



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113733** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)

C08G 73/06 (2006.01)

C08L 79/06 (2006.01)

A61P 41/00

C07D 401/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2013 13464**
(22) Дата подання заявки: **17.05.2012**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.03.2017**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **RU2011119848, RU2011153043**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **17.05.2011, 26.12.2011**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **RU, RU**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.02.2014, Бюл.№ 3**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.03.2017, Бюл.№ 5**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/В2012/052483, 17.05.2012**

(72) Винахідник(и):
Шуригін Міхаїл Геннадієвич (RU), Шуригіна Іріна Александровна (RU)
(73) Власник(и):
ОТКРИТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ФАРМАСИНТЕЗ",
ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3, г. Иркутск, 664007, Российская Федерация (RU)
(74) Представник:
Могилевський Валентин Михайлович, реєстр. №13
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 9503297 (A1) 02.02.1995
US 5837719 (A) 17.11.1998
WO 2004005264 (A2) 15.01.2004
WO 2009103821 (A2) 27.08.2009
EA 005532 (B1) 28.04.2005
WO 0214285 (A1) 21.02.2002
US 2010291055 (A1) 18.11.2010
WO 2004060405 (A2) 22.07.2004
SHURYGINA I.A. ET AL., "Influence of p38 MAPK inhibitor on inflammation after surgical wound.", OZBIO2010 COMBINED CONFERENCE, MELBOURNE, (2010), page 230
ZELENIN N.V. ET AL., "aktualnye problemy eksperimentalnoy i klinecheskoy meditsiny", ZAZHIVLENIE KHIRURGICHESKOY RANY V USLOVYAKH PODAVLENIYA AKTIVNOSTI R38 MAR-KINAZNOGO KASKADA. MATERIALY 68-I OTKRYTOY NAUCHNO-PRAKTICHESKOY KONFERENTSIИ MOLOYKH UCHENYKH I STUDENTOV S MEZHDUNARODNYM UCHASTIEM, POSVYASCHENNOY 75-LETIYU VOIGMU, 09.09.2010, pages 105-106

(54) СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ПРОФІЛАКТИКИ СПАЙКОУТВОРЕННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ

(57) Реферат:

Винахід стосується галузі фармації, клінічної та експериментальної медицини та ветеринарії, зокрема нових сполук-інгібіторів р38 MAP-кінази структури типу (I)-(VII), які можуть бути

UA 113733 C2

використані для лікування або профілактики спайкоутворення, У винаході розкриті фармацевтичні композиції, що містять у своєму складі ефективну кількість речовини SB203580 або одну зі сполук типу (I)-(VII), або їхні комбінації та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт. Також розкрито використання речовини SB203580 як засобу, що має протиспайкову активність. Крім того, розкрито спосіб профілактики та/або лікування захворювання або стану, при якому є можливість утворення та/або росту спайок, що дозволяє обходитися без додаткового введення препарату в післяопераційному періоді.

Галузь техніки

Винахід відноситься до галузі фармації, клінічної та експериментальної медицини та ветеринарії, зокрема до нових сполук для лікування або профілактики спайкоутворення, до фармацевтичних композицій, що включають дані сполуки, а також до способу профілактики та лікування спайкового процесу. Сполуки, розкриті в даному винаході, мають властивості інгібування p38 MAP кінази.

Рівень техніки

Спайкова хвороба є актуальною проблемою клінічної медицини. Оскільки спайкоутворення особливо часто гальмує нормальний рух тканин, включаючи органи, воно розглядається як одне із серйозних післяопераційних ускладнень. Частота розвитку внутрішньочеревних спайок варіює від 67 до 93 % після загальнохірургічних абдомінальних операцій і становить майже 97 % після відкритих гінекологічних процедур.

За оцінним даними в США з приводу спайкової хвороби госпіталізується 117 осіб на 100 000 населення, а загальні витрати на їхню госпіталізацію та лікування становлять 1,3 млрд. доларів США щорічно [Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994/ N.F. Ray, W.G. Denton, M. Thamer et al.// J. Am. Coll. Surg.- 1998.- Vol. 186.- P. 1-9].

Основні підходи до профілактики спайок включають відповідну хірургічну техніку з обмеженням травми внутрішньочеревних структур і

застосування допоміжних засобів (ад'ювантів), що зменшують спайкоутворення [Risberg B.O. Adhesions: Preventive strategies/ B.O. Risberg// Eur. J. Surg. Suppl.- 1997.- Vol. 577.- P. 32-39].

Однак застосування препаратів з метою профілактики спайкоутворення обмежено рядом факторів:

1) ішемізовані зони піддаються утворенню спайок, але вони відрізані від кровообігу і, отже, від впливу фармакологічних засобів, що вводяться звичайними шляхами (per os, внутрішньовенно, внутрішньом'язово і т.д.);

2) механізм надзвичайно швидкого всмоктування, характерний для перитонеальної мембрани, обмежує час напіввиведення та ефективність багатьох агентів, що вводяться внутрішньочеревинно;

3) будь-який протиспайковий препарат повинен діяти специфічно проти процесу утворення спайок, але не проти нормального загоєння рани, що є необхідним для адекватного хірургічного лікування.

Інтраперитонеальне застосування тромбокінази, фібринолізину, стрептокінази, урокінази, гіалуронідази, хімотрипсину, трипсину, папаїну та пепсину дозволяє прямо впливати на фібринові маси за рахунок стимуляції активності активатора плазміногена, однак широкого клінічного застосування дані препарати не знайшли [Alpay Z. Postoperative adhesions: from formation to prevention/ Z. Alpay, G.M. Saed, M.P. Diamond// Semin. Reprod. Med.- 2008.- Vol. 26, N 4.- P. 313-321].

Застосування нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдних і антигістамінних препаратів, прогестерон/естрогенних засобів, антикоагулянтів, фібринолітичних препаратів, антибіотиків недостатньо ефективно та утруднено недостатньою безпекою та безліччю побічних ефектів [Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery/ Practice committee of the American society for reproductive medicine, The society of reproductive surgeons// Fertil. Steril.- 2008.- Vol. 90, Suppl. 5.- S. 144-149].

Патогенетично обґрунтованим напрямком у профілактиці утворення спайок вважається застосування методів і засобів, що перешкоджають зближенню та склеюванню травмованих поверхонь очеревини [Davey A.K. Surgical adhesions: A timely update, a great challenge for the future/ A.K. Davey, P.J. Maher// J. of Minimally Invasive Gynecology.- 2007.- Vol. 14.- P. 15-22].

Ідеальний бар'єр, маючи високу безпеку та ефективність, не повинен викликати запалення, імунної реакції, повинен зберігатися протягом критичної фази ремезотелізації, утримуватися на місці без швів і скріпок, залишатися активним у присутності крові і бути повністю розсмоктуваним. Крім того, він не повинен порушувати загоєння, провокувати інфекцію, онкологічні процеси і сам викликати спайки [Yeo Y. Polymers in the prevention of peritoneal adhesions/ Y. Yeo, D.S. Kohane// European. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.- 2008.- Vol. 68.- P. 57-66].

Як бар'єрні пристрої намагаються застосовувати розчини полімерів [Falabella C.A. Cross-linked hyaluronic acid films to reduce intra-abdominal postsurgical adhesions in an experimental model/ C.A. Falabella, W. Chen// Dig. Surg.- 2009.- Vol. 26, N 6.- P. 476-481], тверді мембрани [Hyaluronan derivatives in postsurgical adhesion prevention/ D. Pressato, E. Bigon, M. Dona et al. // in: Hyaluronan: Proceedings of an International Meeting, September 2000, North East Wales Institute, UK, Woodhead.- Publishing, Cambridge, England, 2002. - P. 491-499], преформовані [A novel

hyaluronan-based gel in laparoscopic adhesion prevention: preclinical evaluation in an animal model/ P.A.D. Laco, M. Stefanetti, D. Pressato et al.// *Fertil. Steril.*- 1998.- Vol. 69.- P. 318-323] або in situ одержувані гідрогелі [Next-generation hydrogel films as tissue sealants and adhesion barriers/ S.L. Bennett, D.A. Melanson, D.F. Torchiana et al.// *J. Card. Surg.*- 2003.- Vol. 18.- P. 494-499].

Застосування кристалоїдних розчинів для тривалого роз'єднування листків очеревини недоцільно, оскільки всмоктування води та електролітів з черевної порожнини відбувається швидко – у людини до 500 мл ізоосмолярного розчину хлориду натрію всмоктується менш ніж за 24 год. [Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man/ L. Shear, C. Swartz, J. Shinabarger et al.// *N. Engl. J. Med.*- 1965.- Vol. 272.- P. 123-127]. Оскільки для ремезотелізації поверхонь очеревини потрібно 5-8 днів, кристалоїдний розчин всмокчеться задовго до того, як процес відкладення фібрину та утворення спайок завершиться. За даними досліджень, частота повторного утворення спайок у пацієнтів, яким уливалися кристалоїдні розчини, становить 80 % [De Cherney A.H. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers/ A.H. De Cherney, G.S. di Zerega// *Surg. Clin. North. Am.*- 1997.- Vol. 77.- P. 671-688].

Робляться спроби застосування полімерних матеріалів, зокрема полімерів глюкози (Декстран 70, ізодекстрин), карбоксиметилцелюлози, препаратів гіалуронової кислоти.

Декстран 70 (32 % декстран 70 (Hyskon, Pharmacia, Швеція)) раніше часто використовувався для профілактики спайок. Основні властивості препарату: розчин декстрану повільно всмоктується і залучає рідину в черевну порожнину, пригнічує утворення згустків крові [Gutmann J.N. Principles of laparoscopic microsurgery and adhesion prevention/ J.N. Gutmann, M.P. Diamond// in: *Practical Manual of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy*: Ed. Azziz R., Murphy A.A.- New York: Springer, 1992.- P. 55-64]. Однак спостереження у віддаленому періоді не дозволили виявити зменшення утворення спайок. Більш того, були відзначені суттєві побічні ефекти, такі як асцит, збільшення маси тіла, випіт у плевральну порожнину, набряк губ, порушення функції печінки, а також, хоча і рідко, дисеміноване внутрішньосудинне згортання та анафілаксія [di Zerega G.S. Contemporary adhesion prevention/ G.S. di Zerega// *Fertil. Steril.* - 1994.- Vol. 61.- P. 219-235]. Результати виявилися незадовільними [Tulandi T. Intraperitoneal instillates/ T. Tulandi// *Infertil. Reprod. Med. Clin. North. Am.*- 1994.- Vol. 5.- P. 479-483], і препарат сьогодні практично не застосовується.

Застосування місцевих бар'єрів у вигляді пористої політетрафторетиленової сітки утруднено в зв'язку з утворенням псевдокапсули [The Surgical Membrane Study Group: Prophylaxis of pelvic sidewall adhesions with Gore-Tex surgical membrane: A multicenter clinical investigation// *Fertil. Steril.*- 1992.- Vol. 57.- P. 921-923]. Крім того, дану плівку технічно складно використовувати в лапароскопічній хірургії [Tulandi T. Adhesion prevention in laparoscopic surgery/ T. Tulandi// *Int. J. Fertil. Menopausal. Stud.*- 1996.- Vol. 41.- P. 452-457]. Її потрібно фіксувати на місці, і вона не розсмоктується. Тому її потрібно або залишити назавжди, або пізніше видалити хірургічно. Сам акт видалення має на увазі деяку хірургічну травму і призводить до утворення спайок. Технічні труднощі та незручності при використанні зробили препарат непопулярним, і засіб зараз практично не використовується.

Окислена відновлена целюлоза (Interceed) є єдиним ад'ювантом, дозволеним для специфічних цілей запобігання післяопераційним спайкам. Препарат зменшує утворення спайок у порівнянні з таким після ретельно та акуратно проведеної операції, зменшує як площу ушкодженої поверхні, так і частоту утворення спайок з перевагою в 20 % [Interceed (TC7) Adhesions Barrier Study Group: Prevention of postsurgical adhesions by Interceed (TC7), an absorbable adhesion barrier: A prospective, randomized multicenter clinical study// *Fertil. Steril.*- 1989.- Vol. 51.- P. 933-938]. При нанесенні на ушкоджену очеревину препарат перетворюється на гель упродовж 8 год. [Synergistic effects of Interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model/ M.P. Diamond, C.B. Linsky, T. Cunningham et al.// *Fertil. Steril.*- 1991.- Vol. 55.- P. 389-394], легко наноситься при лапароскопії, не потребує пришивання. Однак навіть невелика кровотеча під час накладення препарату призводить до промокання кров'ю та жолоблення матеріалу. Фібробласти ростуть уздовж тяжів зсілої крові з наступним відкладенням колагену та судинною проліферацією [Frankfurter D. Pelvic adhesive disease/ D. Frankfurter, A.H. De Cherney// *Postgrade Obstet. Gynecol.*- 1996.- Vol. 16.- P. 1-5]. Це означає, що наявність крові в черевній порожнині усуває будь-який позитивний ефект препарату [Effect of blood on the efficacy of barrier adhesion reduction in the rabbit uterine horn model/ C.B. Linsky, M.P. Diamond, G.S. di Zerega et al.// *Infertility.*- 1988.- Vol. 11.- P. 273-280].

Підсумовуючи сформовані на сьогодні підходи до профілактики спайкоутворення після хірургічних втручань на черевній порожнині, В.А. Бурлев зі співавт. (2009) [Бурлев В.А. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики В.А. Бурлев, Е.Д. Дубинская, А.С.

Гаспаров// Проблемы репродукции.- 2009.- № 3.- С. 36-44] з жалем констатують, що жоден з існуючих методів профілактики спайкового процесу не є достатньо ефективним (до того ж вони досить дорогі), що вимагає проведення подальших досліджень для підвищення ефективності протиспайкових заходів.

Найбільш близьким за технічною сутністю до пропонованого способу є спосіб профілактики спайкоутворення шляхом уведення в серозну порожнину суміші стерильного гелю "Лінтекс-Мезогель" і деринату [Способ профилактики образования послеоперационных спаек: пат. 2363476 Рос. Федерация: МКП51: А61К 31/711, А61К 31/717, А61Р 41/00 / Гомон М.С., Липатов В.А., Конопля А.И., Бежин А.И., Локтионов А.Л., Касьянова М.А., Суковатых Б.С., Годова А.Ю.; заявитель и патентообладатель Гомон М.С., Липатов В.А.- № 2007147670/14; заявл. 20.12.2007; опубл. 10.08.09, Бюл. № 22.- 6 с.].

Відомий спосіб здійснюють наступним чином. Під час порожнинної, наприклад лапаротомної або лапароскопічної операції, та/або перед закриттям серозної порожнини на останньому етапі втручання, ті зони, в яких є висока ймовірність первинного або рецидивного розвитку спайок (наприклад, десерозовані ділянки, зони накладених анастомозів, зони явного або ймовірного запалення, зони травми після розсічення спайок, зони підсихання очеревини і т.і.), обробляються стерильним гелем «Лінтекс-Мезогель» і депонованим у ньому деринатом. Об'єм деринату становить від 1 % до 25 % від усього об'єму суміші. Комбінування розчину деринату та полімерного гелю досягається їх екстемпоральним, безпосередньо перед застосуванням, змішуванням у необхідних пропорціях до однорідності, при цьому співвідношення об'ємів гелю та розчину деринату (з розрахунку 1.5 мг деринату на кг) повинне бути таким, щоб розчин, що вноситься в систему, становив не більше 25 % від усього об'єму, тому що більша кількість рідини буде зменшувати в'язкість гелю, і відповідно, його протиспайкові властивості. Гель з профілактичною метою наноситься на серозний покрив за допомогою шприца або вичавлюється з ємності, в якій здійснювалося змішування, на руку хірурга та наноситься змащувальними рухами на позбавлену очеревини, десерозовану поверхню та місця, де можливе формування спайок (наявність ознак запалення або ішемії: набряк, гіперемія, розширення судин, зміна кольору, порушення перистальтики, зниження пульсації черевних судин і т.п.). При дифузійних процесах (наприклад, після санації черевної порожнини у пацієнтів з розповсюдженим перитонітом) гель з деринатом уводиться в дозі, розрахованій за таблицею G. DiZerega (1999 р.), для людей – 2,4 мл/кг, для тварин (пацюків) – 10,7 мл/кг. При проведенні операцій в умовах лапароскопічних доступів для введення гелю з депонованим у ньому деринатом використовуються маніпулятори-ін'єктори.

Недоліком відомого способу є необхідність готування препарату в стерильних умовах прямо в момент операції, що ускладнює хід операції. До недоліків слід віднести і складність досягнення гомогенності препарату при такому способі готування, складність дозування деринату (необхідність зважування), необхідність застосування спеціальних маніпуляторів при лапароскопічному внесенні гелю, а також відсутність у складі препарату компонентів, що блокують активність фібробластів – клітин, синтетична діяльність яких і обумовлює утворення спайки.

Відомо, що блокатор р38 MAP кінази SB203580 є інгібітором продукції прозапальних цитокінів [Badger A.M., Bradbeer J.N., Votta B. et al. Pharmacological profile of SB 203580, a selective inhibitor of cytokine suppressive binding protein/p38 kinase, in animal models of arthritis, bone resorption, endotoxin shock and immune function// J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1996.- Vol. 279.- P. 1453-1461].

Однак авторам даного винаходу невідомо і в доступній літературі не знайдено відомостей про використання блокаторів р38 MAP кінази як засобу, що має протиспайкову активність.

Суть винаходу

Завданням винаходу, що заявляється, є одержання сполук, призначених для лікування та профілактики спайкоутворення, а також одержання на їх основі фармацевтичних композицій, що включають ефективну кількість однієї та/або декількох з вищезазначених сполук і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

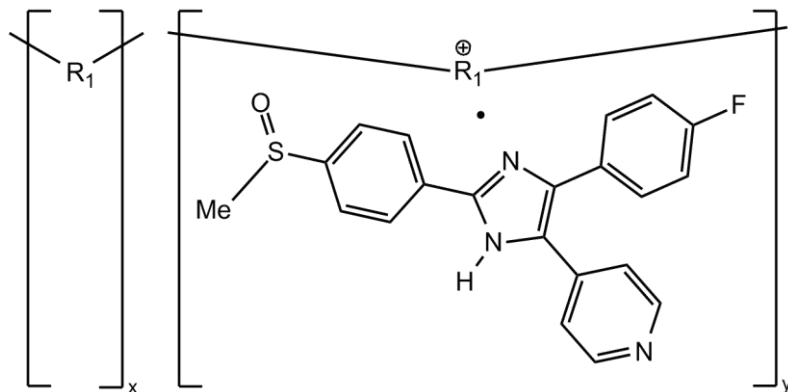
Іншим завданням винаходу є розробка способу профілактики спайкового процесу, що дозволяє обходитися без додаткового введення препарату в післяопераційному періоді.

Авторами даного винаходу несподівано було виявлено, що блокатори р38 MAP кінази можуть застосовуватися для лікування та профілактики спайкоутворення. Зокрема, речовину [4-(4-фторфеніл)-2-(4-метилсульфінілфеніл)-5-(4-піридил)-1Н-імідазол], також відому як SB203580 (хімічна структурна формула показана в A.Cuenda et. al, FEBS Letters 364(1995) 229-233), а також інші нові сполуки типу (I)-(VII) (опис яких буде наведено нижче), отримані згідно з даним винаходом в концентраціях від 0,1 до 100 мкг/мл (у перерахуванні на активну речовину, що

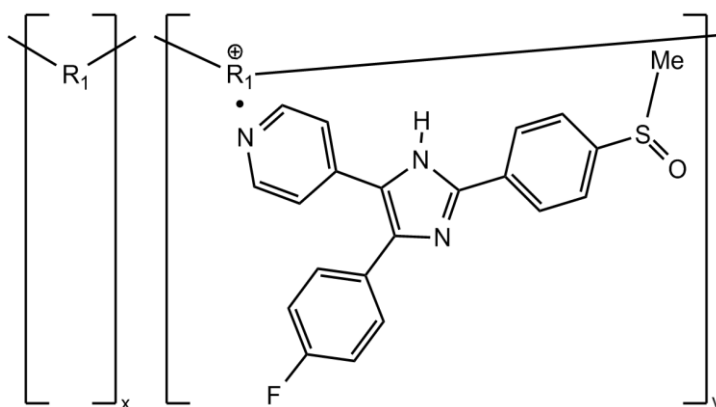
блокує р38 MAP кіназу активність) і в об'ємі від 0,1 до 500 мл (залежно від об'єму серозної порожнини), достатньому для одноразового змочування цим розчином всієї поверхні серозної оболонки, забезпечують відсутність спайкового процесу як в зоні ушкодження серозної оболонки (фіг.1).

- 5 Відповідно до винаходу, він характеризується одержанням нових сполук для профілактики або лікування спайкової хвороби, які мають можливість цілеспрямованого пригнічення надлишкової проліферативної відповіді при залученні до патологічного процесу серозних оболонок, а також створенням фармацевтичної композиції, що містить одну та/або декілька з даних сполук для профілактики спайкової хвороби, і способу профілактики та лікування
- 10 спайкоутворення, заснованого на використанні даних сполук.

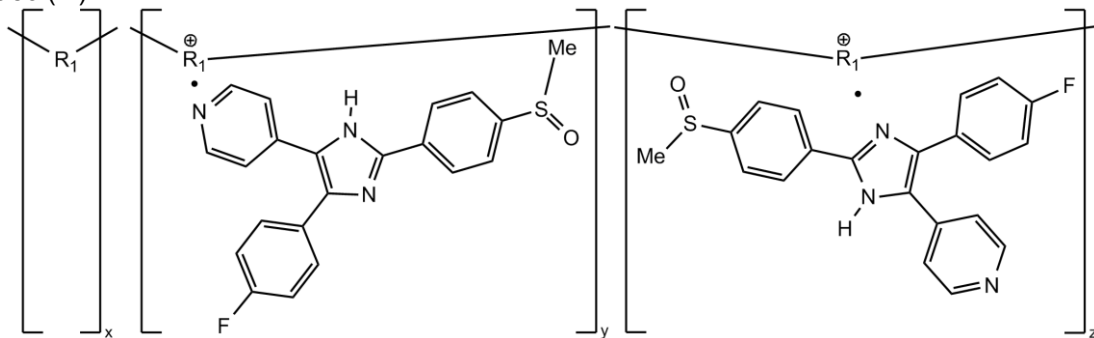
Група вищезазначених сполук, що заявляється, може бути охарактеризована наступними структурними формулами типу (I):



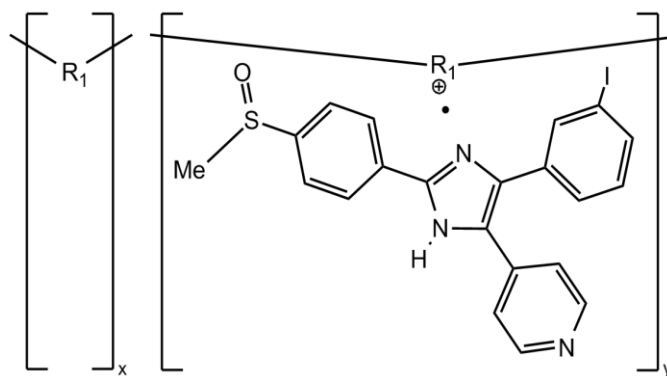
або (II):



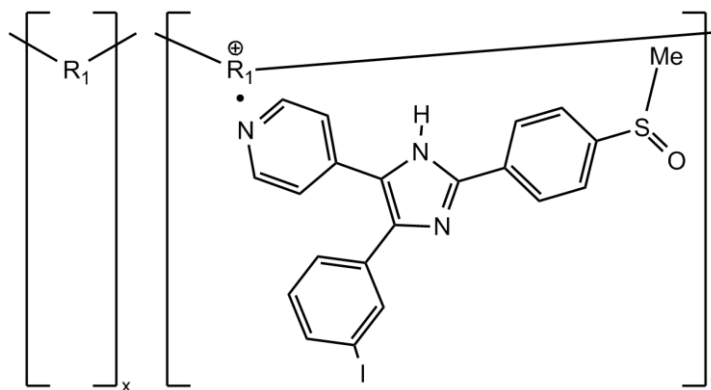
або (III):



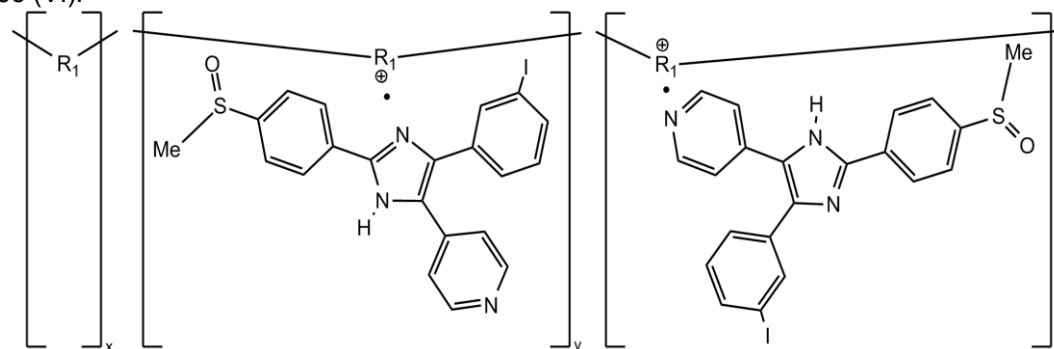
або (IV):



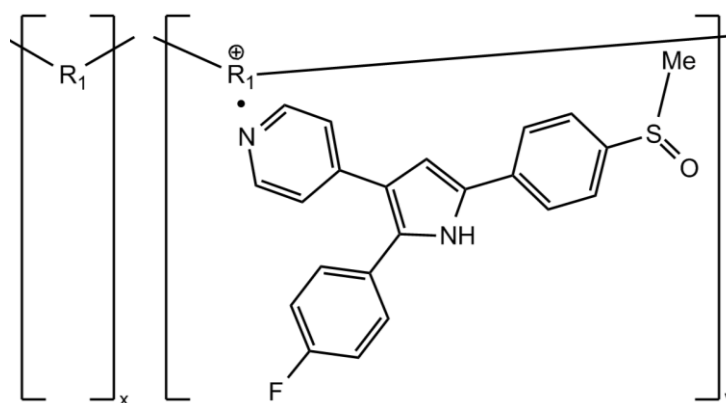
або (V):



або (VI):



або (VII):



де R_1 – структурна одиниця водорозчинних полімерів основного характеру природного або синтетичного походження; x і y — цілі числа. Значення x і y залежать від кількості мономерних ланок у молекулі полімерів. По суті, кожна молекула полімеру має n мономерів. При цьому частина цих мономерів зв'язує в розчині блокатор р38, а частина залишається незв'язаною. При цьому $(X+Y) = n$ (або в ряді випадків $X+Y+Z=n$), при цьому n може бути будь-яким цілим числом.

Винахід також відноситься до застосування речовини SB203580 за новим призначенням, а саме як засобу, що має протиспайкову активність.

Крім того, заявлене винахід відноситься до фармацевтичних композицій, які характеризуються наявністю ефективної кількості однієї з вищеописаних сполук типу (I)-(VII), або їхніх комбінацій одна з одною, або сполуки SB203580, або комбінацій сполуки SB203580 і однієї зі сполук типу (I)-(VII), а також фармацевтично прийнятного носія, розріджувача або ексципієнта.

