полученному прозрачному раствору приливают раствор 69 г (1 моль) нитрита натрия в 600 мл воды и затем перемешивают. Охлаждают раствор до 5°С, затем при перемешивании, по каплям прибавляют охлажденный до 0 °С водный раствор 1.1 моль (107.8 г) серной кислоты в 500 мл воды, при внешнем охлаждении, не допуская подъема температуры выше 10 °С. После добавления реагента осадок отделяют на фильтре, промывают 0.5%-ным раствором HCl, затем водой, отжимают на фильтре и перекристаллизуют из 3 л водного 70%-ного этанола с добавкой 3-5 мл концентрированной HCl. После перекристаллизации промывают продукт водой и сушат при температуре не выше 40 °С в вакууме во вращающемся барабане. Получают 262.1 г фармацевтической субстанции 1 в виде светло-желтого мелкокристаллического порошка с температурой плавления 220 °С (с разл.). Выход 84% от теоретического. Суммарное содержание примесей не более 0.5 %, единичной примеси не более 0.1% (методом ВЭЖХ). Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ, м.д.: 7.16 + 7.22 (д + д, 2H, *J* = 7.9, 2H_{аром}, Z+E), 7.59 (д.д, 2H, *J* = 7.9, 2H_{аром}, Z+E), 11.40 (уш. С, 1H, NH), 14.15 (уш. С, 1H, OH). Содержание гидратированной формы 1В в составе субстанции не превышает 2.0%

Результаты хроматографического исследования субстанции

Результаты хроматографического исследования субстанции представлены на Фиг.1

На хроматограмме (Фиг.1) видно присутствие гидратированной формы 1(В) 1.7% и обычной триоксо формы 1 (А) 98.3%, структурные формулы которых приведены ниже.



Пример 2. Получение лекарственной формы №1 в виде капсул для перорального применения.

Используют фармацевтическую субстанцию 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты в гидратированной и негидратированной формах с содержанием активного вещества не менее 99 %. Измельченную ФС (385 г) и молочный сахар 97.5 г помещают в смеситель и перемешивают. Затем последовательно добавляют гипролозу 7.5 г и аэросил 5.0 г и перемешивают до получения однородного гранулята. На последней стадии проводят опудривание гранулята стеаратом магния 5.0 г. Полученную фармацевтическую субстанцию капсулируют, используя разъемные твердые желудочно-растворимые желатиновые капсулы.

Пример 3. Получение натриевой соли 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты.

К горячему раствору едкого натра 40.0 г в 3.5 л воды прибавляют при интенсивном перемешивании 312 г субстанции 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты в гидратированной и негидратированной формах с содержанием активного вещества не менее 99 %. Перемешивают при нагревании до растворения, после чего горячий раствор фильтруют через марлевый фильтр. Полученный фильтрат охлаждают и выдерживают при температуре 1-3 °С в течение 3 ч. Сформировавшийся кристаллический осадок фильтруют, промывают холодной водой и высушивают на воздухе при 40 °С. Получают 290.0 г натриевой соли 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты в виде фиолетовых кристаллов. Выход 87 %. Найдено: С 35.88, Н 1.50, N 4.18, Na 6.87. $C_{10}H_5BrN_3NaO_4$. Вычислено: С 35.91, Н 1.50, N 4.19, Na 6.89. Содержание примесей в полученном веществе по данным ВЭЖХ не превышает 0.2%.

Пример 4. Получение лекарственной формы №2 в виде капсул для перорального применения.

Полученную по Примеру 2 натриевую соль 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты 250 г измельчают и загружают в смеситель. Добавляют 65 г молочного сахара и перемешивают. Затем последовательно добавляют гипролозу 5.0 г и азросил 3.33 г и перемешивают до получения однородного гранулята. На последней стадии проводят опудривание гранулята стеаратом магния 3.33 г. Полученную фармацевтическую субстанцию капсулируют, используя разъемные твердые желудочно-растворимые желатиновые капсулы.

Пример 5. Получение лекарственной формы №4 в виде лиофилизированной натриевой соли 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты для внутривенного применения.

В 2 л деионизованной воды при 40 °С растворяют 40 г натриевой соли 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты, полученной по Примеру 2. Полученный раствор стерилизуют ультрафильтрацией через мембранный фильтр с диаметром пор 0.2 мкм. Разливают фильтрат по 8 мл в стеклянные флаконы и быстро замораживают. Замороженные флаконы помещают в систему для лиофильной сушки и вакуумируют при остаточном давлении 0.2 мбар в течение 12 ч с последующей досушкой при 0.05-0.1 мбар. После высушивания образцов стравливают вакуум, заполняя систему азотом и укупорируют флаконы в автоматическом режиме.

