



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 140 915** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 D 277/58, A 61 K 31/425,**  
**9/06, 9/20**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

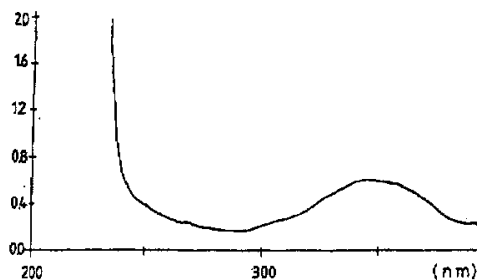
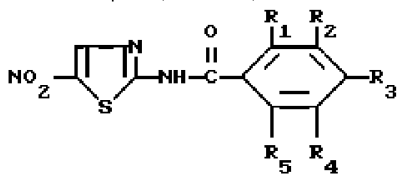
(21), (22) Заявка: 96119364/04, 11.04.1995  
(24) Дата начала действия патента: 11.04.1995  
(30) Приоритет: 13.04.1994 US 08/227033  
08.09.1994 US 08/301407  
06.02.1995 US 08/383855  
(46) Дата публикации: 10.11.1999  
(56) Ссылки: SU 498301 A, 1976. SU 771091 A,  
1980. US 4315018 A, 1982. US 3950351 A,  
1976. US 5387598 A, 07.02.95. US 3957812 A,  
1976.  
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 23.09.96  
(86) Заявка РСТ:  
EP 95/01334 (11.04.95)  
(87) Публикация РСТ:  
WO 95/28393 (26.10.95)  
(98) Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул.Б.Спасская 25, стр.3, ООО  
"Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель:  
Жан-Франсуа Россиньоль (FR)  
(72) Изобретатель: Жан-Франсуа Россиньоль (FR)  
(73) Патентообладатель:  
Жан-Франсуа Россиньоль (FR)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗАМИДА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ГАЛЕНОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ, МАЗЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНЕГО ОТДЕЛА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, СМЕСЬ СОЕДИНЕНИЙ, ПИЩЕВАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новому соединению формулы (I), в которой один из радикалов R<sub>1</sub> - R<sub>5</sub> представляет OH, тогда как оставшиеся радикалы представляют H, к фармацевтической композиции, содержащей упомянутое соединение, и к применению упомянутого соединения в качестве противопаразитного, бактерицидного, противогрибкового и противовирусного средства. 7 с. и 14 з.п. ф-лы, 4 табл., 3 ил.



Фиг. 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 140 915** <sup>(13)</sup> **C1**  
 (51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 D 277/58, A 61 K 31/425,**  
**9/06, 9/20**

RUSSIAN AGENCY  
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

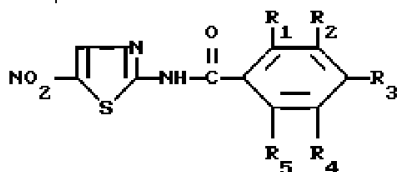
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96119364/04, 11.04.1995  
 (24) Effective date for property rights: 11.04.1995  
 (30) Priority: 13.04.1994 US 08/227033  
                   08.09.1994 US 08/301407  
                   06.02.1995 US 08/383855  
 (46) Date of publication: 10.11.1999  
 (85) Commencement of national phase: 23.09.96  
 (86) PCT application:  
       EP 95/01334 (11.04.95)  
 (87) PCT publication:  
       WO 95/28393 (26.10.95)  
 (98) Mail address:  
       129010, Moskva, ul.B.Spaskaja 25, str.3,  
       OOO "Gorodisskij i Partnery"

(71) Applicant:  
       Zhan-Fransua Rossin'ol' (FR)  
 (72) Inventor: Zhan-Fransua Rossin'ol' (FR)  
 (73) Proprietor:  
       Zhan-Fransua Rossin'ol' (FR)

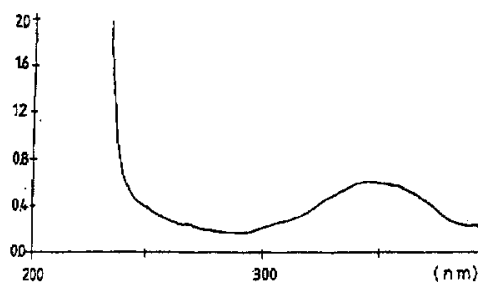
(54) DERIVATIVES OF BENZAMIDE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, HALENIC PREPARATION FOR ORAL ADMINISTRATION, OINTMENT FOR TREATMENT OF ABDOMINAL CAVITY LOWER SECTION DISEASES, MIXTURE OF COMPOUNDS, FOOD COMPOSITION

(57) Abstract:  
 FIELD: organic chemistry, pharmacy.  
 SUBSTANCE: invention relates to a new compound of the formula (I) where



one of radicals R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> means OH and other radicals mean H, a pharmaceutical composition containing the mentioned compound and the use of the mentioned compound as an antiparasitic, bactericidal,

an antifungal and an antiviral agent.  
 EFFECT: enhanced effectiveness of compounds.  
 21 cl, 3 dwg, 5 tbl

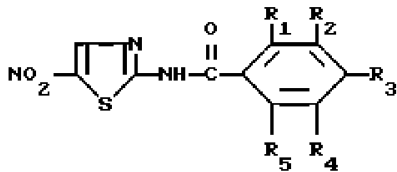


Фиг.1

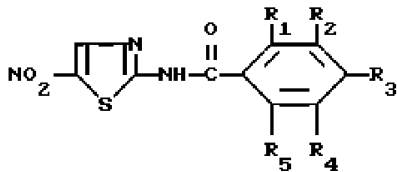
RU 2 140 915 C 1

RU 2 140 915 C 1

Изобретение относится к новому соединению формулы I



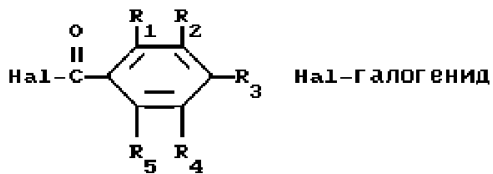
в которой один из радикалов R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляет OH, тогда как оставшиеся радикалы представляют H; к фармацевтической композиции, содержащей упомянутое соединение, и к применению упомянутого соединения в качестве противопаразитарного, бактерицидного, противогрибкового и антивирусного средства. Нитротиазольное соединение PH 5776 (2-ацетилилокси)-N-(5-нитро-2-тиазолил)бензамид является соединением формулы I:



в которой R<sub>1</sub>=O-COCH<sub>3</sub>  
R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=H

Получение и применение этого соединения (названного здесь в дальнейшем соединением В формулы II) описаны в патенте США N 3950351, а также в публикации, сделанной заявителем.

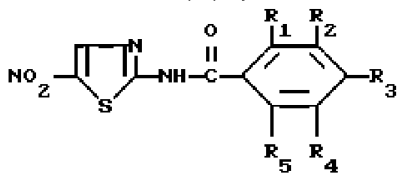
В способе по патенту США N 3950351 соединение В формулы II получают путем взаимодействия



с

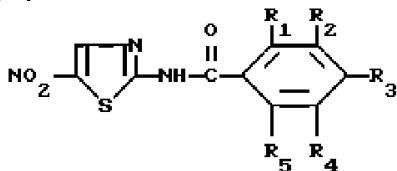


Этой реакцией невозможно получить чистое соединение формулы I



в которой один из радикалов R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляет OH, тогда как оставшиеся радикалы представляют H.

Кроме того, вопреки утверждению предшествующего уровня техники, что присутствие ацилокси группы является необходимым, чтобы сделать соединение активным и эффективным против бактерий, паразитов... найдено, что соединение формулы I



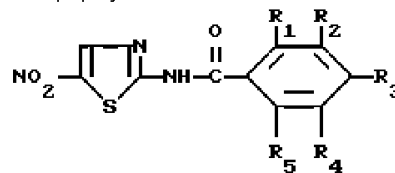
в которой один из радикалов R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляет OH, тогда как оставшиеся радикалы представляют H, обладает превосходной эффективностью против паразитов, бактерий, грибов, хотя оно и не содержит ацилокси группу.