Кількість активного інгредієнта у фармацевтичній композиції, тобто сполуки типу (I)-(VII), або сполуки SB203580 або їхніх комбінацій, необхідне для одержання терапевтичного ефекту, зрозуміло, буде змінюватися в залежності, як від конкретної сполуки та способу її введення, так і від розміру серозної оболонки пацієнта, що підлягає лікуванню.

Відповідна доза сполуки типу (I)-(VII), або сполуки SB203580 для обробки серозної порожнини становить від 0,01 мкг до 50 мг у перерахуванні на речовину, що блокує р38 MAP кіназну активність.

Хоча активний інгредієнт може бути уведений окремо, як необроблена хімічна речовина, краще включати його до складу фармацевтичної композиції. Краще, якщо маса активного інгредієнта становить від 0,00001 % до 99,99999 % від маси композиції.

Відповідно, готові форми композиції можуть бути представлені у вигляді стандартних дозованих одиниць або одиничних доз і можуть бути отримані за допомогою кожного з відомих в галузі фармацевтики методів. Як один з варіантів одержання фармацевтичної композиції можна використовувати методики, описані в А.И. Тихонов, Т.Г. Ярних "Технология лекарств", Изд. НФАУ 2002 р. с.с. 228, 229, 242. Всі методи включають стадію приведення активного інгредієнта в контакт з носієм, що складається з одного або більшої кількості допоміжних інгредієнтів. В основному, композиції отримують рівномірним і ретельним введенням у контакт активного інгредієнта з рідким носієм.

Заявлена вищезазначена фармацевтична композиція за даним винаходом може бути виконана та введена у вигляді рідини для перфузії, спрею, розчину для розбризкування або вапоризації, піноподібного аерозольного препарату, гелю або суспензії, а також у вигляді інших прийнятних рідких лікарських форм.

Щодо способу введення, більш прийнятно, якщо розчин наносять прямо на поверхню серозної оболонки, включаючи місця розрізів і органи, або після готування розчину для профілактики спайкоутворення у вигляді спрею його розприскують приладом для розбризкування.

Після приготування розчину для профілактики спайкоутворення у вигляді спрею його можна розприскувати на необхідні ділянки, при цьому розчин, що працює як засіб для профілактики спайкоутворення в зоні розрізів, можна розприскувати широко та рівномірно на необхідні ділянки, а також необхідну ділянку, де необхідно запобігти спайкоутворенню, можна покрити достатнім шаром розчину.

Як розприскувач можна використовувати як спрей з двома пневморозпилювачами, в яких краплі розчину переносяться повітрям або вуглекислим газом, так і спрей з одним пневморозпилювачем, в якому розчин під тиском перетворюється на маленькі частинки.

Кращий ефект даного винаходу досягається тим, що сполуки типу (I)-(VII) одержують кон'югацією основного полімеру та протонованого похідного піридинімідазолу або піридинпіролу, а також тим, що готують фармацевтичну композицію, що включає ефективну кількість сполуки типу (I)-(VII) та/або SB203580, а також їх комбінації та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

Для одержання сполук типу (I)-(VII) можуть бути використані будь-які придатні для цього основні полімери. У кращому випадку, як основний полімер можуть бути використані поліетиленімін і його співполімери, полівінілпіридини і їх співполімери, полівінілімідазол і його співполімери, полівінілтріазолі і їх співполімери, полівінілтетразол і його співполімери, хітозан і його похідні, солі карбоксиметилцелюлози, солі поліакрилової кислоти та її співполімерів, солі поліметакрилової кислоти та її співполімерів, солі поліметилметакрилової кислоти та її співполімерів).

Кращий ефект даного винаходу досягається також тим, що для профілактики або лікування захворювання або стану, при якому є можливість утворення або росту спайок, проводять внутрішньопорожнинне введення даної фармацевтичної композиції під час оперативного, малоінвазивного або діагностичного втручання.

Суть способу, що заявляється, полягає в тому, що безпосередньо після завершення оперативного та/або діагностичного втручання в серозну порожнину вводять будь-який відповідний блокатор р38 MAP кінازی.

В одному з варіантів здійснення способу, що заявляється, блокатори р38 MAP кінازی, зокрема пропоновану речовину SB203580, або одну зі сполук типу (I)-(VII), або їх комбінації вводять у вигляді стерильного водного розчину в концентрації від 0,1 до 100 мкг/мл (у

перерахуванні на активну речовину, що блокує р38 MAP кіназу активність) і в об'ємі, достатньому для змочування зазначеним розчином всієї поверхні серозної оболонки. Введення проводять однократно в дозі, що дозволяє блокувати не менше половинної активності р38 MAP кінази в зоні ушкодження серозної оболонки.

5 Відмітним прийомом способу, що заявляється, є й те, що введення фармацевтичної композиції, що містить у своєму складі речовину SB203580, або одну зі сполук типу (I)-(VII), або їх комбінації, здійснюють суб'єкту, що цього потребує, стан або захворювання якого є захворюванням або станом серозних оболонок.

10 Спосіб, що заявляється, може застосовуватися при захворюваннях або станах, що супроводжуються появою в серозній порожнині ексудату, появою в серозній порожнині крові, а також супроводжуються ушкодженням серозної оболонки.

Сполуки, призначені для профілактики спайкоутворення, фармацевтичні композиції на їх основі, а також спосіб профілактики та лікування спайкової хвороби, які складають винахід, що заявляється, призначені для використання в експериментальній та/або клінічній медицині та/або ветеринарії. Можливість його здійснення підтверджена описаними в заявці прийомами та засобами.

Таким чином, авторами винаходу встановлено і доведено, що блокатори р38 MAP кінази можуть бути використані як засоби, що мають протиспайкову активність.

20 Крім того, авторам вдалося вирішити поставлені завдання винаходу, а саме одержати сполуки, що є ефективними для лікування та/або профілактики спайкоутворення, а також одержати на їх основі фармацевтичні композиції, що включають ефективну кількість однієї з вищезазначених сполук та/або їх комбінації та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт. Крім того, авторам вдалося розробити ефективний спосіб профілактики спайкового процесу, що дозволяє обходитися без додаткового введення препарату в післяопераційному періоді.

Стислий опис креслень

Креслення 1 (терапевтична ефективність блокатора р38 MAP кінази- сполуки SB203580)

30 На кресленні 1 показаний гістологічний зріз стінки кишки в зоні спайки, показана відсутність спайкового процесу у тварини дослідної групи навіть у зоні ушкодження очеревини та накладення післяопераційного шва (позиція 3), фарбування за методом Ван-Гізона.

Креслення 2 (терапевтична ефективність блокатора р38 MAP кінази-сполуки SB203580)

35 На кресленні 2 показаний гістологічний зріз стінки кишки в зоні спайки у тварини контрольної групи (фарбування за методом Ван-Гізона). Сформовані спайки характеризуються великою довжиною, щільністю сполучної тканини (позиція А), а також наявністю васкуляризації (позиція В).

Креслення 3 (терапевтична ефективність блокатора р38 MAP кінази-сполуки типу (I), де R1 являє собою структурні одиниці полівінілімідазолу)

40 На кресленні 3 показаний гістологічний зріз стінки кишки в зоні спайки (позиція А) у тварини контрольної групи, 30 діб після моделювання спайкового процесу в черевній порожнині, фарбування за методом Ван-Гізона. Представлена спайка типу "кишка - кишка" (Позиція А), добре васкуляризована (Позиція В).

Креслення 4 (терапевтична ефективність блокатора р38 MAP кінази - сполуки типу (I), де R1 являє собою структурні одиниці полівінілімідазолу)

45 На кресленні 4 показаний гістологічний зріз стінки кишки в зоні спайки. Показано відсутність спайкового процесу у тварини дослідної групи навіть в зоні ушкодження очеревини та накладення післяопераційного шва (Позиція С), 30 діб після моделювання спайкового процесу в черевній порожнині, фарбування за методом Ван-Гізона.

Креслення 5 (терапевтична ефективність блокатора р38 MAP кінази - сполуки типу (I), де R1 являє собою структурні одиниці полівінілімідазолу)

50 На кресленні 5 показана вираженість спайкового процесу на 7, 14 і 30 добу у тварин контрольної групи в порівнянні з тваринами дослідної групи.

Креслення 6

55 UV-VIS спектр водного розчину протонованої солі сполуки типу (I), де R1 являє собою структурні одиниці полівінілімідазолу. Лінія № 1 – вода, лінія № 2 – водний розчин полівінілімідазолу, лінія № 3 – сполука (I), лінія № 4 – сполука (I)+полімер полівінілімідазол.

Креслення 7

60 UV-VIS спектр водного розчину протонованої солі сполуки типу (I), де R1 являє собою структурні одиниці карбоксиметилцелюлози. Лінія № 1– вода, лінія № 2 – водний розчин полівінілімідазолу, лінія № 3 – сполука (I), лінія № 4 – сполука (I)+полімер карбоксиметилцеллюлоза.

Креслення 8

UV-VIS спектр водного розчину протонованої солі сполуки типу (I), де R1 являє собою структурні одиниці полівінілтріазолу. Лінія № 1 – вода, лінія № 2 – водний розчин полівінілімідазолу, лінія № 3 – сполука (I), лінія № 4 – сполука (I)+полімер полівінілтріазол.

5 Детальний опис кращих варіантів здійснення винаходу

Наведені нижче приклади служать для ілюстрації, але не обмежують даний винахід.

Приклад 1

Одержання сполук типу(I)-(VII), що мають протиспайкову активність.

10 Сполуки типу (I)-(VII) одержують у три стадії відповідно до нижченаведених принципових схем одержання 1-3.

Для синтезу речовин типу (I)-(VII), що мають протиспайкову активність, на першій стадії готують водний розчин полімеру з вираженими основними властивостями, наприклад полівінілімідазолу, відповідно до схеми 1.

15 Потім на другій стадії готують водні розчини протонованих солей сполук типу(I)-(VII) шляхом їх розчинення у водному розчині будь-якої неорганічної або органічної кислоти (HAn) у відповідності зі схемою 2. Фіксують UV-VIS спектри водних розчинів, що утворилися, протонованих солей сполук типу (I)-(VII).

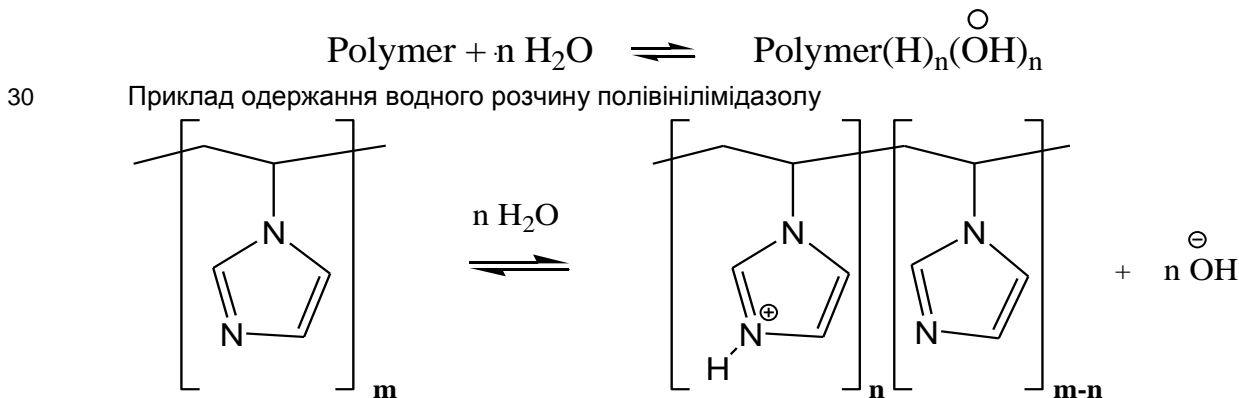
20 На третій стадії змішують отриманий водний розчин полімеру та водний розчин протонованої солі сполук типу (I)-(VII), витримують 1 годину при кімнатній температурі для повного зворотного руйнування протонованої солі сполуки (зняття кислоти під дією високоосновного середовища водних розчинів полімерів) з утворенням, таким чином, сполук типу (I)-(VII), що являють собою кон'югат оснóвного полімеру та активної речовини (схема 3).

Знову фіксують спектри UV-VIS, і по їхній трансформації (у порівнянні з протонованою сіллю) констатують утворення сполук типу (I)-(VII) з полімерами.

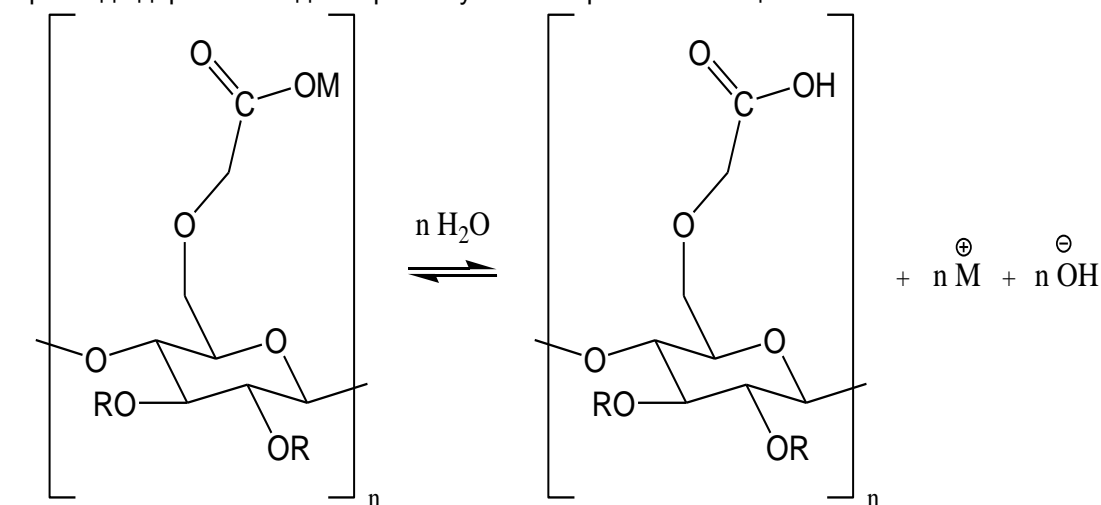
25 Отримані таким чином сполуки типу (I)-(VII), на відміну від вихідних сполук без полімеру, можуть бути використані для лікування або профілактики спайкоутворення.

Схема 1.

Одержання водного розчину полімеру



Приклад одержання водного розчину солей карбоксиметилцелюлози



R=H, CH₂C(O)OM;

$M = Na^+, K^+, NH_4^+$ і т.п.

Приклад одержання водного розчину хітозану

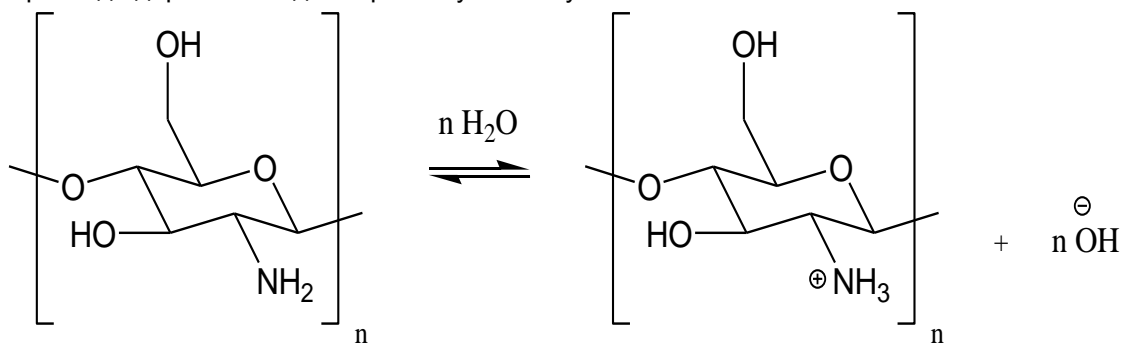


Схема 2.

5

Одержання водорозчинної протонованої солі сполук типу (I)-(VII)

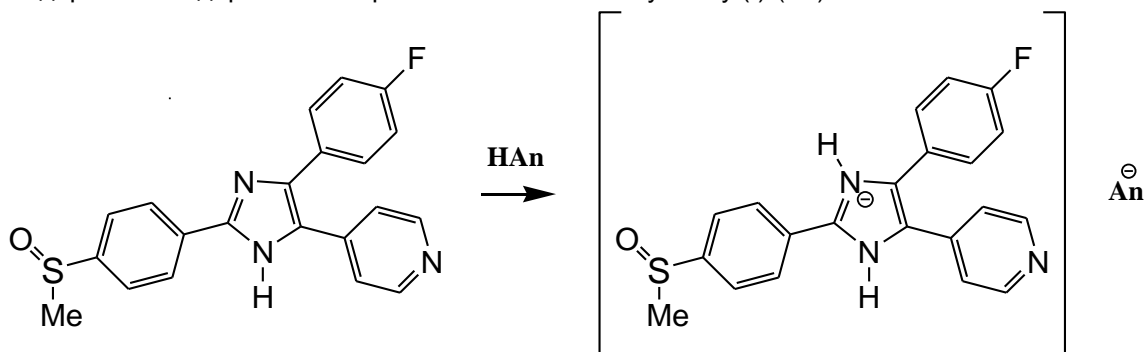
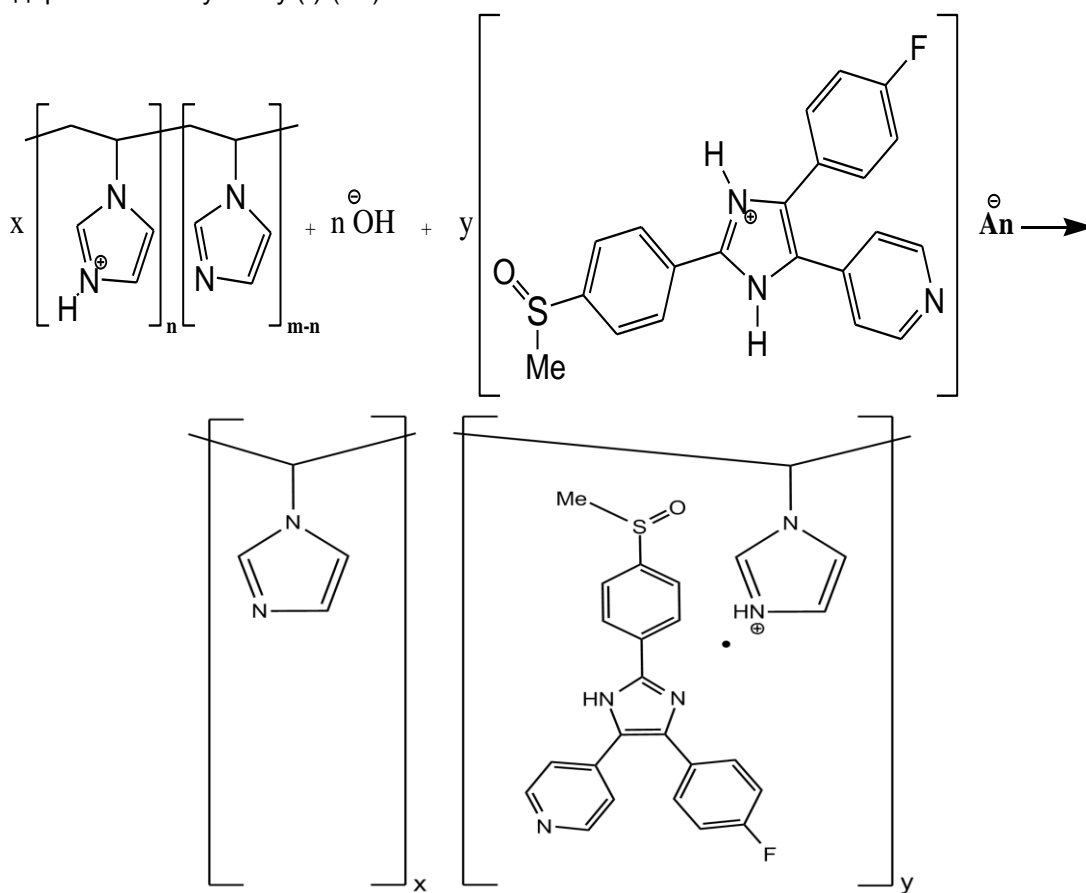


Схема 3

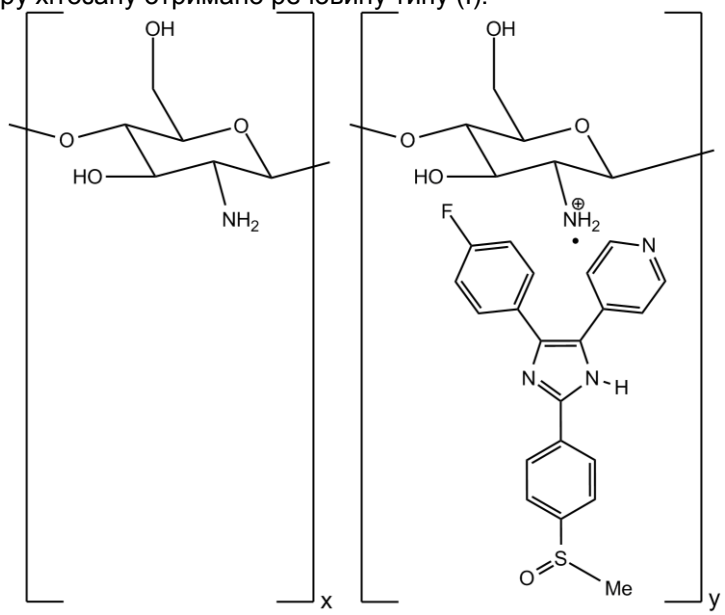
Одержання сполук типу (I)-(VII)



10

Приклад 2

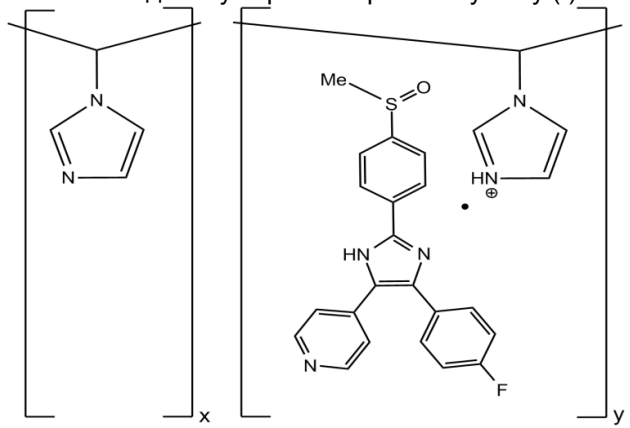
У відповідності зі схемами 1-3, які були дані у вищенаведеному прикладі 1, на основі природного полімеру хітозану отримано речовину типу (I):



де x і y - цілі числа.

5 Приклад 3

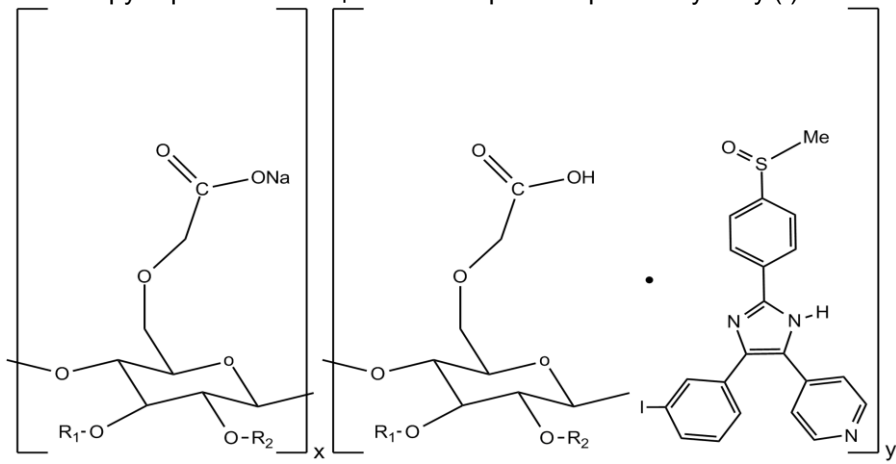
У відповідності зі схемами 1-3, які були дані у вищенаведеному прикладі 1, на основі синтетичного полімеру полівінілімідазолу отримано речовину типу (I):



де x і y - цілі числа

10 Приклад 4

У відповідності зі схемами 1-3, які були дані у вищенаведеному прикладі 1, на основі синтетичного полімеру карбоксиметилцелюлози отримано речовину типу (I):



де x і y - цілі числа.

Приклад 5

Лабораторним тваринам – пацюкам лінії Wistar вагою 220-250 г у віці 9 міс. – проводили моделювання спайкового процесу в черевній порожнині шляхом ушкодження стінки сліпої кишки та скарифікації черевної стінки в проекції зони ушкодження. Дослідження виконували з дотриманням принципів, викладених у Конвенції із захисту хребетних тварин, використовуваних для експериментальних і інших цілей (Страсбург, Франція, 1986), а також відповідно до правил гуманного поводження з тваринами, які регламентовані "Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин" (Додаток до наказу Міністерства охорони здоров'я СРСР від 12.08.1977 р. № 755).

В дослідженні використано 10 тварин, які були розділені на 2 групи – дослідну та контрольну.

Перед ушиванням черевної стінки тваринам дослідної групи в черевну порожнину вводили стерильний розчин блокатора p38 MAP кінази SB203580 в об'ємі 3 мл у концентрації 10 мкг/мл, однократно. Розрахунок засновано на врахуванні мінімального об'єму рідини, який потрібен для змочування всієї перитонеальної поверхні (diZerega G.S. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation/ G.S. diZerega// in: Peritoneal surgery: Ed. G.S. diZerega.- Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 2006.- P.3-38), а концентрація — на досягненні IC50 у приграничному шарі клітин. Контрольній групі тварин вводили відповідну кількість фізіологічного розчину.

На 28 добу після ушкодження очеревини всі тварини піддавалися аутопсії для ретельного вивчення органів черевної порожнини з оцінкою вираженості та поширеності спайкового процесу, деформації органів черевної порожнини та структури розподілу окремих видів спайок. Бальну оцінку вираженості спайкового процесу проводили відповідно до мікро- і макроскопічної шкали оцінки адгезії [Micronized purified flavonoid fraction may prevent formation of intraperitoneal adhesions in rats// H.G. Yilmaz, I.H. Tacyildiz, C. Keles et al.// Fertil. Steril.- 2005.- Vol. 84, Suppl. 2.- P 1083-1087].

Вісцеральна очеревина та органи черевної порожнини, залучені до спайкового процесу, піддавалися гістологічному дослідженню після фіксації в розчині FineFIX (Milestone), заливанням у парафін, фарбуванням зрізів гематоксилін-еозином і за Ван-Гізон.

Виявлено, що у тварин контрольної групи спайковий процес у черевній порожнині зареєстрований в 100 % випадків, причому спайки виду кишкова стінка-кишкова стінка зареєстровані в 100 % випадків. Так, на фіг. 2 показаний гістологічний зріз стінки кишки в зоні спайки (позиція А) у тварини контрольної групи (фарбування за Ван-Гізон). Сформовані спайки характеризуються великою довжиною, щільністю сполучної тканини (позиція А), а також наявністю васкуляризації (позиція В).

