

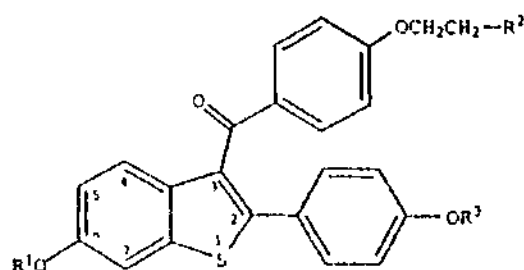


УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26770 (13) C1
(51)6 A 61 K 31/445, A 61 K 31/40, A 61 K 31/38ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД(54) ЗАСІБ ДЛЯ ПОСИЛЕННЯ ФУНКЦІЇ МАКРОФАГА ТА ЛІКУВАННЯ ЛЮДИНИ З ПОСЛАБ-
ЛЕНИМ ІМУНІТЕТОМ

1

- (21) 94129193
 (22) 19 12.94
 (24) 12.11 99
 (31) 08/170.605
 (32) 21 12.93
 (33) US
 (46) 12.11.99. Бюл. № 7
 (56) 1. Патент США № 4133814, 1979.
 2. Патент США № 4380635, 1983.
 3. Патент США № 4418068, 1983.
 4. Патент США № 5075321, 1991.
 5. Black et al. Antagonism of estrogen action with a new benzothiophene derived antiestrogen // Life Sciences, 1983, 32, 1031-1036
 (72) Цукерман Стівен Гарольд (US)
 (73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ (US)
 (57) 1. Применение соединения, имеюще-
го формулу



(I)

где R¹ и R³ обозначают независимо водо-

род, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})$ (C₁, C₆ алкил) или $-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}$,
 где Ar - необязательно замещенный фе-
 нил,

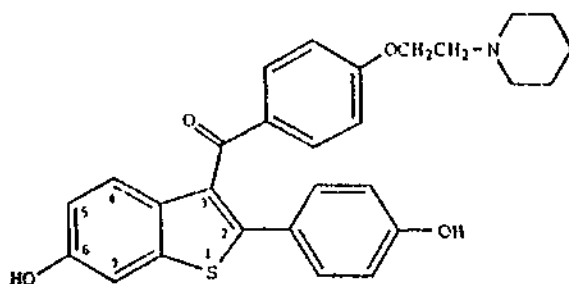
R² выбран из группы, состоящей из
 пирролидино, гексаметиленимино и пипе-
 ридино;
 или его фармацевтически приемлемой со-
 ли или сольвата; для усиления функции
 макрофага.

2

2. Применение по п. 1, при котором
 указанным соединением является его гид-
 рохлоридная соль.

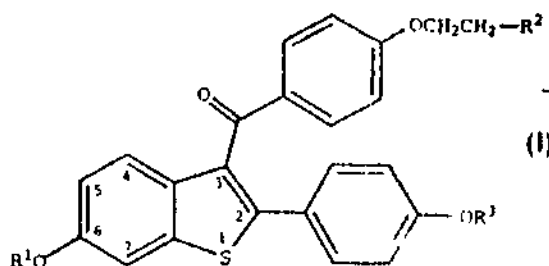
3. Применение по п. 1, осуществляе-
 мое в профилактических целях

4. Применение по п. 1, при котором
 указанным соединением является соеди-
 нение формулы:



или его гидрохлоридная соль.

5. Применение соединения, имеюще-
 го формулу



(II)

где R¹ и R³ обозначают независимо водо-

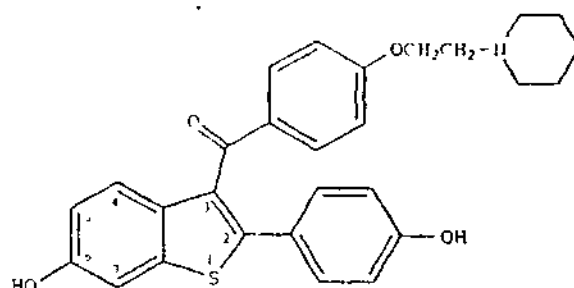
род, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})$ (C₁-C₆ алкил) или $-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}$,

(19) UA (11) 26770 (13) C1

где Ar – необязательно замещенный фенил;

R² выбран из группы, состоящей из пирролидино, гексаметиленимино и пиперидино; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; для лечения человека с ослабленным иммунитетом.