Также найдено, что упомянутое соединение является активным против вирусов.

Обнаружено также, что композиция, содержащая упомянутое соединение I, к тому же выгодно содержит смачивающее вещество. Наиболее предпочтительными композициями являются такие, которые содержат смачивающее вещество и производное крахмала.

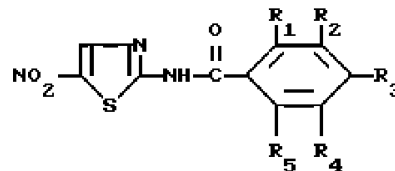
Испытания, проведенные заявителем, показывают также, что при одновременном применении соединения согласно изобретению и смачивающего вещества эффективность соединения резко увеличивается, и что при использовании такой смеси можно лечить заболевания нижнего отдела брюшной полости, такие как кишечные заболевания (диарею), желудочно-кишечные инфекции, брюшные инфекции, инфекции, переданные половым путем, вагинальные инфекции и мочеполовые инфекции.

Поэтому изобретение относится также к композиции для борьбы с заболеваниями нижнего отдела брюшной полости, которая содержит эффективное количество активного агента формулы I



и смачивающее вещество, при этом композиция также предпочтительно содержит производное крахмала.

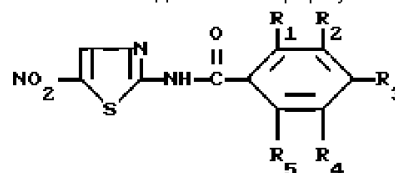
Настоящее изобретение относится к новому соединению С формулы I



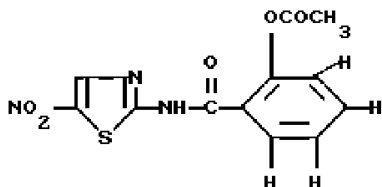
в которой один из радикалов R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляет OH, тогда как оставшиеся радикалы представляют H. Предпочтительно R<sub>1</sub>=OH.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей активный агент, соединение формулы I, которое описано выше, предпочтительно соединение формулы I, в которой R<sub>1</sub>=OH (формула III).

В соответствии с вариантом изобретения композиция включает в качестве активного агента смесь соединения А формулы:



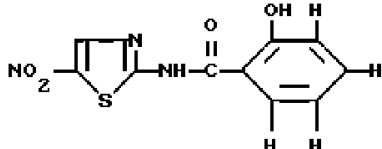
в которой R<sub>1</sub>=OH и R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=H и



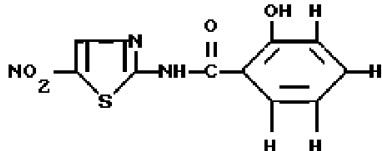
Такая композиция объединяет по существу прямое действие против паразитов, грибков, бактерий, вирусов или по существу непосредственное лечение кишечных заболеваний и отчасти замедленное действие или лечение.

Такая композиция является подходящей для лечения заболеваний человека, таких как паразитарные инфекции, бактериальные инфекции, микоз, диарея, и других кишечных заболеваний, например, заболеваний, вызванных вирусами.

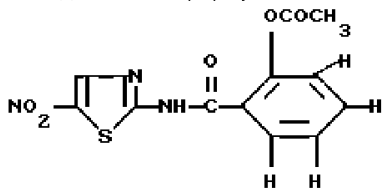
В упомянутой композиции весовое содержание соединения А формулы III



относительно веса смеси из соединения А формулы III:



и соединения В формулы:



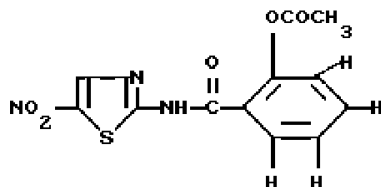
составляет между 0,5 и 20%, предпочтительно между 0,5 и 10%, более предпочтительно между 0,5 и 5%.

Изобретение относится также к применению соединения в соответствии с изобретением, главным образом, композиции в соответствии с изобретением, в качестве противопаразитарного, бактерицидного, противогрибкового, противовирусного средства.

Композиция может содержать дополнительные активные агенты, например противоглистное средство и противовирусное средство.

Композиция может также содержать смачивающее вещество и/или производное крахмала, и/или наполнитель.

Композиция, предпочтительно твердая композиция для перорального введения, предназначенная для борьбы с заболеваниями или инфекциями нижнего отдела брюшной полости, предпочтительно кишечными и вагинальными инфекциями, содержит эффективное количество соединения В формулы:



смачивающее вещество и возможно, но предпочтительно по крайней мере одно производное крахмала.

Последняя композиция может также содержать другие активные агенты, например противоглистные средства, такие как фебантел, празиквонтел, левамисол, альбендазол, оксфендазол, оксидектин, ивермектин, мильбемицин и т. д.

Получение и применение соединения В описано в патентах США N 3950351 и 4315018.

Смачивающим веществом, присутствующим в композиции, содержащей соединение С формулы I (такое как соединение А) и/или соединение В, выгодно является анионное поверхностно-активное вещество и его предпочтительно выбирают из группы, состоящей из сложных эфиров сахаров, полиоксиэтилена, полиоксипропилена, производных ангидрогексита, алканоламидов жирной кислоты, аминоксидов жирной кислоты, сахарозы, маннита, сорбита, лецитинов, поливинилпирролидонов, сложных эфиров жирных кислот, глицеридов сахарозы, сложных эфиров ксилитозы, полиоксиэтиленглицеридов, полиоксиэтиленового эфира жирных спиртов, полиоксиэтиленовых эфиров сорбитана и жирной кислоты, глицеридполиглицидов, сложных эфиров алкогильполиглицидов и их смесей.

В особенности подходящими смачивающими веществами являются дистеарат сахарозы, FVP (поливинилпирролидон) и т. д.

Композиция в соответствии с изобретением предпочтительно содержит производное крахмала, в особенности карбоксипроизводное крахмала, такое как карбоксиметилированный крахмал, его натриевую производную или его соль.

Композиция содержит, например, до 20% по весу, преимущественно от 1 до 10% по весу поверхностно-активного вещества относительно веса активного агента(ов) и до 20% по весу, преимущественно от 1 до 10% по весу производное крахмала относительно веса активного агента(ов).

Изобретение относится также к галеновой форме препарата для перорального введения против вирусов и/или для борьбы с заболеваниями нижнего отдела брюшной полости, например, кишечными, вагинальными или мочеполовыми расстройствами. Упомянутая галеновая форма включает сердцевину, содержащую композицию, включающую:

- эффективное количество активного агента, состоящего из соединения С и/или соединения А, и/или соединения В,

- смачивающее вещество и возможно, но предпочтительно

- производное крахмала или его соль, при этом содержание воды в упомянутой композиции составляет менее чем 25% по весу и упомянутая сердцевина

предпочтительно покрыта мембраной. Такая мембрана может представлять мембрану, не растворимую в кислотной желудочной среде, но растворимую в кишечнике.

Предпочтительными композициями, смачивающими веществами и т.д. галеновой формы препарата являются такие, которые представлены здесь выше для композиции в соответствии с изобретением.

Кроме того, изобретение относится к применению композиции или галеновой формы препарата для лечения диареи, лечения заболеваний печени.

Изобретение, кроме того, относится к мази или гелю, пасте или суппозиториям для лечения органов нижнего отдела брюшной полости, например вагинальных или мочеполовых расстройств, и заболеваний прямой кишки. Мазь, предпочтительно в форме геля, включает соединение формулы I и/или соединение B, смачивающее вещество, а также наполнитель.

Смачивающим веществом предпочтительно является одно их веществ, перечисленных выше для композиции и/или галеновой формы препарата.

