

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 900**

51 Int. Cl.:

A61K 31/515 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2010 PCT/RU2010/000291**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11005142**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2010 E 10797363 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2596794**

54 Título: **Método para tratar enfermedades hepáticas de diversos orígenes**

30 Prioridad:

07.07.2009 RU 2009126442

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.04.2020

73 Titular/es:

TETS, VIKTOR VENIAMINOVICH (50.0%)

ul. Lensoveta, 27-95

St. Petersburg, 196066, RU y

TETS, GEORGY VIKTOROVICH (50.0%)

72 Inventor/es:

TETS, GEORGY VIKTOROVICH y

TETS, VIKTOR VENIAMINOVICH

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 752 900 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para tratar enfermedades hepáticas de diversos orígenes

5 **Campo técnico**

La invención se refiere a un medicamento y puede utilizarse para tratar hepatitis de diversos orígenes.

Técnica anterior

10 Métodos conocidos para tratar enfermedades hepáticas introducen en el organismo agentes hepatoprotectores orgánicos de origen natural o sintético, por ejemplo, "Essentiale", principio activo, fosfolípidos esenciales (<http://essenciale.lek-va.ru/>), entran en las células del hígado, invaden membranas de hepatocitos, normalizan hasta cierto punto el funcionamiento del hígado y el metabolismo de lípidos y proteínas, mejoran la regeneración y ralentizar la formación de tejido conectivo en el hígado.

15 Otro método para tratar enfermedades hepáticas que comprende la introducción de prostenon (PGE2 sintético) es más eficaz, véase el documento RU 1821209 A1.

20 En comparación con el método mencionado anteriormente, este método acelera la remisión, demuestra resultados más eficaces en la reducción de tales manifestaciones de la enfermedad como debilidad, aumento de la fatiga, sensación de pesadez en el hipocondrio derecho, hiperalaninemia, hiperbilirrubinemia, indicadores elevados de prueba de fosfatasa alcalina y timol, niveles sanguíneos de albúminas, gammaglobulinas, inmunoglobulinas A y G, y cortisol; ayuda a regular el equilibrio alterado entre los cooperadores T y los supresores T, y a reducir el nivel de oxiprolina unida a proteínas en sangre.

25 La desventaja principal de este método consiste en que no puede utilizarse en presencia de un espectro bastante amplio de enfermedades asociadas que constituyen una contraindicación para la prescripción de prostaglandinas E: patología de la esfera genital en mujeres, hipotensión, diarrea de diversas etiologías, enfermedades del párpado, alergias, etc.

30 Otro método conocido para tratar enfermedades hepáticas de diversos orígenes también introduce un agente hepatoprotector, y para aumentar la eficacia del tratamiento el método utiliza un agente (denominado a continuación en el presente documento TDAA) que comprende tris-[N-(2,3-dimetilfenil)antranilato] aluminio, lactosa, almidón, polivinilpirrolidona de bajo peso molecular, Tween 80, Aerosil A-380 y estearato de calcio en la siguiente proporción de componentes, en % en masa:

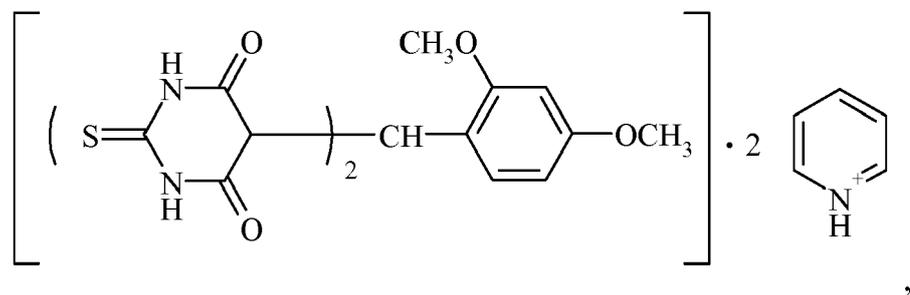
tris-[N- (2,3-dimetilfenil)antranilato]aluminio	45,24-50,00
Lactosa	4,52-5,0
Almidón	39,21-43,36
Polivinilpirrolidona	3,39-3,75
Tween 80	0,72-0,80
Aerosil A-380	0,95-1,05
Estearato de calcio	0,95-1,05,

véase el documento RU 2035906 C1.