Полученная лекарственная форма №4 может быть использована для инфузионного введения.

Пример 6. Изучение активности ФС при хроническом поражении печени

Исследования проводили на крысах линии Wistar массой 215-235 граммов. Каждая экспериментальная группа насчитывала по 8 животных. Животные находились в стандартных условиях содержания при естественном световом режиме, свободном доступе к воде и пище. Токсическое поражение печени вызывали внутрижелудочным введением CCl_4 1 мл/кг/сут. Общая продолжительность эксперимента составляла 28 дней.

Испытуемые препараты вводили перорально (20 мг/кг). Контрольные животные получали аналогичные по объемам количества растворителя — DMSO.

Выживаемость животных

Таблица 1

Группы животных	Выживаемость животных к 28 дню (%)
-----------------	------------------------------------

	Внутрижелудочное введение	Внутримышечное введение
Контроль 1 – интактные	100	100
Контроль 2 – CCl ₄ + DMSO препаратов	10	5
II (20 мг/кг)	35	30
III (20 мг/кг)	40	45
ФС (20 мг/кг)	40	45

Результаты: Как видно из представленных данных, введение ФС на модели хронического поражения печени соответствует по эффективности пробе III и превосходит таковой у пробы II

Пример 7. Изучение активности ФС в профилактике и терапии острого цитолитического синдрома

Исследование проводили на мышах C57BL/6 20 грамм. Перед экспериментом животных рандомизировали на группы (5 животных каждая) и для моделирования острого цитолитического синдрома вводили ацетоминофен 500 мг/кг интраперитонеально. Оценку поражения печени оценивали спустя 24 часа после введения соответствующего лекарственного препарата

Результаты купирования цитолитического синдрома оценивали по динамике изменения фермента АЛТ, спустя 24 часа (таблица 2)

Таблица 2

Группа №	Терапевтический агент	Время введения терапевтического агента, до/после индукции поражения печени	АЛТ (Ед/л)
Контроль	DMSO	Без введения повреждающего агента	29
-5-1	DMSO	-5 часов	331
-5-2	II (20 мг/кг)	-5 часов	122
-5-3	III (20 мг/кг)	-5 часов	204

-5-4	ФС (20 мг/кг)	-5 часов	53
0-1	DMSO	0 часов	346
0-2	II (20 мг/кг)	0 часов	155
0-3	III (20 мг/кг)	0 часов	282
0-4	ФС (20 мг/кг)	0 часов	53
1-1	DMSO	1 час	319
1-2	II (20 мг/кг)	1 час	130
1-3	III (20 мг/кг)	1 час	258
1-4	ФС (20 мг/кг)	1 час	44
6-1	DMSO	6 часов	303
6-2	II (20 мг/кг)	6 часов	146
6-3	III (20 мг/кг)	6 часов	264
6-4	ФС (20 мг/кг)	6 часов	47
24-1	DMSO	24 часа	367
24-2	II (20 мг/кг)	24 часа	156
24-3	III (20 мг/кг)	24 часа	208
24-4	ФС (20 мг/кг)	24 часа	36
48-1	DMSO	48 часов	311
48-2	II (20 мг/кг)	48 часов	125
48-3	III (20 мг/кг)	48 часов	198
48-4	ФС (20 мг/кг)	48 часов	44
72-1	DMSO	72 часа	209
72-2	II (20 мг/кг)	72 часа	136
72-3	III (20 мг/кг)	72 часа	114
72-4	ФС (20 мг/кг)	72 часа	39

Результаты: Как видно из представленных данных, неожиданно установлено, что, введение ФС на модели острого цитолитического синдрома превосходит по эффективности гидратированную форму (форма III) и Прототип (форма II) в профилактическом и терапевтическом режимах использования.

Пример 8. Изучение активности ФС в терапии холестатического синдрома

Исследование проводили на мышах C57BL/6 20 грамм. Перед экспериментом животных рандомизировали на группы (5 животных каждая). моделирования холестатической синдром моделировали путем введения α -нафтилизотиоцианата в дозе 200 мг/кг массы. Оценку выраженности холестатического синдрома оценивали по общего и конъюгированного билирубина в крови.

В исследовании использовали следующие группы:

Группа 1. Получали DMSO

Группа 2. Получали прототип (II)

Группа 3. Получали Гидратированную форму (III)

Группа 4. Поучали ФС согласно изобретению

Средние показатели влияния исследуемых препаратов на уровень общего билирубина приведены на Фиг.2А.

Средние показатели влияния исследуемых препаратов на уровень конъюгированного билирубина приведены на Фиг.2В

Результаты: Как видно из представленных данных, авторами настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что введение ФС на модели холестаза превосходит по эффективности гидратированную форму (III) и Прототип (II).