6. Применение по п. 5, при котором указанным соединением является соединение формулы



или его гидрохлоридная соль.

Макрофаги играют центральную роль в иммунной защите организма посредством различных эффекторных механизмов, затрагивающих как связанные с мембраной, так и секреторные события (Gordon et al. *Curr. Opin. Immunol.*, 1992, 4, 25; *Brit. Med. J.*, 1992, 48, 65). Фагоцитоз, хемотаксис и представление антигена являются процессами, связанными с мембраной, вовлеченными в механизмы иммунной защиты, необходимые для выживания организма. Важность макрофагов в защите от микробов, иммунологическом надзоре, разрушении раковых клеток и в очистке от стареющих эритроцитов была показана на моделях человека и животных, характеризующихся избирательным удалением макрофагов (Classen et al. *J. Immunol. Meth.*, 1990, 134, 153). Макрофаги также способствуют защите организма посредством секреции бактериостатических и бактерицидных протеинов, цитокинов и липидных медиаторов, а также кислород- и азот-реакционноспособных промежуточных продуктов. Секреторная способность макрофага является центральной в его функции, поскольку эти клетки секретируют более 100 различных медиаторов и локализуются в каждом органе (Nathan, *J. Clin. Invest.*, 1987, 79, 319).

В то время, как отклоняющаяся от нормы активация функций макрофага связана с аутоиммунными заболеваниями, а также как с хроническими, так и с острыми воспалительными процессами, реципрокным состоянием, подавление эффекторных функций макрофага связано с вновь происходящими заражениями как благоприятными, так и неблагоприятными патогенами и способствует увеличению заболеваемости и смертности. Группы, связанные с состоянием ослабленного им-

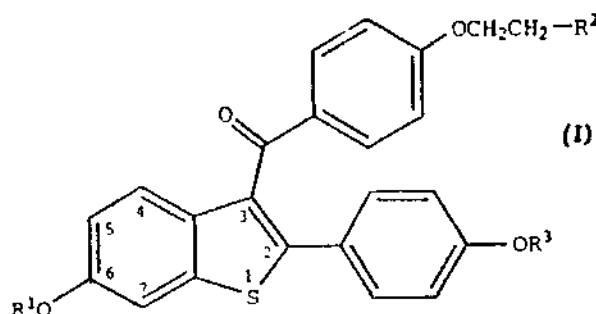
мунитета, включают ожоговых пациентов, трансплантаты, ВИЧ-инфицированных индивидуумов, подвергающихся химиотерапии раковых пациентов и хирургических пациентов, особенно пациентов с высоким риском заражения, как это наблюдается у торакабдоминальных пациентов (с внутренними болезнями).

Текущая терапия при подходе к таким пациентам включает применение внутривенного вливания макрофагпроизводных цитокинов, особенно, стимулирующих колонии факторов G-CSF, GM-CSF и M-CSF (Nemunaitis, *Transfusion*, 1993, 33:70). Применяется также поддерживающая терапия антибиотиками и жидкостями, однако, ограниченные возможности этих подходов проявляются в непрерывных проблемах заражения пациентов с ослабленным иммунитетом и появления более смертоносных штаммов организмов, устойчивых к антибиотикам. Кроме того, заражения пациентов с ослабленным иммунитетом благоприятными патогенами, включая инфекции *Pneumocystis* и *Cryptococcus*, остаются значительными и приводят к осложнениям, несмотря на различные схемы лечения антибиотиками. Ясно, что новые лекарства, которые могут избирательно усиливать эффекторные функции макрофага для усиления сопротивляемости организма, могли бы сыграть центральную роль при клиническом ведении таких пациентов.