Кроме того, изобретение относится к бактерицидной композиции, содержащей соединение C формулы I и/или соединение B и смачивающее вещество. Такая композиция является активной против аэробных, а также анаэробных бактерий, таким образом композиция обладает очень широким спектром активности.

Изобретение относится также к способу уничтожения бактерий или предотвращения присутствия или роста бактерий в среде. В упомянутом способе бактерии или среду обрабатывают бактерицидной композицией в соответствии с изобретением, например, посредством распыления композиции на бактерии путем погружения подложки в среду и т.д.

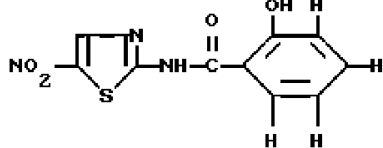
Изобретение относится также к способу лечения диареи у животных, предпочтительно у человека; композицию используемую в этом способе, содержащую:

- эффективное количество активного агента, состоящего из соединения C и/или соединения B,
- смачивающее вещество,
- производные крахмала, вводят перорально.

Изобретение, кроме того, относится к пищевой композиции, например пищевой пасте или йогурту, включающей в качестве консерванта:

- эффективное количество соединения C формулы I (предпочтительно соединения A) и/или соединения B,
- возможно, но выгодно смачивающее вещество, и возможно, но предпочтительно наряду со смачивающим веществом,
- производные крахмала.

Фиг. 1 представляет ультрафиолетовый спектр соединения A формулы III:

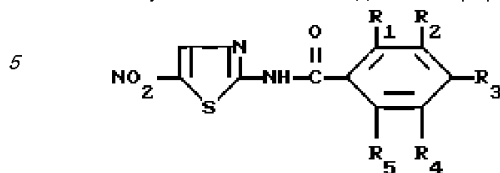


Фиг. 2 представляет инфракрасный спектр соединения A формулы III.

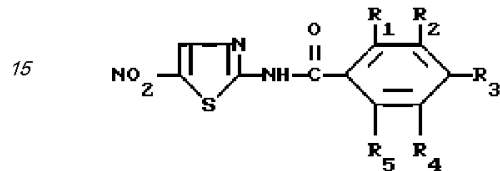
Фиг. 3 представляет масс-спектр

высокоэффективной жидкостной хроматографии соединения A формулы III.

Получение чистого соединения формулы I:



в которой один из радикалов R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляет OH, в то время как оставшиеся радикалы представляют H, может быть осуществлено из соединений формулы I.



в которой один из радикалов R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляет ацилоксигруппу, в то время как оставшиеся радикалы представляют водород.

Упомянутое соединение помещают в суспензию, в слабую смесь соляной кислоты и воды. Обработанное таким образом соединение затем фильтруют и промывают водой. Промытое соединение после этого по возможности сушат.

Пример получения.

Получение соединения A.

Конкретный пример получения представлен ниже:

2 г 2-(ацетилокси)-N-(5-нитро-2-тиазолил)бензамида (т.е. РН 5776) - соединения B, полученного в соответствии со способом, представленном в патенте США N 3950351, помещают в суспензию в 20 мл 37% раствора HCl. Реакционную смесь выдерживают при 50 °C в течение 24 ч и медленном перемешивании.

После такой обработки реакционную смесь фильтруют для получения твердых частиц. Упомянутые частицы промывают водой до получения pH, равного 7, и сушат в печи при 50°C.

Полученный продукт представляет собой желтые микрокристаллические иглы, температура плавления которых составляет 254°C (температуру плавления измерили в соответствии с капиллярным определением на аппаратуре Меттлера FP.).

Идентификацию структуры осуществляют посредством сотенного анализа ультрафиолетового спектра (см. фиг. 1), инфракрасного спектра (см. фиг. 2) и масс-спектра, полученного методом газовой хроматографии (см. фиг. 3). Результаты этой идентификации следующие:

C<sub>10</sub>, H<sub>7</sub>, N<sub>3</sub>, O<sub>4</sub>, S<sub>1</sub>, 258.

Вычислено, %: C 46,51; H 2,71; N 16,40; S 12,40.

Найдено, %: C 45,98; H 2,63; N 16,71; S 12,67.

$\lambda_{max} = 350 \text{ нм}$  (OD - 0.605).

Испытание 1.

Получение композиции O.

Композицию в соответствии с изобретением получили путем смешивания РН 5776 и соединения, полученного выше, весовое содержание упомянутого соединения

относительно веса упомянутого соединения и РН 5776 составляет 4%.

Композиция А1.

100 г нитазоксанида (РН 5776) смешали в 100 мл воды с 10 г поливинилпирролидона (смачивающего вещества) и 5 г карбоксиметилированного крахмала. Смесь сушили под вакуумом. Упомянутую композицию можно затем использовать для получения гранул, таблеток или капсул для трансбуккального или перорального приема.

Композиции В1, С1, D1, E1, F1, G1.

Получили композиции, подобные композиции А1, за исключением того, что использовали только 5 г и 2 г поливинилпирролидона и 2 г и 1 г карбоксиметилированного крахмала.

В табл. 1 дано содержание (г) нитазоксанида N, поливинилпирролидона PVP и карбоксиметилированного крахмала CS в композициях.

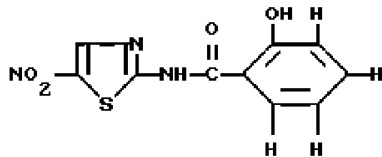
Композиции Н1, I1, J1.

Композиции (см. табл. 2), содержащие нитазоксанид, а также другой активный агент, получили путем приготовления водной среды, содержащей PVP и карбоксиметилированный крахмал, и путем добавления к упомянутой среде нитазоксанида и другого активного агента. Затем материал сушили до получения содержания воды ниже 5%.

Композиции А2-J2.

Получили композиции, подобные композициям А1-J1.

Композиции А2-J2 отличаются от композиций А1-J1 только тем, что они содержат смесь нитазоксанида (РН 5776 - соединение В) и соединения А формулы



(вместо только нитазоксанида в композициях А1-J1).

В табл. 3 дано количество соединений А и В, которые использовали для получения композиций А2-J2.

Получение галеновых препаратов.

Препарат К1

500 г нитазоксанида в виде порошка смешали с 10 г поливинилпирролидона, 20 г карбоксиметилированного крахмала, 25 г кукурузного крахмала, 5 г стеарата магния и 50 г воды, и полученную таким образом смесь формовали в гранулы весом 560 мг (т.е. гранулы, содержащие 500 мг активного агента). Гранулы, которые имели диаметр около 1 см, затем сушили при температуре около 50°C. Полученные таким образом микрогранулы затем покрывали покрытием, полученным путем распыления горячего раствора сахара. Сахарное покрытие образовало мембрану.

Препарат К2.

Порошковую смесь, состоящую из 480 г нитазоксанида (РН 5776) и 20 г соединения А, смешали с 10 г поливинилпирролидона, 20 г карбоксиметилированного крахмала, 25 г кукурузного крахмала, 5 г стеарата магния и 50 г воды, и полученную таким образом смесь формовали в гранулы весом 560 мг (т.е. гранулы, содержащие 500 мг активного агента).

Гранулы, которые имели диаметр около 1

см, затем сушили при температуре около 50 °С.

Полученные таким образом микрогранулы затем покрывали покрытием, полученным путем распыления раствора горячего сахара. Сахарное покрытие образовало мембрану.

Очевидно, что микрогранулы могут также содержать один или несколько наполнителей или других активных агентов, например, микрокристаллическую целлюлозу (Avicel® FMC), метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, оксиэтилцеллюлозу, оксипропилцеллюлозу, крахмал и т.д.

Мембрана может также включать:

- фармакологически приемлемый наполнитель, например пластификатор, пигмент, смачивающее вещество, смазку..., или их смесь, и

- пленкообразующую композицию, которая включает вещество, нерастворимое в желудочной кислоте, но растворимое в кишечнике (полимерное вещество или неполимерное, например, ацетифталат целлюлозы, поливинилацетифталат, оксипропилметилцеллюлозу...).