У тварин дослідної групи спайки виду кишкова стінка - кишкова стінка не зареєстровані в жодному випадку. На фігурі 1 (додатка до опису за заявкою) показана відсутність спайкового процесу у тварини дослідної групи навіть в зоні ушкодження очеревини та накладення післяопераційного шва (позиція 3), фарбування за Ван-Гізон.

В контрольній групі тварин склала 7 балів, в дослідній групі – 2 бали ($p < 0.01$).

В результаті проведеного дослідження отримані дані дозволяють вважати, що запропонований спосіб дозволяє здійснювати профілактику спайкоутворення в серозній порожнині після хірургічних втручань.

Таким чином, спосіб, що заявляється, дозволяє домогтися профілактики спайкового процесу в серозній порожнині при однократному введенні препарату безпосередньо на етапі завершення оперативного втручання без додаткової травматизації, що спрощує спосіб профілактики спайкоутворення, знижує ризик травматизації органів і ризик інфікування серозної порожнини.

Приклад 6

Лабораторним тваринам – пацюкам лінії Wistar вагою 220-250 г у віці 9 міс. – проводили моделювання спайкового процесу в черевній порожнині шляхом ушкодження стінки сліпої кишки та скарифікації черевної стінки в проекції зони ушкодження. Дослідження виконували з дотриманням принципів, викладених у Конвенції із захисту хребетних тварин, використовуваних для експериментальних і інших цілей (Страсбург, Франція, 1986), а також відповідно до правил гуманного поводження з тваринами, які регламентовані "Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин" (Додаток до наказу Міністерства охорони здоров'я СРСР від 12.08.1977 р. № 755).

В дослідженні використано 30 тварин, які були розділені на 2 групи – дослідну і контрольну.

Перед ушиванням черевної стінки тваринам дослідної групи в черевну порожнину вводилася фармацевтична композиція, що містить сполуку за прикладом 2, в концентрації 2 $\times 10^{-3}$ моль/л, в об'ємі 3 мл (розрахунок засновано на врахуванні мінімального об'єму рідини,

потрібному, щоб покрити перитонеальну поверхню [diZerega G.S. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation/ G.S. diZerega// in: Peritoneal surgery: Ed. G.S. diZerega.- Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 2006.- P. 3-38]) однократно. Контрольній групі тварин вводили відповідну кількість фізіологічного розчину.

На 7, 14 і 28 добу після ушкодження очеревини тварини піддавалися аутопсії, ретельному вивченню органів черевної порожнини з оцінкою вираженості та поширеності спайкового процесу, деформації органів черевної порожнини та структури розподілу окремих видів спайок. Вісцеральна очеревина та органи черевної порожнини, залучені до спайкового процесу, піддавалися гістологічному дослідженню після фіксації в розчині FineFIX (Milestone), заливанням у парафін, фарбуванням зрізів гематоксилін-еозином і за Ван-Гізона.

Виявлено, що у тварин контрольної групи спайковий процес у черевній порожнині зареєстровано в 100 % випадків, причому спайки виду кишкова стінка - кишкова стінка зареєстровані в 100 % випадків. Сформовані спайки характеризувалися великою довжиною, щільністю сполучної тканини, а також наявністю васкуляризації (додаток до опису за заявкою, фіг. 3). Так, на фіг. 3 показаний гістологічний зріз стінки кишки в зоні спайки (позиція А) у тварини контрольної групи, 30 діб після моделювання спайкового процесу в черевній порожнині, фарбування за методом Ван-Гізона. Представлена спайка типу "кишка - кишка" (Позиція А), добре васкуляризована (Позиція В).

У тварин дослідної групи спайки виду кишкова стінка - кишкова стінка не зареєстровані в жодному випадку. На фігурі 4 показана відсутність спайкового процесу у тварини дослідної групи навіть в зоні ушкодження очеревини та накладення післяопераційного шва (Позиція 3), 30 діб після моделювання спайкового процесу в черевній порожнині, фарбування за методом Ван-Гізона.

Вираженість спайкового процесу у тварин контрольної групи була достовірно вище, ніж у дослідної групи на 7, 14 і 30 добу (фігура 5).

Приклад 7

У послідовних дослідах на 8 піддослідних групах пацюків-самців (по 25 пацюків у кожній піддослідній групі) лінії Wistar вагою 180-200 г у віці 9 міс. вивчалася дія препаратів типу (I)-(VII) на основі природних полімерів хітозану, карбоксиметилцелюлози, полівінілтетразолу, поліетиленіміну, полівінілтріазолу, поліакрилової кислоти на запобігання та перебіг спайкової хвороби в експериментальній моделі спайкового процесу в черевній порожнині. Дослідження виконувалися відповідно до методик, описаних в прикладах 5 і 6 даного винаходу.

Препарати типу (I)-(VII) на основі природних полімерів хітозану, карбоксиметилцелюлози, полівінілтетразолу, поліетиленіміну, полівінілтріазолу, поліакрилової кислоти (в дозі 10 мг/кг у перерахуванні на речовину, що блокує р38 MAP кіназу активність) вводилися кожній піддослідній групі (однократно, наприкінці операції) у вигляді розчину після моделювання спайкової хвороби.

Контрольною групою служили тварини, що одержували внутрішньочеревинно фізрозчин в аналогічному об'ємі.

На 7, 14 і 28 добу після ушкодження очеревини тварини піддавалися аутопсії, ретельному вивченню органів черевної порожнини з оцінкою вираженості та поширеності спайкового процесу, деформації органів черевної порожнини та структури розподілу окремих видів спайок. Вісцеральна очеревина та органи черевної порожнини, залучені до спайкового процесу, піддавалися гістологічному дослідженню після фіксації в розчині FineFIX (Milestone), заливанням у парафін, фарбуванням зрізів гематоксилін-еозином і за Ван-Гізона.

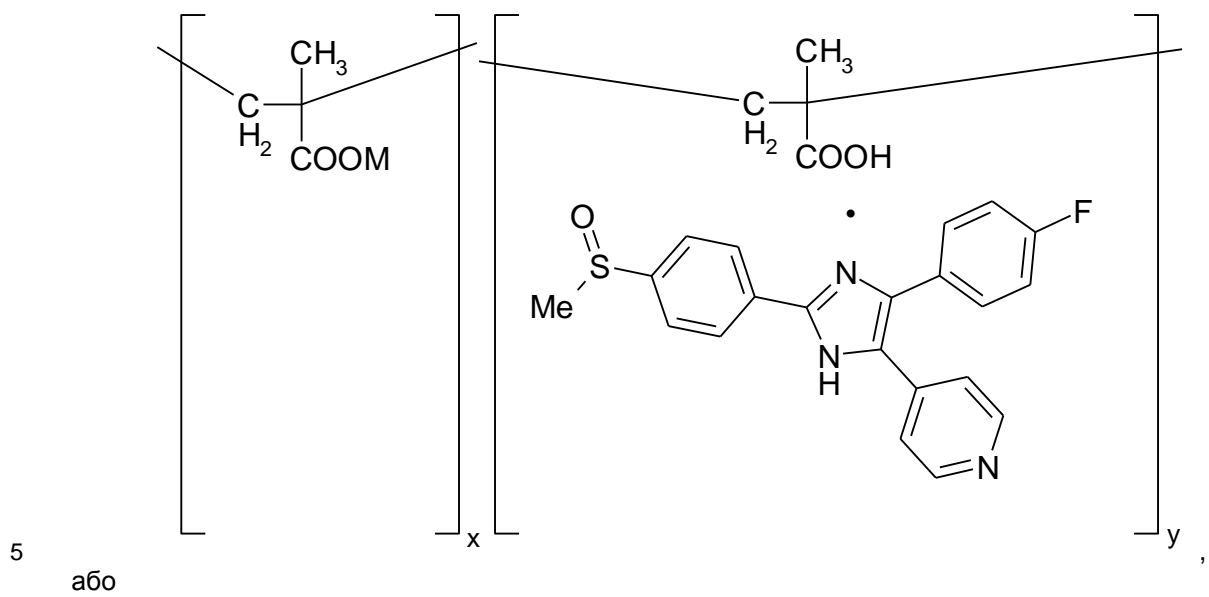
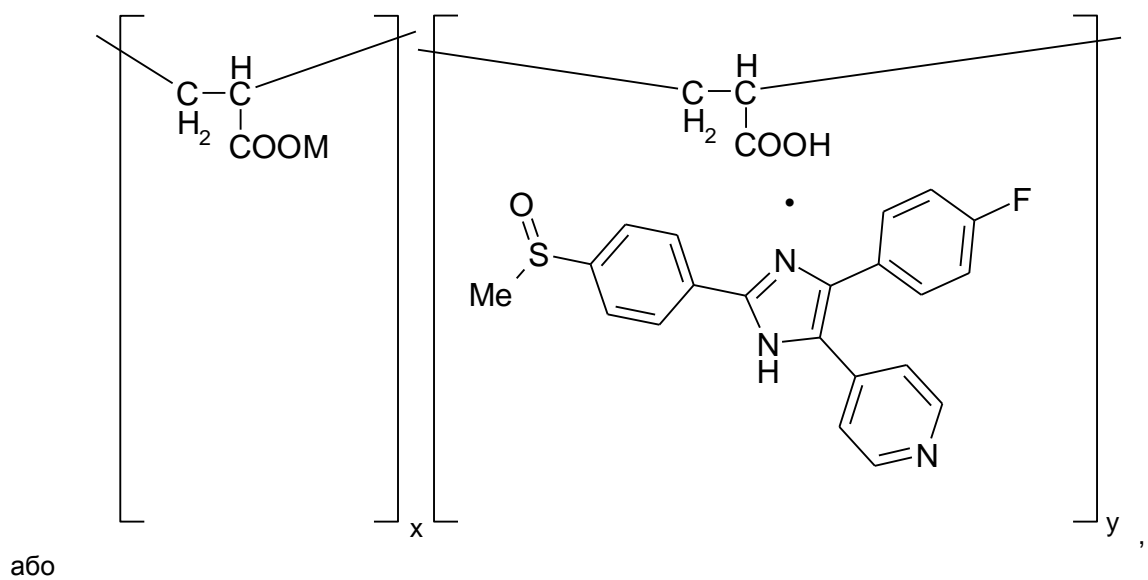
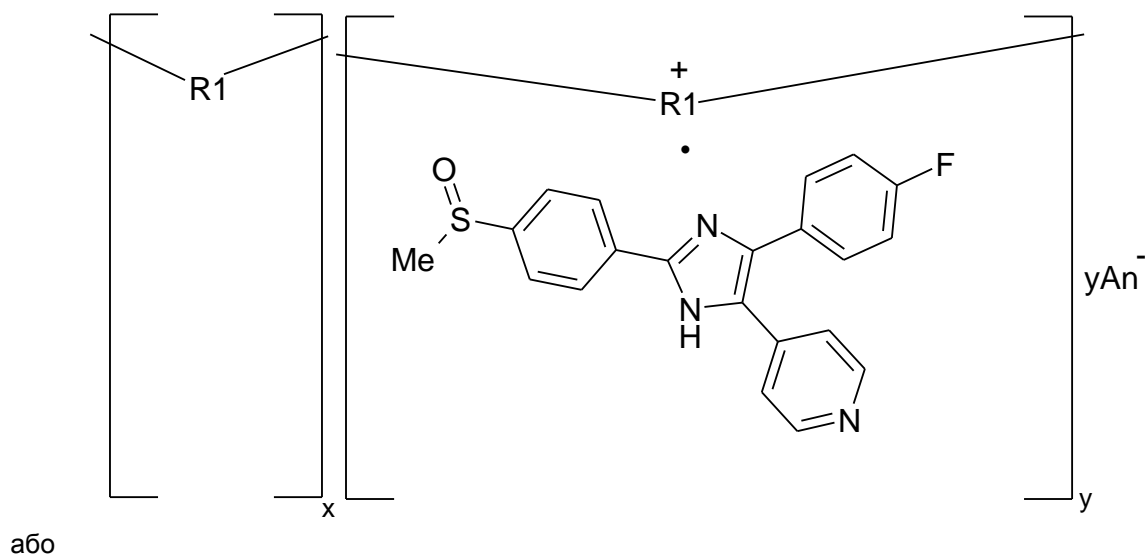
Виявлено, що у тварин контрольної групи спайковий процес у черевній порожнині зареєстровано в 100 % випадків, причому спайки виду кишкова стінка - кишкова стінка зареєстровані в 100 % випадків.

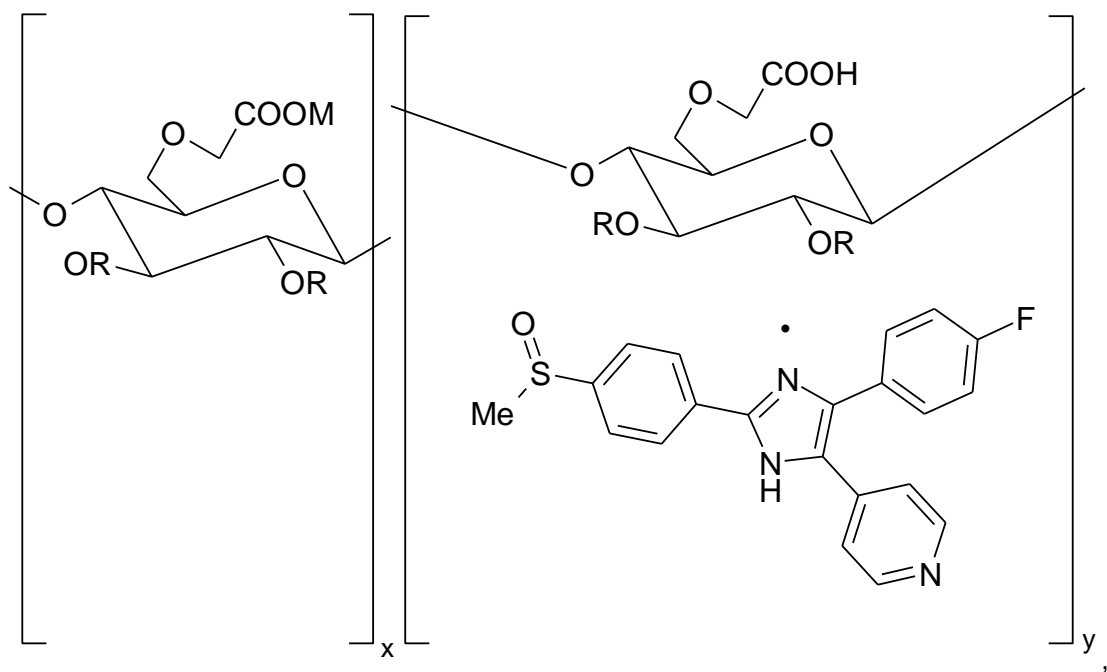
У тварин кожної з 6 піддослідних груп спайки виду кишкова стінка - кишкова стінка не зареєстровані в жодному випадку.

Вираженість спайкового процесу у тварин контрольної групи була достовірно вище, ніж у дослідної групи на 7, 14 і 30 добу.

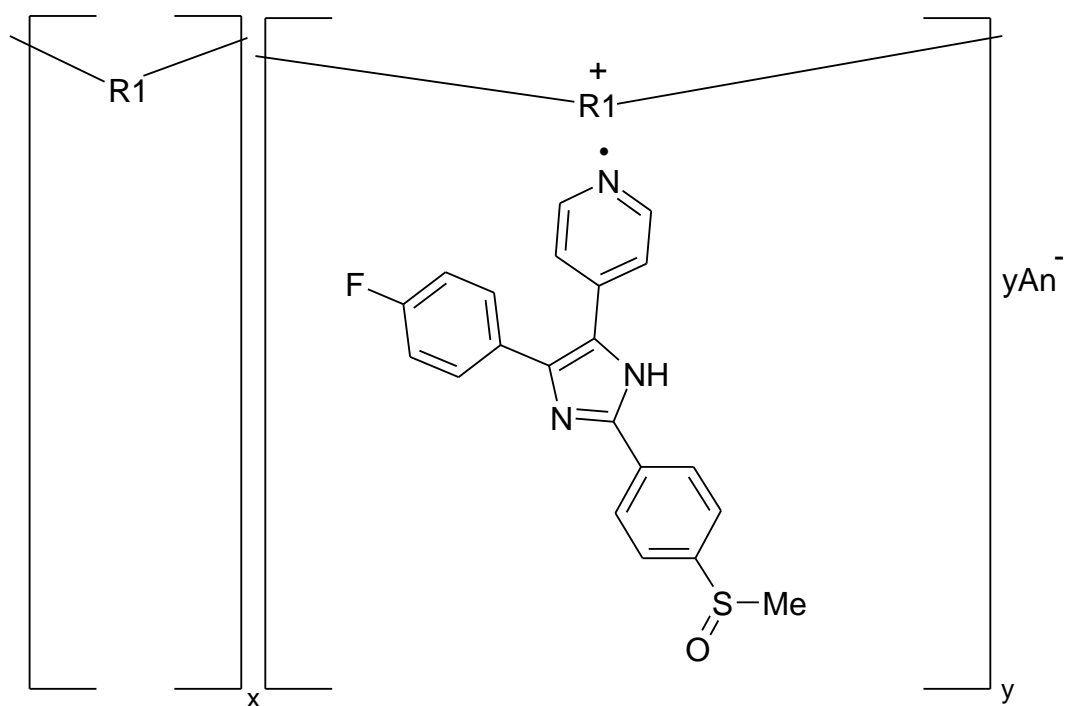
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування сполук-блокаторів р38 MAP-кінази як засобів, що мають протиспайкову активність, яке **відрізняється** тим, що блокатор р38 MAP-кінази являє собою сполуку 4-(4-фторфеніл)-2-(4-метилсульфінілфеніл)-5-(4-піридил)-1Н-імідазол або сполуку типу (I):

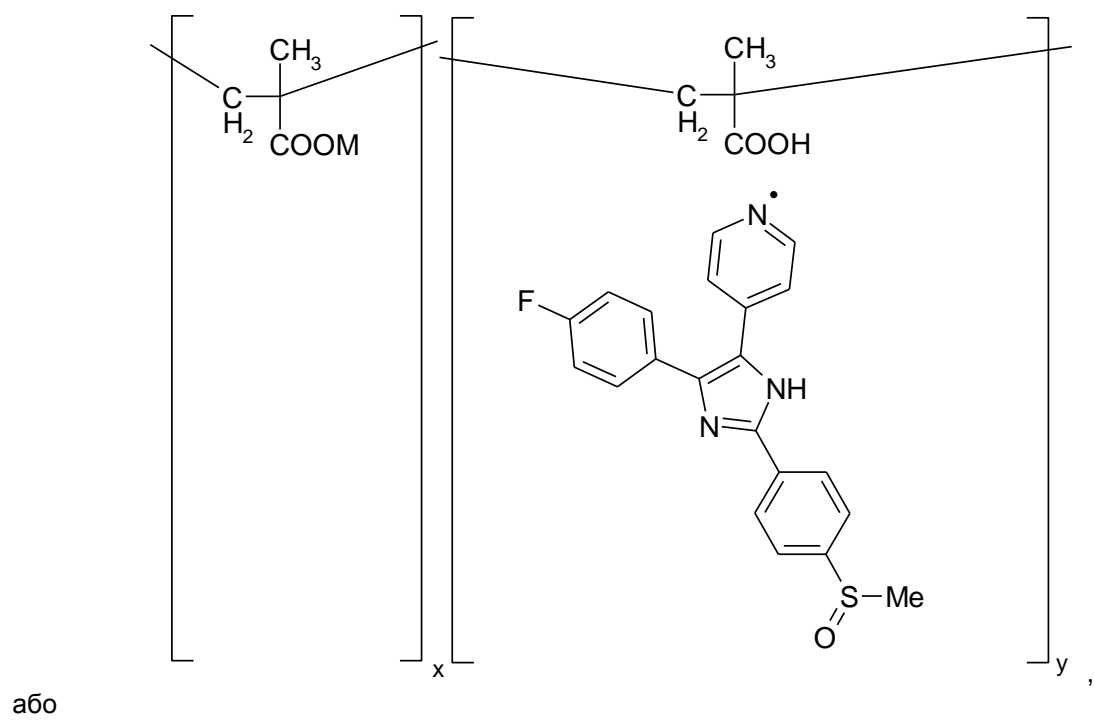
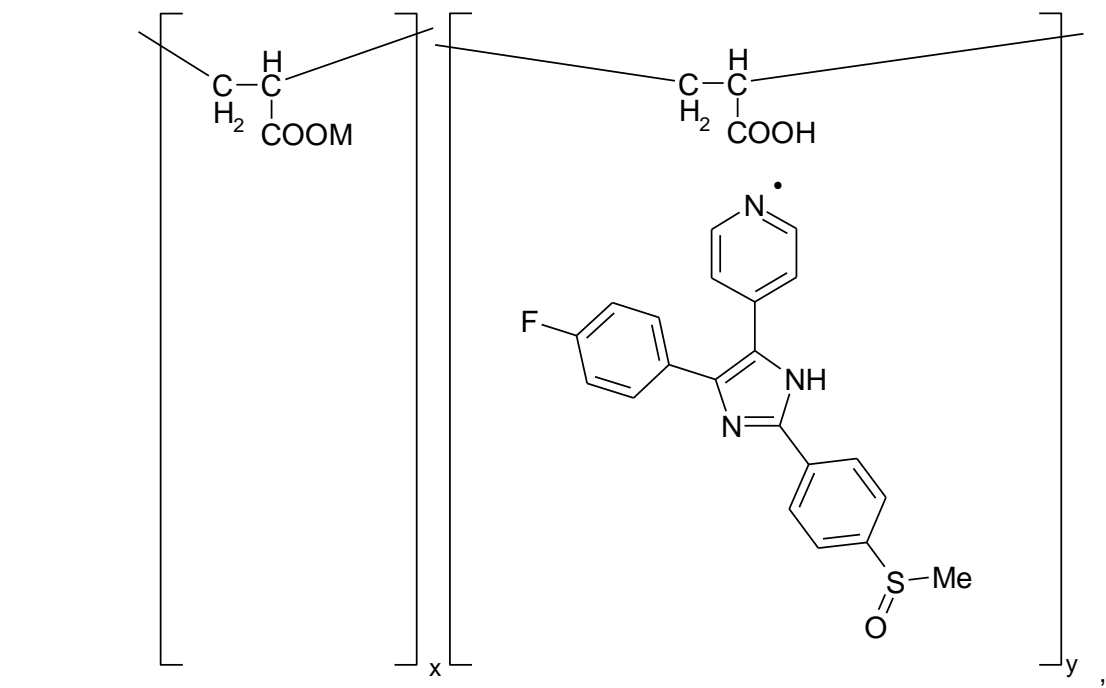


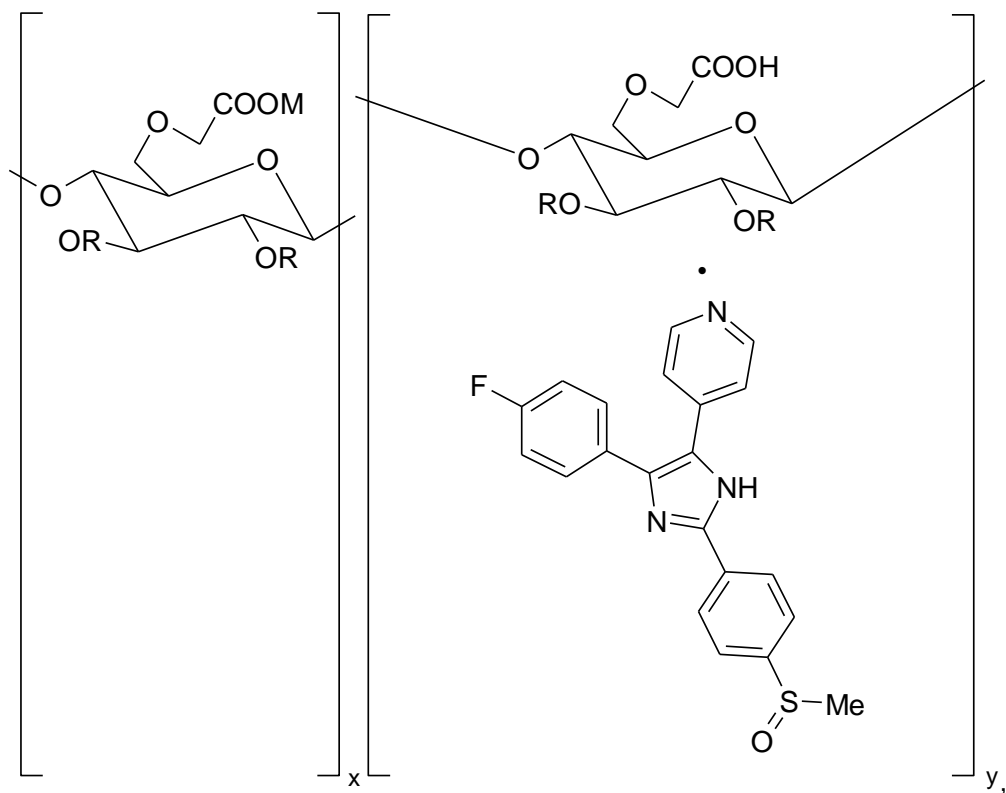


або типу (II):