Сообщалось, что эстроген повышает избирательные эффекторные функции макрофага, включая Fc-опосредованный фагоцитоз, экспрессию антигена второго класса и секрецию IL-1. Эти наблюдения в сочетании с известной способностью женщин обладать большей устойчивостью к различным инфекциям (Ahmed et al. *Am. J. Pathol.*, 1985, 121, 531) предполагают,

что эстроген-подобные соединения могут усиливать эффекторные функции макрофага и, таким образом, быть благоприятными при болезненных состояниях, связанных с подавленной сопротивляемостью организма.

Изобретение относится к способу повышения функции макрофага, включающий назначение человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I



где R¹ и R³ обозначают независимо водо-

род, -CH₃, -C(=O)-(C₁-C₆ алкил) или -C(=O)-Ar, где Ar - необязательно замещенный фенил;

R² выбран из группы, состоящей из пирролидино, гексаметиленимино и пиперидино; и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Изобретение также охватывает способ лечения человека с ослабленным иммунитетом, включающий назначение соединения формулы (I) указанному человеку.

Данное изобретение касается обнаружения того, что определенная группа 2-фенил-3-арилбензотиофенов (бензотиофенов) формулы (I) является полезной для улучшения функции макрофага. Полагают, что описанные бензотиофены улучшают функции макрофага, включая экспрессию антигенов второго класса (следовательно, представление антигена), Fc-опосредованный фагоцитоз и/или высвобождение цитокина. Терапевтическое и профилактическое лечение, охватываемое этим изобретением, осуществляется путем назначения человеку, нуждающемуся в лечении, дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, эффективной для улучшения функции макрофага.

Термин "улучшение функции макрофага" включает такое повышение или усиление функции макрофагов или скорости

активации, которое усиливает защиту человека.

Соединение формулы (I) может быть полезным при лечении, как профилактическом, так и терапевтическом, субъектов с ослабленным иммунитетом и, в частности, при внутриполостных хирургических инфекциях, пациентов с миеломой после химиотерапии, ожоговых пациентов, ВИЧ-инфицированных индивидов и трансплантатных пациентов, подвергающихся иммуноподавляющей терапии. Дополнительные области использования могут включать профилактическое и терапевтическое применения при повторяющихся бактериальных, протозойных и грибковых заражениях, а также для пациентов с миелодиспластическим синдромом и апластической (лишенной протоплазмы-пер.) анемией, у которых миелоидные клетки нефункциональны. Ожидается, что соединения формулы (I) также полезны в отношении любого клинического объекта, к которому используются факторы, стимулирующие колонии.

Ралоксифен является предпочтительным соединением по изобретению и является гидрохлоридной солью соединения формулы (I), где R¹ и R³ являются оба водородом и R² является 1-пиперидинилом.

Обычно, по крайней мере, одно соединение формулы (I) формулируется или вводится в готовую форму препарата или состав вместе с обычными добавками, разбавителями или носителями, и прессуется в таблетки, или указанные формы приготавливают в виде эликсиров или растворов для удобного орального назначения (введения) или вводятся внутримышечным или внутривенными путями. Соединения могут назначаться трансдермально и могут формулироваться в виде дозированных форм с замедленным высвобождением и аналогичных.