40 Este método se ha tomado como prototipo de la presente invención.

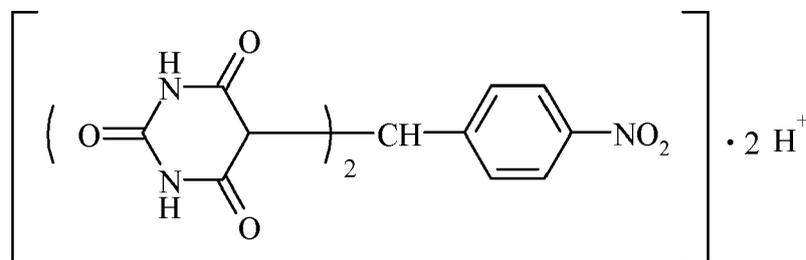
45 La eficacia y seguridad del método prototipo se sometió a prueba en animales de laboratorio. El estudio mostró que, aunque el prototipo tiene un determinado efecto hepatoprotector, el nivel de protección otorgado por la implementación del método prototipo es relativamente bajo; además, el método prototipo no tiene influencia directa sobre el nivel de interferón alfa endogénico y, por lo tanto, no inactiva virus de hepatitis de diversos tipos, incluyendo el ampliamente extendido virus de la hepatitis C.

(IV)



o

(V)



5

El documento EP1043318 da a conocer estos compuestos, así como su uso en medicina.

Breve descripción de los dibujos

La invención se explica además a modo de descripción detallada de ejemplos de sus realizaciones sin referencia a ningún dibujo.

Realización preferida

Las sustancias utilizadas en el método se muestran en la tabla 1.

Las sustancias I-IV se obtuvieron de la siguiente manera:

Una mezcla de 3 mmol de ácido barbitúrico y 1,5 mmol de aldehído correspondiente en 10-15 ml de piridina se hierve por medio de un condensador de reflujo durante 1-2 h. Después de que la masa de reacción se enfríe, se filtra el residuo, se lava por medio de acetona y se seca a 55-60°C a una presión residual de 30 mmHg. Para extraer tioderivados de la masa de reacción, se añaden 10-20 ml de dioxano o agua a la masa de reacción, se filtra el residuo precipitado, se lava por medio de etanol y se seca. Para realizar las reacciones se utilizan 3 mmol de ácido barbitúrico y 1,5 mmol de aldehído correspondiente. Para extraer los productos de la masa de reacción, se añaden 10-20 ml de dioxano o agua a la masa de reacción, se filtra el residuo precipitado, se lava por medio de etanol y se seca.

Para obtener la sustancia V, se añade una solución de 0,5 g de benzaldehído en 10 ml de etanol a una mezcla de 1 g de ácido 2-tiobarbitúrico y 10 ml de etanol. Después de remover la masa de reacción a 20°C durante 20-30 minutos, el residuo se filtra y se seca.

La tabla 2 muestra a continuación espectros de resonancia magnética de protones de soluciones de sustancias I-V en dimetilsulfóxido.

El método inventivo se explica además por medio de los ejemplos proporcionados.

Los mecanismos de hepatotoxicidad, inflamación, citólisis y colestasis, se sabe que son universales e inespecíficos independientemente del agente que induce daño hepático [Frezza E. E. *et al.* Sex hormones and trace elements in rat CCL₄- induced cirrhosis and hepatocellular carcinoma, *European Journal of Cancer Prevention*. 2(4), 357-359, 1993; Lin S. C. *et al.* Hepatoprotective effects of Taiwan folk medicine: *Ixeris chinensis* (Thunb.) Nak on experimental liver injuries, *American Journal of Chinese Medicine*. 22(3-4), 243-54, 1994]. Por tanto, el daño a las células hepáticas es

similar para la hepatitis causada por diversas bacterias, incluyendo las del género *Leptospira*, la exposición química en instalaciones industriales o como resultado de sustancias venenosas que encuentran su forma en el agua o productos alimenticios, así como las causadas por los efectos del alcohol, determinados medicamentos, por ejemplo, fármacos citostáticos, exposición a la radiación, y también diversos virus (virus de la hepatitis A, E, B, D, C y algunos otros que aún no están completamente identificados).

En cuanto a la protección antiviral, es importante mencionar que la implementación del método inventivo provoca un aumento del nivel de interferón alfa endógeno en el organismo humano. El interferón alfa ayuda a las células a defenderse contra diversos virus, incluyendo aquellos que se dirigen a células hepáticas (Hoofnagle, J. H., Di Bisceglie, A. M. (1997). *The Treatment of Chronic Viral Hepatitis*. NEJM 336: 347-356; Malaguarnera M., Di Fazio I., Ferlito L., Pistone G., Restuccia N., Trovato B. -A., Romano M. A comparison of four types of interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C. *Curr Ter Res Clin Exp*. 1998; 59(1): 48-59).

