



<b>(51) Международная классификация изобретения B:</b> A61K 31/715, 33/00	A1	<b>(11) Номер международной публикации:</b> WO 93/20826 <b>(43) Дата международной публикации:</b> 28 октября 1993 (28.10.93)
<p><b>(21) Номер международной заявки:</b> PCT/RU92/00074</p> <p><b>(22) Дата международной подачи:</b> 10 апреля 1992 (10.04.92)</p> <p><b>(71) Заявитель:</b> ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКИХ ПОЛИМЕРОВ [RU/RU]; Москва 117246, Научный пр., д. 10 (RU) [VSESOJUZNY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKY INSTITUT MEDITSINSKIKH POLIMEROV, Moscow (RU)].</p> <p><b>(72) Изобретатели:</b> СЕНЦОВА Татьяна Николаевна; Москва 119620, Солнцевский пр., д. 1, кв. 9 (RU) [SENTSOVA, Tatyana Nikolaevna, Moscow (RU)]. ЯКУБОВИЧ Виктор Семёнович; Москва 117421, ул. Новаторов, д. 40, корп. 5, кв. 64 (RU) [YAKUBOVICH, Viktor Semenovich, Moscow (RU)]. РАСКИНА Людмила Павловна; Москва 129041, Б.Переяславская ул., д. 15, кв. 143 (RU) [RASKINA, Ljudmila Pavlovna, Moscow (RU)]. БАРАБАНОВ Валерий Александрович; Москва 113184, Б.Маратовский пр., д. 3а, кв. 17 (RU) [BARABANOV, Valery Alexandrovich, Moscow (RU)]. ИЛЬЧЕНКО Анатолий Афанасиевич; Москва 111024, ш. Энтузиастов, д. 20а, кв. 22 (RU) [ILCHENKO, Anatoly Afanasievich, Moscow (RU)]. ЖУХОВИЦКИЙ Владимир Григорьевич; Москва 127486, ул. Ивана Сусанина, д. 2, корп. 1, кв. 200 (RU) [ZHUKHOVITSKY, Vladimir Grigorievich, Moscow (RU)]. МИКЕЛЬСОН Янис Мартынович; Рига 226004, ул. Илмая, д. 10, кв. 17 (LV) [MIKELSON, Yanis Martynovich, Riga (LV)]. ЛОГИНОВ Анатолий Сергеевич; Москва 119121, Ростовская наб., д. 5, кв. 65 (RU) [LOGINOV, Anatoly Sergeevich, Moscow (RU)]. МЕЛЬНИЧЕНКО Надежда Тимофеевна; Рига 226067, ул. Слокас,</p>		<p>д. 195, кв. 51 (RU) [MELNICHENKO, Nadezhda Timofeevna, Riga (LV)]. ЛЕЙНАСАРЕ Дзинтра Альфредовна; Рига 226009, ул. К.Маркса, д. 105, кв. 74 (LV) [LEINASARE, Dzintra Alfredovna, Riga (LV)]. АРУИН Леонид Иосифович; Москва 107113, 3 Рыбинская ул., д. 21, корп. 2, кв. 113 (RU) [ARUIN, Leonid Iosifovich, Moscow (RU)]. СМОТРОВА Ирина Анатольевна (умершая) [SMOTROVA, Irina Anatolievna (deceased)]. СОКОЛОВ Лев Константинович; Москва 103009, пр. Художественного театра, д. 2, кв. 47 (RU) [SOKOLOV, Lev Konstantinovich, Moscow (RU)]. КОНДРАШОВ Виктор Владимирович; Москва 105122, Сиреневый бульвар, д. 1, корп. 5, кв. 20 (RU) [KONDRASHOV, Viktor Vladimirovich, Moscow (RU)]. ТИТОВА Тамара Михайловна; Москва 125212, Ленинградское ш., д. 31, кв. 71 (RU) [TI TOVA, Tamara Mikhailovna, Moscow (RU)]. СЕЛЕЗНЕВА Валерия Ефимовна; Москва 117574, Новоясеневский пр., д. 12, корп. 3, кв. 524 (RU) [SELEZNEVA, Valeria Efimovna, Moscow (RU)]. МАКАРОВ Владимир Александрович; Москва 103009, Тверская ул., д. 8, корп. 1, кв. 1 (RU) [MAKAROV, Vladimir Alexandrovich, Moscow (RU)]. ЭЛЬМАНОВИЧ Валерий Владимирович; Москва 115470, Судостроительная ул., д. 7, корп. 2, кв. 163 (RU) [ELMANOVICH, Valery Vladimirovich, Moscow (RU)].</p> <p><b>(74) Агент:</b> «СОЮЗПАТЕНТ»; Москва 103735, ул. Ильинка, д. 5/2 (RU) [«SOJUZPATENT», Moscow (RU)].</p> <p><b>(81) Указанные государства:</b> DE, GB, HU, JP, NL.</p> <p><b>Опубликована</b> С отчетом о международной поиске.</p>
<b>(54) Title:</b> PHARMACEUTICAL COMPOSITION		
<b>(54) Название изобретения:</b> ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ		
<b>(57) Abstract</b>		
<p>A pharmaceutical composition comprises alginic acid and/or its pharmaceutically acceptable salt and a metallic compound chosen from a group consisting of iron-ammonium alum, iron glycerophosphate, iron lactate, reduced iron, base bismuth nitrate, potassium alum, aluminium hydroxide, kaoline, barium sulphate, calcium gluconate, calcium chloride, calcium carbonate or their mixture, at the following ratio of the components in per cent by weight: alginic acid and/or its pharmaceutically acceptable salt 5-91, metallic compound the balance. The composition will find use for prophylaxis and treatment of gastro-intestinal disturbances, flesh wounds and as a hemostatic agent.</p>		

Изобретение относится к медицине.