Соединения, используемые в способах по данному изобретению, могут быть получены согласно известным способам, таким, как подробно описанным в Патентах США № 4133814, 4418068 и 4380635, которые все упомянуты здесь для ссылки. В основном, способ осуществляют, исходя из бензо[b]тиофена, имеющего 6-гидроксильную группу и группу 2-(4-гидроксифенил). Исходное соединение защищают, ацилируют, и подвергается снятию защитной группы с образованием соединений формулы (I). Примеры получения таких соединений представлены в патентах США, указанных выше. Термин "нео-

бязательно замещенный фенил" включает фенил, моно- или дизамещенный C_1-C_6 алкилом, C_1-C_4 алкокси, гидрокси, нитро, хлором, фтором или три(хлор или фтор)метилом

Соединения, используемые в способах настоящего изобретения, образуют фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и оснований с широким спектром различных органических и неорганических кислот и оснований и включают физиологически приемлемые соли, которые часто используются в фармацевтической химии. Такие соли являются также частью данного изобретения. Типичные неорганические кислоты, используемые для образования таких солей, включают соляную, бромистоводородную, йодоводородную, азотную, серную, фосфорную, гипофосфорную и тому подобное. Также могут использоваться соли, производные органических кислот, таких, как алифатические моно и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты и гидроксиалкандиоловые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты. Так, такие фармацевтически приемлемые соли включают ацетат, фенилацетат, трифторацетат, акрилат, аскорбат, бензоат, хлорбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, метилбензоат, о-ацетоксибензоат, нафталин-2-бензоат, бромид, изобутират, фенилбутират, β -гидроксibuтират, бутин-1,4-диоат, гексин-1,4-диоат, капрат, каприлат, хлорид, циннамат, цитрат, формиат, фумарат, гликолят, гепта-ноат, гиппурат, лактат, малат, малеат, гидроксималеат, малонат, манделат, мезилат, никотинат, изоникотинат, нитрат, оксалат, фталат, терефталат, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, пропиолат, пропионат, фенилпропионат, салицилат, себацинат, сукцинат, суберинат, сульфат, бисульфат, пиросульфат, сульфит, бисульфит, сульфонат, бензолсульфонат, п-бромфенилсульфонат, хлорбензолсульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, метансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, п-толуолсульфонат, ксилолсульфонат, тартрат и тому подобное. Предпочтительной солью является хлористоводородная соль.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты обычно образуются взаимодействием соединения формулы (I) с эквивалентным или избыточным количеством кислоты. Реагенты обычно

взаимодействуют в растворителе таком, как диэтиловый эфир или бензол. Соль обычно высаживается из раствора в течение около от одного часа до 10 дней и может быть отделена фильтрацией, либо растворитель может быть отогнан общепринятыми методами.

Основания, обычно используемые для образования солей, включают гидроксид аммония и гидроксид щелочного или щелочноземельного металла, карбонаты и бикарбонаты, а также алифатические и первичные, вторичные и третичные амины, алифатические диамины. Основания, предпочтительно используемые для получения солей прибавления, включают гидроксид аммония, карбонат калия, метиламин, диэтиламин, этилендиамин и циклогексилламин.

Фармацевтически приемлемые соли обычно имеют улучшенные характеристики растворимости по сравнению с соединениями, производными которых они являются, и поэтому, они часто более удобны для приготовления составов в виде жидкостей или эмульсий.

Фармацевтические составы могут быть приготовлены способами, известными специалистам. Например, соединения могут быть включены в состав с обычными добавками, разбавителями или носителями и изготовлены в форме таблеток, капсул, суспензий, порошков и тому подобное. Примеры добавок, разбавителей и носителей, которые являются подходящими для таких составов, включают следующие: наполнители экстендеры, такие как крахмал, сахар, маннитол и кремниевые производные; связующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон; увлажняющие агенты, такие как глицерин; разрыхляющие агенты, такие как карбонат кальция и бикарбонат натрия; агенты, затрудняющие растворение, такие как парафин; ускорители ресорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; поверхностно-активные агенты, такие как цетиловый спирт, моностеарат глицерина; адсорбционные носители такие, как каолин и бентонит; смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат кальция и магния и твердые проиэтиленгликоли.