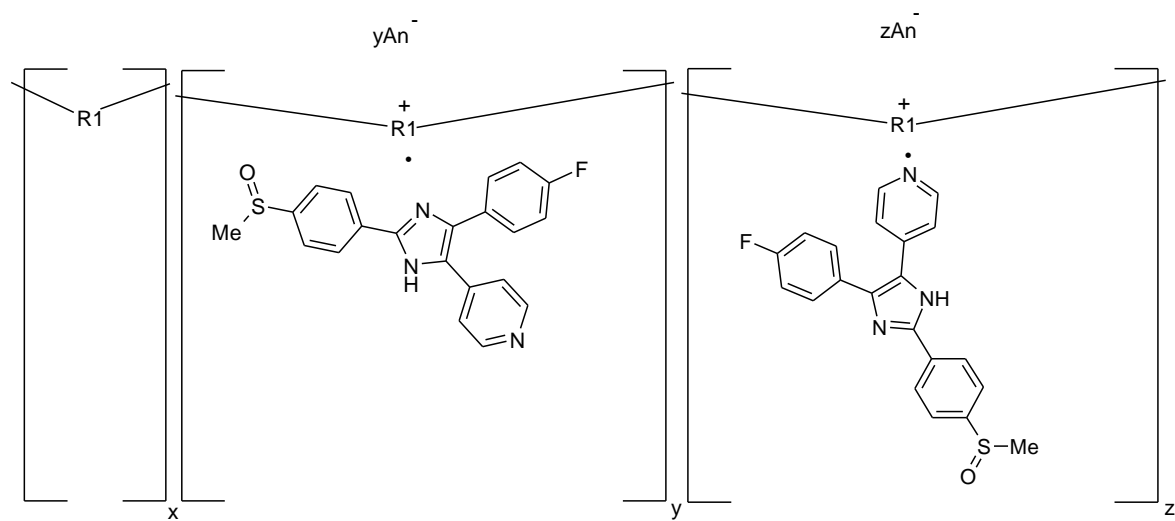


або

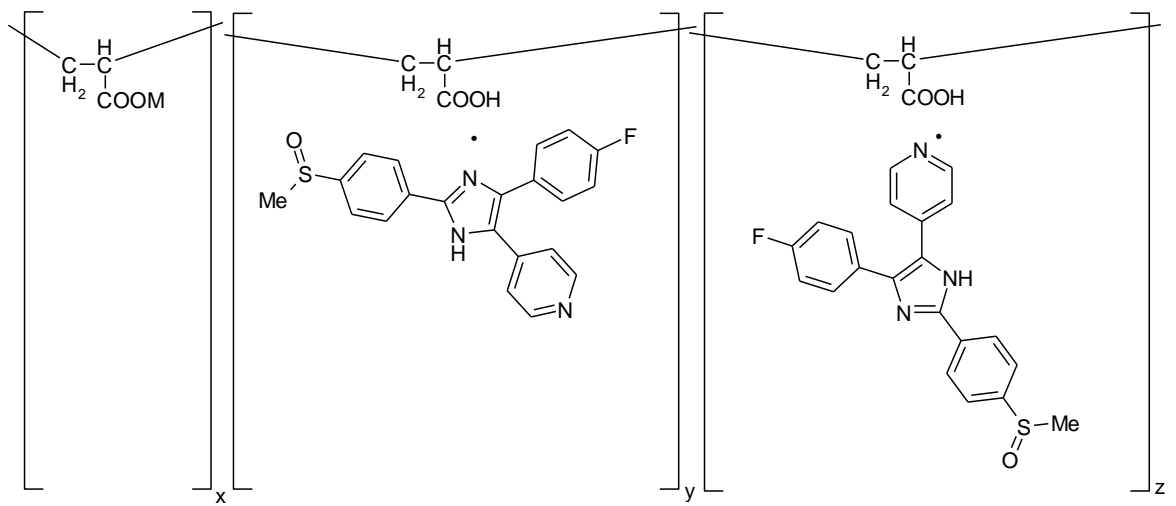




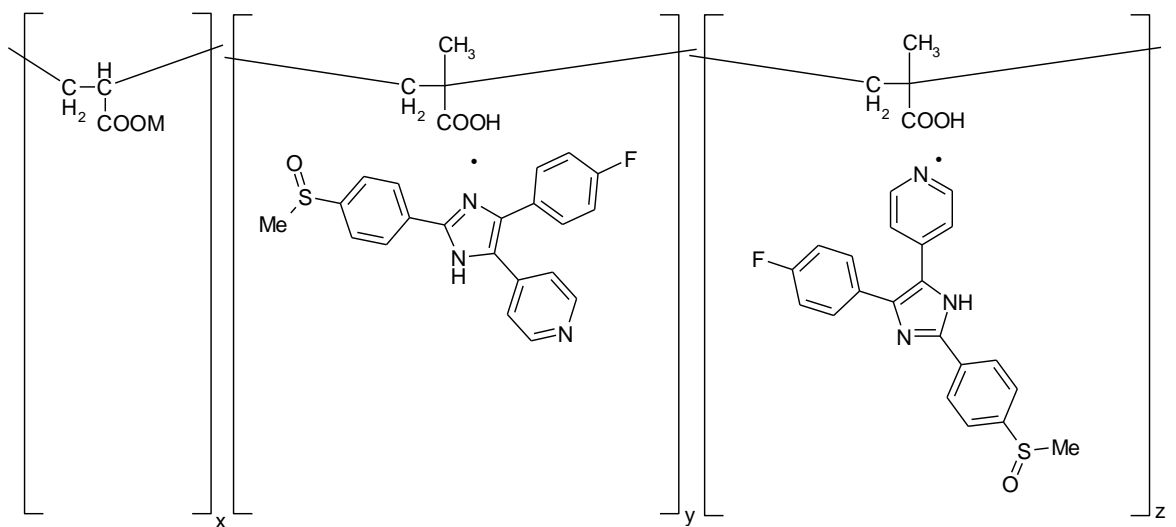
або типу (III):



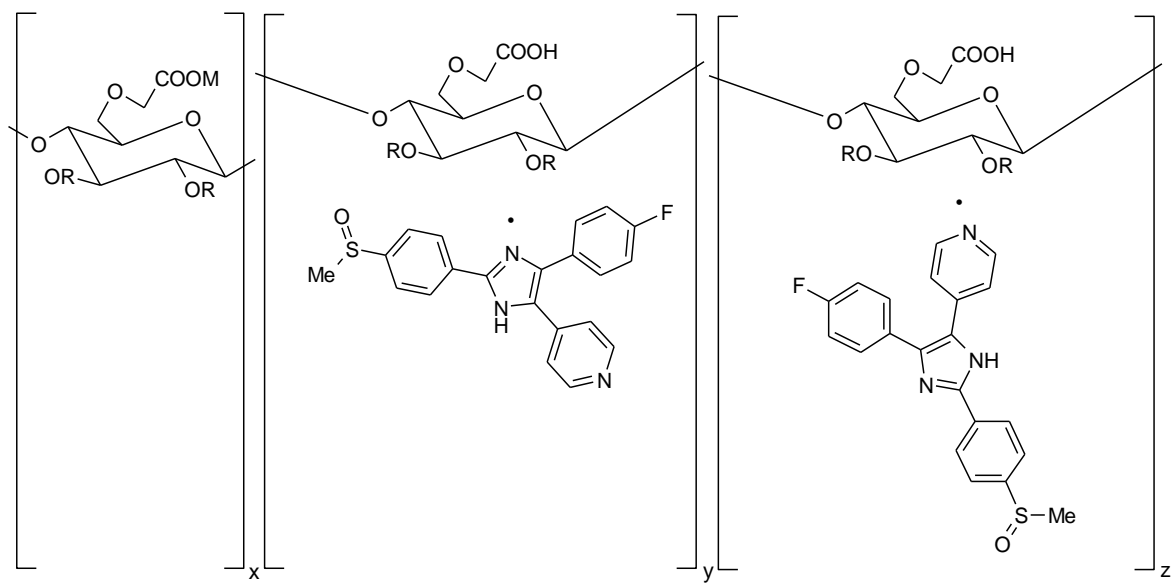
або



або

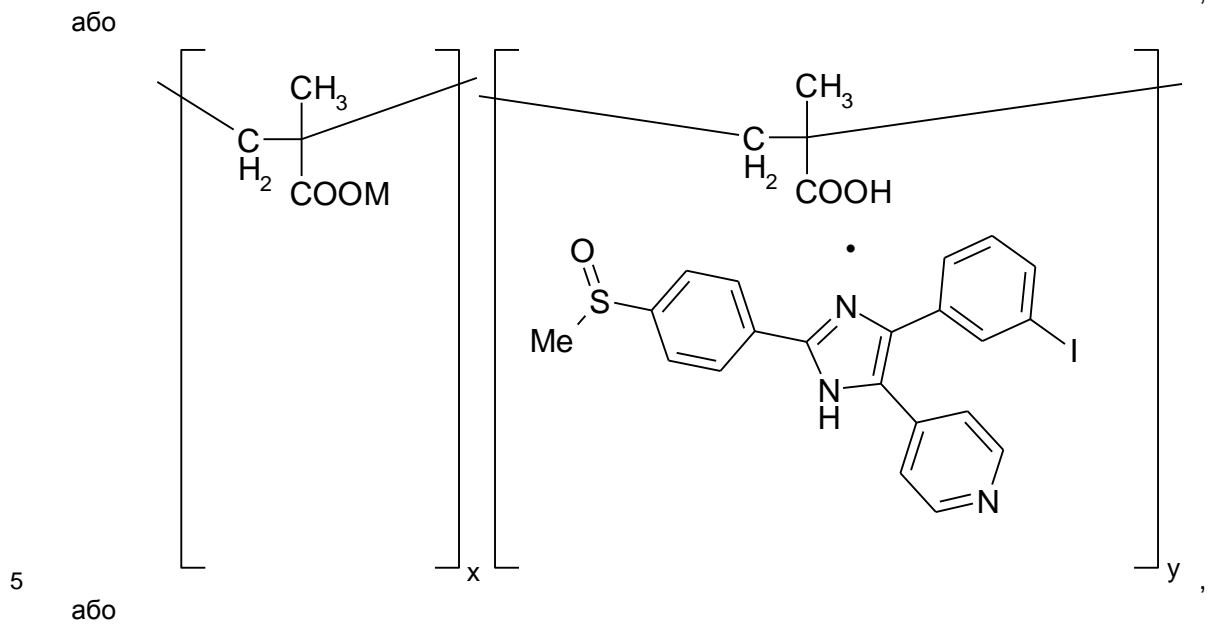
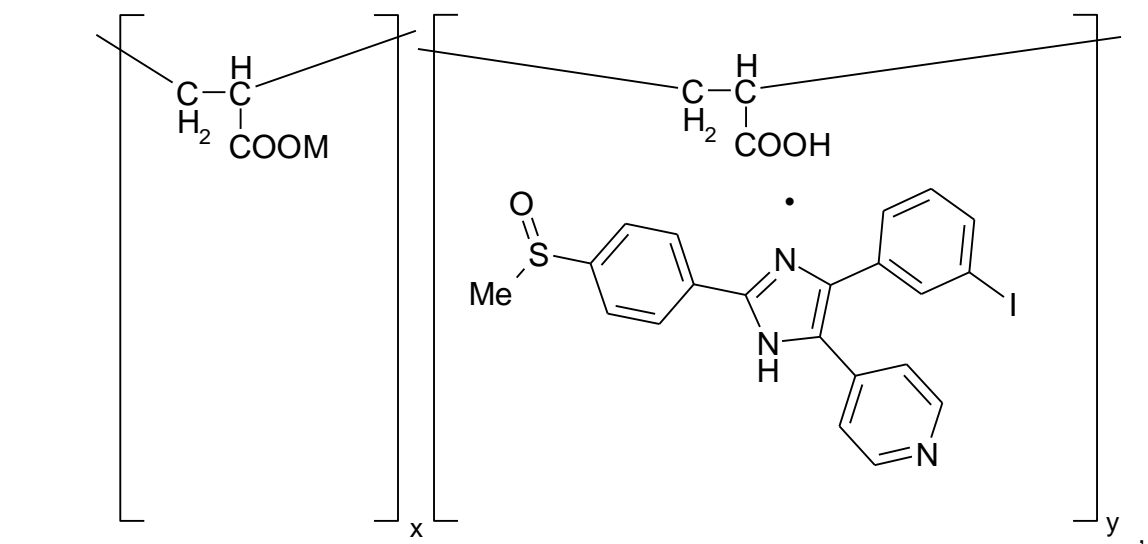
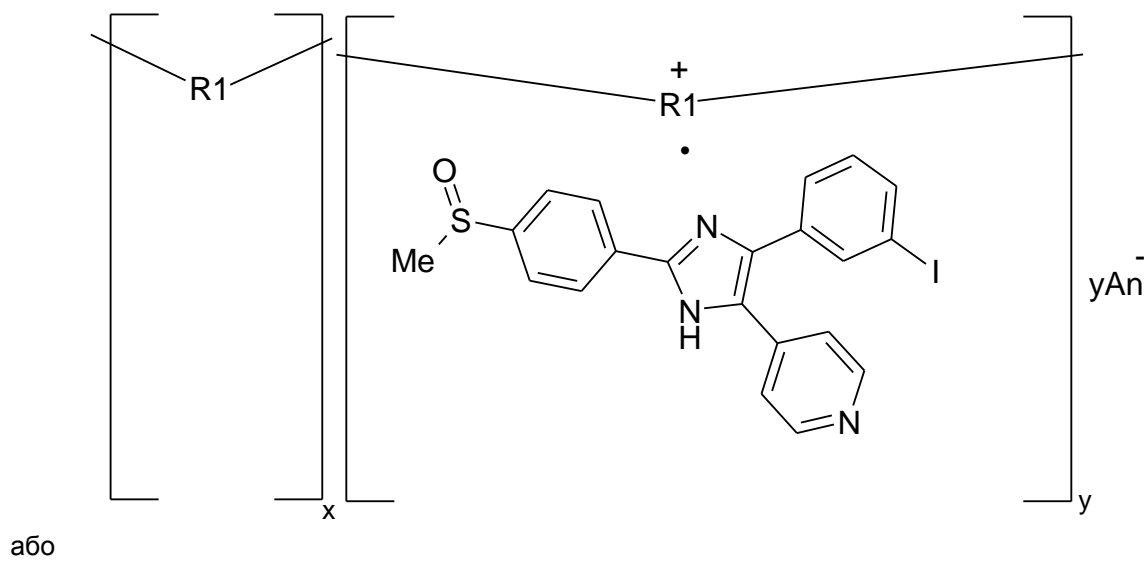


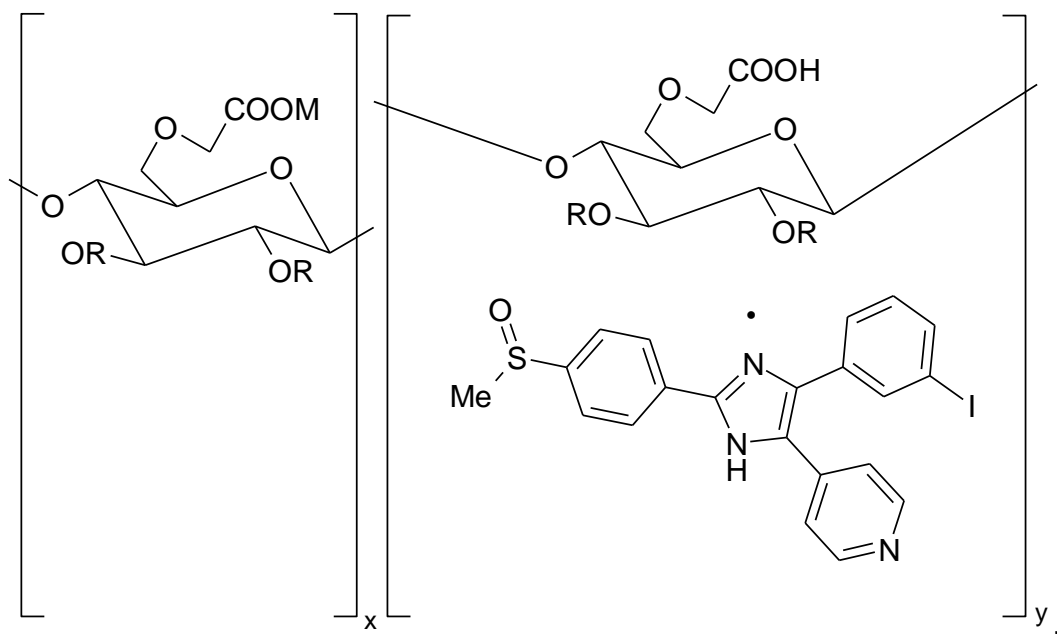
або



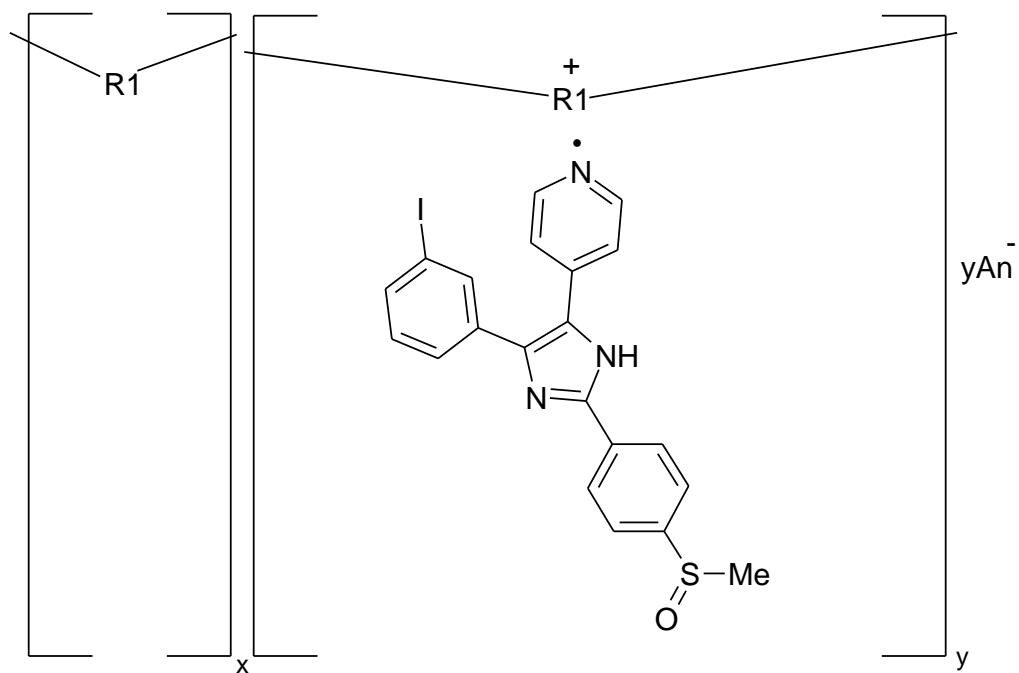
5

або типу (IV):

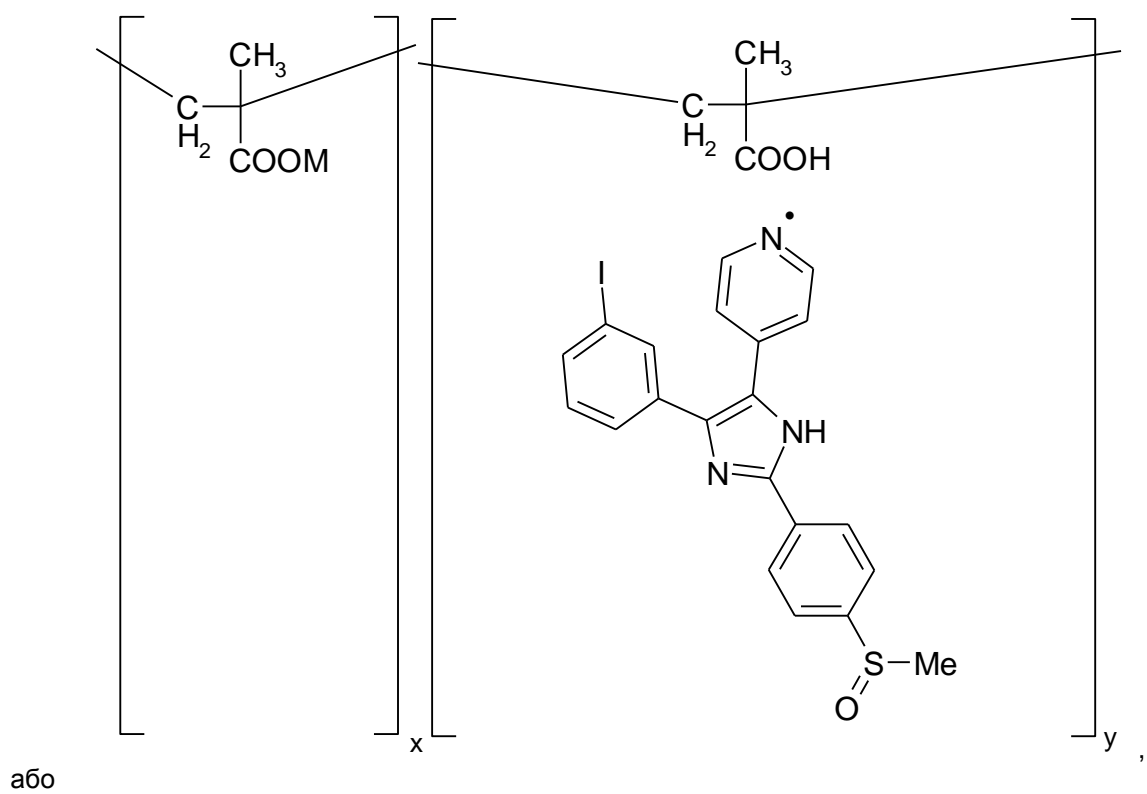
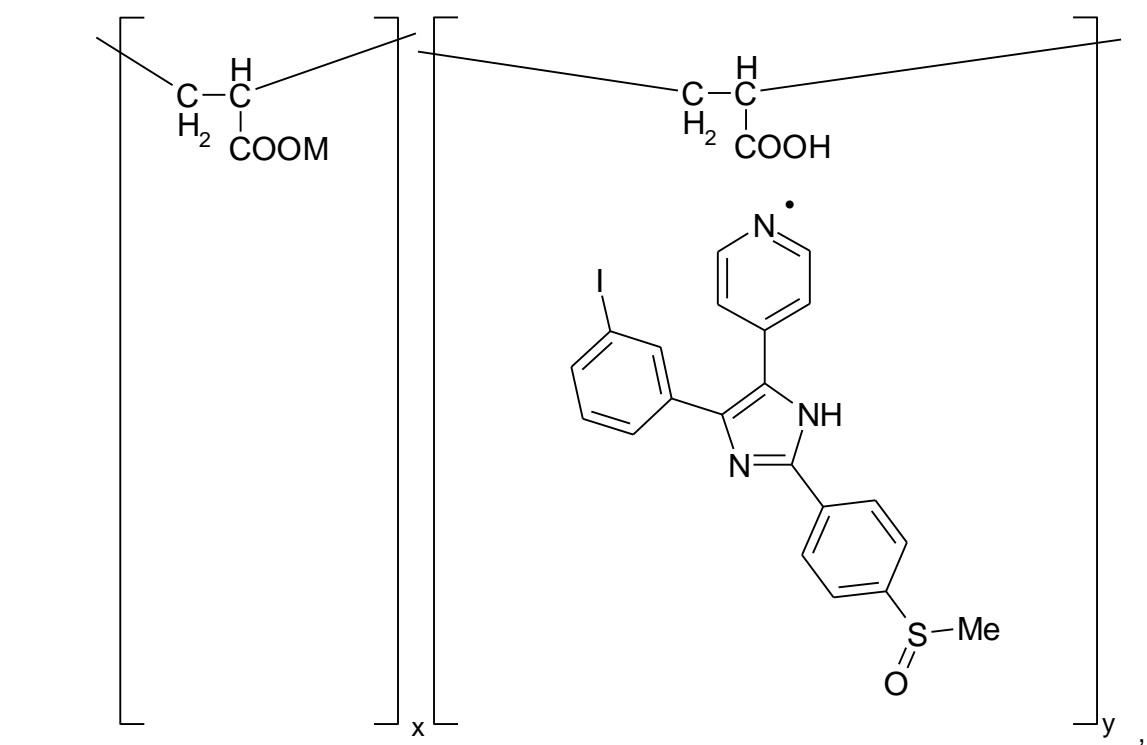


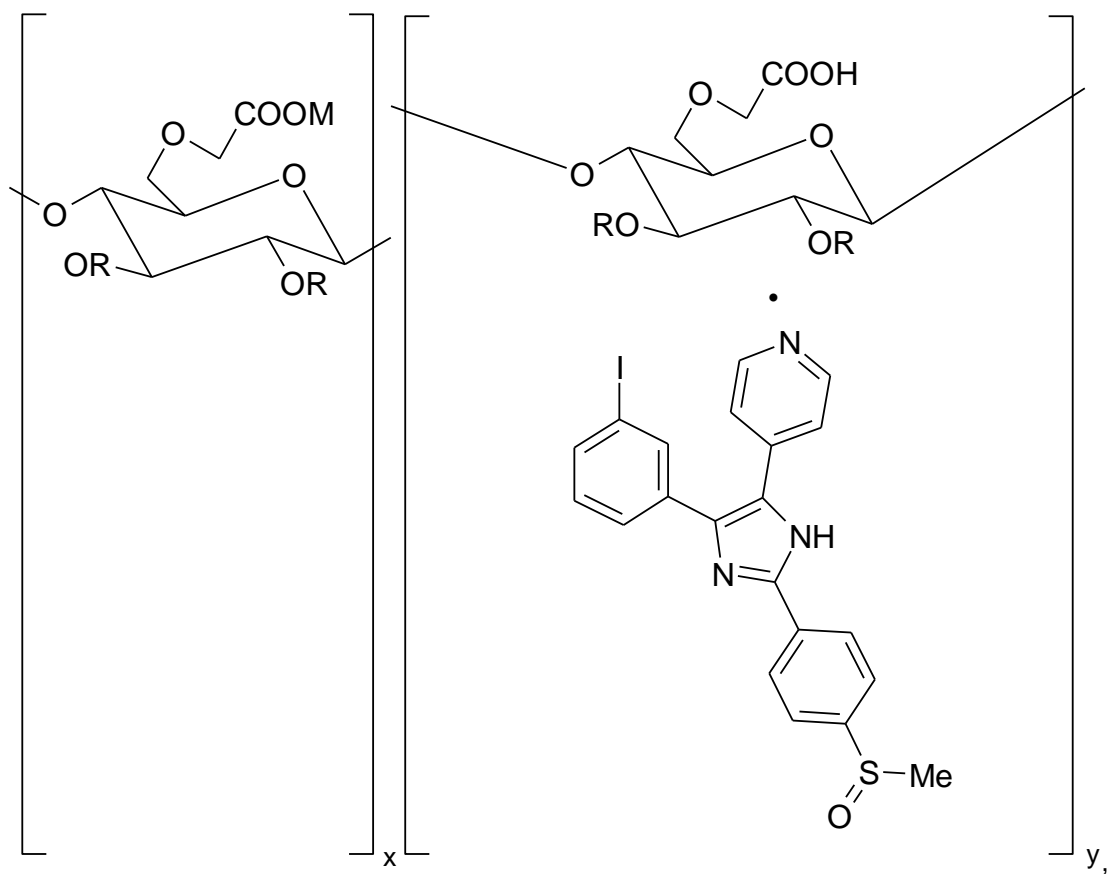


або типу (V):