Пример 9. Изучение активности ФС в терапии поражений печени связанных с воспалительным ответом за счет продукции цитокинов

Исследование проводили с использованием печени крыс массой 180-210 грамм (10 животных/группа). Под анестезией животных умерщвляли и извлекали печень, промывали раствором Кребса-Хензеляйта для удаления крови и использовали для выделения клеток Купфера или для модели реперфузии.

Группа 1. Получали DMSO

Группа 2. Получали прототип (II)

Группа 3. Получали Гидратированную форму (III)

Группа 4. Поучали ФС согласно изобретению

При реперфузии, печень подключали к циркулирующему раствору 2% декстрана Кребса-Хензеляйта насыщенного карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂), pH 7,4±0,1 при 37°C. До введения препаратов были взяты образцы. Для индукции воспалительной реакции, в систему вводили бактериальный липополисахарид (ЛПС) 0.1 мкг/мл, а также исследуемые препараты по схеме.

Клетки Купфера изолировали согласно описанному ранее протоколу (Eyhorn, S., Schlauer, H.-J., Henninger, H.-P., Dieter, P. et al., Rat hepatic sinusoidal endothelial cells in

monolayer culture. Biochemical and ultrastructural characteristics, J. Hepatol. 1988, 6, 23 – 35), культивировали в среде RPMI 1640 содержащая 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% L-глутамина и антибиотики. Для анализа действия ЛПС на клетки Купфера, к 48 часовому монослою клеток добавляли ЛПС с или без исследуемых препаратов.

Средние показатели влияния исследуемых препаратов на уровень лактатдегидрогеназы приведены на Фиг.3А

Средние показатели влияния исследуемых препаратов на уровень глутаматдегидрогеназы приведены на Фиг.3В

Результаты: Как видно из представленных данных, ФС ингибировала цитотоксическое действие токсинов (ЛПС) на печень млекопитающих, что отражено в снижении маркеров цитолитического поражения.

Также авторы настоящего изобретения исследовали действие ФС на выработку клетками Купфера фактора некроза опухоли-альфа, являющегося ключевым фактором повреждения печени в рамках воспалительного ответа (Фиг.4А и 4В).

Средние показатели влияния исследуемых препаратов на продукцию цитокинов приведены на Фиг.4А.

Средние показатели влияния исследуемых препаратов на продукцию хемокинов приведены на Фиг.4В (Для оценки влияния исследуемых препаратов на хемокины Купферовских клеток, уровень хемокинов CXCL1, CXCL2, CXCL8 оценивали на проточном анализаторе Luminex).

Результаты: как видно из представленных данных, ФС в значительной степени снижает выработку провоспалительного ФНО-альфа клетками Купфера, а также снижает выработку хемокинов в ответ на индукцию ЛПС.

Полученные данные свидетельствуют, что ФС в значительной степени угнетает повреждение печени, вызванное провоспалительными процессами.

Пример 10

Совместное применение ФС согласно изобретению и известных гепатопротекторов

Эксперименты проводили на белых крысах-самцах массой тела 180-200 г. Для моделирования экспериментального поражения печени, животным внутрижелудочно вводили ацетаминофен в дозе 2.5 г/кг массы тела в течение 48 часов (ЛД10) в виде суспензии на 1%-й крахмальной слизи.

Исследуемый препарат ФС вводили в дозе 20 мг/кг. В качестве препаратов сравнения и для совместного применения использовали гепатопротектор Эссенциале форте Н - 80 мг/кг (внутрижелудочно) и Гептрал для в/в введения – 250 мг/кг.

Гепатопротекторы вводили крысам на протяжении 5 суток после введения ацетаминофена 1 раз в сутки, внутривенно, медленно в хвостовую вену. В сыворотке крови измеряли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ).

Таблица 4 - Влияние исследуемых препаратов на активность ферментов в крови при экспериментальной интоксикации ацетаминофеном ($M \pm m$) - приведены средние данные 10 определений

Таблица 4

Показатель	Контроль	Ацетамино фен	Ацетаминофен +				
			ФС	Эссенци але	Гептрал	ФС + Эссенц иале	ФС + Гептрал
АлАТ, мккат/л	0.20±0.05	1.96±0.24	0.44±0. 1	1.65±0.1 9	1.04±0.1 1	0.22±0. 05	0.24±0.0 6
АсАТ, мккат/л	0.21±0.04	1.55±0.28	0.42±0. 1	1.34±0.2 1	0.93±0.1 4	0.20±0. 03	0.26±0.0 5

Результаты: предложенное лекарственное средство показало высокую эффективность действия при этом в комбинации с другими гепатопротекторами был выявлен неожиданный синергетический эффект.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая субстанция для профилактики и лечения болезней печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами и/или связанных с повреждением печени в ходе воспалительного ответа, представляющая собой стабильную смесь, содержащую по существу чистую 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровую кислоту в гидратированной и негидратированной формах, где количество гидратированной формы не превышает 2%, или их фармацевтически приемлемые соли, изомеры или таутомеры.