Соединения могут также входить в состав эликсиров или растворов, подходящих для орального введения, или в качестве растворов, подходящих для парентерального введения, например, внутримышечным, подкожным или внутривенным пу-

тем. Дополнительно, соединения вполне пригодны для дозированных форм с замедленным высвобождением и тому подобных. Составы могут быть так составлены, что они высвобождают активный ингредиент только или предпочтительно в области кишечного тракта, возможно, в течение некоторого периода времени. Покрывания, оболочки и защитные матрицы могут быть изготовлены, например, из полимерных веществ или восков.

Конкретная доза соединений формулы (I), требуемая для повышения функции макрофага или лечения индивидуумов с ослабленным иммунитетом, согласно изобретению, будет зависеть от серьезности состояния, пути введения и родственных факторов, определяемых наблюдающим врачом. Обычно допустимые и эффективные ежедневные дозы составляют от около 0,1 до около 1000 мг/день и более, обычно от около 50 до 200 мг/день. Такие дозы будут назначаться субъекту, нуждающемуся в лечении, примерно от одного до трех раз в день или более часто, как это требуется для эффективного лечения или профилактики заболевания(ий) или симптома(ов).

Обычно предпочтительно вводить соединение формулы (I) в форме кислотноаддитивной соли, как это делается обычно при введении фармацевтических препаратов, содержащих основную группу, такую, как пиперидиновое кольцо. Предпочтительно назначать соединение по изобретению взрослому человеку (например, женщинам постклимактерического периода). Для таких целей подходят следующие оральные дозированные формы.

Готовые формы препаратов или составы.

В составах, приведенных далее, "активный ингредиент" означает соединение формулы (I).

Состав 1. Желатиновые капсулы
Твердые желатиновые капсулы получают следующим образом:

Ингредиент	Количество (мг/капсула)	
Активный ингредиент	0,1-1000	50
Крахмал, NF	0-650	
Сыпучий порошок крахмала	0-650	55
Силиконовая жидкость 350 сСт	0-15	

Ингредиенты измельчают, пропускают через сито № 45 меш US и заполняют в твердые желатиновые капсулы.

Примеры приготовленных конкретных капсулированных составов ралоксифена включают показанные далее:

Состав 2. Ралоксифеновые капсулы
Ингредиент Количество, мг/капсула

Ралоксифен	1
Крахмал, NF	112
Сыпучий порошок крахмала	225,3
Силиконовая жидкость 350 сСт	1,7

Состав 3. Ралоксифеновые капсулы
Ингредиент Количество, мг/капсула

Ралоксифен	5
Крахмал, NF	108
Сыпучий порошок крахмала	225,3
Силиконовая жидкость 350 сСт	1,7

Состав 4. Ралоксифеновые капсулы
Ингредиент Количество, мг/капсула

Ралоксифен	10
Крахмал, NF	103
Сыпучий порошок крахмала	225,3
Силиконовая жидкость 350 сСт	1,7

Состав 5. Ралоксифеновые капсулы
Ингредиент Количество, мг/капсула

Ралоксифен	50
Крахмал, NF	150
Сыпучий порошок крахмала	397
Силиконовая жидкость 350 сСт	3,0

Конкретные составы, указанные выше, могут модифицироваться в соответствии с желаемыми предусмотренными изменениями.

Составы в виде таблеток получают с использованием ингредиентов, указанных ниже:

Состав 6. Таблетки
Ингредиент Количество, мг/таблетка

Активный ингредиент	0,1-1000
Целлюлоза, микрокристаллическая	0-650
Диоксид кремния, измельченный в пыль	0-650
Стеариновая кислота	0-15

Компоненты измельчают и прессуют в виде таблеток.