El método inventivo se sometió a prueba en 100 ratas macho sin pedigrí con un peso de 250-270 g, utilizando el modelo fácilmente disponible y reproducible de hepatitis tóxica. La granja de ratas "Rappolovo", San Petersburgo, Rusia, suministró los animales.

Todos los animales del experimento, a excepción de los intactos, recibieron un tóxico CCl₄ en una cantidad de 1,0 ml/kg en solución al 50% de aceite de oliva de manera intragástrica (i/g) diariamente durante 5 días a través de un tubo de alimentación no traumático. Después de 5 días se confirmó la presencia de hepatitis tóxica mediante imagen morfológica del hígado, indicadores bioquímicos y funcionales. Tras 24 horas después de la última introducción del hepatotóxico, las ratas supervivientes se distribuyeron al azar en masa y se dividieron en grupos experimentales. Los animales de los grupos 3, 4 y 5 recibieron hepatoprotectores conocidos, mientras que los animales de los grupos 6-10 recibieron sustancias mostradas en la tabla 1.

Grupo 1 – intacto (n=10);

Grupo 2 – CCl₄ (n=10);

Grupo 3 – CCl₄ + Essentiale i/g, 100 mg/kg (n=10);

Grupo 4 – CCl₄ + Carsil i/g, 100 mg/kg (n=10);

Grupo 5 – CCl₄ + TDAA;

Grupo 6 – CCl₄ + sustancia I;

Grupo 7 – CCl₄ + sustancia II;

Grupo 8 – CCl₄ + sustancia III;

Grupo 9 – CCl₄ + sustancia IV;

Grupo 10 – CCl₄ + sustancia V.

10 animales por cada grupo

Los hepatoprotectores se introdujeron por medio de tratamiento durante 10 días en las siguientes cantidades: Essentiale - 100 mg/kg; Carsil - 100 mg/kg; método prototipo - TDAA - 100 mg/kg, método inventivo - sustancias I-V - 50 mg/kg. Los animales del grupo 2 en lugar de tratamiento recibieron un volumen equivalente de CCl₄. Todas las sustancias se introdujeron de manera intragástrica a través de un tubo de alimentación metálico no traumático. Se utilizó como disolvente una suspensión de almidón ligera.

La decapitación de ratas se realizó bajo anestesia ligera de éter, 5 y 10 días después del inicio del experimento.

El diagnóstico diferencial de los principales síndromes de enfermedad se realizó mediante la evaluación de la actividad de enzimas hepatogénicas en suero sanguíneo. La evaluación del grado de manifestación de síndromes inflamatorios citolíticos, colestáticos y mesenquimales se realizó mediante técnicas bioquímicas estándar con reactivos "Bio-La-Test" de la compañía "Lachema". Durante el estudio de los niveles de enzimas indicadoras del síndrome citolítico, se evaluó la actividad de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH), γ -glutamilttransferasa (γ -GT) y fosfatasa ácida (ACP). También se evaluó la función excretora del hígado según el contenido de bilirrubina y la actividad de enzima excretora, marcador de colestasis de fosfatasa alcalina (ALP). El contenido de lípidos en sangre se determinó mediante la evaluación del nivel de colesterol y lípidos totales, la disproteinemia se evaluó según el nivel de proteína total y por medio de la prueba de timol [1. Practical guidelines for

studying hepatoprotective activity of pharmaceutical substances. Del libro: Instructions for experimental (non-clinical) study of new pharmaceutical substances. Moscú, Rusia, Remmedium. 2000, págs. 228-231; 2. Métodos de investigación de laboratorio en práctica clínica. Libro de referencia, bajo la dirección de V. V. Menshikov. Moscú, Rusia, Meditsina, 1987, pág. 365].

5 La peroxidación lipídica y la actividad del sistema antioxidante del hígado se evaluaron mediante el contenido de glutatión reducido en el hígado [Laboratory research methods in clinical practice. Libro de referencia, bajo la dirección de V. V. Menshikov. Moscú, Rusia, Meditsina, 1987, pág. 365] y la reserva de grupos sulfhidrilos en sangre [Clinical evaluation of laboratory tests. Bajo la dirección de N. U. Tits, Moscú, Rusia, Meditsina, 1986, pág. 480] Kindsay R. H., Kitchin K. T., Sedlak J., Lindsay R. H. Estimation of total protein bound and nonprotein sulfhydryl group in tissues with Ellman plangent. // Anal/BioChem., 1968. - 25(1-3)., págs. 192-205].

