



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015111184/15, 27.03.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.03.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.03.2015

(45) Опубликовано: 27.08.2016 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2188196 С2, 27.08.2002; Дж. Марч. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов: В 4-х т. Т. 3. Пер. с англ. М.: Мир, 1987. 459 с.. Технология лекарственных форм. Учебник в 2-х т. Т. 1. Под ред. Т.С. Кондратьевой. М.: Медицина. 1991. 496 с.; RU 2147233 С1, 10.04.2000. ЕА 18935 В1, (см. прод.)

Адрес для переписки:

192007, Санкт-Петербург, а/я 146, ООО "АИС поли-ИНФОРМ-патент"

(72) Автор(ы):

Тец Виктор Вениаминович (RU),
Тец Георгий Викторович (RU),
Краснов Константин Андреевич (RU)

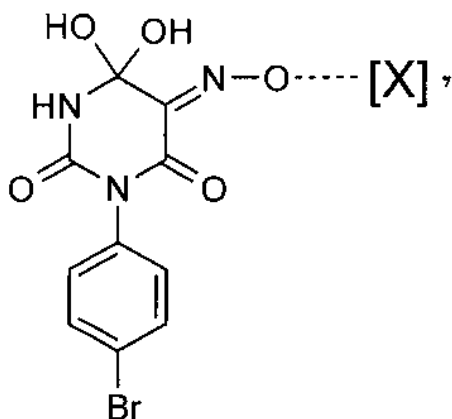
(73) Патентообладатель(и):

Тец Виктор Вениаминович (RU),
Тец Георгий Викторович (RU)

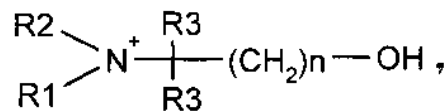
(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО С ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой лекарственное средство с гепатопротекторной активностью, представляющее собой 3-(4-бромфенил)-6,6-дигидрокси-5-гидроксииминогексагидро-2,4-пиримидиндион и его соли общей формулы:



где X выбран из группы: H, Na, K, либо из группы производных гидроксиалкиламмония общей формулы



где R1, R2 выбраны из группы: H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂OH; R3 выбран из группы: H, CH₂OH; n=1, 2. Изобретение обеспечивает повышение эффективности лекарственного средства с гепатопротекторной активностью в сочетании с меньшей токсичностью. 7 з.п. ф-лы, 4 пр., 17 табл.

(56) (продолжение):

29.11.2013. ЕР 1986651 В1, 05.10.2011. Гептор (Нептор). Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 400 мг; упаковка контурная ячейковая 10, пачка картонная 1; код EAN: 4607083722971; РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ РЛС. ЕР 2638900 А1, 18.09.2013. RU 2400233 С1, 27.09.2010.

R U 2 5 9 5 8 6 8 C 1

R U 2 5 9 5 8 6 8 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2015111184/15, 27.03.2015

(24) Effective date for property rights:
27.03.2015

Priority:

(22) Date of filing: 27.03.2015

(45) Date of publication: 27.08.2016 Bull. № 24

Mail address:

192007, Sankt-Peterburg, a/ja 146, OOO "AIS poli-
INFORM-patent"

(72) Inventor(s):

Tets Viktor Veniaminovich (RU),
Tets Georgij Viktorovich (RU),
Krasnov Konstantin Andreevich (RU)

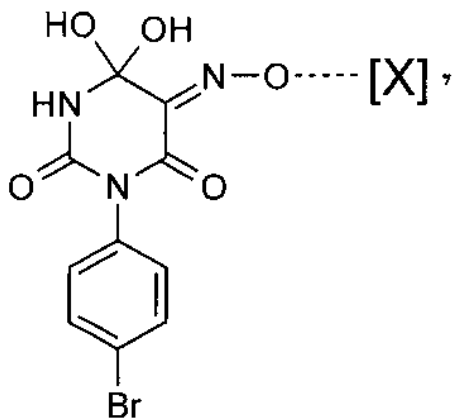
(73) Proprietor(s):

Tets Viktor Veniaminovich (RU),
Tets Georgij Viktorovich (RU)(54) **DRUG PREPARATION WITH HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY**

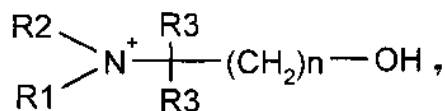
(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to chemical-pharmaceutical industry and represents a drug preparation with hepatoprotective activity, which is a 3-(4-bromophenyl)-6,6-dihydroxy-5-hydroxyiminohexahydro-2,4-pyrimidinedione and its salts of general formula:



where X is selected from: H, Na, K, or from a group hydroxyalkylammonium derivatives of general formula



where R1, R2 are selected from: H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂OH; R3 is selected from: H, CH₂OH; n = 1, 2.