Испытания.

Испытание 1.

Во время стадии 1 осуществили фармакокинетическое изучение на 6-ти добровольцах, которые получили однократную 500 мг дозу композиции 0, вводимую перорально. В крови посредством высокоэффективной жидкостной

хроматографии можно определить приблизительно 3 мкг/мл 2-(гидрокси)-N-(5-нитро-2-тиазолил) бензамида. Этот продукт также выделился в неизменном виде в моче во время первых 24 ч последующего лечения. В крови и в моче не было следов 2-(ацетилокси)-N-(5-нитро-2-тиазолил) бензамида.

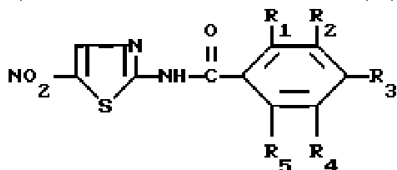
Во время стадии II провели клинические исследования в общем на 80 пациентах; при неоднократном анализе кала и/или влагалищных мазков обнаружили, что 500 мг композиции А1, которую давали дважды в день в течение 3-7 последовательных дней, были весьма высокоэффективными (60-95%) для борьбы против *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardia lambila*, *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Diphyllobothrium latum* и *Hymenolepis nana*. Толерантность к лекарственному средству была высокой, и только у 10% пациентов в зависимости от продолжительности лечения наблюдались эпигастральные боли, тошнота, рвота и диарея. Химическое и гематологическое обследование крови, осуществляемые перед лечением и после него, показали, что она осталась незатронутой.

Исследование *in vitro* против *Trichomonas vaginalis* показало, что в то время как 2-(ацетилокси)-N-(5-нитро-2-тиазолил)бензамид имел минимальную концентрацию угнетающую рост бактерий, от 0.5 до 1.25 мкг/мл, 2-(гидрокси)-N-(5-нитро-2-тиазолил)бензамид при тех же самых условиях показал концентрацию от 1 до 1.25 мкг/мл. Это

показывает, что 2-(гидрокси)-N-(5-нитро-2-тиазолил)бензамид обладает противопаразитарной активностью, эквивалентной активности 2-(ацетилилокси)-N-(5-нитро-2-тиазолил)бензамида. Однако эти исследования показали, что 2-(гидрокси)-N-(5-нитро-2-тиазолил) оказывает по существу непосредственное воздействие, что не свойственно для (2-ацетилилокси)-N-(5-нитро-2-тиазолил)бензамида.

Исследования *in vitro* в конечном счете показали, что композиция была эффективной против грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Helicobacter pylori*, анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium ulcerans*, *Veillonella alcadescens*, *Gardnerella vaginalis*, дерматофитов дрожжевых грибов, таких как *Trichophyton mentographytes*, *Microsporium audovini*, *Epidermophyton floccosum* и *Candida albicans*.

При использовании соединений формулы I



в которой один из радикалов R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> представляет OH, в то время как оставшиеся радикалы представляют H, предпочтительно соединения А, даже в очень маленьких количествах, можно повысить эффективность соединений формулы I, главным образом соединения PH 5776 или соединения В.

Испытания 2 и 3.

Для того чтобы показать эффективность композиции в соответствии с изобретением, испытывали две группы, состоящие из 5 мышей (возрастом 4-8 недель, каждая весом 18-20 г), обе группы заразили *Cryptosporidium parvum*.

Зараженные мыши страдали хронической диареей. Перед лечением было легко определить мышей, страдающих хронической диареей, путем анализа кала. Лечение осуществляли путем применения композиции D1, содержащей нитазоксанид, представленный выше. Мыши, страдающие хронической диареей, получали ежедневно в течение одной недели путем перорального введения через желудочный зонд около 0.01 г нитазоксанида (т.е. около 0.6 г/кг веса мыши).

Через одну неделю лечения было уже невозможно определить путем анализа кала, какая группа мышей сначала страдала диареей.

Зараженных мышей также лечили путем использования композиции D2. Мыши получали ежедневно в течение одной недели путем перорального введения через желудочный зонд около 0.0096 г нитазоксанида и около 0.0004 г соединения А формулы III.

До конца однонедельного лечения было невозможно определить путем анализа кала, какая группа мышей сначала страдала диареей.

Испытания 4 и 5.

Получили водные композиции (100 г),

содержащие 10 г активного агента. Композиции, содержащие в качестве активного агента нитазоксанид или смесь нитазоксанида (9.6 г) и соединения А содержали, кроме того, 0.5 г дистеарата сахарозы.

Композиции использовали для обработки различных паразитов, гельминтов, бактерий и грибов.

Активность композиций представлена в табл. 4.

Испытание 5.

Общие методики для определения антивирусной эффективности и токсичности представлены в дальнейшем.

Лабораторные методики определения антивирусной эффективности и токсичности.

А. Получение фибробластных клеток крайней плоти человека.

Получили крайнюю плоть новорожденного человека так быстро, насколько это возможно, осуществили ее иссечение и поместили в минимально необходимую питательную среду (MEM), содержащую ванкомицин, фунгизон, пенициллин и гентамицин при обычных концентрациях, на четыре часа. Затем среду удалили, крайнюю плоть измельчили на маленькие кусочки и неоднократно промывали до тех пор, пока исчезли красные клетки (эритроциты). Затем ткань трипсинировали при использовании трипсина с концентрацией 0.25% при непрерывном перемешивании в течение 15 мин при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе. В конце каждого 15-минутного периода обеспечивали осаждение ткани на дно колбы. Супернатант, содержащий клетки, влили через стерильную марлю в колбу, содержащую MEM и 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Колбу, содержащую среду, выдерживали на льду в течение всей процедуры трипсинизации. После каждого добавления клеток марлю промывали небольшим количеством MEM, содержащей сыворотку. Каждый раз к кусочкам крайней плоти добавляли свежий трипсин, и процедуру повторяли до тех пор, пока клетки стали непригодными. Затем среду, содержащую клетки, центрифугировали при 1000 оборотах в минуту при 4°C в течение десяти минут. Надосадочную жидкость удалили, и клетки повторно суспендировали в небольшом количестве MEM и 10% FBS (эмбриональной бычьей сыворотки). Затем клетки поместили в соответствующее количество колб емкостью 25 см<sup>3</sup> с тканевой культурой. Когда клетки стали сливающимися и им стала необходима трипсинизация, их постепенно перенесли в колбы большего размера. Клетки сохраняли в ванкомицине и фунгиазоне для того, чтобы они обеспечивали четырехразовое прохождение растворов.

В. Анализ ингибирования цитопатического эффекта HSV, HCMV, VZV

Фибробластные клетки крайней плоти человека, обеспечивающие низкое прохождение, засеяли в чашки с тканевой культурой, имеющие 96 ячеек, за 24 ч до применения концентрации клетки, составляющей 2.5•10<sup>4</sup> клеток на мл в 0.1 мл минимальной необходимой питательной среды (MEM), дополненной 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS). Затем клетки инкубировали в течение 24 ч

при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе. После инкубации среду удалили и во все ячейки, кроме первого ряда, добавили 100 мкл MEM, содержащей 2% FBS. В первый ряд в утроенные ячейки добавили 125 мкл испытуемого лекарственного препарата. Как к ячейкам с клетками, так и к вирусным контрольным ячейкам добавили только среду. Лекарственный препарат в первом ряду ячеек затем последовательно разбавили при соотношении 1:5 путем подачи 25 мкл с использованием разливочной установки с управлением. После разбавления лекарственного препарата в каждую ячейку добавили 100 мкл вируса соответствующей концентрации, исключая при этом контрольные ячейки с клетками, которые получили 100 мкл MEM. Для проведения анализов HSV-1 и HSV-2 концентрация используемого вируса может составить 1000 PFU на ячейку. Для анализов CMV и VZV концентрация добавленного вируса может составить 2500 PFU на ячейку. Затем чашки инкубировали при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в течение 3 дней для анализа HSV-1 и HSV-2 или 10 дней для анализа VZV, или 14 дней для анализа CMV. После периода инкубации среду отсосали и клетки окрасили 0.1% раствором кристаллического фиолетового красителя в течение 30 мин. Затем краситель удалили и чашки прополаскивали водопроводной водой до тех пор, пока был удален весь избыток красителя. Затем чашки сушили в течение 24 ч и после этого сняли показания на считывающем устройстве Skatron при 620 нм.