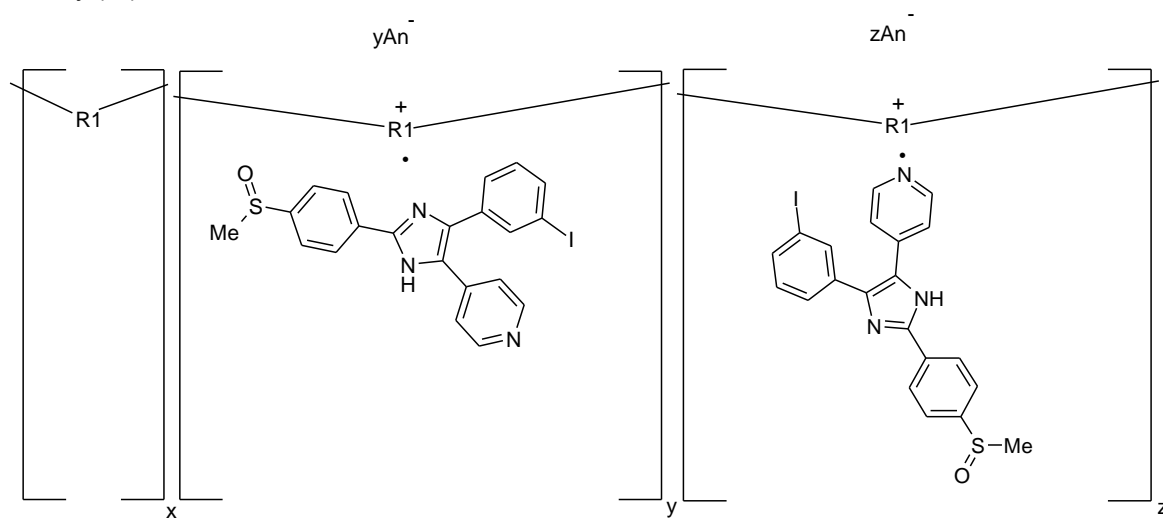


або

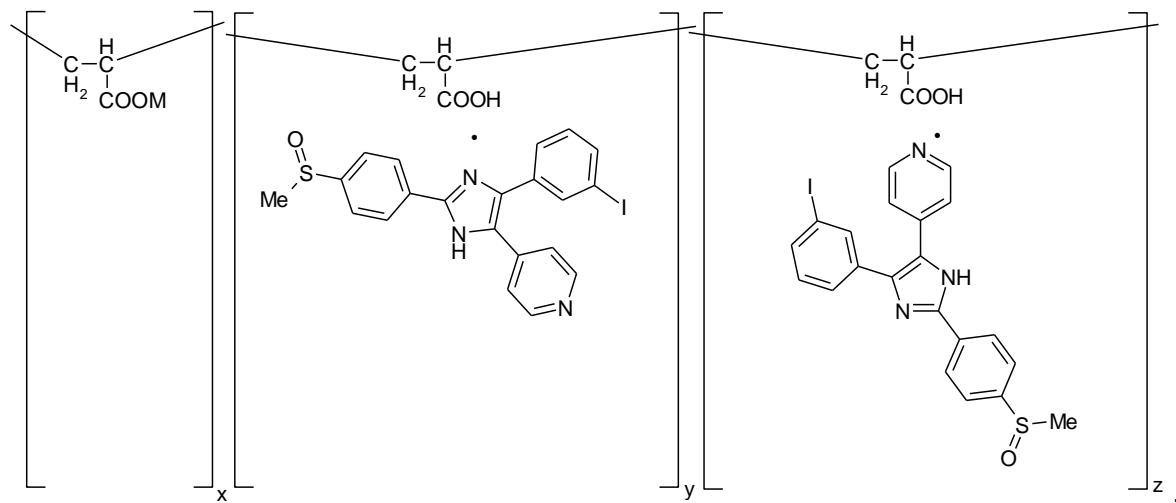




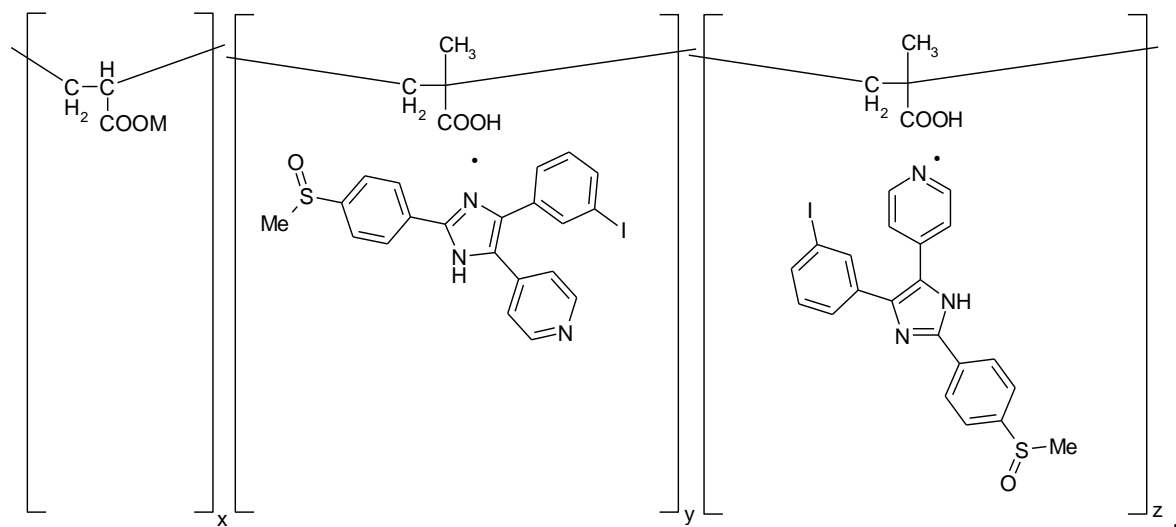
або типу (VI):



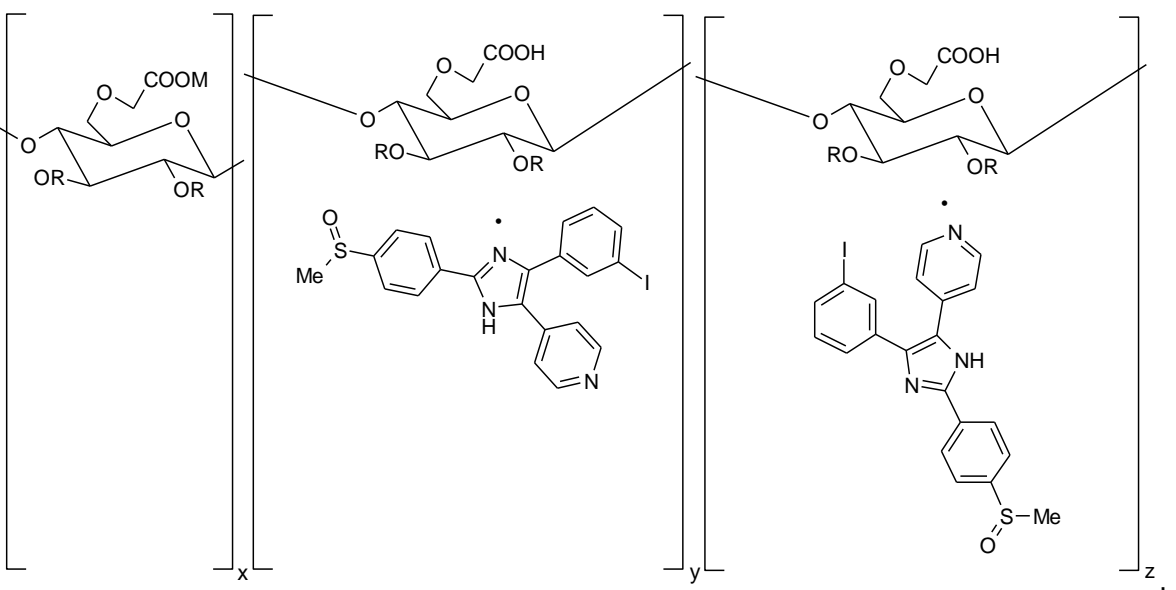
або



або

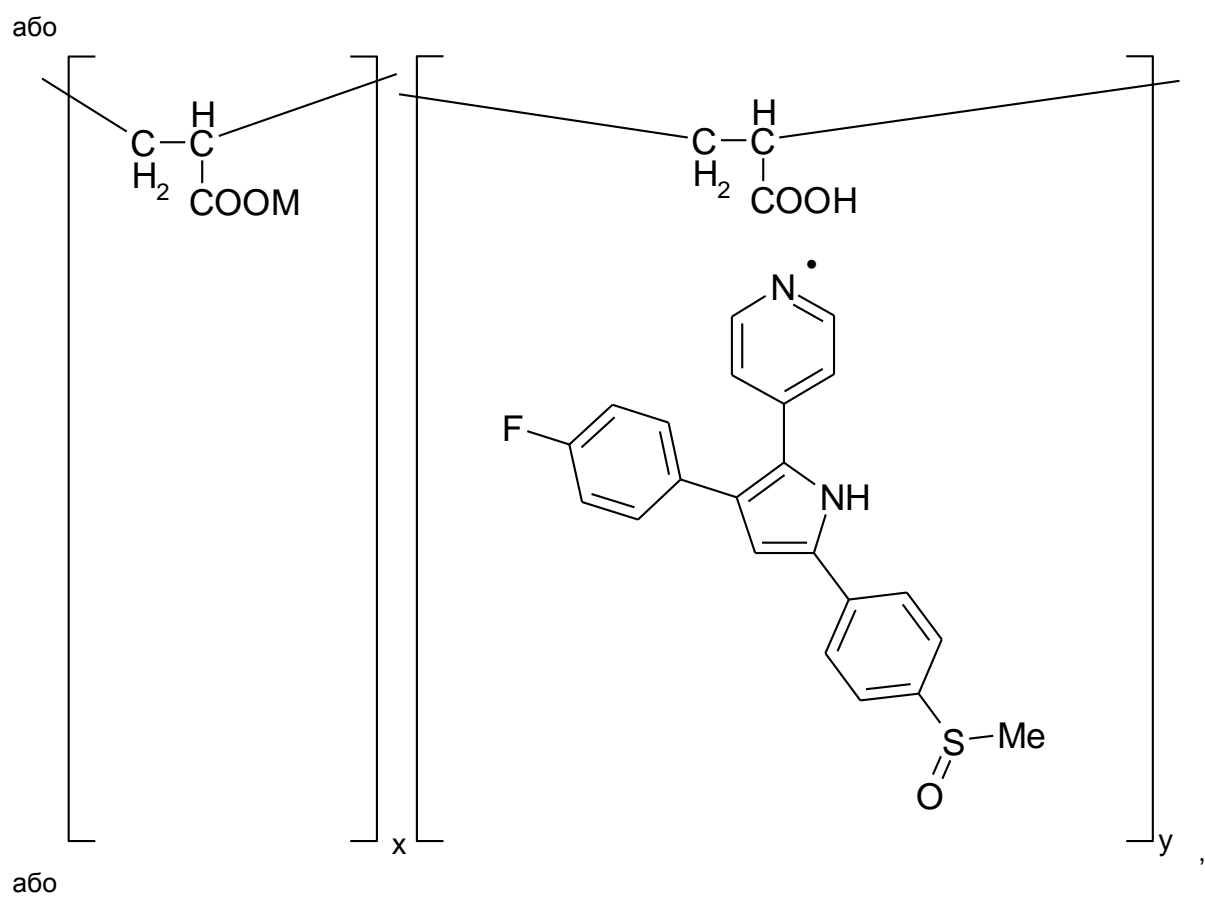
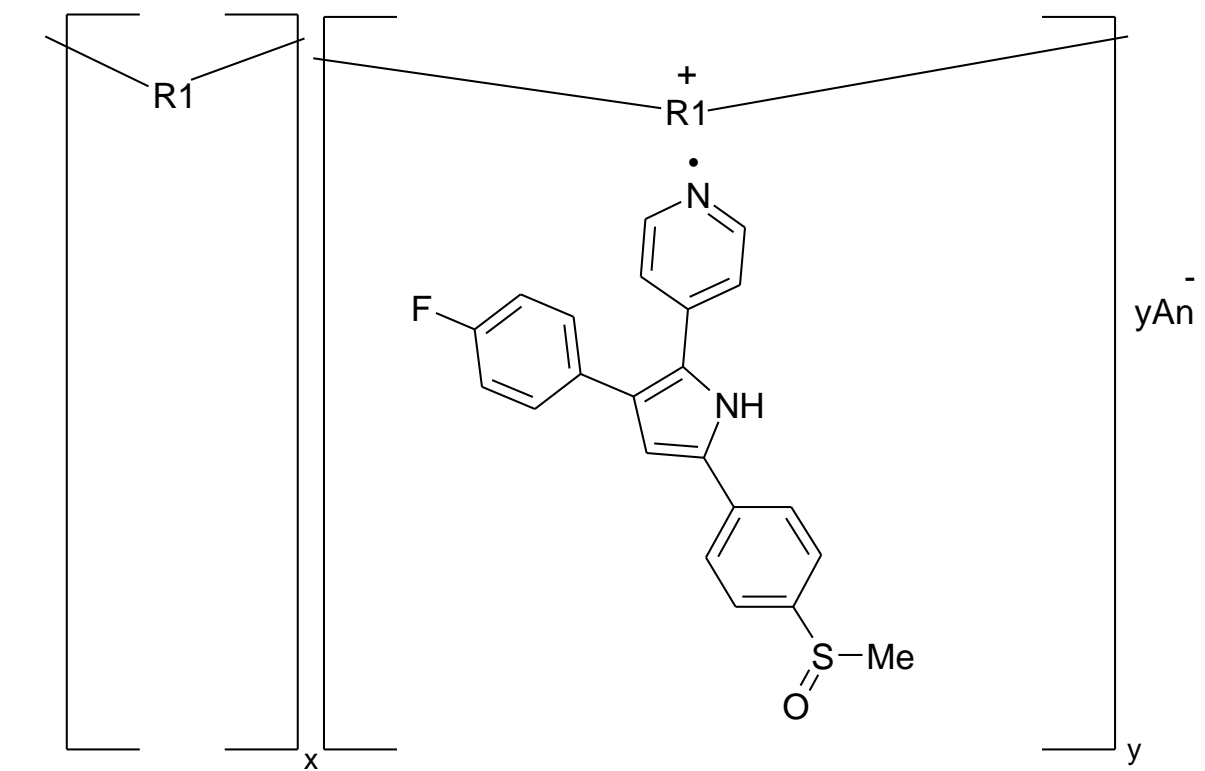


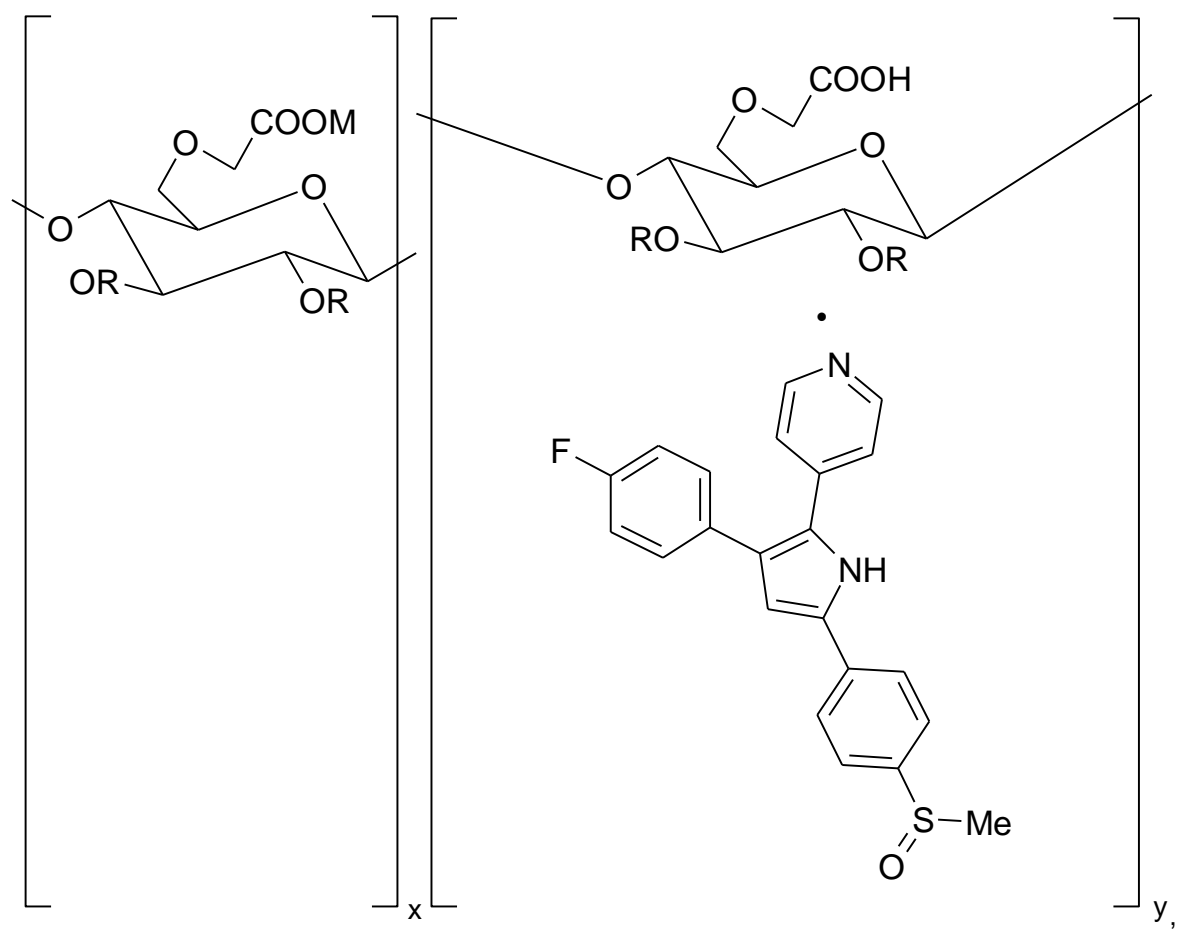
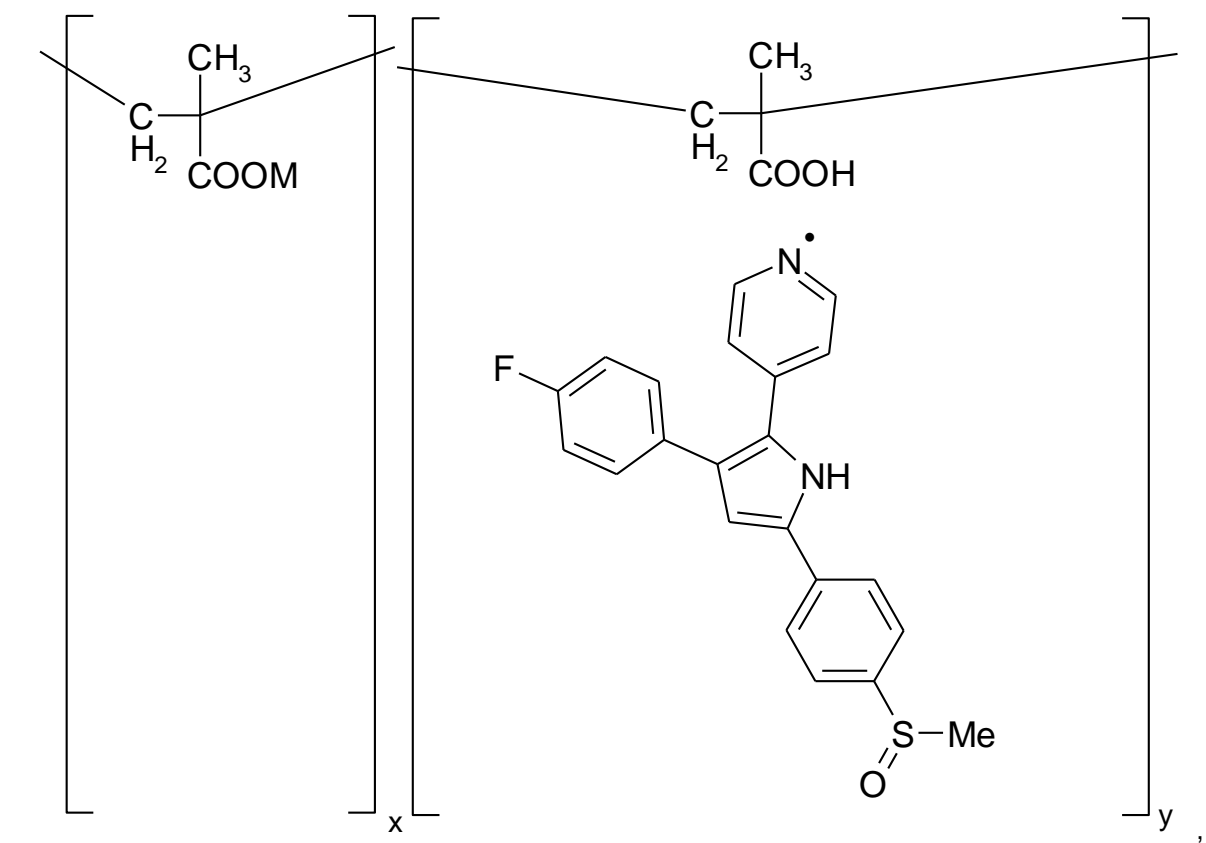
або



5

або типу (VII):





де R1 - структурна одиниця водорозчинних полімерів основного характеру природного або синтетичного походження; x, y і z - позитивні числа, причому $x \neq 0$ і $y \neq 0$; R являє собою H або -CH₂-COOM, а M являє собою Na⁺ і K⁺; An⁻ являє собою кислотний залишок.

2. Застосування за п. 1, де R1 являє собою структурні одиниці хітозану та його похідні.

3. Застосування за п. 1, де R1 являє собою структурні одиниці полівінілтетразолу і його співполімерів.

4. Застосування за п. 1, де R1 являє собою структурні одиниці полівінілімідазолу і його співполімерів.

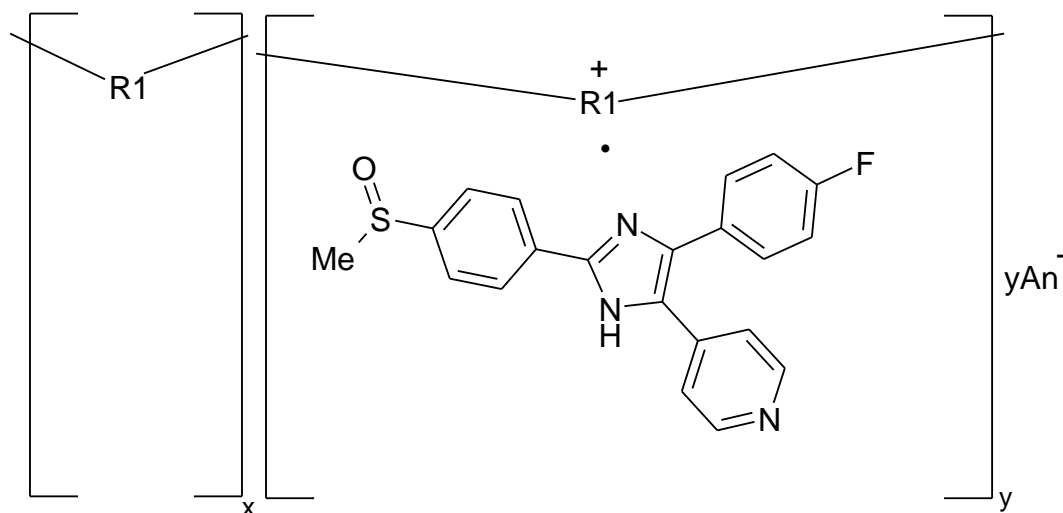
5. Застосування за п. 1, де R1 являє собою структурні одиниці поліетиленіміну і його співполімерів.

6. Застосування за п. 1, де R1 являє собою структурні одиниці полівінілпіридинів і їх співполімерів.

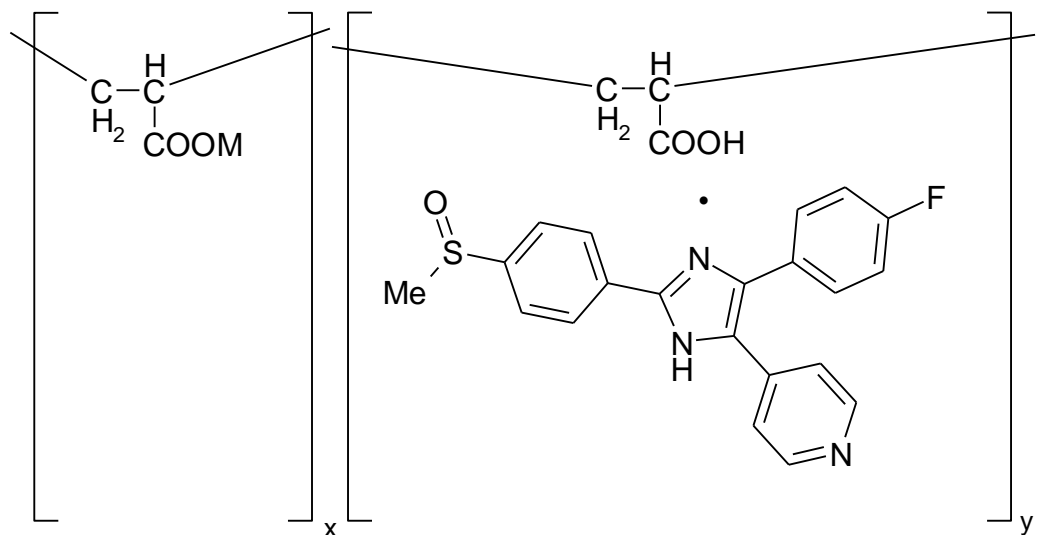
7. Застосування за п. 1, де R1 являє собою структурні одиниці полівінілтриазолів і їх співполімерів.

8. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, де блокатор р38 MAP-кінази являє собою будь-яку зі сполук типу (I)-(VII) або їх комбінації одна з одною або зі сполукою 4-(4-фторфеніл)-2-(4-метилсульфінілфеніл)-5-(4-піридил)-1H-імідазол.