Las dinámicas de peso de las ratas se determinaron mediante escalas VLR-500.

15 Con el fin de determinar la masa relativa del hígado (relación de masa hepática en mg con respecto a masa corporal en g) de los animales, que caracteriza el grado de manifestación del proceso inflamatorio en el órgano, se pesó el hígado utilizando escalas electrónicas 1602 MP de "Sartorius" [A.I. Vengerovskiy, I. V. Markova, A. S. Soratikov Non-clinical study of hepatoprotectors. Guidelines. Journal of the pharmaceutical committee, 1999, n.º 2, págs. 9-12].

20 Durante la muestra hexenal, se dio a las ratas 80 mg/kg de hexenal de manera intragástrica. La duración de la anestesia de los animales permite evaluar la tasa de metabolismo hexenal, que se realiza por el sistema monooxigenasa dependiente de citocromo P-450 de hepatocitos y caracteriza el estado de la función antitóxica del hígado [A.I. Vengerovskiy, I. V. Markova, A. S. Soratikov Non-clinical study of hepatoprotectors. Guidelines. Journal of the pharmaceutical committee, 1999., N. º2., págs. 9-12; Clinical evaluation of laboratory tests. Bajo la dirección de N. U. Tits, Moscú, Rusia, Meditsina, 1986, pág. 480; Kindsay R. H., Kitchin K. T., Sedlak J., Lindsay R. H. Estimation of total protein bound and nonprotein sulfhydryl group in tissues with Ellman plangent. // Anal/BioChem., 1968., 25(1-3). -p. 192-205; G. B. Kigel, A. V. Kharabadzhahyan Indicators of biological norm for laboratory animals. Rostov del Don, Rusia, 1978, pág. 95].

30 Se tomaron muestras de sangre e hígado de los animales después de la eutanasia por medio de nembutal (pentobarbital) en una cantidad de 70 mg/kg.

Además de los parámetros mencionados anteriormente, la eficacia del tratamiento se evaluó mediante el rendimiento clínico y la tasa de supervivencia de los animales.

35 La aplicación de hepatoprotectores redujo la mortalidad de los animales en los grupos correspondientes y mejoró significativamente el estado general de las ratas, mientras que la ausencia de tratamiento tuvo un impacto negativo en la tasa de supervivencia de las ratas. Antes de la muerte, las ratas tenían erupción hemorrágica alrededor de la nariz, diarrea y pérdida de peso drástica.

40 Todos los animales supervivientes demostraron baja actividad, su color de pelo tenía un tono de ictericia.

Los resultados de este estudio (tasa de mortalidad, rendimiento clínico, indicadores bioquímicos y funcionales), así como los resultados de un estudio histológico, permiten concluir que la introducción de CCL₄ creó un modelo de intoxicación grave y moderadamente grave.

La tasa de supervivencia en los grupos 2-10 al final de la introducción de CCL₄ y los hepatoprotectores (15 días) se muestra en la tabla 3.

50 Dado que los indicadores (incluida la tasa de supervivencia) en los grupos 6-10 son casi idénticos, la columna 6 de la tabla 3, etc. muestra indicadores generales (promediados y redondeados) para los grupos de animales 6-10.

La tabla 4 muestra indicadores morfométricos, bioquímicos y funcionales del estado hepático en animales sujetos durante la intoxicación por CCL₄ y durante el tratamiento según el método inventivo, en comparación con los métodos de tratamiento por medio de formulaciones Essentiale y Carsil, así como el método prototipo.

Es evidente a partir de la tabla 4 que el método inventivo para el tratamiento de la lesión tóxica del hígado que usa la introducción de derivados de bis(2-tio-4,6-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirimidina-5-il)arilmetanos es mucho más eficaz que los métodos conocidos.

60 Después del tratamiento terapéutico realizado según el método inventivo, las manifestaciones de citolisis en ratas se volvieron significativamente menos pronunciadas. Se demostró por la disminución de los niveles de actividad de las enzimas indicadoras (ALT; AST; LDH, γ -GT, ACP) en suero sanguíneo en comparación con la actividad de las mismas enzimas en el grupo que no recibió ningún tratamiento. Al mismo tiempo, el tratamiento corrigió las funciones sintéticas y de formación de pigmentos del hígado, lo que se indicó por el aumento del contenido sérico de proteína total, lípidos totales y la disminución del contenido de bilirrubina total. Los resultados de la prueba de timol indicaron una reducción

estadísticamente significativa de disproteinemia.