С. Анализ снижения образования бляшек, вызванных HSV-1 и HSV-2, с использованием полутвердого верхнего слоя покрытия.

За два дня до применения фибробластные клетки крайней плоти человека (HFF) засели в шести чашках, имеющих ячейки, и инкубировали при 37°C 5% CO<sub>2</sub> и 90% влажности. На дату анализа обеспечили лекарственный препарат при дважды увеличенной желателной концентрации в 2 •MEM и затем последовательно разбавили 2•MEM до получения соотношения 1:5 с использованием шести концентраций лекарственного препарата. Исходная концентрация составляла обычно 200 мкг/мл и ее снижали до 0.06 мкг/мл. Используемый вирус разбавили в MEM, содержащей 10% FBS, до желателной концентрации, которая дает 20-30 бляшек на ячейку. Затем среду отсосали из ячеек, и в каждую ячейку в двойном количестве добавили 0.2 мл вируса, при этом в ячейки с лекарственным препаратом добавили 0.2 мл питательной среды. Затем чашки инкубировали в течение одного часа при встряхивании каждые пятнадцать минут. После периода инкубации к равному объему каждого разбавленного раствора лекарственного препарата добавили равное количество 1% агарозы. Это дало конечные концентрации лекарственных препаратов, начинающиеся со 100 мкг/мл и заканчивающиеся 0.03 мкг/мл, и конечную концентрацию верхнего слоя агарозы, равную 0.5%. Лекарственную агарозную смесь нанесли в каждую ячейку объемом 2 мл и затем чашки инкубировали в течение трех дней, после чего клетки окрасили 1.5% раствором нейтрального красного красителя.

В конце 4 - 6-часового периода инкубации краситель отсосали и подсчитали количество бляшек с использованием стереомикроскопа с 10х увеличением.

5 EC<sub>50</sub> (50% эффективная концентрация) представляет концентрацию, необходимую для ингибирования вирусной цитопатогенности на 50%. IC<sub>50</sub> (концентрация, ингибирующая на 50%) представляет концентрацию, необходимую для ингибирования разрастания клеток на 50%. Показатель селективности (S.I.) = IC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>.

10 D. Анализ снижения образования бляшек, вызванных VZV-Полутвердый верхний слой покрытия.

15 Процедура была по существу той же самой, как и для анализа бляшек, вызванных HSV, описанного выше, при этом были два исключения:

20 1. После добавления лекарственного препарата чашки инкубировали в течение десяти дней.

2. На третий и шестой день добавили дополнительный 1 мл верхний слой, состоящий из равных количеств 2•MEM и 1% агарозы.

25 E. Анализ бляшек, вызванных CMV-Полутвердое покрытие.

Процедура была почти той же самой, как и для анализа бляшек, вызванных HSV, при этом было несколько незначительных изменений. Количество использованной агарозы как для начального верхнего слоя покрытия, так и для последующих двух верхних слоев составляло предпочтительнее 0.8%, а не 1%. Анализируемое инкубировали в течение 14 дней, при этом на четвертый и восьмой день нанесли дополнительные 1 мл верхние слои.

35 F. Анализ снижения образования бляшек с использованием верхнего слоя покрытия, состоящего из жидкой среды.

Процедура для анализа бляшек с использованием покрытия с жидким верхним слоем была подобна той, которую использовали с применением верхнего слоя, включающего агарозу. Процедура добавления вируса была той же самой, как и для обычного анализа бляшек. Лекарственные препараты использовали в MEM, содержащей 2% FBS.

40 Лекарственные препараты не использовали при 2х концентрациях, как в предыдущих анализах, а применяли при желателной концентрации. Для анализа HSV-1 и HSV-2 препарат антитела, полученный от Baxter Health Care Corporation (Бакстер Хэлс Кээ Корпорейшн) разбавили до соотношения 1:500 и добавили к среде, в которой разбавили лекарственный препарат. Для CMV и VZV антитело в верхнем слое покрытия не использовали. Для анализа CMV на пятый день добавили дополнительное количество среды без нового лекарственного препарата и обеспечили инкубацию в течение в общем 10 дней. Для VZV на пятый день добавили дополнительное количество среды и инкубировали в течение в общем 10 дней. В конце периода инкубации для проведения всех анализов в каждую ячейку добавили 2 мл разбавленного раствора нейтрального красителя при соотношении 1: 10 и инкубировали в течение шести часов. Затем жидкость отсосали и с использованием стереомикроскопа подсчитали бляшки.



Г. Проверочный и подтверждающий анализы EBV

1. Вирус.

Существует два прототипа инфекционных вируса EBV. Одним из примеров является вирус, полученный из надосадочных жидкостей клеточной линии P3HR. Эта клеточная линия продуцирует нетрансформирующий вирус, который вызывает продуцирование начального антигена (EA) после первичной инфекции или суперинфекции клеточных линий В. В качестве примера другого прототипа может служить вирус В-95-8. Этот вирус делает бессмертными лимфоциты пуповинной крови и вызывает новообразование у игрункообразных. Однако он не индуцирует инфекцию, вызывающую преждевременный аборт, даже в клеточных линиях, указывающих копии генома EBV. Вирусом, использованным в наших анализах, является P3HR-1.

2. Клеточные линии.

Ramos представляет исключительно клеточную линию В, полученную из опухоли лимфомы Burkitt (Буркитта), но не содержащую обнаруживаемые копии генома EBV, и является EBNA отрицательным. Ramos/AW получили путем заражения in vitro Ramos вирусом P3HR-1, и он содержал одну постоянно находящуюся копию генома EBV/клетку. Raji представляет клеточную линию лимфомы Буркитта, содержащую 60 геномов EBV/клетку, и будет служить эмбриональной клеткой, используемой для проверки антивирусной активности против экспрессии EBV EA. Daudi представляет низкоуровневый продуцент, который содержит 152 копии генома EBV/клетку. Он спонтанно выражает EBV EA в 0,25 - 0,5% клеток. Его можно использовать при последующих окончательных изучениях, предпринимаемых для подтверждения активности. Эти клеточные линии реагируют на суперинфекцию, вызванную EBV, посредством выражения EA(D), EA(R) и VCA. Все клеточные линии сохраняли в среде RPMI-1640, дополненной 10% FCS, L-глутамином и 100 мкг/мл гептамина. Два раза в неделю культуры подкармливали и установили концентрацию клеток равной  $3 \cdot 10^5$ /мл. Клетки сохраняли при 37 °C в увлажненной атмосфере с помощью 5% CO<sub>2</sub>.

3. Иммунофлуоресцентный анализ с моноклональными антителами.

Клетки заразили P3HR-1 штаммом EBV и после адсорбции (45 мин при 37°C) и промывки культуры клеток добавили испытуемые лекарственные препараты. Культуры инкубировали в течение 2 дней в полной питательной среде, чтобы обеспечить экспрессию вирусного гена. Через 48 ч периода инкубации подсчитали количество клеток каждой пробы и взяли мазки. Затем к инкубированным и промытым клеткам добавили моноклональные относительно различных компонентов EA и VCA антитела. После этого сосчитали количество флуоресцентных положительных клеток в мазках. Затем вычислили общее количество клеток в культурах, положительных для EA или VCA, и осуществили сравнение.