Фармацевтическая композиция содержит альгиновую кислоту и/или её фармацевтически приемлемую соль и соединение металла, выбранное из группы, состоящей из железозаммонийных квасцов, глицерофосфата железа, лактата железа, железа восстановленного, основного нитрата висмута, алюмокалиевых квасцов, гидроксида алюминия, каолина, сульфата бария, глюконата кальция, хлорида кальция, карбоната кальция или их смеси, при следующем соотношении компонентов (мас.%):

альгиновая кислота и/или её фармацевтически приемлемая соль	5-9I,
соединение металла	остальное.

Композиция найдёт применение для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, поверхностных кожных ран и ожогов и в качестве гемостатического средства.

#### ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

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

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

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ.

## Область техники.

Настоящее изобретение относится к медицине, а точнее, к фармацевтической композиции для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, поверхностных кожных ран и ожогов и в качестве гемостатического средства.

Предшествующий уровень техники.

Факторы, влияющие на функцию верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, весьма обширны. Целый ряд причин генетического, физиологического, экологического и психогенного характера вызывают большое число различных заболеваний: гастриты, дуодениты, эзофагиты, колиты, язвенную болезнь и другие.

Причины патологии желудочно-кишечного тракта - нарушение нервных, гормональных и местных механизмов пищеварения. Общие механизмы возникновения и развития заболевания, в конечном счете, замыкаются на механизмах локальных, и образование дефекта слизистой оболочки реализуется на путях динамического взаимоотношения двух противоположных факторов: агрессии и защиты. "Агрессивные" силы - соляная кислота, пепсин, патогенные микроорганизмы, желчные кислоты и определенные лекарственные средства (например, кортикостероиды, ацетилсалициловая кислота и другие); "защитные" - представлены резистентностью слизистой оболочки, слоем поверхностной слизи, клеточной регенерацией, нормальным состоянием местного кровотока, защитным действием некоторых гормонов, щелочной реакцией слюны и сока поджелудочной железы. Нарушение динамического равновесия между этими силами ведет к возникновению патологии. Поэтому консервативное лечение направлено на устранение возникшего дисбаланса.

Среди применяемых для лечения фармацевтических средств выделяются: антагонисты  $H_2$ -рецепторов гистами-

- 2 -

на, блокирующие высвобождение кислоты (широко известные и применяемые циметидин и ранитидин, а также ретардированная форма циметидина - нейтроном ретард); антациды, нейтрализующие избыточную кислоту желудочного сока;

5 антихолинергетики, уменьшающие секрецию кислоты; повышающие резистентность слизистой и ингибирующие секрецию кислоты простагландины; прокинетические средства, повышающие подвижность желудочно-кишечного тракта.

Указанные средства направлены, в основном, на подавление повышенной секреции. Однако, во многих проявлениях эрозивно-язвенной патологии решающим фактором является не повышенная секреция, а неадекватная защитная функция стеной слизистой оболочки от воздействия агрессивных факторов.

10

Стремление изолировать дефекты слизистой оболочки от воздействия агрессивных факторов и дальнейшего развития патологии и обеспечить восстановление нарушенных нормальных функций слизистой оболочки обусловило появление цитозащитных средств.

15

Цитозащитными свойствами характеризуются соли железа, висмута, алюминия, кальция. Эти соли обладают вяжущим действием, вызывая при аппликации уплотнение коллоидов, внеклеточной жидкости, слизи, экссудата, клеточных мембран за счет дегидратации или образования

20 нерастворимых соединений белков. При этом поверхность дефекта покрывается тонким защитным слоем. Эффективными цитозащитными агентами являются и координационные соединения висмута и алюминия.

25

Однако многие цитозащитные средства не обладают бактерицидной активностью по отношению к пилорическим кампилобактерам (ПК), которые, как установлено, в последнее время являются одним из агрессивных факторов, влияющим на возникновение и развитие эрозивно-язвенной патологии. Эксперименты *in vitro* показали, что ПК

30 продуцируют муколитические ферменты и в большом количестве фермент уреазу, способствующую выделению значи-

35

- 3 -

тельных количеств аммиака на поверхности клетки, что приводит к повреждению эпителиального слоя желудка. Возможно, что вызываемое ПК воспаление слизистой делает её уязвимой к действию других агрессивных факторов, способствующих развитию патологии. Уничтожить ПК крайне трудно, они могут существовать на слизистой оболочке желудка в течение длительного времени.

Наиболее эффективным цитозащитным средством, обладающим бактерицидной активностью в отношении ПК *in vitro* и *in vivo*, является фармацевтическая композиция в виде коллоидного раствора трикалийдицитратовисмутата в аммиачном буфере с pH 10, известная как препарат де-нол (Перспект фирмы "Cist-brocades", Нидерланды, 1985); в литературе препарат часто называют коллоидным субцитратом висмута.

Под действием желудочной кислоты висмут осаждается в виде тонкой неорганической пленки, состоящей из основного хлорида и цитрата висмута. Установлено высокое сродство этих осадков к грануляционной и рубцовой ткани поверхности дефекта за счет хелатообразования висмута с белками. Таким образом, поврежденному участку слизистой оболочки обеспечивается надежная защита от действия агрессивных факторов.