2. Фармацевтическая субстанция по п.1, где указанная фармацевтическая субстанция получена способом, включающем три стадии, причем:

- на первой стадии получают N-(4-бромфенил)мочевину из N-фенилмочевины;
- на второй стадии синтезируют 1-(4-бромфенил)барбитуровую кислоту из N-(4-бромфенил)мочевины в метаноле в присутствии метилата натрия;
- на третьей стадии синтезируют 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровую кислоту из 1-(4-бромфенил)барбитуровой кислоты и нитрита натрия при подкислении серной кислотой, а полученную субстанцию в гидратированной и негидратированной формах очищают перекристаллизацией из водного этанола с добавкой HCl.

3. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения болезней печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами и/или связанных с повреждением печени в ходе воспалительного ответа, содержащая фармацевтическую субстанцию по п.1 или 2 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где указанные одно или более вспомогательных веществ включают: сахар молочный, гиппролозу, аэросил и стеарат магния при следующем соотношении ингредиентов, мас. %: 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровая кислота в гидратированной и негидратированной формах – 77 (± 7.7), Сахар молочный – 19.5 (± 2), Гиппролоза – 1.5 (± 0.15), Магния стеарат – 1 (± 0.1), Аэросил - 1 (± 0.1), и/или другие совместимые с субстанцией вспомогательные вещества.

5. Фармацевтическая композиция по п.3, содержащая в качестве активного начала натриевую соль 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты в гидратированной и негидратированной формах.

6. Фармацевтическая композиция по п.3, содержащая в качестве активного начала лиофилизированную натриевую соль 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровой кислоты в гидратированной и негидратированной формах.

7. Применение фармацевтической субстанции по п.1-2 или фармацевтической композиции по п.3-6 для снижения цитокиновых реакций, связанных с повреждением гепатоцитов и/или развитием некроза или апоптоза клеток печени.

8. Применение фармацевтической субстанции по п.1-2 или фармацевтической композиции по п.3-6 для снижения выработки провоспалительных цитокинов купферовскими клетками печени включая ФНО-альфа, ИЛ6, ИЛ-1-бета.

9. Применение фармацевтической субстанции по п.1-2 или фармацевтической композиции по п.3-6 для снижения выработки хемокинов купферовскими клетками печени включая CXCL1, CXCL2, CXCL8.

10. Применение фармацевтической субстанции по п.1-2 или фармацевтической композиции по п.3-6 для снижения выработки миелопероксидазы нейтрофилами в печени.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.3-6, дополнительно содержащая один или более гепатопротекторов, выбранных из группы, состоящей из следующих: гептрал, эссенциале, урсодезоксихолевая кислота, бициклон, производные метионина и аденозинтрифосфата и/или их производных или аналогов.

12. Лекарственная форма для перорального применения, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп.3-6 или 11.

13. Лекарственная форма по п.12, представленная в виде желатиновых капсул.

14. Лекарственная форма по п.12, представленная в виде таблеток для энтерального приема; или в виде ректальных свеч; или в виде саше, облаток или таблеток, или конфет для рассасывания

15. Лекарственная форма для внутривенного введения, содержащая фармацевтическую субстанцию по п.3-6 или 11.

16. Способ получения фармацевтической субстанции, содержащей по существу чистую 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровую кислоту в гидратированной и негидратированной формах, где количество гидратированной формы не превышает 2%, включающий три стадии, причем:

- на первой стадии получают N-(4-бромфенил)мочевину из N-фенилмочевины;

- на второй стадии синтезируют 1-(4-бромфенил)барбитуровую кислоту из N-(4-бромфенил)мочевины в метаноле в присутствии метилата натрия:

- на третьей стадии синтезируют 1-(4-бромфенил)-5-оксиминобарбитуровую кислоту из 1-(4-бромфенил)барбитуровой кислоты и нитрита натрия при подкислении серной кислотой, а полученную субстанцию в гидратированной и негидратированной формах очищают перекристаллизацией из водного этанола с добавкой HCl.

17. Применение фармацевтической субстанции по п.1-2 или фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 для лечения заболеваний печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами.

18. Применение по п. 17, отличающееся тем, что указанную фармацевтическую субстанцию или лекарственную форму применяют совместно с одним или более гепатопротекторов, выбранных из группы, состоящей из следующих: гептрал, эссенциале, урсодезоксихолевая кислота, производные метионина и аденозинтрифосфата и/или их производных или аналогов.