4. Анализ разрастания клеток - Токсичность.

За 24 ч до анализа в чашки с 6 ячейками засеяли клетки HFF при концентрации  $2.5 \cdot 10^4$  клеток на ячейку в MEM, содержащей 10% FBS. В день анализа в MEM, содержащей 10% FBS, последовательно с наращением при соотношении 1:5 разбавили лекарственные препараты в диапазоне от 100 мкг/мл до 0.03 мкг/мл. Для лекарственных препаратов, которые следовало солибулизировать в DMSO, в контрольную ячейку добавили MEM, содержащую 10% DMSO. Затем из ячеек отсосали питательную среду и в каждую ячейку добавили 2 мл лекарственного препарата каждой концентрации. После этого клетки инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37°C в течение 72 ч. В конце периода инкубации удалили питательную среду и раствор лекарственного препарата, и клетки промыли. В каждую ячейку добавили один мл 0.25% трипсина и инкубировали до тех пор, пока клетки начали удаляться с чашки. Затем смесь, состоящую из клеток и питательной среды, отобрали пипеткой и энергично разрушили суспензию клеток, и к 9.8 мл isoton III добавили 0.2 мл смеси и определили количество с использованием счетчика культуры. Каждую пробу подсчитали три раза, при этом использовали три повторяющиеся ячейки на пробу.

МТТ анализ на цитотоксичность клеток.

За 24 ч до анализа клетки HFF засеяли в чашки с 96 ячейками при концентрации  $2.5 \cdot 10^4$  клеток на ячейку. Через 24 ч среду отсосали, в первый ряд ячеек добавили 125 микролитров лекарственного препарата и затем последовательно разбавили при соотношении 1:5 с использованием автоматизированной разливочной установки с управлением и способа подобного тому, который использовали при анализе CPE. Затем чашки инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37°C в течение семи дней. В это время в каждую ячейку добавили 50 микролитров 1 мкг/мл раствора МТТ в фосфатном буферном солевом растворе Далбекко. После этого чашки инкубировали в течение еще четырех часов. В это время удалили питательную среду и ее заменили 100 мкл 0.04 N соляной кислоты в изопропанол.

После недолгого встряхивания сняли показания для чашек на считывающем устройстве при 550 нм.

Ж. Анализ поглощения нейтрального красного красителя - Токсичность.

Процедура засева клеток в чашки и добавления лекарственного препарата была той же самой, как и для МТТ анализа.

После добавления лекарственного препарата чашки инкубировали в течение 7 дней в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37°C. В это время отсосали питательную среду и лекарственный препарат и добавили 200 мкл/ячейку 0.01% нейтрального красного красителя в DPBS. Полученное инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37°C. В это время отсосали питательную среду и лекарственный препарат и добавили 200 мкл/ячейку 0.01% нейтрального красного красителя в DPBS. Полученное инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в течение одного часа. Отсосали краситель и клетки промыли с использованием промывочной машины для чашек Nunc. После удаления

промывочного DPBS добавили 200 мкл/ячейку 50% EtOH (этанола)/1% ледяную уксусную кислоту (в H<sub>2</sub>O). Осуществили вращение чашек в течение 15 мин и на считывающем устройстве для чашек сняли показания оптической плотности при 550 нм.

Испытание 5a: Антивирусная активность против HBV-репликации в культурах (Гепатит В).

Протокол анализа анти-HBV соединений в культурах 2.2.15 клеток вкратце представлен в источнике (Korba and Milman, 1991, Antiviral Res. 217:217).

Хронически пораженные клетки печени человека, продуцирующие HBV, (Acs, et al, 1987, PNAS 84: 4641) засеяли в чашки с тканевой культурой, имеющие 24 ячейки, и выращивали до их слияния.

Затем ежедневно в течение непрерывного 9-дневного периода добавляли испытуемые соединения. Собрали культурную среду (ежедневно изменяющуюся во время периода обработки) и хранили для проведения анализа внеклеточной вирусной частицы (вириона) HBV DNA (ДНК) после 0, 3, 6 и 9 дней обработки.

Обработанные клетки подвергли лизису в течение 24 ч и через 9 дней после обработки осуществили анализ внутриклеточных геномных форм HBV.

Затем HBV DNA (ДНК) подвергали количественному и качественному анализу на общие уровни HBV DNA (ДНК) (как внеклеточную, так и внутриклеточную DNA (ДНК) и относительную скорость HBV-репликации (внутриклеточная DNA (ДНК)).

Протокол определения токсичности соединений в культурах 2.2.15 клеток вкратце может быть суммирован следующим образом (представленный для публикации Carba (Корба) и Gerin (Герин)):

2.2.15 клетки выращивали до слияния в чашках с тканевой культурой, имеющих 96 ячеек, дно которых было покрыто жиром, и обработали соединениями (в 0.2 мл культуральной среды/ячейку) как описано выше. Анализу подвергли четыре концентрации каждого соединения, каждую для трех экземпляров культур, при этом использовали от 3 до 10 стадий.

На каждой чашке, имеющей 96 ячеек, сохраняли необработанные контрольные культуры. Для коррекции светорассеяния на каждой чашке с 96 ячейками использовали ячейки, не содержащие клеток.

Токсичность определяли путем ингибирования поглощения нейтрального красного красителя, определяемого посредством спектральной поглотительной способности (оптической плотности) при 510 нм относительно оптической плотности необработанных клеток (Finter et al. 1969. J.Med. Chem. 5: 419), в течение 24 ч, через 9 дней после обработки.

Антивирусную активность соединения А сравнили с антивирусной активностью зальцитабина.

Обнаружили, что когда используют соединение А, эффективная концентрация (EC 50) составляет  $1.8 \pm 0.1$  мкг/мл, при этом получают 50% ингибирование вирусной цитопатогенности, в то время как цитотоксическая концентрация (для получения 50% ингибирования разрастания

клеток) была более чем 1000 мкг/мл. Показатель селективности SI для соединения составил, таким образом,  $> 1000/1.8$ , т.е. показатель составил более 500.

Для зальцитабина испытания показали следующие результаты:

EC 50 -  $1.8 \pm 0.2$  мкг/мл

CC 50 -  $261 \pm 24$  мкг/мл

т.е. показатель селективности SI =  $261/1.8$ , т.е. около 145.

Как можно видеть из приведенных данных, соединение А является менее токсичным, чем зальцитабин, вследствие чего можно получить более подходящую обработку против HBV-репликации при меньшем количестве побочных воздействий.

Испытание 5b:

Антивирусная активность против VZV.

Для определения активности против Varicella Zoster Virus (стандартного лабораторного штамма) использовали также смесь нитазоксанида (96%) и соединения А (4%).

Нашли, что EC 50 составила 4 мкг/мл и CC 50 34 мкг/мл, при этом смесь обладала активностью против упомянутого Varicella Zoster Virus, т.е. показатель SI был равен приблизительно 8.5.

С точки зрения низкой токсичности и эффективности смеси смесь была в особенности подходящей для обработки Varicella Zoster Virus, который, как известно, является устойчивым к антивирусному средству, такому как Ацикловир.

Соединение А и композиция в соответствии с изобретением может быть введена перорально, например, посредством таблеток.

Композиции согласно изобретению, в особенности такие, которые содержат PH 5776 и/или дополнительное антивирусное средство, представляют композиции, имеющие широкий спектр действия на вирусы Herpes, такие как:

Herpes Simplex Virus тип 1 (HSV-1, HSV-1 устойчив к действию ацикловира);

Herpes Simplex Virus тип 2 (HSV-2, HSV-2 устойчив к действию ацикловира);

Cytomegalovirus человека (HCMV, HCMV устойчив к действию ганцикловира);

Varicella Zoster Virus (VZV, VZV устойчив к действию ацикловира);

Epstein Barr Virus (EBV);

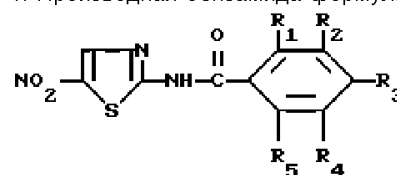
Морской Cytomegalovirus (MCMV).