Однако специфика препарата такова, что нерастворимый хелат висмута с белками образуется лишь в кратере язвы и в непосредственной близости от нее, то есть имеет место селективное хелатообразование. Локализация ПК, главным образом, -антральный отдел желудка; ПК отсутствуют в кратере язвы и вблизи нее. Поэтому де-нол действует лишь в период приема с последующим быстрым восстановлением обсемененности после прекращения приема препарата, то есть полного уничтожения ПК не происходит. По-видимому, этим объясняется использование для лечения больших доз препарата; общая доза на курс лечения составляет 13,5 г. Кроме того, де-нол используют в сочетании с антибиотиками для повышения эффек-

- 4 -

тивности уничтожения ПК. Применение антибиотиков вызывает известные осложнения: привыкание, нарушение микрофлоры, побочные реакции и тому подобное.

5 Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки часто сопровождаются кровотечениями различной интенсивности. Зачастую остановка возникших кровотечений представляет самую серьезную проблему и представляет угрозу жизни больного. Иногда даже снижение интенсивности кровотечения или временный гемостаз (при невозможности полного гемостаза.) позволяют спасти больного и перевести неблаго-  
10 приятную для него экстренную операцию в разряд плановых.

Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении кровотечений, ряд проблем, таких, как определение степени кровотечения, оптимального времени для проведения  
15 терапии и выбора соответствующего лечения, остается нерешенным.

Широко известно использование альгинатов в качестве местного защитного, лечебного и гемостатического средства. Они сокращают время коагуляции крови *in vitro* и  
20 *in vivo*, предупреждают кровотечение из подвергнутых хирургическому вмешательству ран, способствуют развитию эпителия и образованию коллагенового волокна.

Известно использование фармацевтической композиции в виде водного раствора натриевой, калиевой, аммониевой  
25 или аминовой соли альгиновой кислоты в качестве местного защитного, лечебного и гемостатического средства применительно к эрозивно-язвенным поражениям желудочно-кишечного тракта ( Jr, A, 57-46920). Такая композиция образует в месте кровотечения или эрозии под воздействием желудоч-  
30 ного сока нерастворимую альгиновую кислоту, покрывая дефект слизистой оболочки и защищая его от воздействия агрессивных факторов, прекращая поток болевых импульсов в центральную нервную систему, ингибируя разрушение тканей и создавая комфортные условия для скорейшего за-  
35 живления дефекта.

Однако такое защитное покрытие формируется только

- 5 -

в кислой среде (рН 1-4), непрочно, поскольку образуется за счет слабых водородных связей, выступающих в роли сшивающего агента, и не связано с поверхностью дефекта слизистой оболочки. Поэтому композицию принимают 3-5 раз в день, и она эффективна лишь в отношении слабых кровотечений.

Описано применение альгината висмута в виде суспензии (Fr , B, I728M) для лечения язвы, колитов, энтероколитов, диспепсии и других гастрологических нарушений. Однако эффективность терапии проявляется при значительных дозах препарата.

Известно также использование альгинатов в качестве стимуляторов заживления поверхностных ран и ожогов, например, смешанной Са-На -соли альгиновой кислоты. На основе альгината натрия с добавкой антисептика создан гемостатический аэрозольный препарат для обработки ран ( GB, B, I254534). Однако данный препарат позволяет останавливать слабые и капиллярные кровотечения.

Краткое изложение сущности изобретения.

В основу изобретения положена задача создать фармацевтическую композицию путем качественного и количественного выбора компонентов, которая обладала бы одновременно бактерицидной активностью по отношению к пилорическим кампилобактерам и свойствами гемостатического средства, обеспечивая при малых дозах и кратковременности воздействия формирование на поверхности дефектов слизистой оболочки, кожных ран и ожогов надежного защитного покрытия от воздействия агрессивных факторов в течение длительного промежутка времени и высокую эффективность при лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, остановки кровотечения и заживления поверхностных ран и ожогов.

Задача решается тем, что предлагается фармацев-

- 6 -

5 тическая композиция для использования в медицине, кото-  
 10 рая, согласно изобретению, содержит альгиновую кислоту  
 и/или её фармацевтически приемлемую соль и соединение  
 металла, выбранное из группы, состоящей из железоаммо-  
 нийных квасцов, глицерофосфата железа, лактата железа,  
 восстановленного железа, основного нитрата висмута,  
 алюмокальцевых квасцов, гидроксида алюминия, каолина,  
 сульфата бария, глюконата, карбоната и хлорида кальция  
 10 (мас.%),

альгиновая кислота и/или её фармацев-	
тически приемлемая соль	5 - 9I,
соединение металла	остальное.

15 Предлагаемая фармацевтическая композиция предназна-  
 чена для местного применения на дефекты слизистой оболоч-  
 ки и кожных покровов.

Композиция обеспечивает быстрый и стабильный эффект  
 20 противоязвенной терапии (сокращает сроки в 1,5 - 3,5 ра-  
 за), сопровождающийся обезболивающим, спазмолитическим  
 и нормализующим моторику эффектами.

Она обладает местным гемостатическим эффектом и  
 особенно эффективна при оказании экстренной помощи при  
 кровотечениях различной этиологии, стойком болевом  
 синдроме, стрессовых и длительных незаживающих ранах.

25 Изучение реакций организма животных, а также пред-  
 варительные клинические испытания свидетельствуют о  
 безвредности композиции. Фармацевтическая композиция  
 позволяет сократить время пребывания в стационаре,  
 существенно облегчить предоперационную подготовку боль-  
 30 ных с острыми желудочно-кишечными кровотечениями, из-  
 бежать госпитализацию больных.