5 La colestasis representa una parte sustancial de la patogénesis de las lesiones hepáticas. Se evaluó su intensidad basándose en indicadores de colesterol, ALP y el nivel de bilirrubina. Todos los medicamentos redujeron la colestasis, disminuyendo la actividad de ALP, reduciendo la hiperbilirrubinemia y el hipercolesterolemia.

10 Los cambios positivos observados de los procesos bioquímicos se acompañaron por la restauración de la función desintoxicante del hígado, que se manifestó en una reducción estadísticamente significativa de la duración del sueño hexenal en todos los grupos sujetos que recibieron hepatoprotectores. Además, la hinchazón del hígado era cada vez más pequeña y el peso original de los animales se restablecía gradualmente. Según los datos obtenidos, el tratamiento eliminó el efecto prooxidante de CCL₄, que se manifestó en un aumento significativo del contenido de grupos sulfhidrilos y glutatión reducido.

15 El tratamiento mejoró el estado general de los animales: las ratas se volvieron ágiles, su cabello recuperó su brillo y color originales, los animales comenzaron a comer más.

20 La efectividad del método inventivo también se confirma por los resultados de los estudios histológicos. En ratas bajo la influencia de CCL₄ que no recibieron tratamiento, el hígado presentó alteraciones distróficas persistentes de hepatocitos en forma de esteatosis hepática difusa. La tinción de hematoxilina y eosina mostró bordes celulares indiscernibles y vacuolización del citoplasma. Después de la implementación del método según la presente invención, las alteraciones del marco hepático fueron mínimas y se manifestaron sólo como pequeñas áreas de proliferación de elementos celulares.

25 Además, se estudió la actividad inductora de interferones del método inventivo. El estudio se centró en la evaluación de la inducción de interferón alfa en el suero sanguíneo, que protege al organismo contra diversas infecciones virales (Hoofnagle, J. H., Di Bisceglie, A. M. (1997). The Treatment of Chronic Viral Hepatitis. NEJM 336: 347-356).

30 En el experimento se utilizaron ratones blancos sin pedigrí que pesaban 18-22 g. Los medicamentos se homogeneizaron en solución salina fisiológica con la adición de Tween 80 y se alimentaron a los animales a través de un tubo de alimentación en la cantidad de 0,2 ml. A los animales se les tomaron muestras de sangre 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la introducción del medicamento para evaluar su actividad antiviral.

Se utilizaron 4 grupos de animales, cada grupo compuesto por 10 animales.

35 1 - Grupo de control, recibidos sólo solventes

2 - Essentiale recibido i/g

40 3 - Carsil recibido i/g

4 - Cicloferon recibido de manera intraperitoneal

5 - Método prototipo

45 6 - Método inventivo

50 Los medicamentos se introdujeron en la siguiente cantidad: Essentiale - 100 mg/kg; Carsil - 100 mg/kg; Cicloferon - 100 mg/kg, método prototipo - TDAA - 100 mg/kg, método inventivo - 50 mg/kg. Se introdujo Cicloferon de manera intraperitoneal, mientras que los otros medicamentos se introdujeron de manera intragástrica a través de una sonda de alimentación metálica no traumática. Se utilizó como disolvente una suspensión ligera de almidón.

55 Las células de línea L 929 se cultivaron en placas de 96 pocillos, incubadas a 37°C durante 24 horas con diferentes cantidades de suero animal. El virus de la estomatitis vesicular (cepa Indiana) en la cantidad de 100 CTD50 se introdujo en los pocillos de placa y se incubó a 37°C durante 30-40 horas. Una vez completada la incubación, las células se lavaron con tampón de fosfato, teñidas durante 30 min por medio de una solución del 0,1% de violeta de cristal en etanol al 30%, lavadas con solución salina fisiológica, secadas al aire y luego se extrajo el tinte durante 30 min por medio de una solución del 30% de etanol. La solución obtenida se transfirió a otra placa, con lo cual se midió la densidad óptica en los pocillos a una longitud de onda de 580 nm.