EFFECT: higher efficiency of medicinal agent with hepatoprotective activity combined with lower toxicity.

8 cl, 4 ex, 17 tbl

Изобретение относится к фармакологии и может быть использовано для лечения заболеваний печени различной этиологии, в том числе, в комбинации с другими препаратами.

5 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 сердцевины грецкого ореха или ее экстракт JP 2008074807 (А), опубл. 03.04.2008.

10 Недостатками указанных выше экстрактов животного и растительного происхождения являются:

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

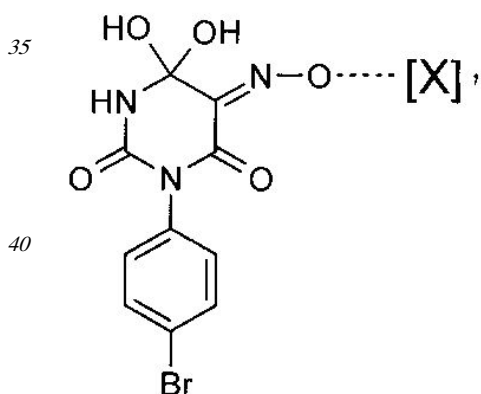
15 Известно использование в качестве фармацевтического средства для лечения различных заболеваний печени вещества, представляющего производное метионина и аденозинтрифосфата (S-Adenosyl methionine -адеметионин), http://en.wikipedia.org/wiki/S-Adenosyl_methionine, 02.03.2015 (копия ссылки прилагается).

20 Данное средство принято в качестве прототипа заявленного лекарственного средства с гепатопротекторной активностью.

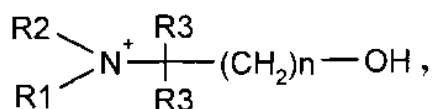
Препарат показан при хроническом гепатите, внутрипеченочном холестазах, циррозе печени, печеночной энцефалопатии, абстинентном синдроме и др. Адеметионин присутствует во всех живых клетках и играет ключевую роль в важнейших биохимических реакциях (транسمетилирование, транссульфирование, синтез полиаминов), однако природный адеметионин нестабилен. Стабильный синтетический адеметионин получен в 1974 г. в Италии, однако его терапевтическую эффективность нельзя признать достаточной.

Задачей настоящего изобретения является повышение эффективности лекарственного средства с гепатопротекторной активностью.

30 Согласно изобретению поставленная задача решается путем создания лекарственного средства с гепатопротекторной активностью, представляющего собой 3-(4-бромфенил)-6,6-дигидрокси-5-гидроксииминогексагидро-2,4-пиримидиндион и его соли общей формулы:



где X выбран из группы: H, Na, K, либо из группы производных гидроксиалкиламмония общей формулы



где R1, R2 выбраны из группы: H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂OH;

R3 выбран из группы: H, CH₂OH;

n=1, 2;

лекарственное средство может быть приготовлено в виде таблеток 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 гептрал; или гепатопротектор эссенциале; или гепатопротектор урсодезоксихолевую кислоту.

Изобретение распространяется на все пространственные изомеры заявляемых веществ и все их таутомерные формы.

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

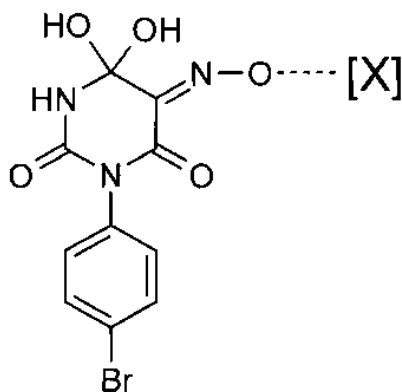
Благодаря реализации заявленного технического решения достигается технический результат, состоящий в значительном повышении эффективности лекарственного средства.

Заявителем не выявлены какие-либо источники информации, содержащие сведения о влиянии отличительных признаков изобретения на достигаемый вследствие их реализации технический результат. Это, по мнению заявителя, свидетельствует о соответствии данного технического решения условию патентоспособности «Изобретательский уровень».

Для решения поставленной задачи предпочтительны производные, указанные в таблице 1.