Композиция характеризуется синергическим эффек-  
 35 том входящих в её состав компонентов, обеспечивающим  
 ей одновременно защитные, бактерицидные и гемостати-  
 ческие свойства. В отличие от известных противоязвен-  
 ных препаратов предлагаемая композиция обладает выра-



- 7 -

женным профилактическим действием, предотвращая возникновение стрессовых язв.

Фармацевтическая композиция, согласно изобретению, формирует на месте дефекта слизистой оболочки или кожного покрова защитное покрытие в виде геля с пролонгированным действием.

Выход за пределы заявляемого соотношения компонентов в предлагаемой фармацевтической композиции изменяет её лечебный эффект. Избыток альгинатов ведет к нарушению процесса гелеобразования и ухудшению качества образуемого защитного покрытия. Оно быстро разрушается, малоэффективно, требуется существенное увеличение частоты аппликации, то есть значительное повышение как разовой, так и общей дозы.

Избыток соединения металла приводит к тому, что композиция проявляет только антацидные и вяжущие свойства. Выход за пределы любого из компонентов сильно снижает выраженный гемостатический эффект.

В качестве фармацевтически приемлемых солей альгиновой кислоты в фармацевтической композиции рекомендуется использовать безвредные для человека альгинаты натрия, калия, аммония.

Для уничтожения пилорических кампилобактеров к санации слизистой оболочки с максимальной эффективностью целесообразно использовать фармацевтическую композицию, согласно изобретению, содержащую дополнительно метилцеллюлозу и/или карбоксиметилцеллюлозу и имеющую состав (мас. %):

30	основной нитрат висмута	30 - 70 ,
	альгинат натрия	5 - 50,
	метилцеллюлоза и/или	
	карбоксиметилцеллюлоза	5 - 50.

Такая композиция позволяет полностью уничтожить ПК при эрозивно-язвенном поражении слизистой оболочки с одновременным снижением дозы соли висмута, сокращением курса лечения и улучшением состояния слизистой оболочки,

- 8 -

а также сведением к минимуму возможных осложнений терапии за счет использования малых доз соли висмута и исключения других антибактериальных средств.

5 Названные производные целлюлозы в предлагаемой композиции играют роль гидрофильной добавки и способствуют быстрому и легкому проникновению под слизь в места колонизации ЖК. Таким образом, удается создать на длительный срок высокую локальную концентрацию соли висмута в местах колонизации ЖК.

10 Целесообразно, для усиления санлирующего эффекта, чтобы предлагаемая композиция одновременно с основным нитратом висмута содержала бы соединение металла - алюмокальцевые квасцы, взятые в количестве 20-33,3 мас. %.

15 Выход за пределы заявляемого соотношения компонентов в предлагаемой фармацевтической композиции изменяет её санлирующий эффект. Избыток альгината натрия, а также избыток и недостаток производных целлюлозы приводят к исчезновению санлирующего эффекта, а избыток основного нитрата висмута обеспечивает эффективность  
20 в отношении ЖК лишь при использовании больших доз соли висмута и обязательном сочетании с антибиотиками в течение длительного времени.

Лучший вариант осуществления изобретения.

25 Композицию, согласно изобретению, готовят смешением порошкообразных альгиновой кислоты и/или её соли и соединения металла, взятых в массовом соотношении 5-9I:95-9. Порошок помещают в тару и стерилизуют.

30 При использовании композиции для уничтожения пилорических кампилобактеров к основным компонентам смеси добавляют также метилцеллюлозу и/или карбоксиметилцеллюлозу в количестве 5-50 масс. %.

35 Композицию различных составов проверяли на наличие гемостатических свойств в условиях экспериментальной модели и в клинике, а удерживаемость защитного пеллевого покрытия на слизистой оболочке желудка и других органов. Композицию, содержащую основной нитрат висмута,

испытывали на "чистых" культурах ПК и в клинике при лечении эрозивно-язвенной патологии и санации слизистой желудка.

5 Экспериментальные исследования гемостатических свойств композиции осуществлялись на собаках, кроликах, крысах и мышах.

10 Основные экспериментальные исследования осуществлялись в острых и хронических опытах на собаках весом 3-4 кг. Премедикация заключалась во введении раствора промедола 1%- 4 мл. Под гексеналовым наркозом проводилась лапаротомия с последующей гастротомией с использованием лазерного скальпеля и лазерных зажимов. Для усиления кровотечения собакам внутривенно вводилось по 350 мг гепарина. При помощи язвообразователя на слизистой желудка каждой из собак наносилось 20 острых язв диаметром до 0,5 см: слабое кровотечение - 6 язв, среднее кровотечение - 6 язв, сильное кровотечение - также 6 язв; две язвы контрольные - сильное кровотечение. Для экспериментального исследования использовалась аппликация порошковой фармацевтической композиции различных составов. Время остановки кровотечения фиксировалось по секундомеру.

25 В хроническом эксперименте на собаках на слизистой пасти животных пинцетом, ножницами или скальпелем наносились небольшие ранки разного размера, на которые наносили композиции различного состава. Для моделирования кровотечений различной интенсивности животные подвергались также голоданию, иммобилизации и охлаждению.

30 Устойчивость геля, формирующегося из фармацевтической композиции различного состава, определялась в химической лаборатории. Модельными средами, имитирующими кислотность и ионную силу физиологических жидкостей желудочно-кишечного тракта, служили: дистиллированная вода, изотонический раствор хлорида натрия (0,15 М водный раствор хлорида натрия) и 0,1 н соляная кислота (на фоне 0,15 М хлорида натрия). Такие три жидкие среды

- 10 -

охватывают весь возможный диапазон рН.