19. Способ профилактики заболеваний печени, сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами и/или связанных с повреждением печени в ходе воспалительного ответа, включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15.

20. Способ по п. 19, дополнительно включающий введение одного или более гепатопротекторов, выбранных из группы, состоящей из следующих: гептрал, эссенциале, урсодезоксихолевая кислота, производные метионина и аденозинтрифосфата и/или их производных или аналогов.

21. Способ по любому из пп.19-20, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется за 120-0 часов до воздействия повреждающего агента(ов).

22. Способ лечения заболеваний печени сопровождающихся цитолитическим и холестатическим синдромами и/или связанных с повреждением печени в ходе воспалительного ответа, включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15.

23. Способ по п. 22, дополнительно включающий введение одного или более гепатопротекторов, выбранных из группы, состоящей из следующих: гептрал, эссенциале, урсодезоксихолевая кислота, производные метионина и аденозинтрифосфата и/или их производных или аналогов.

24. Способ по любому из пп.22-23, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или

лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется через 0-1 час после воздействия повреждающего агента(ов).

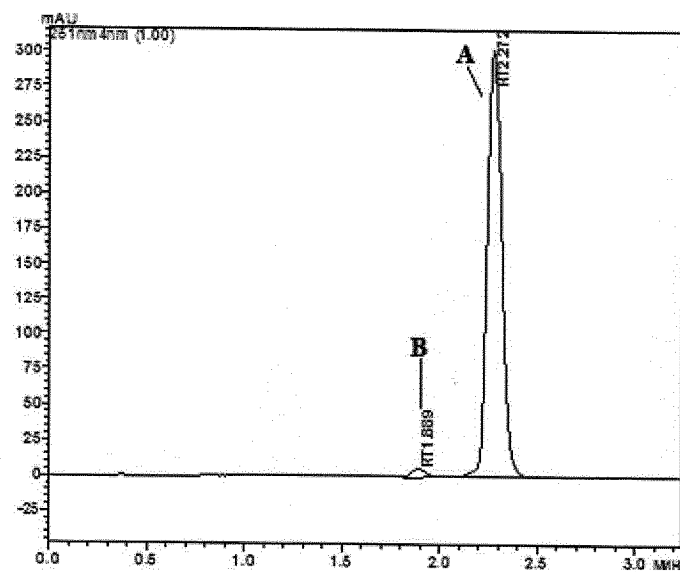
25. Способ по любому из пп.22-23, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется через 2-6 часов после воздействия повреждающего агента(ов).

26. Способ по любому из пп.22-23, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется через 6-24 часа после воздействия повреждающего агента(ов).

27. Способ по любому из пп.22-23, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется через 24-48 часов после воздействия повреждающего агента(ов).

28. Способ по любому из пп.22-23, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется через 48-72 часа после воздействия повреждающего агента(ов).

29. Способ по любому из пп.22-23, отличающийся тем, что введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 3-6 или 11, или лекарственной формы по любому из пп. 12-15 осуществляется после 72 часов после воздействия повреждающего агента(ов).



Хроматограмма вещества формулы 1 согласно изобретению. Проба введена из раствор в безводном метаноле.

Фиг. 1

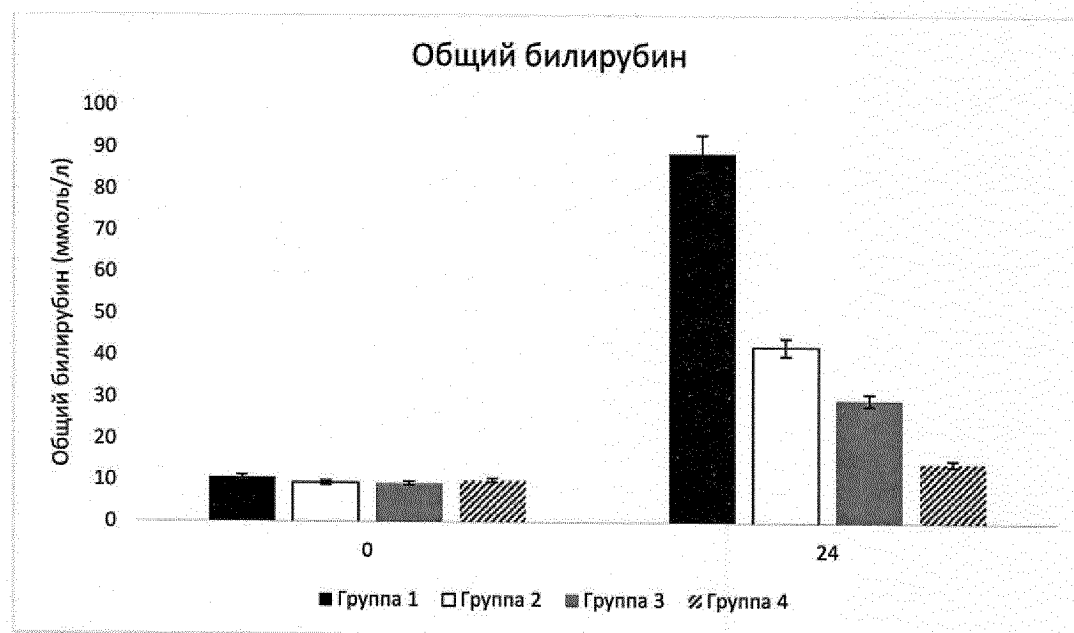
Группы:

Группа 1. DMSO

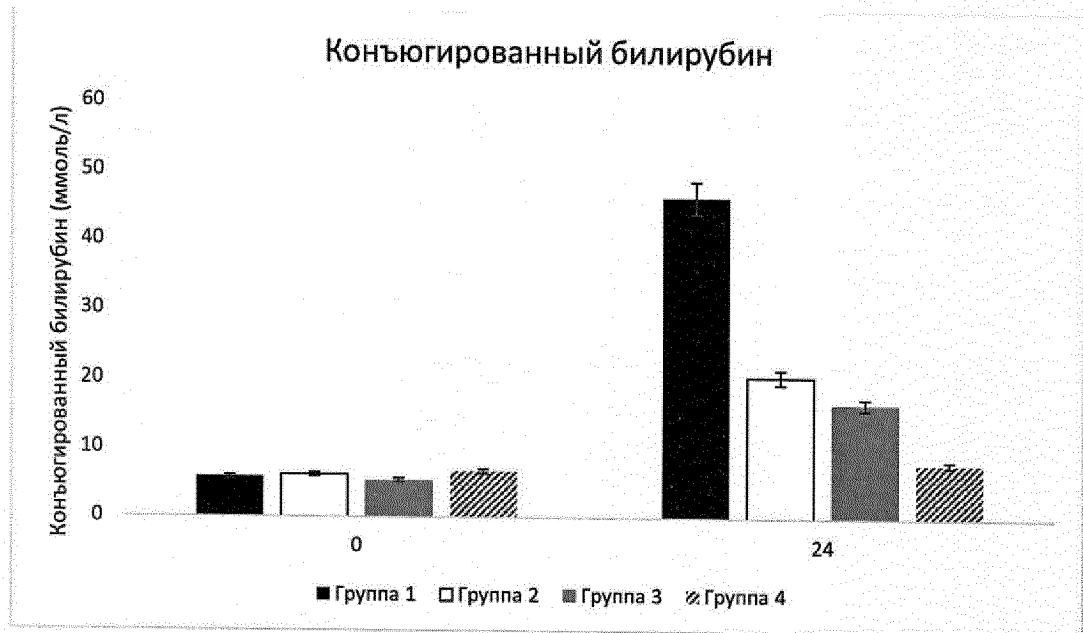
Группа 2. Прототип (II)

Группа 3. Гидратированная форма (III) (III)