Таблица 1

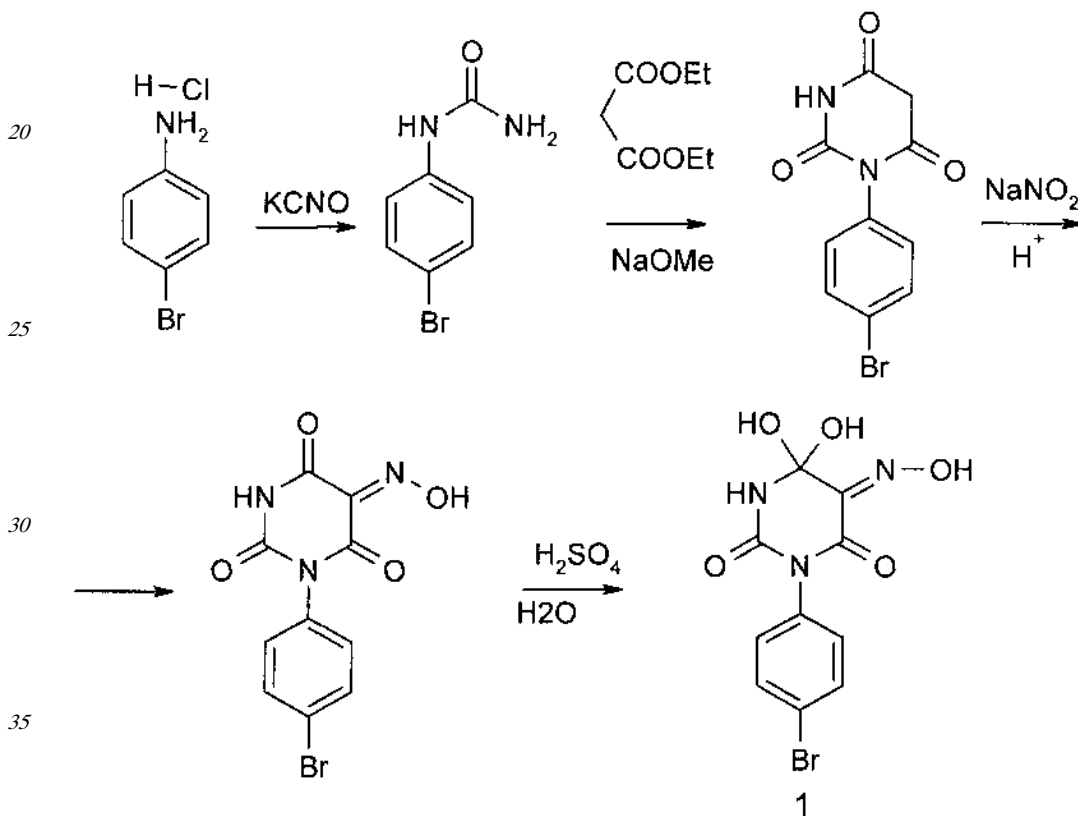
Структура наиболее активных заявляемых производных (1-9) общей формулы



№	X	R1	R2	R3	n
1	H	-	-	-	-
2	Na	-	-	-	-
3	K	-	-	-	-
4		H	H	CH ₂ OH	1
5		H	H	H	2
6		CH ₃	CH ₃	H	1
7		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	1
8		CH ₂ CH ₂ OH	H	H	1
9		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	H	1

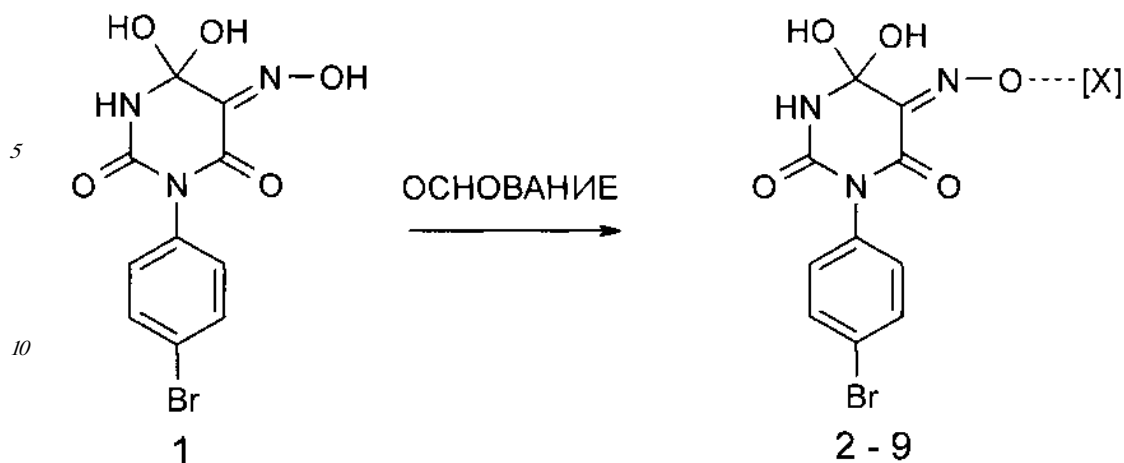
Производное 1 заявляемого вещества синтезируют в 4 этапа в соответствии со схемой 1, а производные 2-9, являющиеся солями производного 1, получают действием на производное 1 соответствующих оснований по схеме 2.