Эксперимент осуществлялся следующим образом. На чашечки из полиэтилена (диаметр и высота чашечки составляют соответственно 15 и 1-2 мм - средние размеры язвенного дефекта) наносили слой порошка фармацевтической композиции различных составов в количестве около 170 мг. Порошок смачивался 10 каплями ацетона и размазывался ровным слоем по поверхности чашечки. После испарения ацетона (и некоторого уплотнения слоя порошка в результате этого) чашечку опускали в коническую колбу емкостью 100 мл, в которую предварительно наливалось около 25 мл той или иной модельной среды. Чашечки выдерживались около 1 часа, а затем конические колбы с помощью трясушки встряхивались с частотой 600 мин<sup>-1</sup>. Устойчивость геля в модельных средах оценивалась визуально по времени сохранения целостности геля в отсутствие фрагментации.

Время удержания композиции в виде геля, согласно изобретению, на слизистой оболочке желудка определялось по данным эндоскопического обследования.

Прочность сцепления геля со слизистой желудка оценивалась в эксперименте на собаках (в остром эксперименте) визуально по десятибальной системе при удалении геля механическим соскабливанием.

Ниже в таблице I приводятся показатели свойств сформированной в виде геля фармацевтической композиции различных составов, полученные в клинике, экспериментах на животных и в модельных средах.

- II -

Таблица I

№	Фармацевтическая композиция		Время удержания геля на слизистой желудка	Устойчивость геля в модельной среде, час			
	Состав	Содержание, масс. %		H <sub>2</sub> O	0,15M NaCl	0,1N HCl (0,15M NaCl)	
5	1	2	3	4	5	6	7
10	1	Альгинат натрия	67,5	> 5 суток	I20	I20	I20
		Железоаммонийные квасцы	32,5				
15	2	Альгинат натрия	45,0	> 5 суток	I20	I20	I20
		Железоаммонийные квасцы	55,0				
20	3	Альгинат натрия	80,5	> 5 суток	I20	I20	I20
		Железоаммонийные квасцы	19,5				
25	4	Альгинат натрия	55,85	< 5 суток	5-15	5-15	5-15
		Глицерофосфат железа	44,15				
30	5	Альгинат натрия	87,3	2-4 суток	5	5	5
		Лактат железа	12,7				
30	6	Альгинат натрия	25,64	2-3 суток	I	I	10-12
		Основной нитрат висмута	74,36				
35	7	Альгинат натрия	40,0	1,5-2 суток	1,5	I	24
		Основной нитрат висмута	60,0				

- 12 -

## Продолжение таблицы I

I	2	3	4	5	6	7
8	Альгиновая кислота	20,0				
	Основной нитрат висмута		-	5	5	2-3
5		30,0				
9	Альгиновая кислота	26,6				
	Альгинат натрия	26,9	1,5-2 суток	8-10	8-10	8-10
	Основной нитрат висмута					
10		43,4				
10	Альгинат калия	40,0				
	Основной нитрат висмута		-	2,0	1,5	24
15		60,0				
11	Альгинат аммония	40,0				
	Основной нитрат висмута		-	1	1	24
15		60,0				
20	Альгинат натрия	79,25	1-1,5 суток	2,5	2,5	24
	Гидроксид алюминия	20,75				
13	Альгинат натрия	82,5	до 1 суток	1	1	5
	Каолин	17,5				
25		33,3				
14	Альгинат натрия	33,3				
	Основной нитрат висмута		2-3 суток	24	24	24
30		33,3				
15	Альгинат натрия	50,4	до 2 суток	3-4	3-4	5
	Сульфат бария	49,6				

- 13 -

Продолжение таблицы I

	1	2	3	4	5	6	7
	16	Альгинат натрия	21,3				
5		Основной нитрат висмута	30,7	1-1,5 суток	5	0	0
		Глюконат кальция	48,0				
	17	Альгинат натрия	30,6	до 1 суток	6-8	0	6-8
10		Глюконат кальция	69,4				
	18	Альгинат натрия	12,7	до 1 суток	6-8	0	0
		Глюконат кальция	87,3				
	19	Альгинат натрия	81,3	до 1 суток	2-2,5	2-2,5	5
15		Карбонат кальция	18,7				
	20	Альгинат натрия	78,3	до 1 суток	8-10	1-5	8-10
		Хлорид кальция	21,7				
20	21	Альгинат натрия		2 часа	2	-	5,6
	22	Альгинат натрия	24,0				
25		Основной нитрат висмута	34,75	1,5-2 суток	5	5	3
		Глюконат кальция	27,0				
		Сульфат бария	14,25				
30	23	Альгинат натрия	77,9	1,5 суток	5	5	5
		Железо восстанов- ленное	22,1				

- 14 -

Продолжение таблицы I

№№ сос- тавов	Гемостатические свойства		Прочность сцепления ге- ля со слизис- той желудка, баллы	
	Интенсив- ность кро- вотечения	Время остановки кровотечения, сек.		
5	I	8	9	10
10	I	средн.	15-35	10
	2	средн.	15-35	7
	3	средн.	15-35	7
	4	средн.	при многократной апликации	6-7
	5	средн.	при многократной апликации	5-6
15	6	средн.	10-20	5-6
	7	средн.	8	5-6
	8	средн.	при многократной апликации	-
20	9	средн.	при многократной апликации	5-6
	10	средн.	10-15	5-6
	11	средн.	10-15	5
	12	средн.	при многократной апликации	4-5
25	13	средн.	при многократной апликации	4-5
	14	средн.	при многократной апликации	4-5
30	15	слабые	10-30	4
	16	средн.	при многократной апликации	4
		сильные	при многократной апликации (110 сек)	
35	17	слабые	20-30	2
	18	слабые	30-40	2