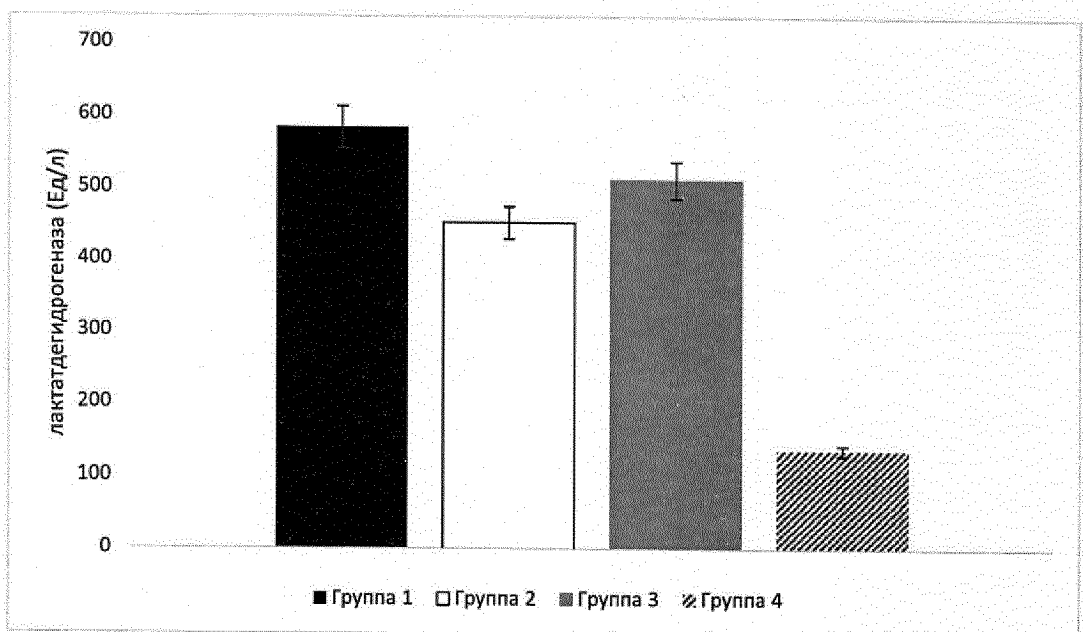
Группа 4. ФС



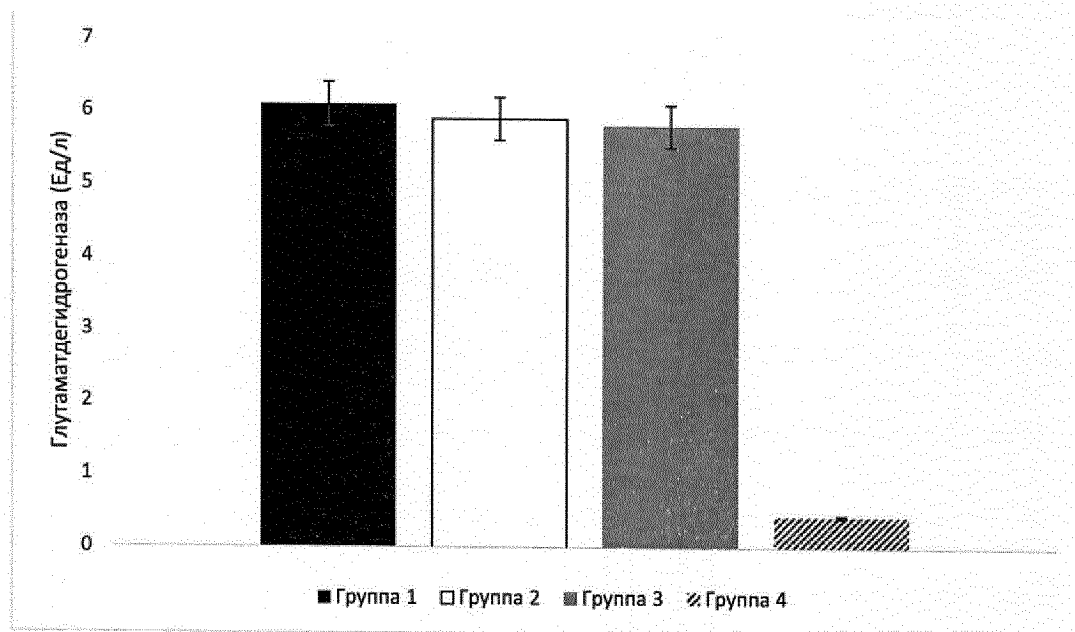
Фиг.2А



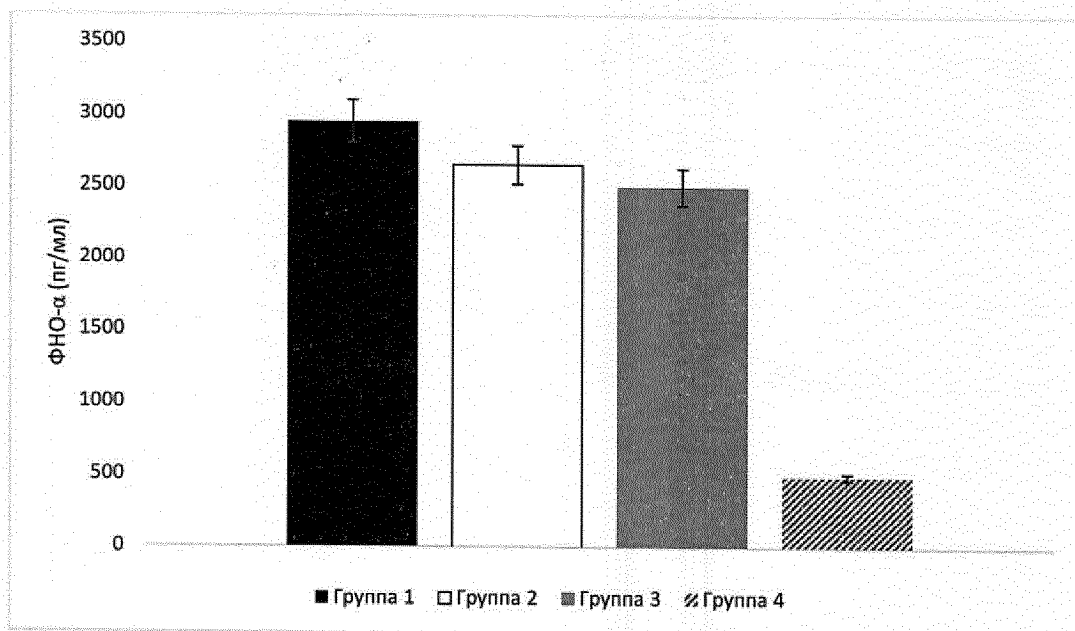
Фиг.2В



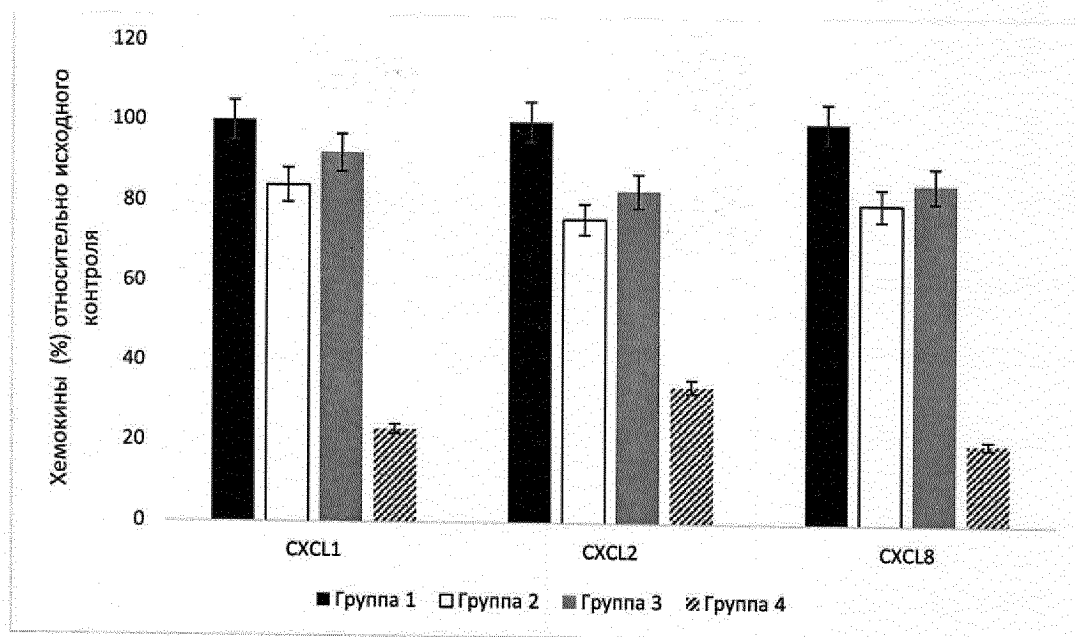
Фиг.3А



Фиг.3В



Фиг.4А



Фиг.4В

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202000257

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/515 (2006.01)

C07D 239/62 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/515, C07D 239/62, A61P 1/16

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Eapatis, PatSearch, Reaxys, Embase, Espacenet

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X, D	RU 2188196 C2 (АШКИНАЗИ РИММА ИЛЬИНИЧНА), 27.08.2002, Пример 3, Эксперименты 4, 13, 14, пп. 1, 27 формулы.	1, 3, 12, 17, 19, 22
Y, D		2, 4-11, 13-16, 18, 20, 21, 23-29
X	Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата НеоГеп® номер ЛП-004447. 01.09.2017. [онлайн база данных] Государственный реестр лекарственных средств, [найден 15.02.2021]. Найден в	1, 3, 4, 12, 13, 17, 19, 22
Y	< https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d0b3005f-e583-4417-9488-96cc5c4e32ef&t= >, разделы «Группировочное наименование», «Лекарственная форма», «Состав на одну капсулу», «Показания к применению».	2, 5-11, 14, 15, 18, 20, 21, 23-29
Y	RU 2595868 C1 (ТЕЦ ВИКТОР ВЕНИАМИНОВИЧ, ТЕЦ ГЕОРГИЙ ВИКТОРОВИЧ) 27.08.2016, Пример 1, п. 1 формулы.	2, 5-11, 14-16, 18, 20, 21, 23-29
A	WO 9723465 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH), Примеры 1-31, пп. 1-8 формулы.	1-29

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

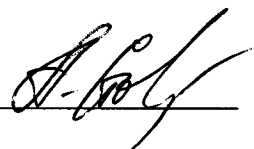
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **15/02/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины

 А.В. Чебан