Композиции могут содержать наполнители, которые, как известно, используют с целью получения форм, подходящих для перорального введения.

Композиции преимущественно содержат смачивающее вещество и, возможно, производные крахмала.

### Формула изобретения:

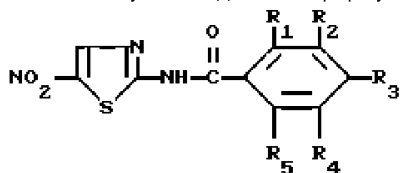
1. Производная бензамиды формулы А



в которой R<sub>1</sub> - OH, тогда как R<sub>2</sub> - R<sub>5</sub> представляют H.

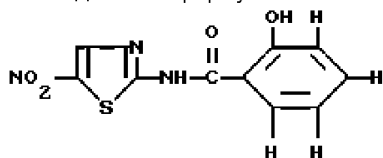
2. Фармацевтическая композиция, включающая активный ингредиент и

фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного агента используют соединение формулы

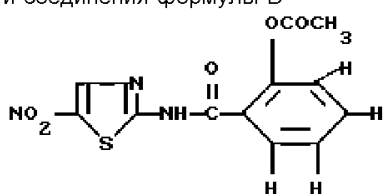


в которой  $R_1$  - OH, тогда как  $R_2$  -  $R_5$  представляют H.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, которая в качестве активного агента включает смесь соединения формулы А



в которой  $R_1$  - OH;  
 $R_2=R_3=R_4=R_5$  - H,  
и соединения формулы В



4. Фармацевтическая композиция по п.2 или 3 для перорального введения, которая дополнительно содержит смачивающее вещество.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, в которой по крайней мере одно смачивающее вещество выбирают из группы, состоящей из анионных поверхностно-активных веществ.

6. Фармацевтическая композиция по п.4, в которой смачивающее вещество выбирают из группы, состоящей из сложных эфиров сахаров, полиоксиэтилена, полиоксипропилена, производных ангидрогексита, алканоламидов жирной кислоты, аминоксидов жирной кислоты, сахарозы, маннита, сорбита, лецитинов, поливинилпирролидонов, сложных эфиров жирных кислот, глицеридов сахарозы, сложных эфиров ксилитозы, полиоксиэтиленглицеридов, сложных эфиров жирных кислот и полиоксиэтиленового эфира жирных спиртов, полиоксиэтиленовых эфиров сорбитана и жирной кислоты, глицеридполиглицеридов, сложных эфиров алкогольшополиглицеридов и их смесей.

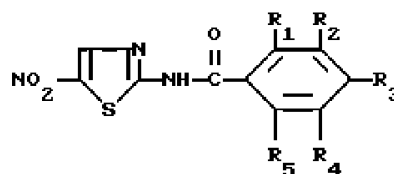
7. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, которая содержит производные крахмала.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, которая содержит карбоксиметилированный крахмал или его соль.

9. Композиция по п.4, которая содержит до 20% по весу поверхностно-активного вещества относительно веса активного агента(ов) и до 20% по весу производной крахмала относительно веса активного агента или агентов.

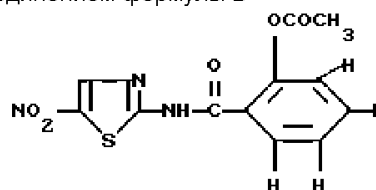
10. Галеновый препарат для перорального введения, включающий сердцевину, содержащую композицию, включающую эффективное количество соединения формулы I

5



в которой  $R_1$  - OH, тогда как  $R_2$  -  $R_5$  представляют H, возможно смешанного с соединением формулы В

10



15

смачивающее вещество и производное крахмала, при этом содержание воды в упомянутой композиции составляет менее 25% по весу.

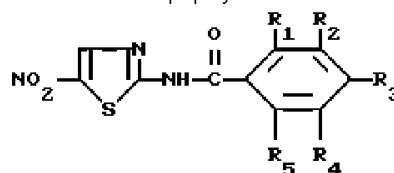
20

11. Препарат по п.10, содержащий карбоксиметилированный крахмал или его соль.

25

12. Мазь для лечения заболеваний нижнего отдела брюшной полости, содержащая эффективное количество активного агента формулы

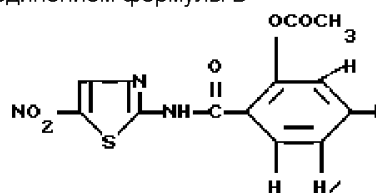
30



35

в которой  $R_1$  - OH, тогда как  $R_2$  -  $R_5$  представляют H, возможно смешанного с соединением формулы В

40



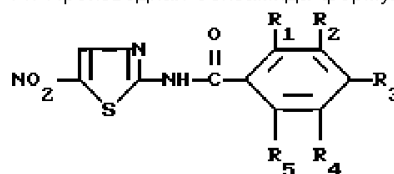
45

и смачивающее вещество.

13. Мазь по п.12, которая содержит производное крахмала.

50

14. Производная бензамида формулы А

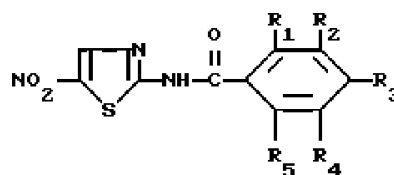


55

в которой  $R_1$  - OH, тогда как  $R_2$  -  $R_5$  представляют H, в качестве противопаразитного средства.

60

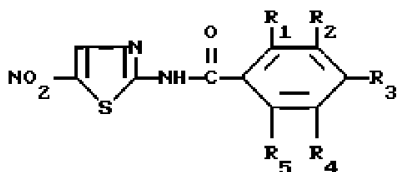
15. Производная бензамида формулы А по п.1



65

в которой  $R_1$  - OH, тогда как  $R_2$  -  $R_5$  представляют H, в качестве противовирусного средства.

16. Производная бензамида формулы А по п.1

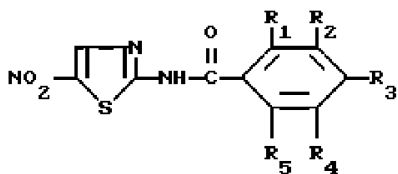


в которой  $R_1$  - OH, тогда как  $R_2$  -  $R_5$  представляют H, в качестве бактерицидного средства.

17. Соединение по п. 16, отличающееся тем, что бактерицидное средство представляет собой средство против бактерий, выбранных из группы, включающей *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium ulcerans*, *Veillonella alcalescens*, *Gardnerella vaginalis*.

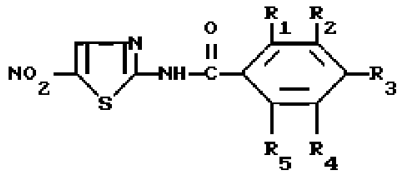
18. Соединение по п.17, отличающееся тем, что бактерицидное средство активно против *Helicobacter pylori*.

19. Производная бензамида формулы A по п.1



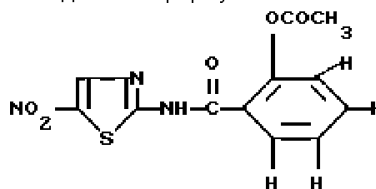
в которой  $R_1$  - OH, тогда как  $R_2$  -  $R_5$  представляют H, в качестве противогрибкового средства.

20. Смесь соединения формулы A



в которой  $R_1$  - OH;  
 $R_2=R_3=R_4=R_5$  - H,  
 и соединения формулы B

5

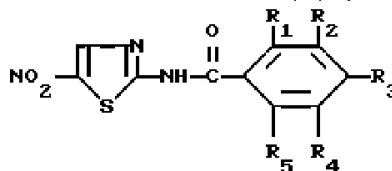


10

в качестве противопаразитарного, бактерицидного, антивирусного или противогрибкового средства.