- 15 -

Продолжение таблицы I			
I	8	9	10
19	слабые	20-40	2
20	слабые	30-50	1-2
5 21	слабые	50-70	1
22	средн.	30-40	4-5
23			2-3

Из таблицы видно, что сохранность геля на слизистой желудка и в модельных средах, а также прочность его сцепления со слизистой возрастают в ряду приведенных составов фармацевтической композиции (в отношении соединений металлов) следующим образом: Ca < Ba < Al < Bi < Fe.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что предлагаемая композиция названных составов останавливает в эксперименте на предварительно гепаринизированной собаке слабые и капиллярные кровотечения при однократной аппликации. При многократной аппликации все составы понижают интенсивность кровотечения на 90%, переводя сильные кровотечения в средние, а средние - в слабые. Выявлено, что лучшими гемостатическими свойствами обладает композиция, состоящая из альгината натрия и основного нитрата висмута (состав 7, табл. I). Она останавливает средние кровотечения на предварительно гепаринизированной собаке при однократной аппликации за 8 сек, как и с помощью луча лазера. Время нахождения покрытия на дефекте слизистой колеблется в интервале I - свыше 5 суток.

Наилучшая адгезия сформированного покрытия к слизистой отмечалась у композиции состава I (табл. I). Такое покрытие, образовавшееся на слизистой печени собаки в остром эксперименте, удалялось с большим трудом.

Фармацевтическая композиция, согласно изобретению, состава I4 (таблица I) использовалась на свыше 200 больных с эрозивно-язвенным поражением желудочно-кишечного тракта.

- 16 -

На слизистую через катетер, введенный в биопсийный канал эндоскопа, наносится композиция в аэрозольной форме под контролем зрения. За сеанс происходит аппликация до 1 г порошковой смеси.

5 Уже после первой аппликации, как правило, исчезает стойкий болевой синдром, не купирующийся другими лекарственными средствами. Под защитным покрытием дефект очищается и ему создаются комфортные условия для скорейшего заживления - стимуляция обменно-трофических процессов, отсутствие грубого рубцевания.

10 Композиция эффективна в защите слизистой желудочно-кишечного тракта и предупреждения геморрагии в нем.

Композиция, согласно изобретению, состава 7 (табл. I) использовалась у 20 больных с носовыми кровотечениями различной этиологии. Полученные результаты свидетельствуют о высоком гемостатическом эффекте: во всех случаях в течение первых минут наступал стойкий гемостаз, не требовавший повторной обработки мест кровотечения.

20 В виде присыпки композиция состава 7 (табл. I) в количестве 1-2 г применялась на кровоточащие ожоговые раны (ожоги IIIA-IIIБ степени на площади 5-50% поверхности тела), не вызывая каких-либо побочных реакций и осложнений. Возникающие у больных чувство жжения в ранах кратковременно и проходит самостоятельно в течение 20-40 сек, а кровотечение с раневой поверхности прекращается в ближайшие 30-60 сек. При последующих перевязках кровоточивость ожоговых ран существенно уменьшалась или вовсе не возобновлялась. Нарушений течения раневого процесса не наблюдалось. Сохранялась активность в ранах и самостоятельное восстановление дефекта кожного покрова.

30 Проверка композиции на "чистых" культурах ПК осуществлялась следующим образом.

- 17 -

Культуры ПК выделялись на среде *Belo-Horizonte* по общепринятой методике. Для определения чувствительности культур ПК к предлагаемой фармацевтической композиции, содержащей основной нитрат висмута, материал 5 72-часовых штаммов смывался стерильным фосфатным буфером с pH 7,4 и разводился им же до оптической плотности, соответствующей стандарту мутности на 10 ед. Полученная суспензия наносилась на поверхность контрольной среды *Belo-Horizonte*, а затем последовательно на поверхность образцов той же среды, содержащей 10 1, 10, 20, 40, 80 и 160 мг фармацевтической композиции, согласно изобретению, и разлитых как контрольный образец, *ex tempore*. Посевы инкубировали при температуре 37°C в атмосфере известного состава в течение 96 часов, по истечении которых проводился учет результатов. 15 Все 100% выделенных культур обладали чувствительностью к 4 мг/мл предлагаемой композиции 95% - к 2 мг/мл, 95% - к 1 мг/мл, 55% - к 0,05 мг/мл. Также все 100% выделенных культур обладали резистентностью к концентрации 20 висмута, равной 0,01 мг/мл.

Для клинического изучения возможности уничтожения пилорических кампилобактеров при эрозивно-язвенной патологии и санирующей способности фармацевтической композиции, содержащей основной нитрат висмута, она распылялась в антральном отделе желудка больного. При 25 этом происходит аппликация 0,6-0,8 г композиции с содержанием в ней соли висмута 0,2 г. Курс лечения составляет 4-8 сеансов через день. Общая доза соли висмута составляла около 2 г и никогда не превышала 3 г.