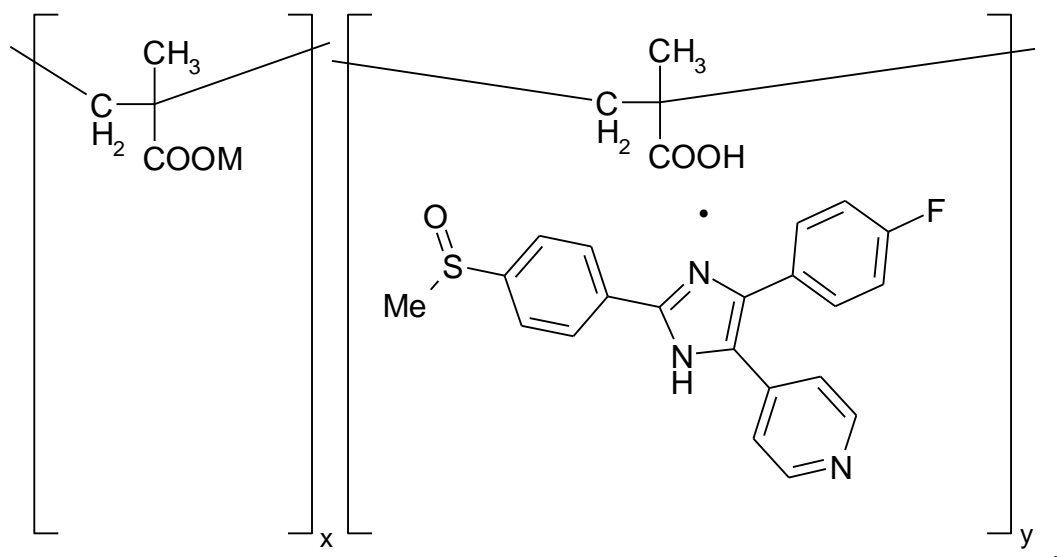
9. Сполука-блокатор типу (I):



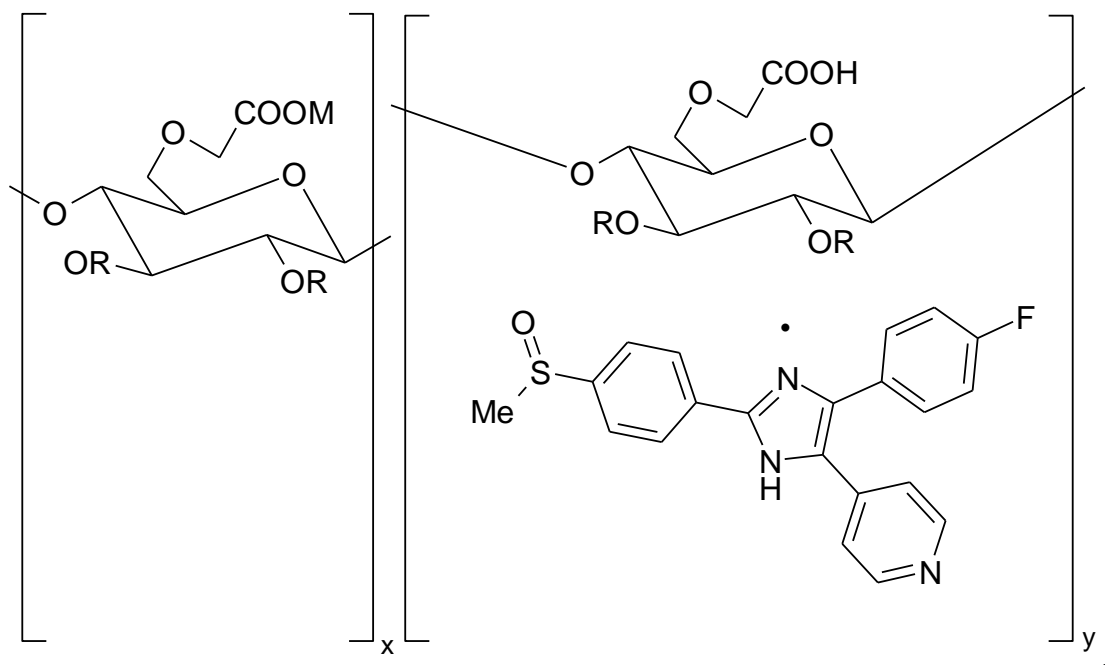
20 або



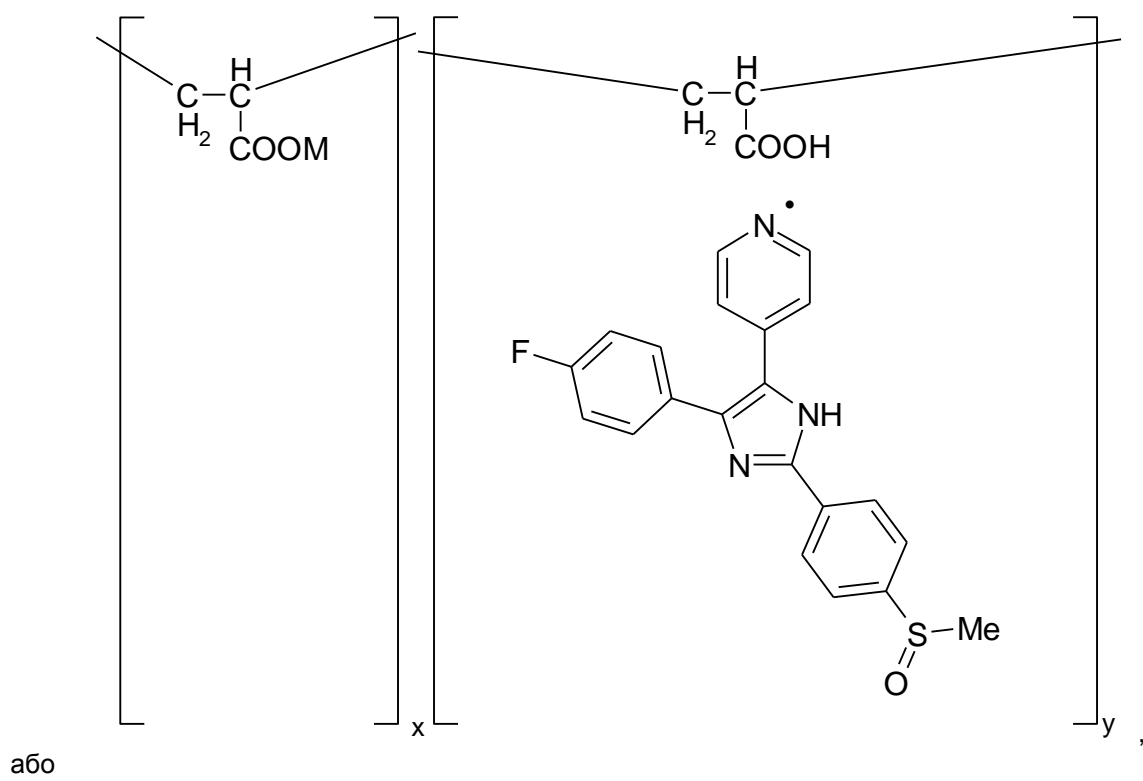
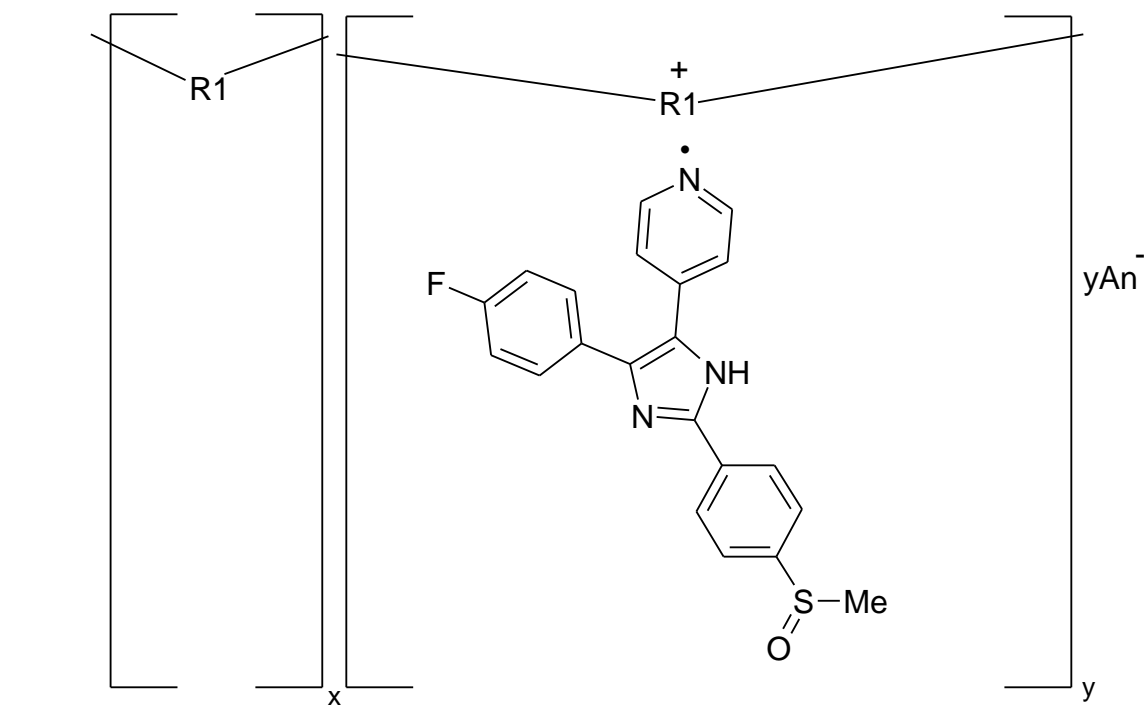
або

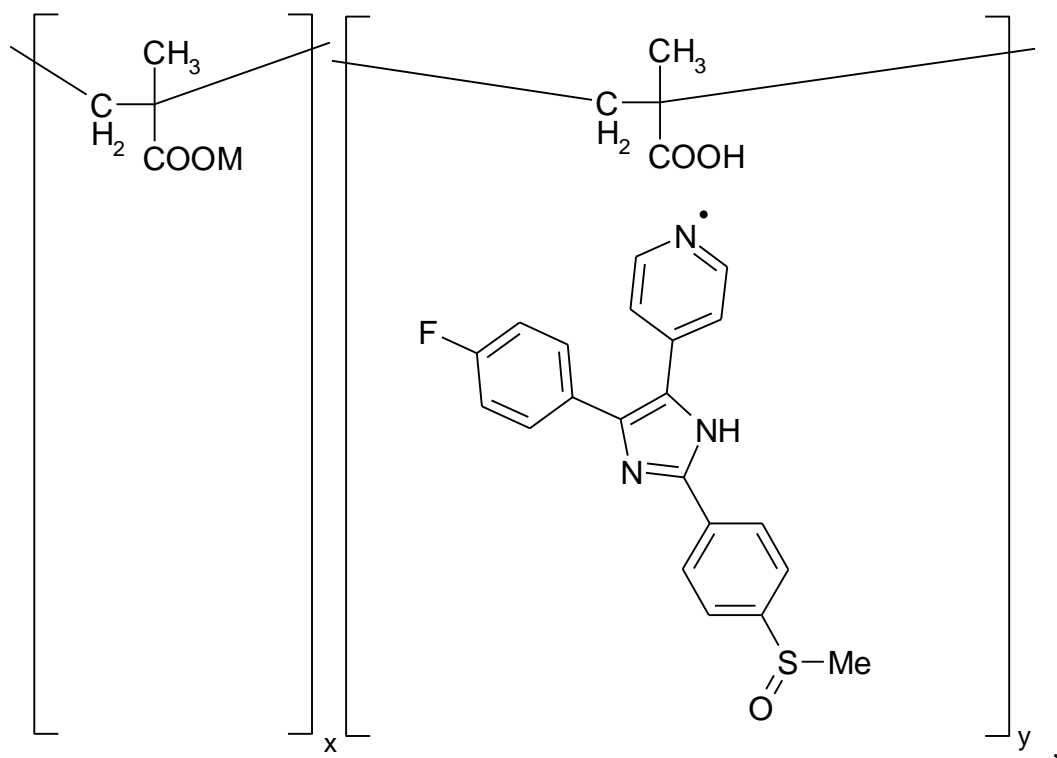


або

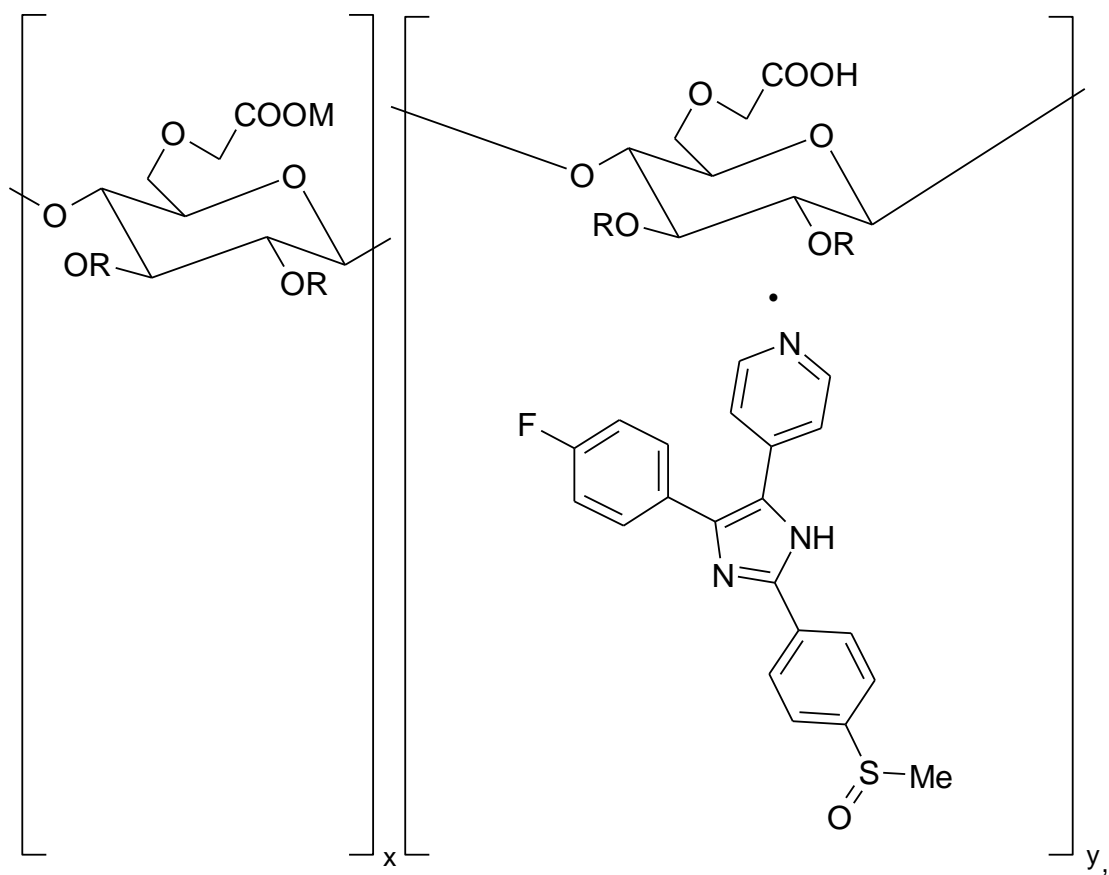


або типу (II):

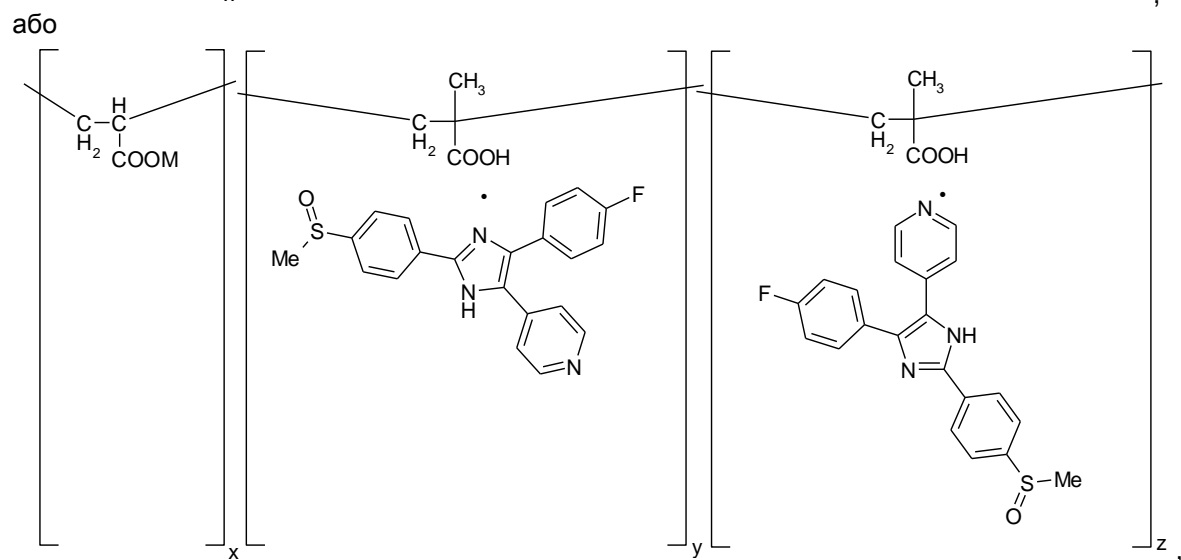
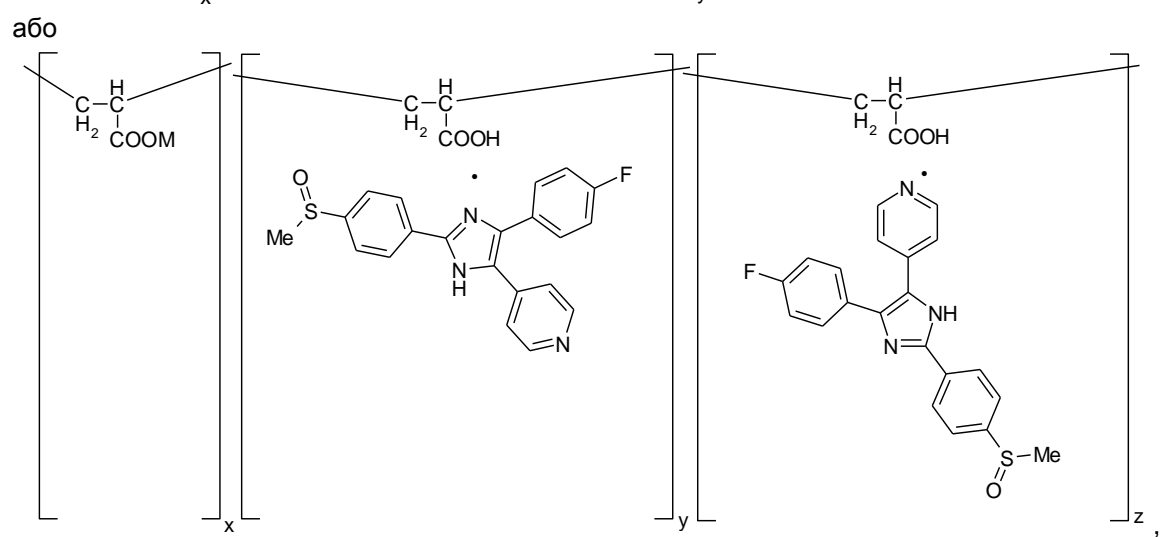
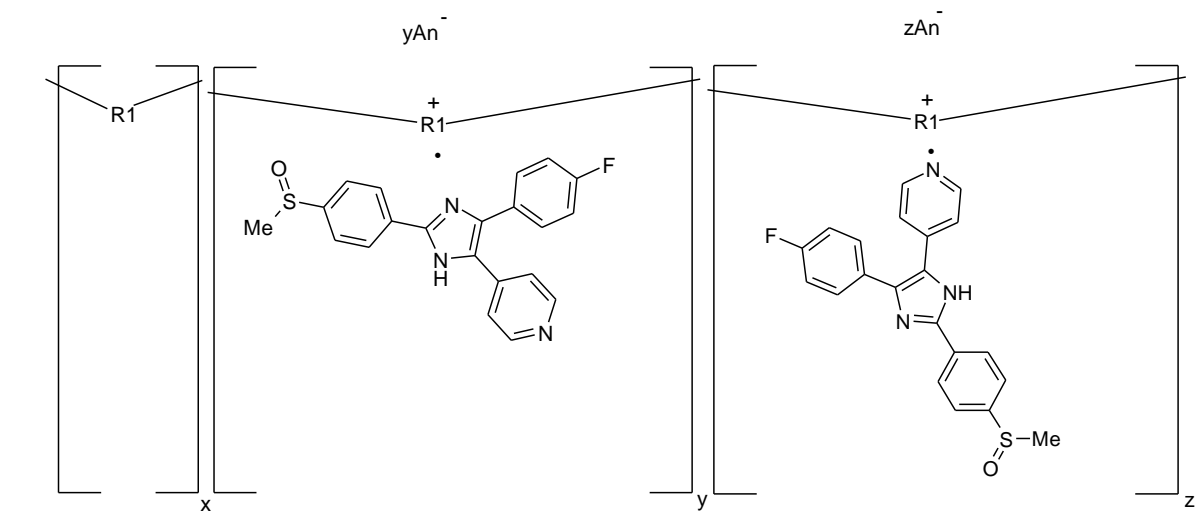




або

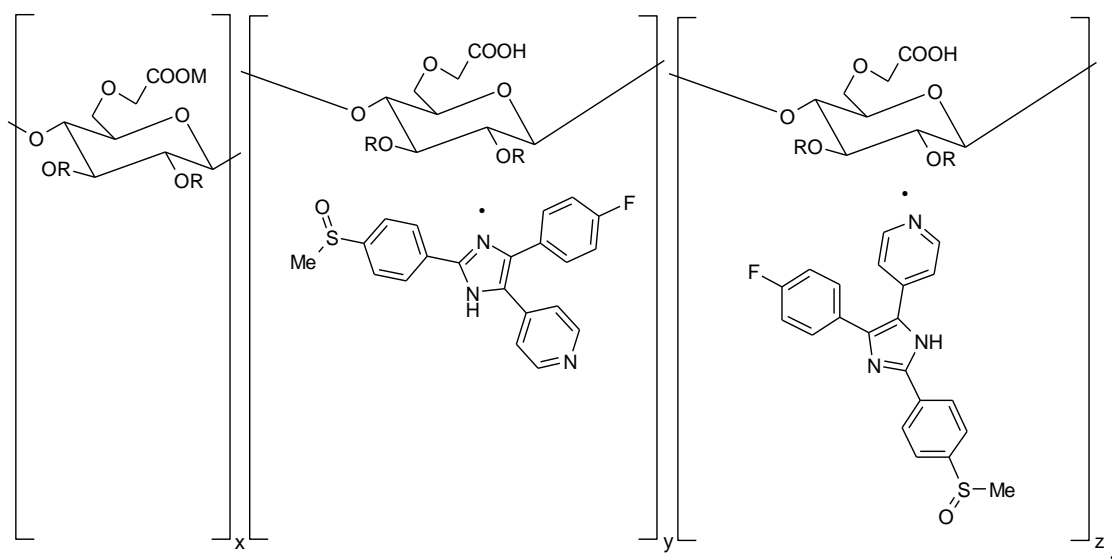


або типу (III):

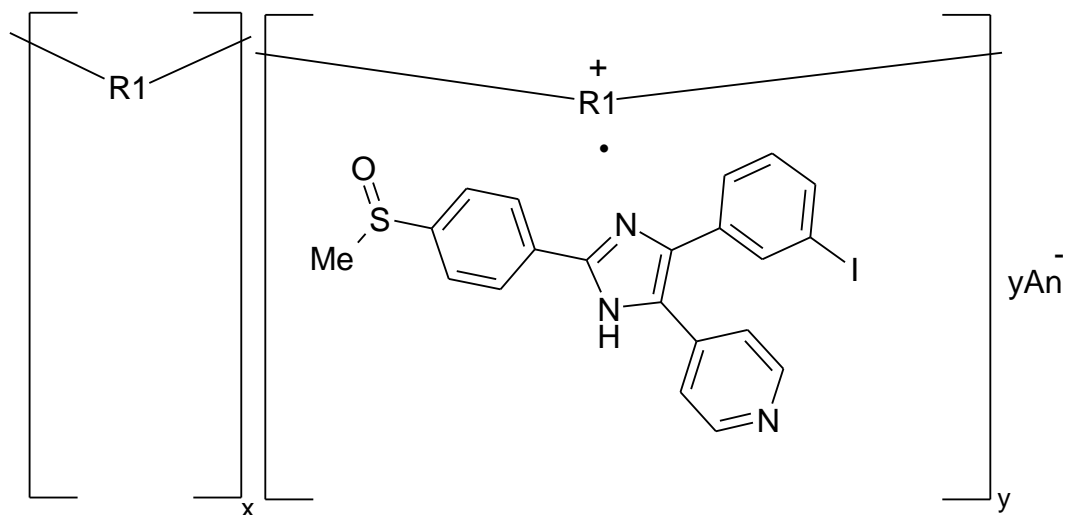


5

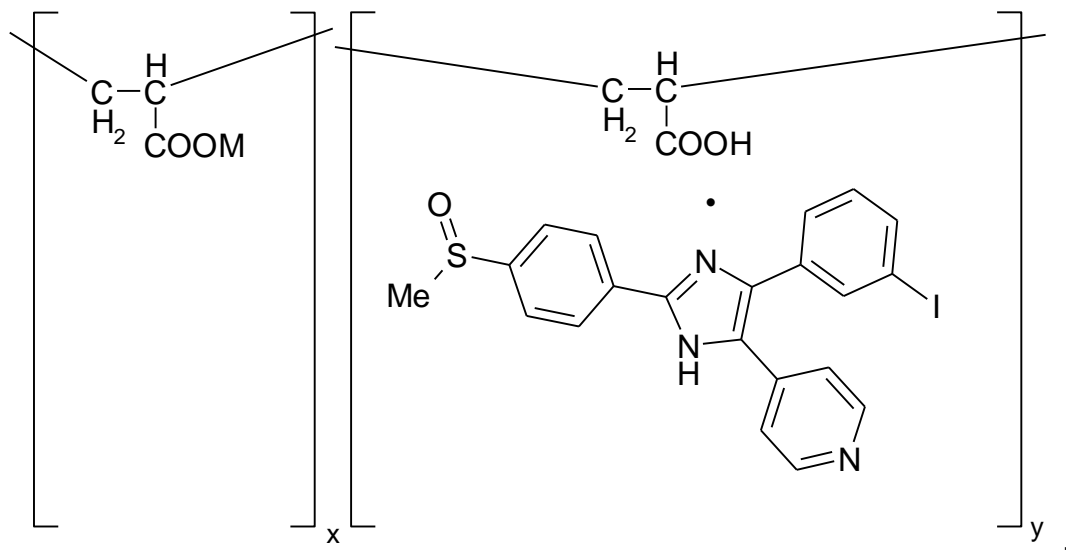
або



або типу (IV):