Альтернативно, таблетки, каждая из которых содержит 0,1-1000 мг активного ингредиента, получают следующим образом:

Состав 7. Таблетки

Ингредиент	Количество, мг/таблетка
Активный ингредиент	0,1–1000
Крахмал	45
Целлюлоза, микро-кристаллическая	35
Поливинилпирролидон (в виде 10% раствора в воде)	4
Натрий карбоксиметилцеллюлоза	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускают через сито № 45 меш US и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона перемешивают с полученным порошком и затем пропускают через сито № 45 меш US. Гранулы, полученные таким образом, сушат при 50–60°C и пропускают через сито № 18 меш US. Затем к гранулам добавляют натрий-карбоксиметилкрахмал, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито № 60 меш US, и после перемешивания прессуют в аппарате для изготовления таблеток с получением таблеток.

Суспензии, каждая из которых содержит 0,1–1000 мг препарата на 5 мл дозы, получают следующим образом:

Состав 8. Суспензии

Ингредиент	Количество, мг/5 мл
Активный ингредиент	0,1–1000 мг
Натрий карбоксиметилцеллюлоза	50 мг
Сироп	1,25 мг
Раствор бензойной кислоты	0,10 мл
Вкусовая добавка	q.v.
Краситель	q.v.
Очищенная вода до	5 мл

Активный ингредиент пропускают через сито № 45 меш US и смешивают с натрийкарбоксиметилцеллюлозой и сиропом до образования однородной пасты. Раствор бензойной кислоты, вкусовую добавку и краситель разбавляют некоторым количеством воды и добавляют при перемешивании. Затем добавляют достаточное количество воды для получения требуемого объема.

Опытные исследования

Анализ 1. Проводят испытания, как описано Freidman et al. J. Clin. Invest., 1985, 75, 162–167 (включено здесь в качестве ссылки) с некоторыми изменениями. Мышам в количестве от пяти до ста

особей вводят оральные дозы порядка 1–10 мг/кг соединения формулы (I) в течение дня. После введения собирают макрофаги и определяют количественно изменения как иммунного (Fc-опосредованного), так и неиммунного фагоцитоза с использованием конъюгированных с флюоресцеином дрожжевых частиц, полученных на основании Pagsdale, J. Immunol. Meth., 1989, 123:259. Для случая иммуноопосредованного фагоцитоза конъюгированные с флюоресцеином дрожжи предварительно инкубируют с сывороткой мыши, чтобы способствовать опсонизации. Увеличение поглощения флуоресценции макрофагами характеризуется количественно как флюоресцентное излучением с использованием длин волн возбуждения и излучения 482 и 520 нм, соответственно. Эту процедуру осуществляют с культурами макрофага *ex vivo* или *in vitro* и изменения характеризуют количественно в единицах флуоресценции.

Увеличение в единицах флуоресценции по сравнению с контролем свидетельствует об активности соединений формулы (I).

Анализ 2. Осуществляют процедуру, как описано Zuckerman et al., Cell. Immunol., 1986, 103–207; J. Immunol., 1988, 140–978 (включено здесь в качестве ссылки). Способность индуцировать антигены второго класса и, следовательно, промотировать презентацию антигена определяют на первичных перитонеальных макрофагах *ex vivo* и на клеточной линии P388D1 микрофага мышей *in vitro*. Пяти-ста мышам вводят дозы соединения формулы (I), собирают макрофаги и зондируют антигенами против антигенов второго класса D-гаплотипа. Увеличение экспрессии антигена второго класса определяют поточной цитометрией с использованием соответствующих вторичных антител. Исследованиями *in vitro* оценивают эффект соединений по повышению основного уровня и индуцируемой гамма интерфероном экспрессии антигена второго класса путем поточной цитометрии. Увеличение экспрессии второго класса отражает повышение активации макрофага.