30 При эндоскопическом обследовании, обязательном как для подтверждения диагноза, так и для объективной оценки эффективности терапии, у инфицированного ПК больного определяется степень обсемененности биоптата слизистой оболочки (в поле зрения при 630-кратном увеличении) и характеризуется следующим образом: 35

"слабая" или "+" при наличии до 20 микробных тел;

- 18 -

"умеренная" или "++" - 20-50 микробных тел;  
 "выраженная" или "+++" - свыше 50 микробных тел.

5 Заключение об эффективности композиции и её санирующей способности делалось на основании определения степени обсемененности биоптата до и после курса лечения.

Санирующая способность фармацевтической композиции *in vitro* характеризовалась:

- наличие такой способности ("Да") - подавление исходной обсемененности в более чем 50% случаев;
- 10 - отсутствие такой способности ("Нет") - подавление исходной обсемененности в менее чем 20% случаев.

15 Ниже в таблице 2 приводятся результаты испытаний фармацевтической композиции, содержащей различное количество основного нитрата висмута, то есть различного состава и эффективности, на санирующую способность и степень обсемененности биоптата.

Таблица 2

№ сос- тава	Фармацевтическая композиция		Наличие санирующей способности	Исходная обсемененность	Конечная обсемененность биоптата	
	Состав	Содержание, масс. %				
	1	2	3	4	5	6
20	I	Висмута нитрат основной	33,4	Да	+++	0
		Альгинат натрия	22,2			
		Метилцеллюлоза	II, I			
30		Алюмокалиевые квасцы	33,3			
	2	Висмута нитрат основной	33,4	Да	+++	0
		Альгинат натрия	II, I			
35		Карбоксиметилцеллюлоза	22,2			

- 19 -

Продолжение таблицы 2

I	2	3	4	5	6
	Алюмокалиевые квасцы	22,2			
3	Висмута нитрат основной	33,3	Да	+++	0
	Альгинат натрия	16,7			
	Карбоксиметилцеллюлоза	16,7			
	Алюмокалиевые квасцы	33,3			
4	Висмута нитрат основной	40,0	Да	+++	0
	Альгинат натрия	20,0			
	Карбоксиметилцеллюлоза	20,0			
	Алюмокалиевые квасцы	20,0			
5	Висмута нитрат основной	33,4	Да	++	0
	Альгинат натрия	33,3			
	Метилцеллюлоза	33,3			
6	Висмута нитрат основной	50,0	Да	++	0
	Альгинат натрия	25,0			
	Метилцеллюлоза	25,0			
7	Висмута нитрат основной	30,0	Да	+	0
	Альгинат натрия	40,0			
	Карбоксиметилцеллюлоза	40,0			

Конкретные примеры лечения больных с эрозивно-язвенной патологией желудочно-кишечного тракта с использованием композиции состава 5 (табл. 2).

- 20 -

Пример 1.

Больной С., 17 лет. Язвенная болезнь с локализацией в луковице двенадцатиперстной кишки с обострениями заболевания до двух раз в году. Размер язвы 0,6 x 0,6 см.

5 Исследование биоптата слизистой оболочки антрального отдела выявило выраженную степень обсемененности ПК (+++). Проведено 6 сеансов аппликации аэрозоля с разовой и общей дозами основного нитрата висмута 0,2 и 1,2 г соответственно. При контрольной эндоскопии в биоптате слизистой оболочки желудка ПК не обнаружены.

10

Пример 2.

Больной Г., 40 лет. Язвенная болезнь с локализацией в луковице двенадцатиперстной кишки. Размер язвы 1,0 x 1,0 см. Проведено 8 сеансов аппликации аэрозоля с разовой и общей дозой основного нитрата висмута 0,2 и 1,6 г соответственно. Начальная обсемененность биоптата определена как умеренная (++), после курса лечения ПК в биоптате не обнаружены.

15

20

Пример 3.

Больной П., 48 лет. Язвенная болезнь с локализацией в луковице двенадцатиперстной кишки на протяжении почти 10 лет, обострения до 2-х раз в году. При эндоскопическом обследовании установлена язва размером 1,0 x 1,0 см, степень обсемененности - слабая (+). Проведено 5 сеансов аппликации аэрозоля на слизистую антрального отдела желудка. При контрольном обследовании ПК не обнаружены.

25

30 Предлагаемая фармацевтическая композиция, содержащая основной нитрат висмута, эффективно уничтожает ПК на всех местах их колонизации, сокращает сроки рубцевания язв. Она позволяет сократить терапевтические дозы соли висмута в 4-5 раз, и исключить из курса лечения антибиотики. Композиция позволяет улучшить состояние слизистой оболочки, существенно снизить частоту рецидивов.

35

- 21 -

Промышленная применимость.

Предлагаемая фармацевтическая композиция обладает ярко выраженным универсальным характером действия - защитным, профилактическим, лечебным, гемостатическим 5 и saniрующим. Она найдет самое широкое распространение и применение в различных отраслях медицины, на производстве и в быту для лечения и санации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и других дефектов слизистых оболочек и поверхности кожи, в отоларингологии, гинекологии, а также в общей хирургии 10 в качестве местного гемостатического средства.

- 22 -

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ.

1. Фармацевтическая композиция для использования в медицине, отличающаяся тем, что она содержит альгиновую кислоту и/или её фармацевтически приемлемую соль и соединение металла, выбранное из группы, состоящей из железоаммонийных квасцов, глицерофосфата железа, лактата железа, железа восстановленного, основного нитрата висмута, алюмокалиевых квасцов, гидроксида алюминия, каолина, сульфата бария, глюконата кальция, хлорида кальция, карбоната кальция или их смеси, при следующем соотношении компонентов (мас.%):

5	альгиновая кислота и/или её фармацевтически приемлемая соль	5 - 9I,
10	соединение металла	остальное.
15		

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве фармацевтически приемлемой соли альгиновой кислоты она содержит альгинат натрия, альгинат калия, альгинат аммония.