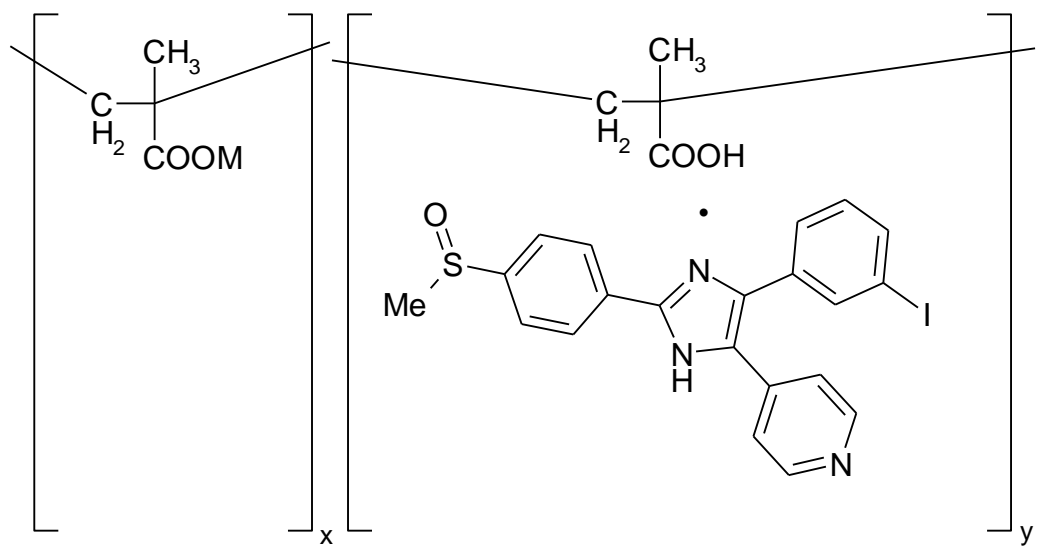


або

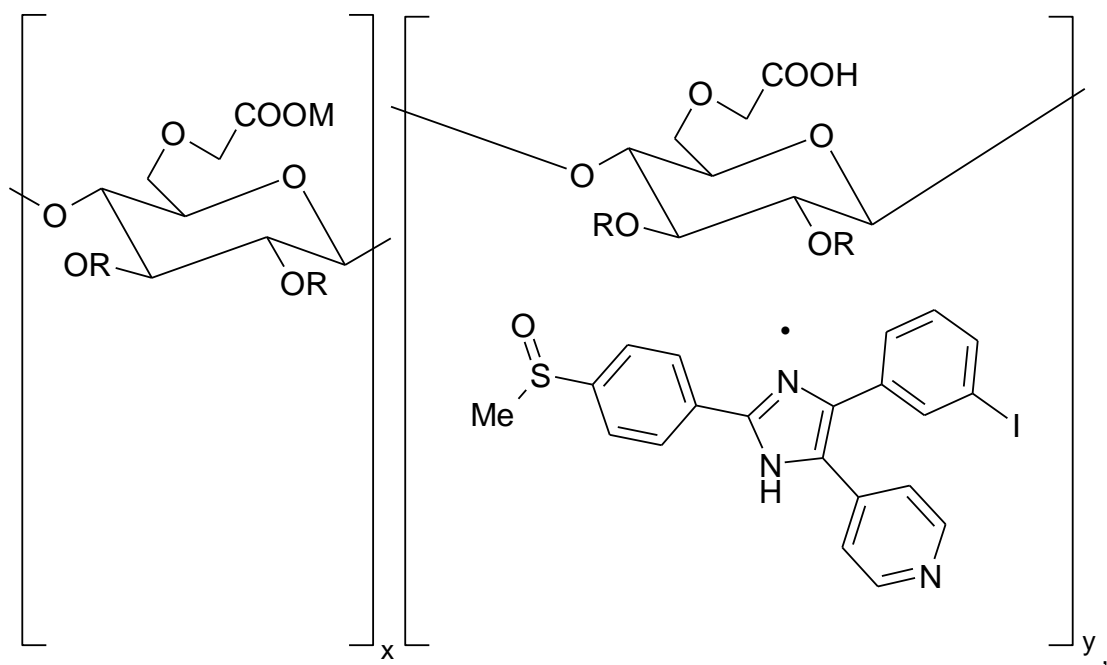


5

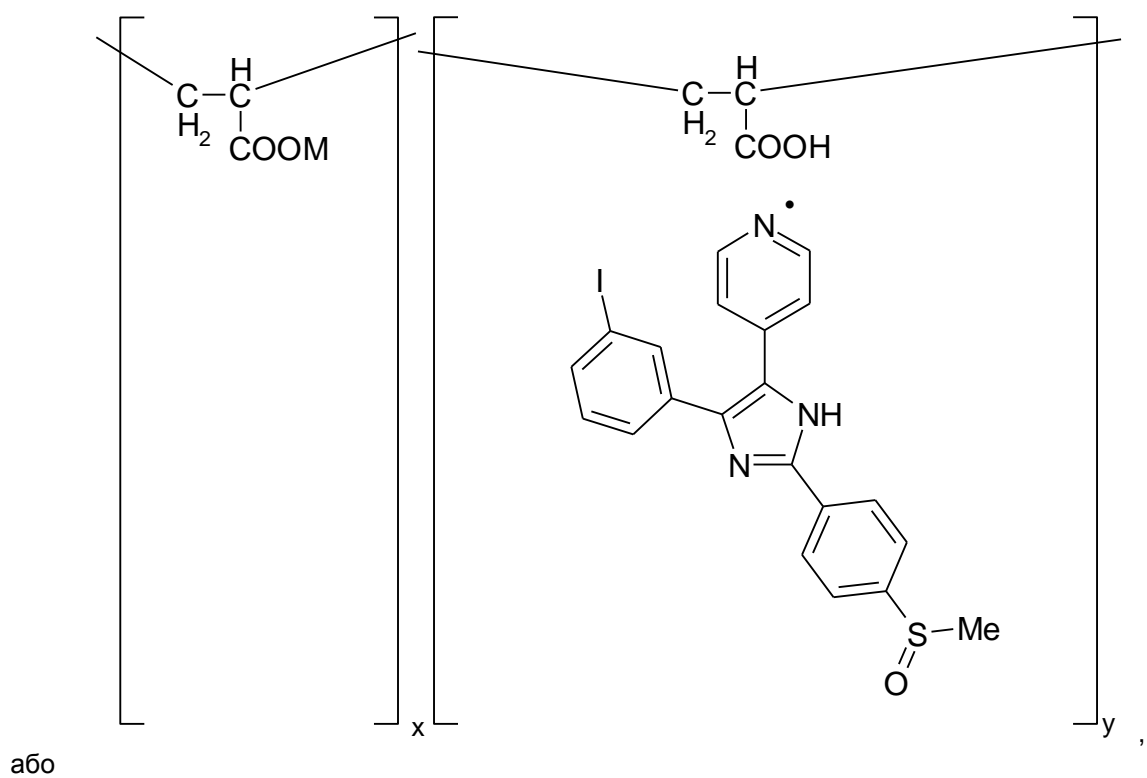
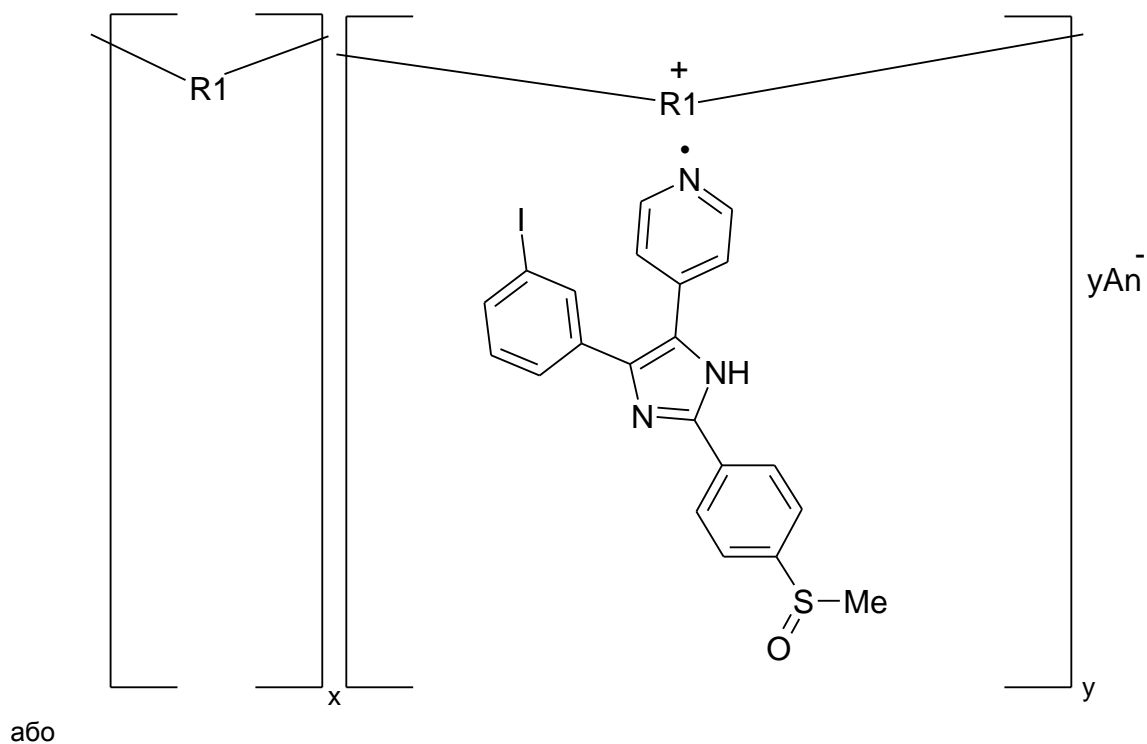
або

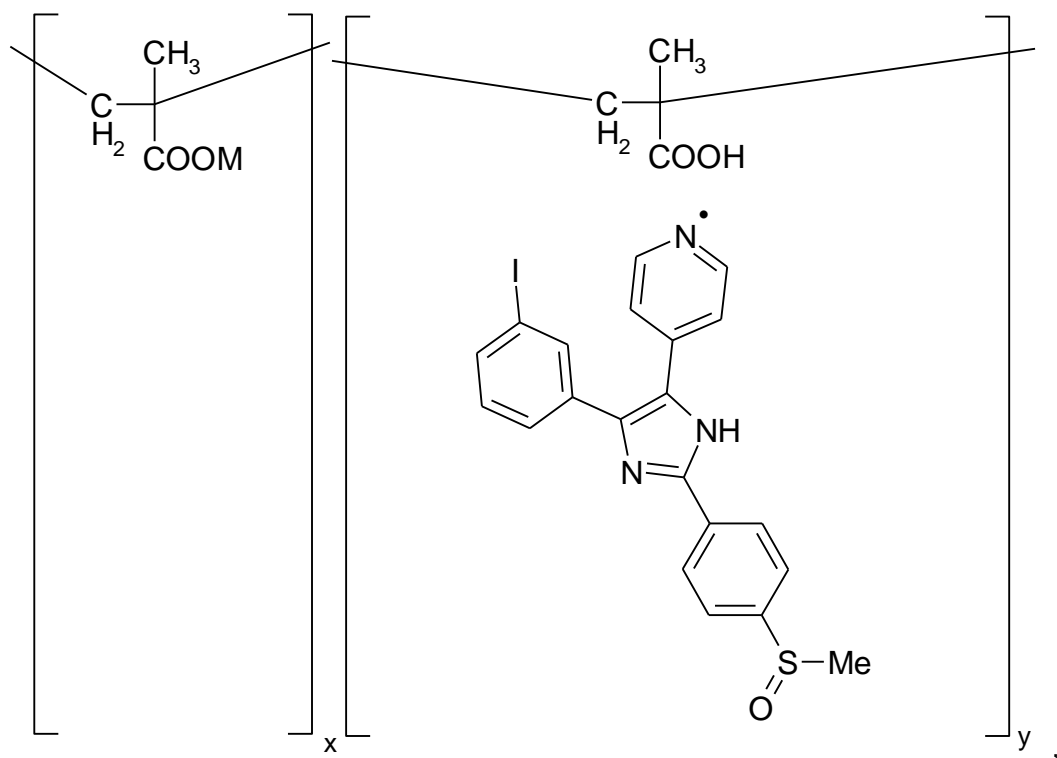


або

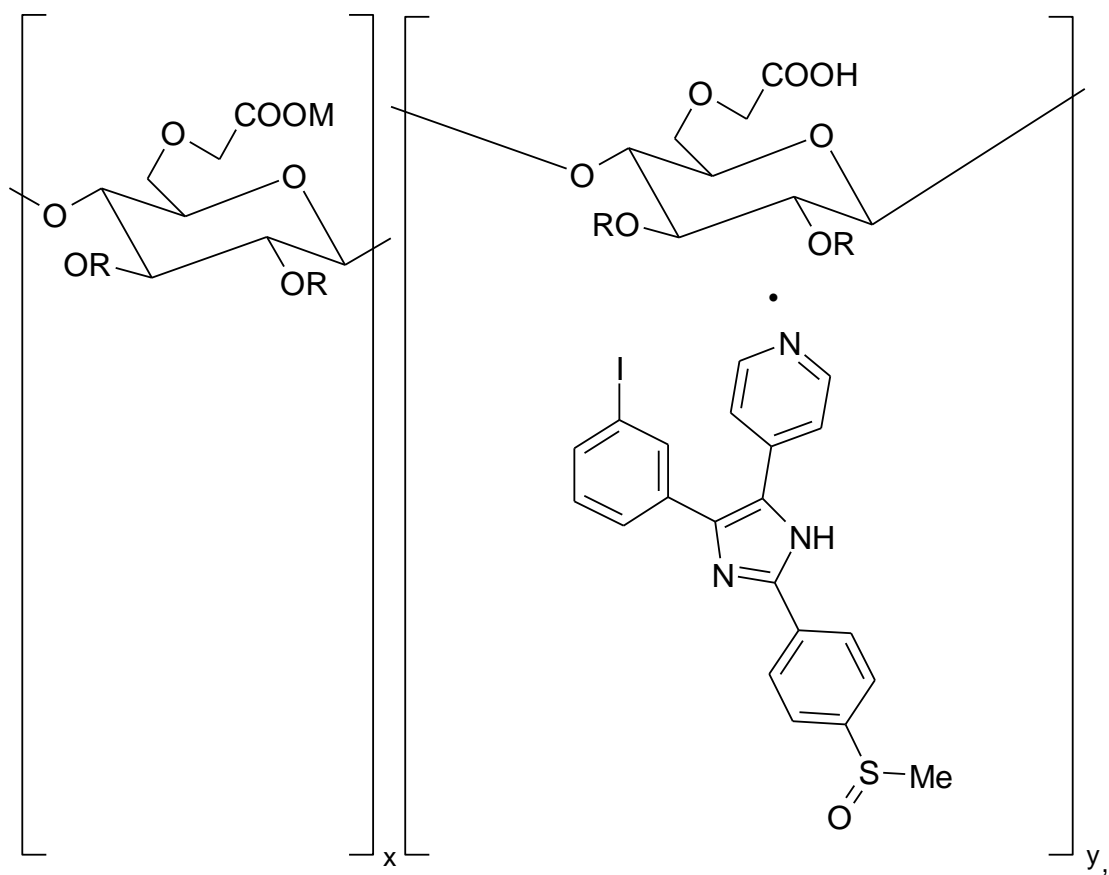


або типу (V):

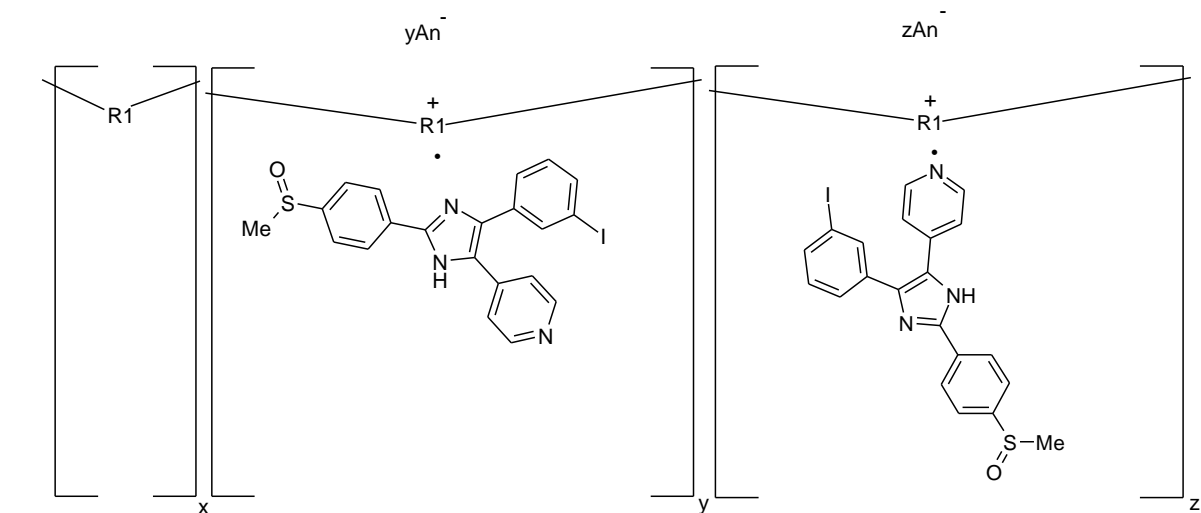




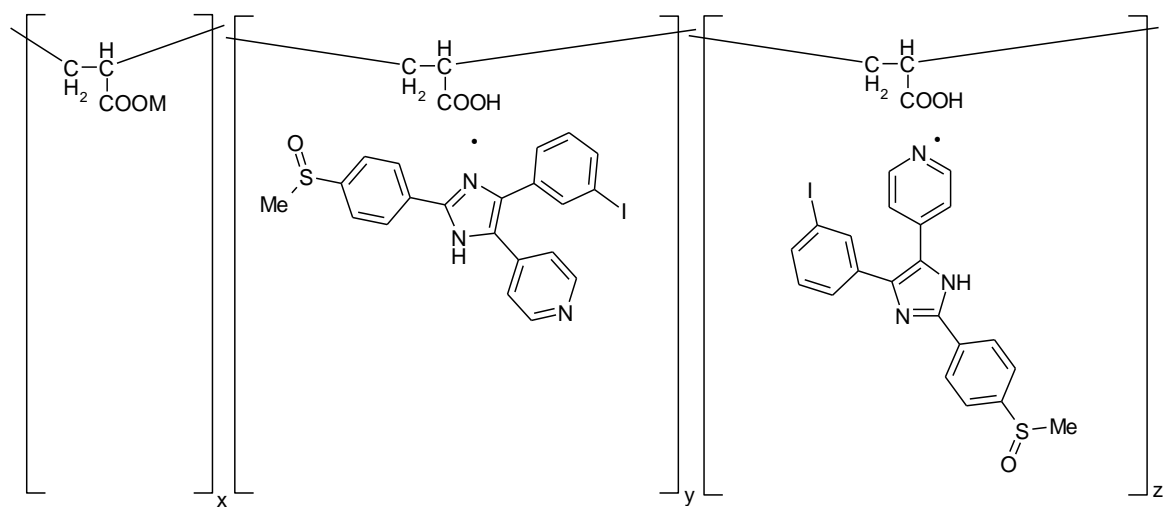
або



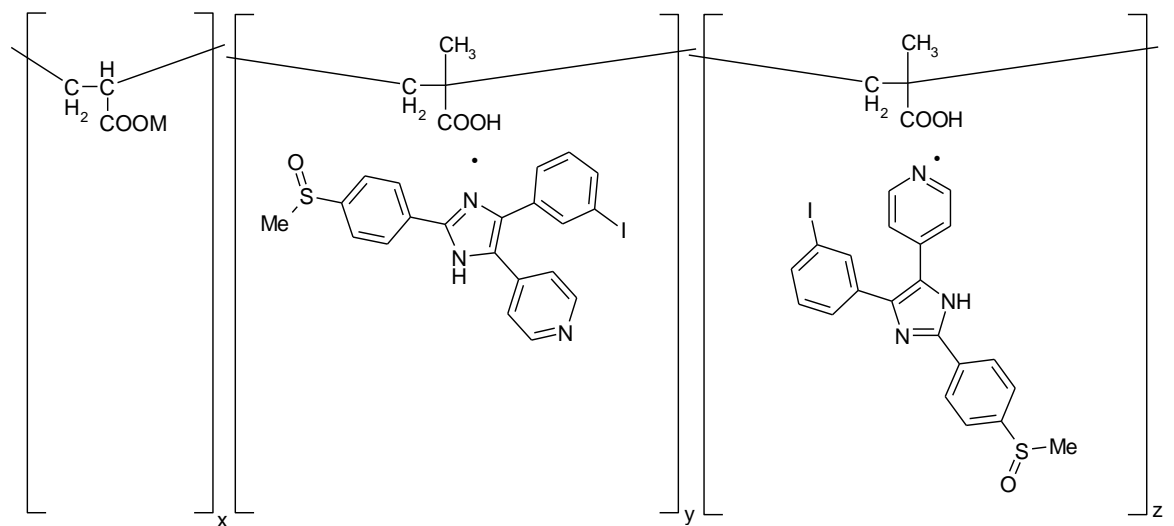
або типу (VI):



або

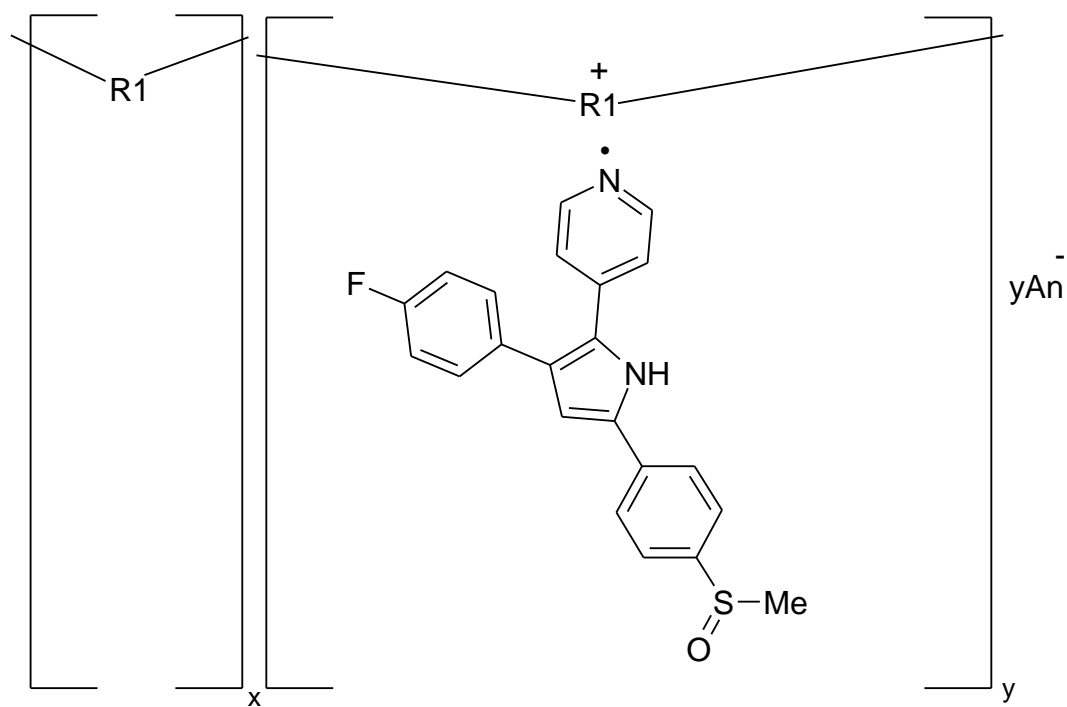
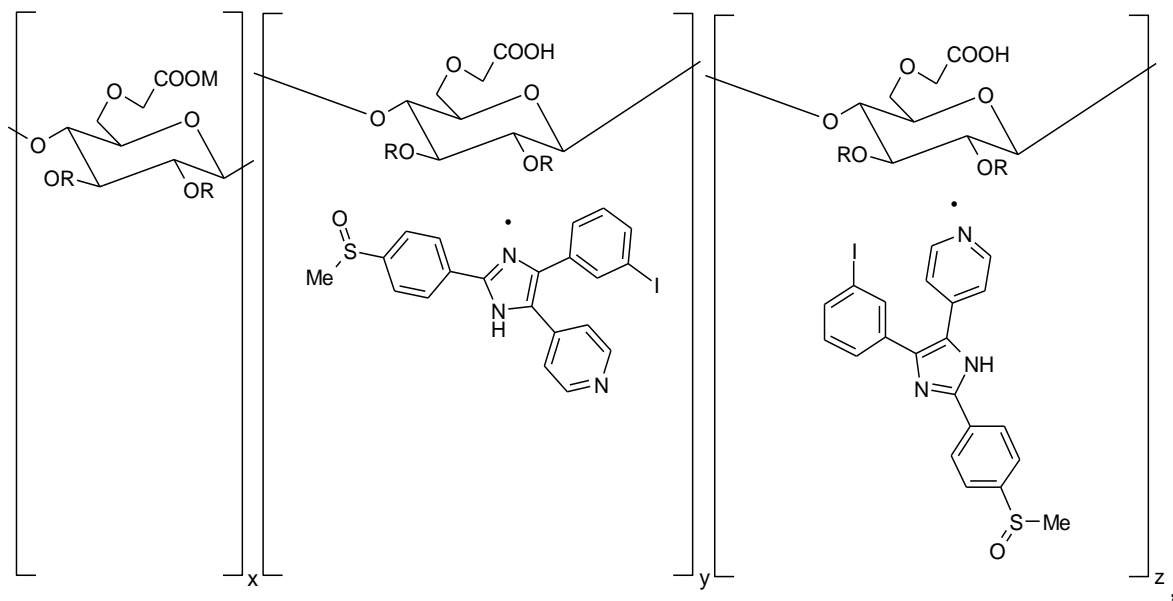


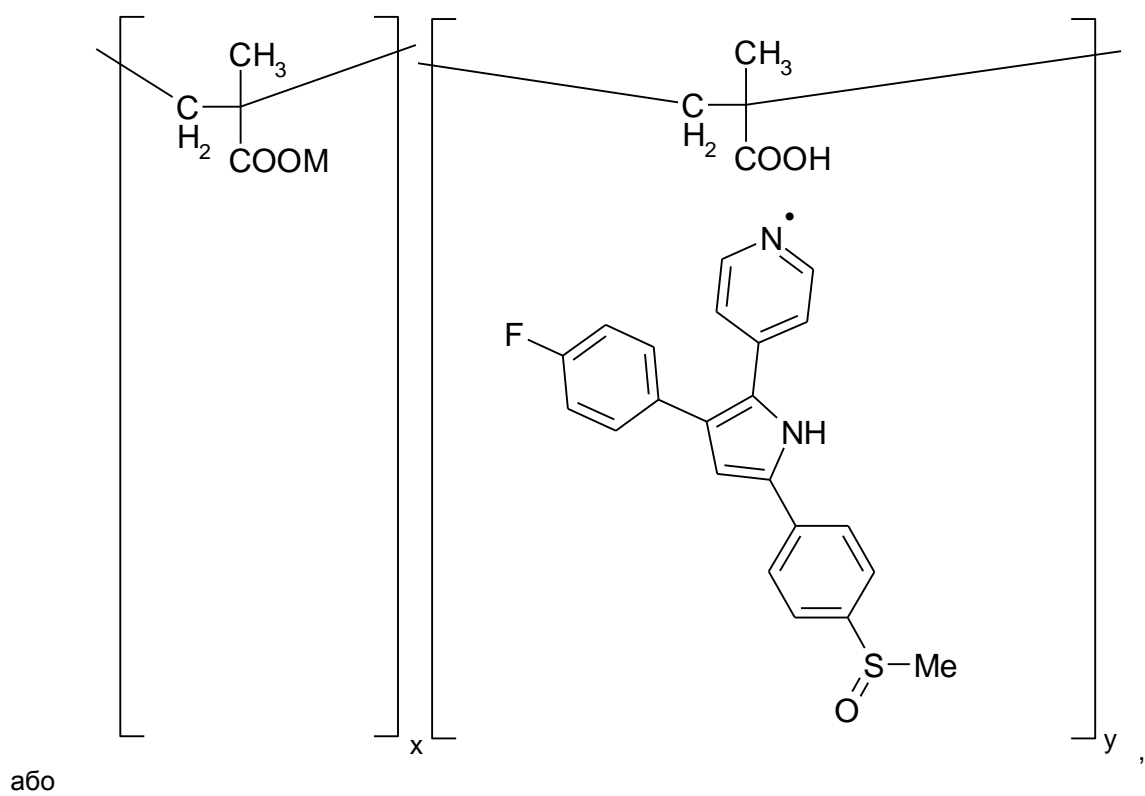
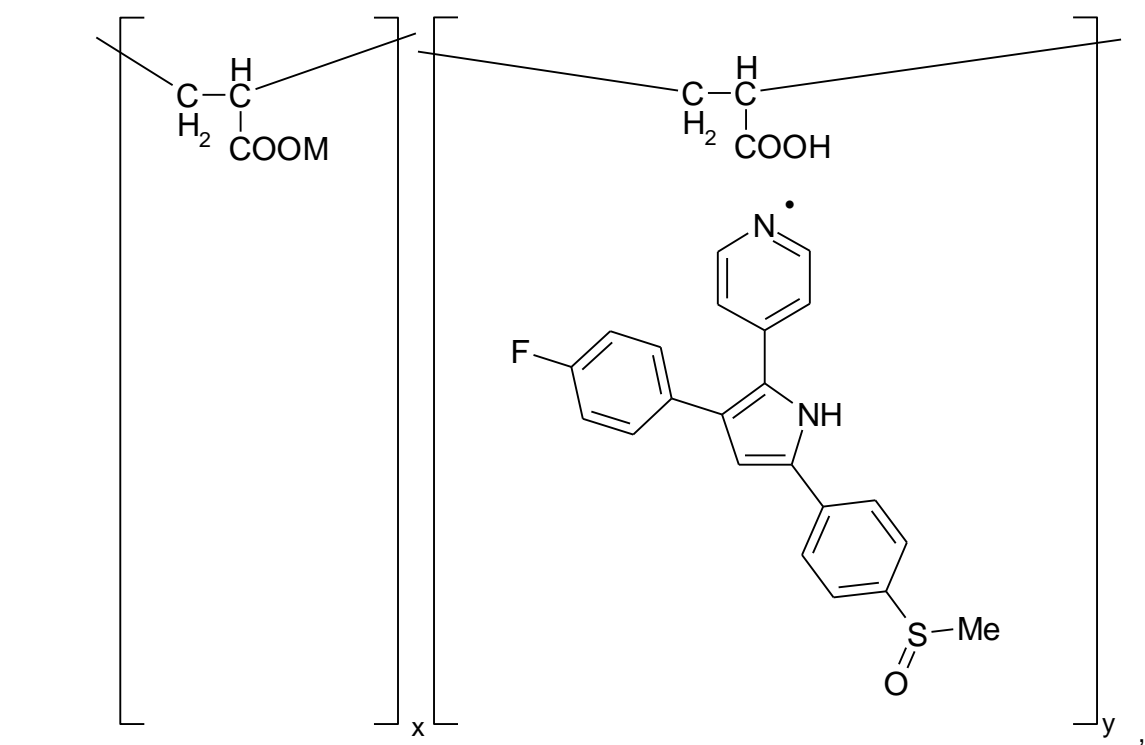
або