15 Схема 1. Синтез 3-(4-бромфенил)-6,6-дигидрокси-5-гидроксииминогексагидро-2,4-пиримидиндиона (производное 1)



40 Схема 2. Синтез производных 2-9

45



15 В таблице 2 приведена расшифровка реагентов (оснований), использованных для синтеза производных 2-9.

Таблица 2

Структура оснований, используемых для получения производных (2-9)

20

Исходное основание	Синтезируемое заявляемое вещество, №
NaOH	2
KOH	3
H ₂ N-C(CH ₂ OH) ₃	4
H ₂ N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	5
(CH ₃) ₂ N-CH ₂ CH ₂ OH	6
Et ₂ N-CH ₂ CH ₂ OH	7
HN(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	8
N(CH ₂ CH ₂ OH) ₃	9

25

30 Пример 1. Получение 3-(4-бромфенил)-6,6-дигидрокси-5-гидроксииминогексагидро-2,4-пиримидиндиона (производное 1).

На первом этапе 1 моль (172 г) п-броманилина растворяют при нагревании до 50°C в 2,5 л воды с добавкой 1,1 моль HCl (105 мл 30% соляной кислоты). К раствору приливают при перемешивании раствор 1,1 моль (81 г) цианата калия в 400 мл воды. Полученную смесь нагревают 15 мин на водяной бане, затем охлаждают, отделяют белый кристаллический осадок и промывают его водой, затем водным спиртом, после чего осадок сушат на воздухе до постоянного веса при 50°C. Получают 175 г N-(4-бромфенил)мочевины в виде бесцветного кристаллического продукта. Выход 81% от теоретического.

40 На втором этапе в 600 мл безводного метанола растворяют 2 моль (46 г) металлического натрия. К полученному раствору прибавляют 1 моль (160 г) диэтилмалонового эфира и перемешивают 5 минут. Затем прибавляют 1 моль (215 г) N-(4-бромфенил)мочевины и кипятят смесь 6 ч с обратным холодильником при перемешивании. Затем охлаждают смесь до 25°C и прибавляют 2 л воды. Раствор фильтруют от осадка, после чего фильтрат подкисляют HCl до pH 1, выпавший осадок фильтруют и промывают водой. Полученный сырой продукт обрабатывают при перемешивании 2 л воды с добавкой 100 мл 25%-ного аммиака, нерастворенный осадок отбрасывают, а раствор подкисляют HCl до pH 1, выпавший осадок фильтруют, промывают водой и сушат. Получают 250 г 1-(4-бромфенил)барбитуровой кислоты в

виде бесцветного кристаллического продукта с температурой плавления 261-263°C. Выход 89% от теоретического.

На третьем этапе растворяют 1 моль (283 г) 1-(4-бромфенил)барбитуровой кислоты в 3 л воды, содержащей 1 моль (40 г) NaOH. К полученному прозрачному раствору приливают раствор 75 г (1,1 моль) нитрита натрия в 400 мл воды и затем перемешивают. Охлаждают раствор до 10°C, затем при перемешивании, по каплям прибавляют 1,2 моль (72 г) уксусной кислоты и выдерживают при 25°C 1 час. Затем к полученной смеси прибавляют 200 мл 30%-ной соляной кислоты и перемешивают 10 минут. Сформировавшийся осадок фильтруют, промывают 1%-ным раствором HCl, затем водой и сушат. Получают 284 г 1-(4-бромфенил)виолуровой кислоты в виде светло-желтого кристаллического продукта с температурой плавления 220°C (с разл.). Выход 91% от теоретического.

На четвертом этапе к 9,36 г (0,03 моль) 1-(4-бромфенил)виолуровой кислоты добавляют 50 мл серной кислоты 90% и перемешивают при комнатной температуре до растворения. Полученный раствор по каплям, при интенсивном перемешивании приливают к 300 мл ледяной воды, содержащей 200 г крошеного льда, контролируя, чтобы температура смеси не превышала 3°C. Сформировавшийся осадок отделяют на фильтре Шота, промывают холодной водой до нейтральной реакции смывов и сушат на воздухе при комнатной температуре, получая 7,10 г целевого продукта 3-(4-бромфенил)-6,6-дигидрокси-5-гидроксииминогексагидро-2,4-пиримидиндиона (1) в виде практически бесцветного мелкокристаллического порошка.