21. Пищевая композиция, включающая в качестве консерванта эффективное количество активного агента формулы I

15

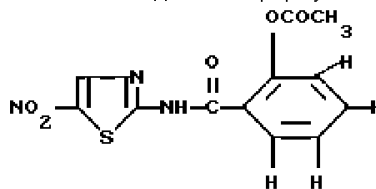


20

в которой  $R_1$  - OH, тогда как  $R_2$  -  $R_5$  представляют H,

возможно соединение формулы B

25



30

возможно производное крахмала.

Приоритет по пунктам:

13.04.94 по пп.17 и 15.

08.09.94 по пп.1 - 4, 14, 16 - 20.

06.02.95 по пп.5 - 9, 15 и 20.

11.04.95 по пп.10 - 13 и 21.

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Композиция	N	PVP	CS
	(г)	(г)	(г)
B1	100	5	5
C1	100	2	2
D1	100	5	2
E1	100	5	1
F1	100	2	1
G1	100	5	0

Таблица 2

Композиция	N	PVP	CS	Другой активный агент (г)	Содержание воды (%)
H1	50	5	2	Празиквонтел 50	2
I1	75	5	2	Празиквонтел 50	1
J1	75	5	2	Празиквонтел 50	2

Таблица 3

Композиция	Соединение А (г)	Соединение В (г)
A2-G2	4	96
H2	2	48
I2	3	72
J2	3	72

RU 2140915 C1

RU 2140915 C1

	АКТИВНОСТЬ				
	P1	P2	P3	P4	P5
<u>Простейшие</u>					
Trichomonas vaginalis	+	+	Нет	Нет	+
Trichomonas intestinalis	+	+	Нет	Нет	+
Entamoeba histolytica	+	+	Нет	Нет	+
Entamoeba dispar	+	+	Нет	Нет	+
Entamoeba coli	+	+	Нет	Нет	+
Endolimax nana	+	+	Нет	Нет	+
Balantidium coli	+	+	Нет	Нет	+
Dientamoeba fragilis	+	+	Нет	Нет	+
Giardia lamblia	+	+	Нет	Нет	+
Isospora belli	+	+	+/-	Нет	+
Cryptosporidium parvum	+	+	Нет	Нет	Нет
Blactocystis hominis	+	+	Нет	Нет	Нет
Enterocytozoon bieneusi	+	+	Нет	Нет	Нет
Septata intestinalis	+	+	Нет	Нет	Нет
<u>Гельминты</u>					
Enterobius vermicularis	+	+	+	+	Нет
Ascaris lumbricoides	+	+	+	+	Нет
Necator americanus	+	+	+	+	Нет
Ancylostoma duodenale	+	+	+	+	Нет
Trichuris trichiura	+	+	+	+	Нет
Strongyloides stercoralis	+	+	Нет	Нет	Нет
Taenia saginata	+	+	Нет	Нет	Нет
Taenia solium	+	+	Нет	Нет	Нет
Hymenolepis nana	+	+	Нет	Нет	Нет

P1 = Нитазоксанид + дистеарат сахарозы

P2 = Нитазоксанид + Соединение А + дистеарат сахарозы

P3 = Альбендазол

P4 = Мебендазол

P5 = Метронидазол

RU 2140915 C1

RU 2140915 C1

АКТИВНОСТЬ					
	P1	P2	P3	P4	P5
<b>Аэробные бактерии</b>					
Staphylococcus aureus	+	-	Нет	Нет	Нет
Escherichia coli	+	+	Нет	Нет	Нет
Protens vulgaris	+	+	Нет	Нет	Нет
<b>Анаэробные бактерии</b>					
Clostridium species	+	+	Нет	Нет	+
Bacteroides species	+	+	Нет	Нет	+
Peptococcus species	+	+	Нет	Нет	+
Peptostreptococcus SPP					
Fusobacterium SPP	+	+	Нет	Нет	+
	+	+	Нет	Нет	+
<b>Грибки</b>					
Candida Albicans	+	+	Нет	Нет	Нет
Trychophyton					
Mentagrophytes	+	+	+	Нет	Нет
Microsporium audovini	+	+	+	Нет	Нет
Epidermophyton floccosum	+	+	+	Нет	Нет

P1 = Нитазоксанид + дистеарат сахарозы

P2 = Нитазоксанид + Соединение А + дистеарат сахарозы

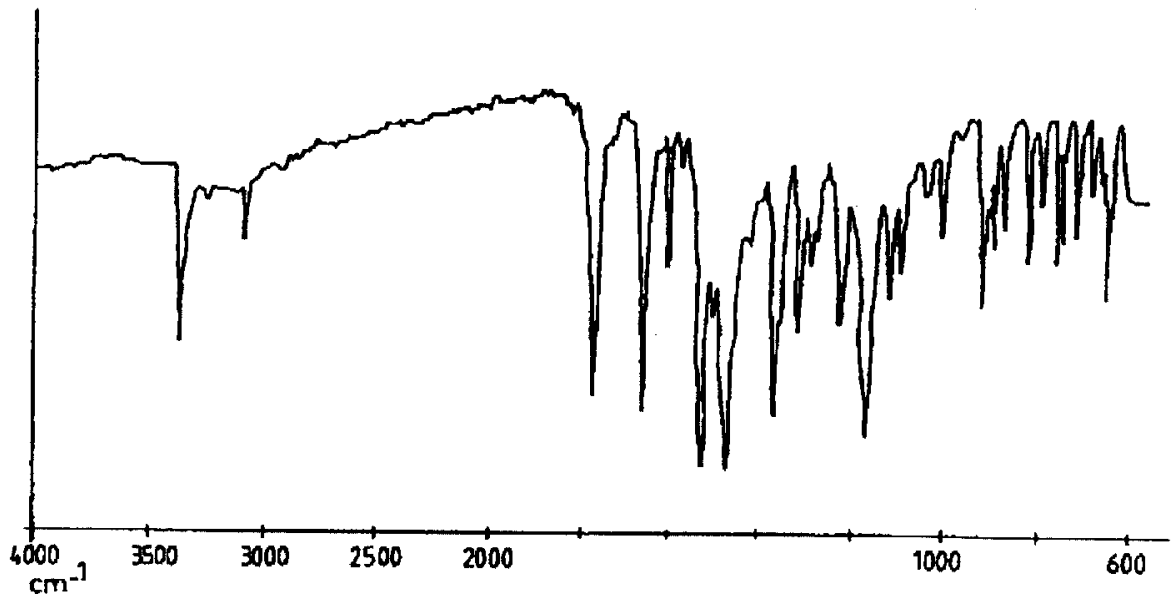
P3 = Альбендазол

P4 = Мебендазол

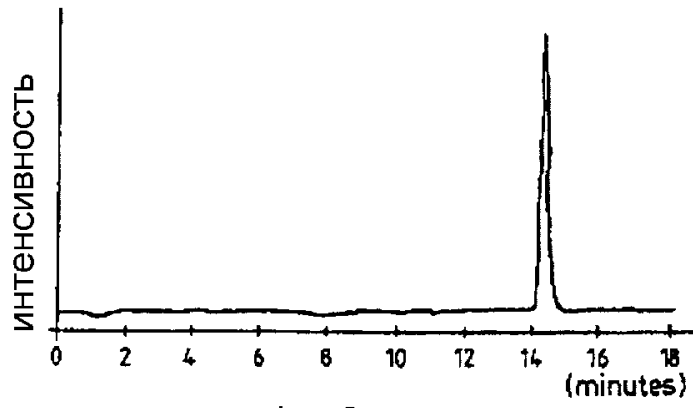
P5 = Метронидазол

RU 2140915 C1

RU 2140915 C1



Фиг.2



Фиг.3

RU 2140915 C1

RU 2140915 C1