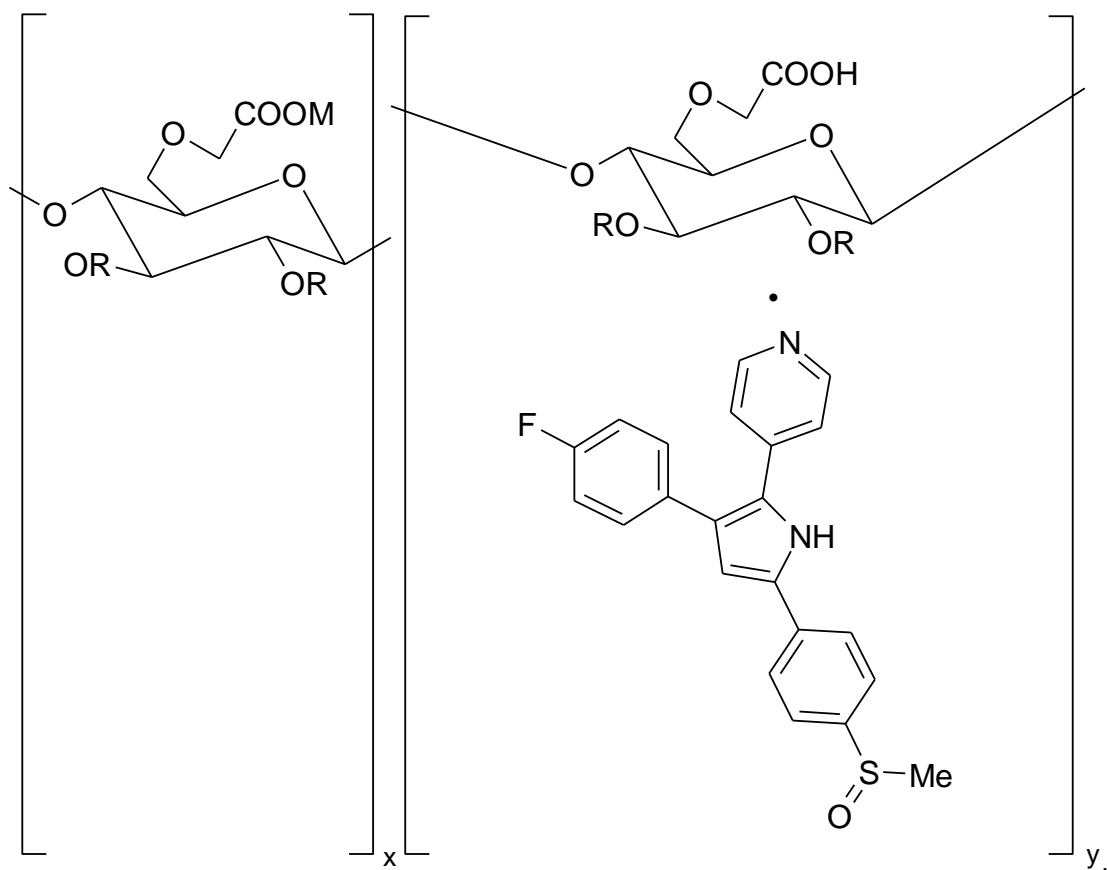


5

або







де R1 - структурна одиниця водорозчинних полімерів основного характеру природного або синтетичного походження; x, y і z - позитивні числа, причому $x \neq 0$ і $y \neq 0$; R являє собою H або $-\text{CH}_2-\text{COOM}$, а M являє собою Na^+ і K^+ ; An^- являє собою кислотний залишок.

- 5 10. Сполука за п. 9, де R1 являє собою структурні одиниці хітозану та його похідні.
11. Сполука за п. 9, де R1 являє собою структурні одиниці полівінілтетразолу і його співполімерів.
12. Сполука за п. 9, де R1 являє собою структурні одиниці полівінілімідазолу і його співполімерів.
- 10 13. Сполука за п. 9, де R1 являє собою структурні одиниці поліетиленіміну і його співполімерів.
14. Сполука за п. 9, де R1 являє собою структурні одиниці полівінілпіридинів і їх співполімерів.
15. Сполука за п. 9, де R1 являє собою структурні одиниці полівінілтриазолів і їх співполімерів.
16. Фармацевтична композиція, що включає ефективну кількість однієї зі сполук за пп. 9-15 або їх комбінацій і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.
- 15 17. Фармацевтична композиція, що включає ефективну кількість сполуки 4-(4-фторфеніл)-2-(4-метилсульфінілфеніл)-5-(4-піридил)-1H-імідазол і одну або кілька сполук за пп. 9-15, фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.
18. Спосіб профілактики та/або лікування захворювання або стану, при якому є можливість утворення та/або росту спайок, що включає внутрішньопорожнинне введення препарату, який
- 20 **відрізняється** тим, що вводять ефективну кількість блокатора p38 MAP-кінази за будь-яким з пп. 9-15.
19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що як блокатор p38 MAP-кінази використовують 4-(4-фторфеніл)-2-(4-метилсульфінілфеніл)-5-(4-піридил)-1H-імідазол.
20. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що як блокатор p38 MAP-кінази використовують
- 25 ефективну кількість однієї з сполук за пп. 11-19 або їх комбінації одна з одною або зі сполукою 4-(4-фторфеніл)-2-(4-метилсульфінілфеніл)-5-(4-піридил)-1H-імідазол.
21. Спосіб за п. 18, застосовуваний при проведенні будь-яких операцій і маніпуляцій з інвазією в серозну порожнину, включаючи малоінвазивні, у тому числі лапароскопію, торакоскопію, артроскопію, але не обмежуючись ними.
- 30 22. Спосіб за п. 18, застосовуваний при захворюваннях або станах, що супроводжуються появою в серозній порожнині ексудату.
23. Спосіб за п. 18, застосовуваний при захворюваннях або станах, що супроводжуються появою в серозній порожнині крові.

24. Спосіб за п. 18, застосовуваний при захворюваннях або станах, що супроводжуються ушкодженням серозної оболонки.
25. Спосіб за п. 18, при якому сполуку вводять усередину серозної порожнини одноразово, безпосередньо після завершення оперативного та/або діагностичного втручання, у вигляді стерильного розчину, в об'ємі, достатньому для змочування всієї поверхні серозної порожнини.
- 5

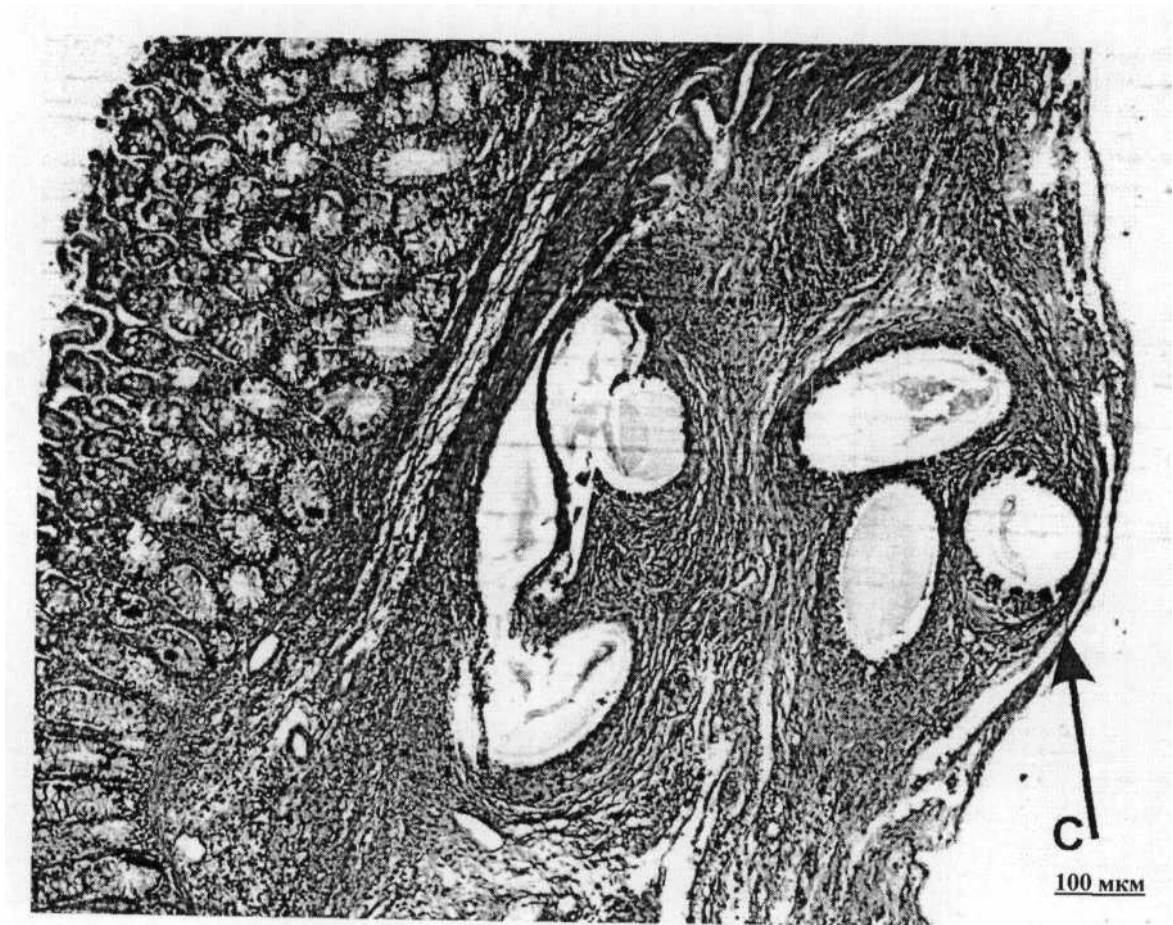


Fig. 1



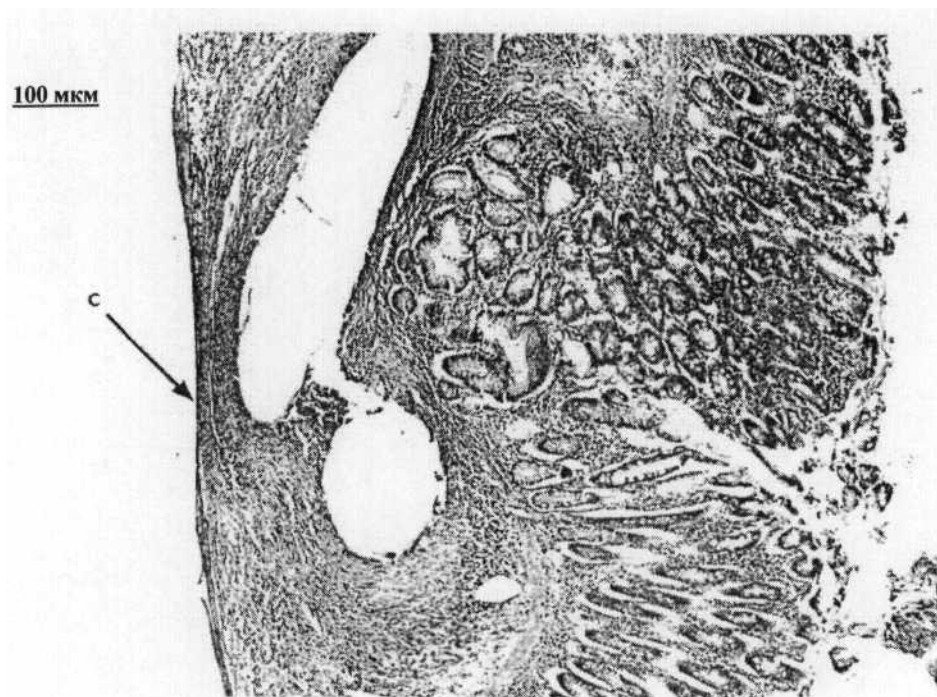


Fig. 4

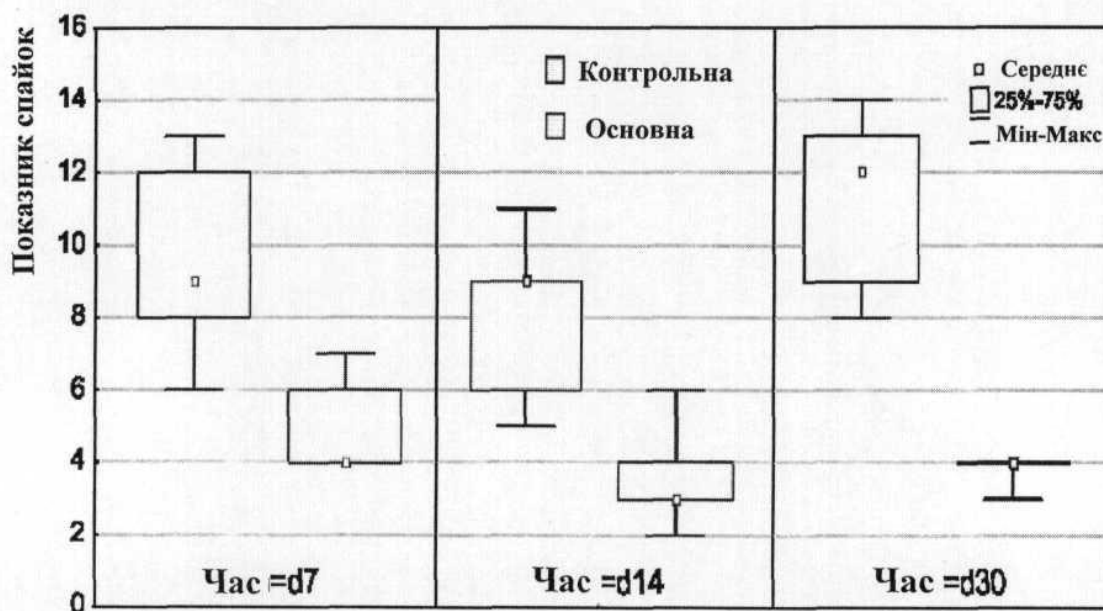


Fig. 5

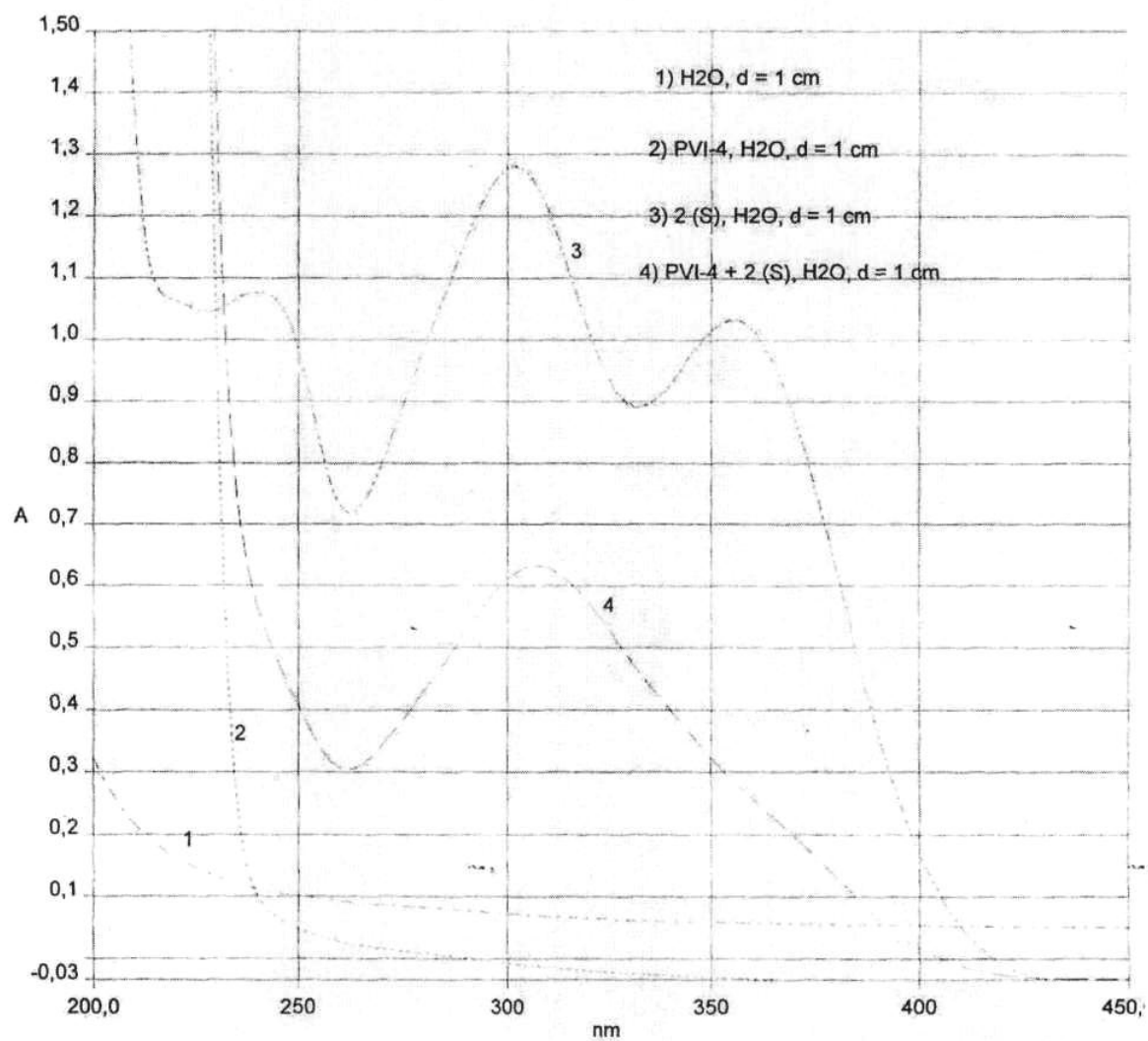


Fig. 6

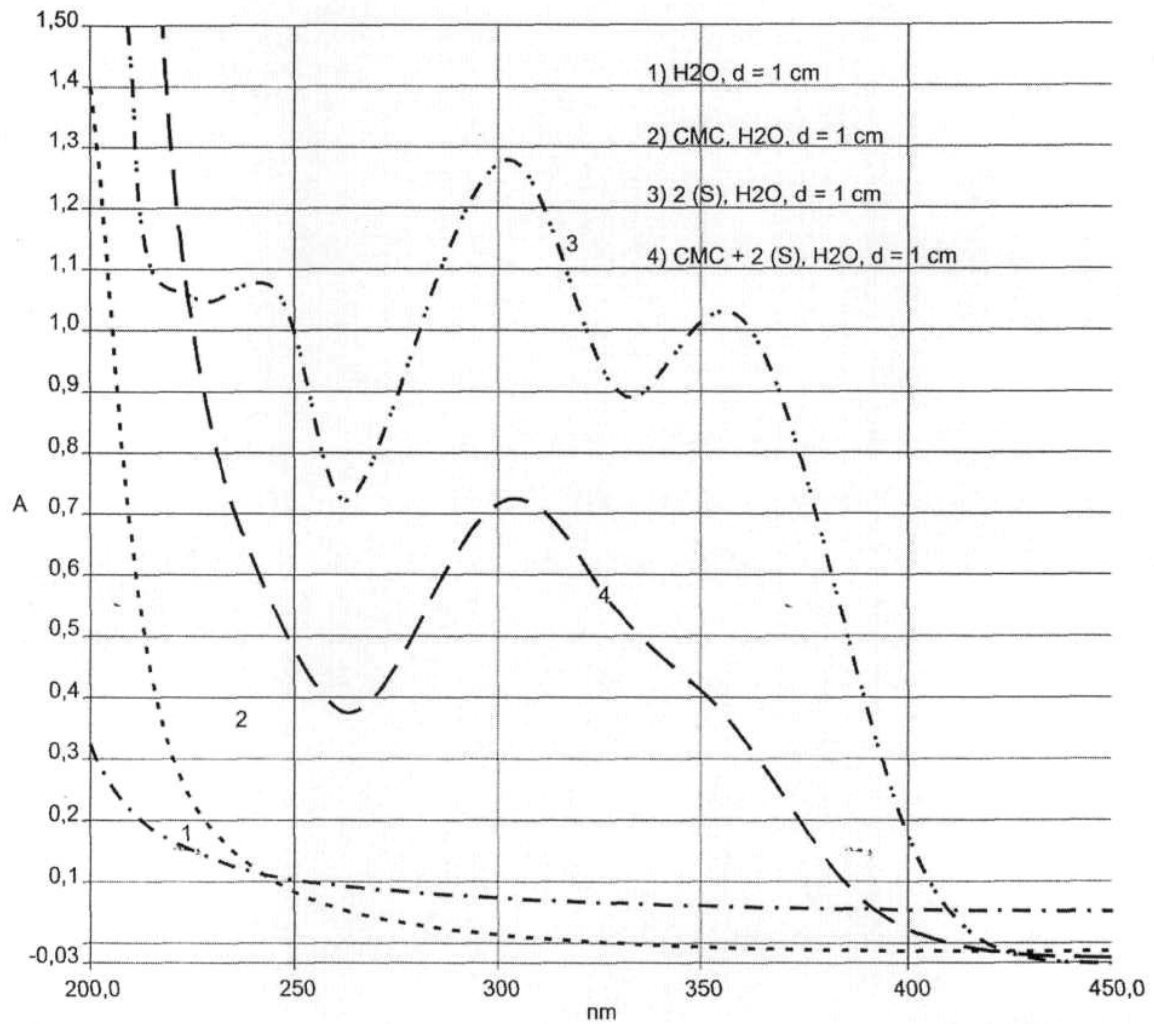


Fig. 7

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

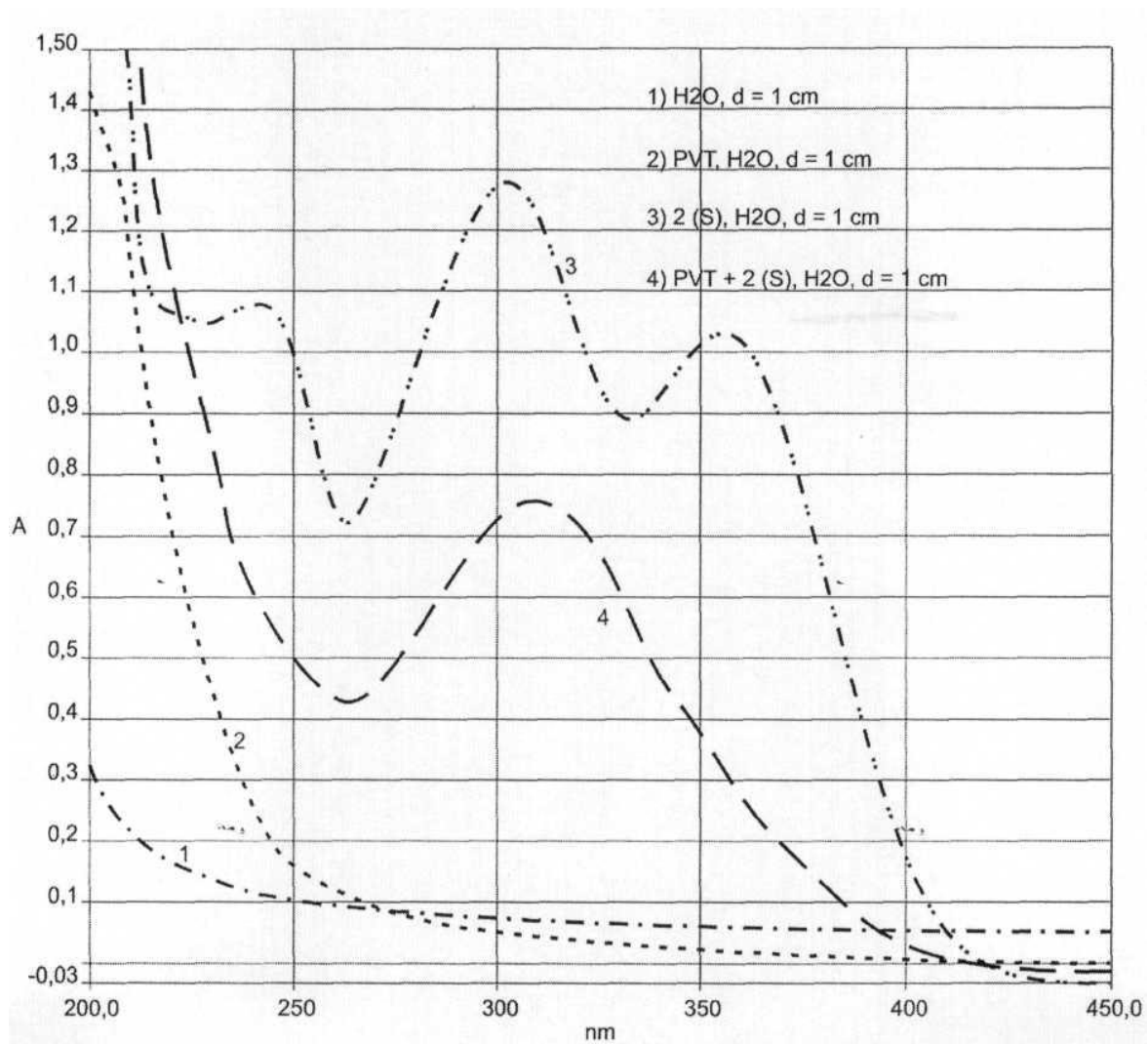


Fig. 8