Выход и температура плавления полученного вещества (1) приведены в таблице 3, данные спектра ПМР - в таблице 4, данные элементного анализа - в таблице 5.

Пример 2. Синтез производных (2-4).

К 16,50 г (0,05 моль) 3-(4-бромфенил)-6,6-дигидрокси-5-гидроксииминогексагидро-2,4-пиримидиндиона (1) приливают 300 мл воды, содержащей эквимольное количество соответствующего основания (NaOH, KOH или трис-оксиметиламинометана, см. таблицу 2). Смесь нагревают до температуры не выше 60°C и перемешивают 10 мин, после чего фильтруют раствор, разливают во флаконы для лиофильной сушки и замораживают при (-20)°C. После лиофилизации получают целевой продукт (2-4) в виде окрашенной пористой массы.

Пример 3. Синтез производных (5-9).

К 16,50 г (0,05 моль) 3-(4-бромфенил)-6,6-дигидрокси-5-гидроксииминогексагидро-2,4-пиримидиндиона (1) приливают 60 мл воды и добавляют эквимольное количество соответствующего основания (1-аминопропан-3-ола, диметиламиноэтан-2-ола, диэтиламиноэтан-2-ола, N,N-диэтанолamina или N-триэтанолamina) (15-20) (см. таблицу 2). Смесь нагревают до температуры не выше 60°C и перемешивают 10 мин, при неполном растворении добавляют еще 10 мл воды и перемешивают 5 мин до полного растворения. Раствор фильтруют и затем растворитель удаляют в вакууме на роторном испарителе при температуре не выше 30°C. Остаток промывают 30 мл спирта, отфильтровывают осадок и сушат на воздухе при комнатной температуре, получая производные (5-9) в виде окрашенного кристаллического порошка.

Выход и температура плавления производных 1-9 приведены в таблице 3, данные спектров ПМР - в таблице 4, данные элементного анализа - в таблице 5.

45

Таблица 3

Выход и температура плавления производных 1-9

№ вещества	Выход, %	T плавления (с разл.)
1	74	220-222
2	99	>290
3	99	>290
4	99	199-201
5	96	205-207
6	91	216-219
7	89	213-215
8	90	222-225
9	86	225-227

Таблица 4

Данные спектров ¹H ЯМР производных 1-9 в ДМСО-d₆

№ вещества	Химический сдвиг, м.д., J, Hz				
	ArH, 2H+2H, д+д, J 8,0	NH, с, 1H (уш.)	OCH ₂	NCH ₂ (NCH)	Другие H
1	2	3	4	5	6
1	7,22+7,27 (д+д, 2H), 7,68 (д,д, 2H)	11,77	-	-	1,76 (уш. С, 1H, NOH).
2	7,15 (д, 2H), 7,64 (д,2H)	11,18	-	-	-
3	7,15 (д, 2H), 7,64 (д,2H)	11,18	-	-	-

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6
4	7,09 + 7,51	11,13	3,49 с (6H)	-	5,25 с (3H, уш., OH), 7,01 с (3H, уш., NH ₃ ⁺)
5	7,09 + 7,51	11,18	3,52 т(2H)	2,99 т(2H)	1,72 м (2H, CH ₂), 6,80 с (3H, уш., NH ₃ ⁺)
6	7,12 + 7,55	11,07	3,72 т(2H)	3,22 т(2H)	2,67 с (6H, 2 NMe ₂)
7	7,15 + 7,56	11,10	3,74 т(2H)	3,23 м(6H)	1,02 (т, 6H)
8	7,10 + 7,52	11,15	3,70 т(4H)	3,19 т(4H)	7,24 с (2H, уш., NH ₂ ⁺)
9	7,13 + 7,54	11,09	3,77 т(6H)	3,24 т(6H)	-