3. Фармацевтическая композиция по п.п. 1, 2, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит метилцеллюлозу и/или карбоксиметилцеллюлозу и имеет состав (мас.%):

25	основной нитрат висмута	30-70, .
	альгинат натрия	5-50,
	метилцеллюлоза и/или карбокси-метилцеллюлоза	5-50.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что в качестве соединения металла она также содержит алюмокалиевые квасцы, взятые в количестве 20 - 33,3 мас.%.

5. Использование фармацевтической композиции по лю-



- 23 -

бому из п.п. I-4 для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний.

5 6. Использование фармацевтической композиции по любому из п.п. I-4 в качестве гемостатического средства.

7. Использование фармацевтической композиции по любому из п.п. I-4 для лечения поверхностных ран и IO ожогов.

8. Использование фармацевтической композиции по п.п. 3, 4 для уничтожения пилорических кампилобактеров и санации слизистой оболочки.  
I5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT


International application No.

PCT/RU 92/00074

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC <sup>5</sup> A61K 31/715, 33/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC <sup>5</sup> A61K 31/28, 31/715, 33/00-33/38, 97/38		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A2, 0206626 (MARSHALL, BARRY JAMES, M.D.), 30 December 1986 (30.12.86), the abstract, pages 4, 5	1-5, 8
A	US, A, 4935406 (MARION LABORATORIES, INC.), 19 June 1990 (19.06.90)	1-3, 8
A	US, A, 4391799 (THE UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE ARMY), 5 July 1983 (05.07.83)	1, 2, 6, 7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 November 1992 (10.11.92)		20 November 1992 (20.11.92)
Name and mailing address of the ISA/  RU Facsimile No.		Authorized officer   Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка No.  
PCT/RU 92/00074

<p><b>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</b></p> <p>A61K 31/715, 33/00</p> <p>Согласно Международной патентной классификации (МКИ-5)</p>														
<p><b>B. ОБЛАСТИ ПОИСКА</b></p> <p>Проверенный минимум документации (Система классификации и индексы): МКИ-5</p> <p>A61K 31/28, 31/715, 33/00-33/38, 97/38</p>														
<p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (названия базы и, если возможно, поисковые термины):</p>														
<p><b>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория *)</th> <th>Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>EP, A2, 0206626 (MARSHALL, BARRY JAMES, M.D.), 30 декабря 1986 (30.12.86), реферат, с.4, 5</td> <td>1-5,8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US, A, 4935406 (MARION LABORATORIES,</td> <td>1-3,8</td> </tr> </tbody> </table>			Категория *)	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.	A	EP, A2, 0206626 (MARSHALL, BARRY JAMES, M.D.), 30 декабря 1986 (30.12.86), реферат, с.4, 5	1-5,8	A	US, A, 4935406 (MARION LABORATORIES,	1-3,8			
Категория *)	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.												
A	EP, A2, 0206626 (MARSHALL, BARRY JAMES, M.D.), 30 декабря 1986 (30.12.86), реферат, с.4, 5	1-5,8												
A	US, A, 4935406 (MARION LABORATORIES,	1-3,8												
<p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>														
<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <table border="0"> <tr> <td>"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не порочащий заявку, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение.</td> </tr> <tr> <td>"E" более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее.</td> <td>"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной и изобретательским уровнем в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>"L" документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано).</td> <td>"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска и порочащий изобретательский уровень заявленного изобретения в очевидном для лица, обладающего познаниями в данной области техники, сочетании с одним или несколькими документами той же категории</td> </tr> <tr> <td>"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"&amp;" документ, являющийся патентом-аналогом</td> <td></td> </tr> </table>			"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не порочащий заявку, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение.	"E" более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее.	"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной и изобретательским уровнем в сравнении с документом, взятым в отдельности	"L" документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано).	"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска и порочащий изобретательский уровень заявленного изобретения в очевидном для лица, обладающего познаниями в данной области техники, сочетании с одним или несколькими документами той же категории	"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.		"&" документ, являющийся патентом-аналогом	
"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не порочащий заявку, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение.													
"E" более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее.	"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной и изобретательским уровнем в сравнении с документом, взятым в отдельности													
"L" документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано).	"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска и порочащий изобретательский уровень заявленного изобретения в очевидном для лица, обладающего познаниями в данной области техники, сочетании с одним или несколькими документами той же категории													
"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.														
"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.														
"&" документ, являющийся патентом-аналогом														
<p>Дата действительного завершения международного поиска 10 ноября 1992 (10.11.92)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 20 ноября 1992 (20.11.92)</p>												
<p>Наименование и адрес Международного поискового органа: Научно-исследовательский институт государственной патентной экспертизы, Россия, 121988, Москва, Варшавская наб. 30, тел. (095) 240-58-88, факс (095) 243-33-37, телегапл 114818 ПОДАЧА</p>		<p>Подпись уполномоченного лица:  Н. Шепелев</p>												

ОТЧЁТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка No.

PCT/RU 92/00074

C. (Продолжение) ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория *)	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.
	<p>INC.), 19 июня 1990 (19.06.90)</p> <p>A US, A, 4391799 (THE UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE ARMY), 5 июля 1983 (05.07.83)</p>	<p>1,2,6,7</p>