Анализ 3. Осуществляют процедуру, описанную Seow et al., J. Immunol. Meth., 1987, 113 (включено здесь в качестве ссылки). Анализ используют для оценки усиления эффекторных функций макрофага, для которого используют измерение поглощения 2-деоксиглюкозы. Макрофаги *ex vivo* и *in vitro* помещают на

пластинку с 96 углублениями при 10^5 клеток на каждое углубление и инкубируют в растворе фосфатного буфера в присутствии $0,78 \mu\text{Ci}/\text{мл}$ ^3H -деоксиглюкозы, и в углубления помещают соединение (I). Уменьшение количества внеклеточной глюкозы отражает поглощение этого неметаболизируемого глюкозного аналога и, следовательно, обеспечивает независимый анализ по определению состояния активации макрофага посредством соединения формулы (I). Повышение поглощения деоксиглюкозы с помощью соединения (I) показывает способность соединения усиливать состояние активации макрофага.

Анализ 4. Осуществляют процедуру, описанную Zuckerman., Circ Shock, 1986, 279 (включено здесь в качестве ссылки), для иллюстрации способности соединений формулы (I) к защите на моделях сепсиса и эндотоксической смертности мышей. Пяти-ста мышам вводят орально дозы 1–10 мг/кг соединения формулы (I) в течение 1 недели до вызываемого искусственно сепсиса. Сепсис вызывают, применяя инъекцию эндотоксина в условиях, при которых достигается ЛД 100 (200 μg липополисахарида). Экзогенные глюкокортикоиды такие, как дексаметазон, в количестве 20 мг/кг служит положительным контролем по увеличению выживаемости. Действие соединения формулы (I) определяют также, используя модель сепсиса, включающую наложение лигатуры и прокол слепой кишки. Сепсис как грамположительными, так и грамотрицательными организмами приводит к ЛД 100 в течение 48 ч, несмотря на применение антибиотиков. Повышение числа выживших животных или времени выживания по сравнению с контролем показывает активность соединений.

Анализ 5. Способность соединений формулы (I) увеличивать секрецию цитокинов таких, как TNF определяют количественно *in vivo* с помощью измерения сыворотки с использованием коммерчески доступного TNF ELISAs специфичного для TNF мышей. Пяти-ста мышам дают орально по 1–10 мг/кг соединения формулы (I) в течение 1 недели до введения

летальной или сублетальной дозы липополисахарида (LPS) (200 и 1 μg , соответственно). Спустя 1 ч после инъекции LPS мышам пускают кровь и определяют базальное и индуцируемое LPS количества TNF в сыворотке. Обычно уровни TNF ниже 10 пкг/мл наблюдается до введения LPS и уровни 5–20 нг/мл достигаются после введения LPS. Определяют способность соединений модулировать базальный и индуцируемый уровни TNF. Увеличения базального TNF без запуска массивного системного высвобождения TNF у мышей, обработанных соединением, показывает активность соединений промотировать секрецию цитокинов. Наконец, выполнялись также измерения *ex vivo* и *in vitro* высвобождения TNF из перитонеальных макрофагов, подверженных действию 1–5 мкМ соединения *in vitro*, с помощью ELISA для определения степени увеличения цитокина, опосредованного соединением формулы (I).

Анализ 6. От пяти до пятидесяти женщин были выбраны для клинических испытаний. Женщины были иммуноподавленными. Ввиду идиосинкразической и субъективной природы этих заболеваний исследование включало контрольную группу с плацебо, то есть, женщины были разделены на две группы, одна из которых получала соединение формулы (I) в качестве активного агента, а другая получала плацебо. Женщины из опытной группы получали от 50–200 мг лекарства в день. Они продолжали это лечение в течение 3–12 месяцев. Велась аккуратная регистрация числа и тяжести симптомов в обеих группах, и в конце исследований эти результаты сравнивались. Результаты сравнивают между членами каждой группы, а также результаты для каждого пациента сравнивают с симптомами, сообщенными каждым пациентом перед началом исследований.

Полезность соединений формулы (I) иллюстрируется положительным действием, которое они оказывают, по крайней мере, в одном из вышеописанных анализов.

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М.Самборська

Замовлення 529

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101



2

4

2

4

2

2