Таблица 5

Данные элементного анализа производных 1-9

№ вещества	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
	C	H	N		C	H	N
1	36,46	2,33	12,82	C ₁₀ H ₈ BrN ₃ O ₅	36,39	2,44	12,73
2	34,22	1,89	11,99	C ₁₀ H ₇ BrNaN ₃ O ₅	34,12	2,00	11,93
3	32,62	1,80	11,41	C ₁₀ H ₇ BrKN ₃ O ₅	32,62	1,92	11,41
4	37,41	4,12	12,53	C ₁₄ H ₁₉ BrN ₄ O ₈	37,27	4,24	12,42
5	38,71	4,06	14,01	C ₁₃ H ₁₇ BrN ₄ O ₆	38,53	4,23	13,83
6	40,32	4,29	13,55	C ₁₄ H ₁₉ BrN ₄ O ₆	40,11	4,57	13,36
7	43,05	5,07	12,60	C ₁₆ H ₂₃ BrN ₄ O ₆	42,97	5,18	12,53
8	38,69	4,30	12,93	C ₁₄ H ₁₉ BrN ₄ O ₇	38,64	4,40	12,87
9	40,14	4,80	11,72	C ₁₆ H ₂₃ BrN ₄ O ₇	40,10	4,84	11,69

Пример 4. Изучение гепатопротекторной активности производных 1-9 проводили на крысах линии Wistar обоего пола массой 195-245 граммов. Животные находились в стандартных условиях содержания при естественном световом режиме, свободном доступе к воде и пище. Острый токсический гепатит у крыс вызывали внутрижелудочным введением 50% раствора четыреххлористого углерода (CCl₄) в оливковом масле в дозе 1 мл/кг в течение 6 дней. Через 10 дней у всех экспериментальных животных по морфологической картине печени подтверждалось наличие токсического гепатита. Общая продолжительность эксперимента составляла 20 дней.

Испытуемые препараты вводили перорально в виде суспензии в оливковом масле 1 раз в сутки после формирования модельной патологии или внутривенно в дозе 25 мг/кг. Динамику веса крыс определяли на весах фирмы «Sartorius».

Результаты приведены в таблицах 6, 7.

Выживаемость животных

	Выживаемость животных к 28 дню (в %)	
	Внутрижелудочковое введение	Внутривенное введение
Контроль 1 – не получавшие CCl ₄	100	100
Контроль 2 – получавшие CCl ₄ и не получавшие препараты	5	5
Прототип	46	48
1	59	57
2	57	58
3	59	60
4	58	56
5	61	60
6	55	59
7	57	60
8	59	59
9	58	60

Масса тела выживших животных

5		Масса тела животных к 20 дню (в %)	
		Внутрижелудочковое введение	Внутривенное введение
	Контроль 1 – не получавшие CCl_4	175±6	175±6
10	Контроль 2 – получавшие CCl_4 и не получавшие препараты	137±9	137±9
	Прототип	160±4	159±4
	1	170±4	171±5
15	2	162±6	168±6
	3	174±6	171±6
	4	170±7	174±9
	5	161±9	168±7
20	6	175±6	169±6
	7	171±5	170±9
	8	173±5	172±6
25	9	170±5	169±7

Исследование эффективности производных №1 и №2 было дополнительно осуществлено с участием больных (мужчины и женщины в возрасте от 25 до 60 лет) с диагнозами: токсическое поражение печени, алкогольный гепатит, алкогольная болезнь печени (жировой гепатоз), алкогольный цирроз печени.

Критерии включения: повышение уровней аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) минимум в 2 раза от верхней границы нормы.

Производное №1

Пациенты опытной группы (в количестве 30 человек) принимали производное №1 в форме капсул, содержащих 250 мг препарата в общей дозе 1000 мг/сут.

Пациенты контрольной группы (в количестве 9 человек) принимали плацебо (капсулы, наполненные мелом).

Динамика снижения АлАТ приведена в таблице 8.

Таблица 8

Количество пациентов со снижением АлАТ на 30% и более от исходного уровня по группам.

Группа	Общее количество пациентов в группе	Число пациентов в группе со снижением АлАТ на 30% и более
Контроль	9	1
Пациенты, принимающие производное №1	30	23

Динамика снижения АсАТ приведена в таблице 9.

Таблица 9

Количество пациентов со снижением АсАТ на 30% и более от исходного уровня по группам.

Группа	Общее количество пациентов в группе	Число пациентов в группе со снижением АсАТ на 30% и более
Контроль	9	1
Пациенты, принимающие производное №1	30	23

Динамика снижения ГГТП приведена в таблице 10.

Таблица 10

Количество пациентов со снижением ГГТП на 30% и более от исходного уровня по группам.

Группа	Общее количество пациентов в группе	Число пациентов в группе со снижением ГГТП на 30% и более
Контроль	9	2
Пациенты, принимающие производное №1	30	25

Производное №2

Пациентам опытной группы (в количестве 30 человек) вводили производное №2 в форме лиофилизата для в/в инъекций, содержащих 50 мг препарата, в общей дозе 300 мг/сут.

Пациентам контрольной группы (в количестве 10 человек) в качестве плацебо вводили 0,9% раствор NaCl.

Динамика снижения АлАТ приведена в таблице 11.

Таблица 11

Количество пациентов с снижением АлАТ на 30% и более от исходного уровня по группам.

Группа	Общее количество пациентов в группе	Число пациентов в группе со снижением АлАТ на 30% и более
Контроль	10	1
Пациенты, принимающие производное №2	30	17

Динамика снижения АсАТ Приведена в таблице 12.

Таблица 12

Количество пациентов со снижением АсАТ на 30% и более от исходного уровня по группам.

Группа	Общее количество пациентов в группе	Число пациентов в группе со снижением АсАТ на 30% и более
Контроль	10	1
Пациенты, принимающие производное №2	30	19

Динамика снижения ГГТП приведена в таблице 13.

Таблица 13

Количество пациентов со снижением ГГТП на 30% и более от исходного уровня по группам.

Группа	Общее количество пациентов в группе	Число пациентов в группе со снижением ГГТП на 30% и более
Контроль	10	2
Пациенты, принимающие производное №2	30	25

Эффективность производного №4 по дополнительным показателям исследована на лабораторных крысах.

Для моделирования токсического гепатита использовали сочетанное введение крысам дихлорэтана и ацетаминофена в дозах 300 и 250 мг/кг соответственно. Через 10 дней у всех экспериментальных животных по морфологической картине печени подтверждалось наличие токсического гепатита. В группе нелеченного контроля, к 10-му дню исследования погибло 4 животных из 10. В группах, где животным энтерально или парентерально вводили производное №4, ни одно животное не погибло.

С этого времени на протяжении 10 дней экспериментальным животным с лечебной целью вводили 1 раз в сутки производное №4 (50 мг/кг, в/ж в крахмальной слизи) или производное №4 (10 мг/кг, в/в, в хвостовую вену).

Таблица 14

Морфометрические показатели экспериментальных животных при лечении производным №4 сочетанного токсического поражения печени, вызванного дихлорэтаном и фенацетином (10 день эксперимента)

Показатели	Экспериментальные группы			
	Интактные животные	Без лечения	Энтеральное введение производного №4	Парентеральное введение производного №4
Масса тела, г	190 ± 5	150 ± 10	180 ± 15	185 ± 5
Относительная масса печени, г/кг массы тела	27,7 ± 1,1	56,2 ± 1,2	31,3 ± 1,3	32,2 ± 1,8

Таблица 15

Биохимические показатели экспериментальных животных при лечении производным №4 сочетанного токсического поражения печени, вызванного дихлорэтаном и фенацетином (10 день эксперимента)

Показатели	Экспериментальные группы			
	Интактные животные	Без лечения	Энтеральное введение производного №4	Парентеральное введение производного №4
1	2	3	4	5
Общий белок, г/л	64 ± 2	28 ± 4	52 ± 5	48 ± 4
Общие липиды, г/л	3,7 ± 0,3	2,9 ± 0,1	3,2 ± 0,1	2,9 ± 0,2
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,3	3,2 ± 0,4	4,5 ± 0,4	4,6 ± 0,2
Холестерин, ммоль/л	1,72 ± 0,44	1,92 ± 0,24	1,58 ± 0,21	1,70 ± 0,26
Билирубин общий, ммоль/л	3,0 ± 0,3	8,2 ± 0,2	3,2 ± 0,1	3,8 ± 0,2
АЛТ, мккат/л	0,20 ± 0,03	2,55 ± 0,25	0,54 ± 0,08	0,69 ± 0,06
АСТ, мккат/л	0,60 ± 0,05	1,54 ± 0,17	0,72 ± 0,06	0,76 ± 0,08

Продолжение таблицы 15

	1	2	3	4	5
ЩФ, мккат/л	0,69 ± 0,10	3,15 ± 0,35	0,73 ± 0,09	0,82 ± 0,12	
ЛДГ, ммоль/ч/л	4,92 ± 0,32	15,56 ± 1,3	6,82 ± 0,34	8,24 ± 0,35	
Тимоловая проба, ед. помутнения	1,46 ± 0,04	10,27 ± 1,5	2,86 ± 0,44	3,22 ± 0,53	
-SH-группы, мкмоль/100 мл	1650 ± 90	330 ± 30	900 ± 50	640 ± 50	
Церулоплазмин, мг/л	420 ± 10	920 ± 70	520 ± 50	580 ± 80	
ХЭ, мкмоль/г/мин	2,5 ± 0,1	1,8 ± 0,3	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,2	
Протромбиновое время, с	33 ± 5	92 ± 17	43 ± 5	526 ± 8	
Бромсульфалеин, на 10-й минуте после введения, мг%	13,8 ± 1,2	54,2 ± 2,6	19,3 ± 1,1	23,0 ± 1,6	

Таблица 16

Печеночные показатели экспериментальных животных при лечении производным №4 сочетанного токсического поражения печени, вызванного дихлорэтаном и фенацетином (10 день эксперимента)

Показатели	Экспериментальные группы			
	Интактные животные	Без лечения	Энтеральное введение производного №4	Парентеральное введение производного №4
Восстановленный глутатион, мг%	160 ± 5	50 ± 10	165 ± 10	170 ± 10
Гликоген, мг%	2500 ± 100	400 ± 60	1600 ± 100	1500 ± 200
Цитохром P ₄₅₀ , ммоль/мг белка × 10 ⁻⁴	1,24 ± 0,03	0,72 ± 0,06	0,98 ± 0,06	1,12 ± 0,03
Цитохром B ₅ , ммоль/мг белка × 10 ⁻⁴	0,85 ± 0,04	0,34 ± 0,06	0,54 ± 0,07	0,68 ± 0,04
Гексеналовый сон, мин	25,0 ± 1,5	52,5 ± 2,5	27,0 ± 1,5	29,5 ± 1,5

Также было исследовано совместное действие заявляемых соединений и известных препаратов для лечения заболеваний печени.

Для моделирования токсического гепатита использовали сочетанное введение крысам дихлорэтана и ацетаминофена в дозах 500 и 500 мг/кг соответственно. Через 10 дней у всех экспериментальных животных по морфологической картине печени подтверждалось наличие токсического гепатита.

Результаты исследования приведены в таблице 17.

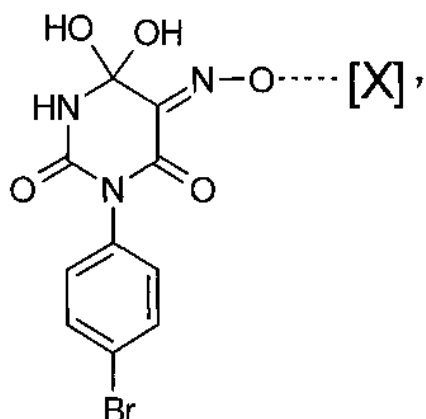
Таблица 17

Препарат	Выживаемость к 10 дню (%)
Нелеченный контроль	10
№1	40
№2	40
№4	40
Прототип	30
№1 и Прототип	100
Эссенциале	20
№2 и Эссенциале	100
Урсодезоксихолевая кислота	20
№4 и урсодезоксихолевая кислота	100
Вещество по патенту РФ №2400233*	20
№1 и Вещество по патенту РФ №2400233	100

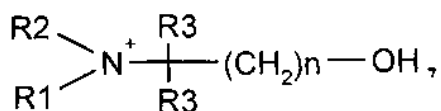
*Производные бис (2-тио-4,6-диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидропиримидин-5-ил)арилметанов.

Формула изобретения

1. Лекарственное средство с гепатопротекторной активностью, характеризующееся тем, что представляет собой 3-(4-бромфенил)-6,6-дигидрокси-5-гидроксииминогексагидро-2,4-пиримидиндион и его соли, общей формулы:



где X выбран из группы: H, Na, K, либо производное гидроксиалкиламмония общей формулы



где R1, R2 выбраны из группы: H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂OH;

R3 выбран из группы: H, CH₂OH;

n=1, 2.

2. Лекарственное средство с гепатопротекторной активностью по п. 1, отличающееся тем, что приготовлено в виде таблеток или капсул для энтерального приема.

3. Лекарственное средство с гепатопротекторной активностью по п. 1, отличающееся тем, что приготовлено в виде жидкой или лиофильно высушенной субстанции для парентерального приема.

4. Лекарственное средство с гепатопротекторной активностью по п. 1, отличающееся тем, что приготовлено в виде ректальных свеч.

5. Лекарственное средство с гепатопротекторной активностью по п. 1, отличающееся тем, что приготовлено в виде облаток или таблеток, или конфет для рассасывания.

6. Лекарственное средство с гепатопротекторной активностью по п. 1, отличающееся тем, что дополнительно содержит гепатопротектор гептрал.

7. Лекарственное средство с гепатопротекторной активностью по п. 1, отличающееся тем, что дополнительно содержит гепатопротектор эссенциале.

8. Лекарственное средство с гепатопротекторной активностью по п. 1, отличающееся тем, что дополнительно содержит гепатопротектор урсодезоксихолевую кислоту.

15

20

25

30

35

40

45