60 El efecto protector del suero sanguíneo se evaluó observando la reducción de la manifestación del efecto citopático del virus de estomatitis vesicular que pudo observarse a partir del aumento de la densidad óptica en pocillos correspondientes en comparación con los pocillos de control negativos. Se calculó un título de interferón como el valor recíproco de la dilución más alta de suero que proporcionó un aumento estadísticamente significativo de la densidad óptica en pocillos que solo fue posible con mayor cantidad de células preservadas.

65 Los datos sobre la protección antiviral del suero sanguíneo animal en diversos puntos en el tiempo después de la

introducción del medicamento se muestran en la tabla 5.

Los resultados indican que el método inventivo proporcionó un aumento estadísticamente significativo de protección antiviral de las células en todos los puntos del tiempo después de la introducción del medicamento. El hecho de que el Cicloferon comenzó a tener efecto antes se explica por su introducción intraperitoneal que permite que el medicamento entre en sangre más rápido que un medicamento introducido de manera intragástrica según el método inventivo. Sin embargo, después de 12 y 24 horas la acción citoprotectora del método inventivo fue 2-3 veces más fuerte que el efecto protector del método basado en Cicloferon. La introducción de Essentiale y Carsil, así como el método prototipo basado en introducción de TDAA, no provocaron la aparición de interferón y no protegieron las células frente al virus.

El nivel de protección antiviral depende del tiempo transcurrido desde la introducción del medicamento. El primer pico de acción protectora tiene lugar 2 horas después de la introducción y aparentemente está provocado por la formación de un complejo en el suero (del medicamento o su metabolito por sí mismo o junto con proteínas séricas) que proporciona protección antiviral directa de células. Después de que la acción protectora disminuya 4 horas después de la introducción, hay un aumento del nivel de actividad antiviral provocado por la inducción de interferón endógeno, que alcanza su pico 8 horas después de la introducción del medicamento, seguido de una disminución lenta del nivel de interferón inducido, que sigue siendo significativamente superior a los valores de control hasta 24 horas después de la introducción.

Por tanto, el método inventivo aumenta la efectividad de protección de células hepáticas durante la hepatitis de diversos orígenes.

Aplicabilidad industrial

La invención puede implementarse por medio de materiales y equipos conocidos. En opinión del solicitante, esto permite concluir que las invenciones se ajustan al criterio de "aplicabilidad industrial" (AI)

Sustancias utilizadas en el método

Tabla 1

N.º				Nombre
I				sal de 2-hidroxietilamonio de bis(2,4,6-trioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirimidina-5-il)(4-nitrobencilo)metano
II				sal de piridinio de bis(2-tio-4,6-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirimidina-5-il) (4-hidroxibencilo)metano
III				sal de piridinio de bis(2-tio-4,6-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirimidina-5-il) (4-nitrobencil)metano
IV				sal de piridinio de bis(2-tio-4,6-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirimidina-5-il) (2,4-dimetoxibencilo)metano
V				bis(2,4,6-trioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirimidina-5-il)(4-nitrobencil)metano

Espectros de resonancia magnética nuclear de protones de soluciones de sustancias I-V en dimetilsulfóxido

ES 2 752 900 T3

Tabla 2

N.º	C ^α	Ar	Py	NH
I	5,91 s	6,82 d (2H, H ^{2,6}), 7,47 d (2H, H ^{3,5}), J 8 Hz	2,69 t (4H, CH ₂ N), 3,44 t (4H, CH ₂ O), J 5,4 Hz	-
II	5,87 s	6,55 d (2H, H ^{2,6}), 6,77 d (2H, H ^{3,5}), J 8,3 Hz	7,65 m (4H.H ^{3,5}), 8,10 m (2H, H ⁴), 8,71 m (4H, H ^{2,6})	11,57 s
III	6,06 s	7,25 d (2H, H ^{2,6}), 8,06 d (2H, H ^{3,5}), J 8,5 Hz	7,69 m (4H.H ^{3,5}), 8,15 m (2H, H ⁴), 8,72 m (4H, H ^{2,6})	11,72 s
IV	5,85 s	6,31 d (1H, H ⁵), 6,35 s (1H, H ³), 6,91 d (1H, H ⁶), J 8,4 Hz	7,61 m (4H.H ^{3,5}), 8,06 m (2H, H ⁴), 8,70 m (4H, H ^{2,6})	11,47 s
V	6,06 s	7,26 d (2H, H ^{2,6}), 8,07 d (2H, H ^{3,5}), J 8,3 Hz	-	11,69 s

Tasa de supervivencia en grupos 2-10 al final de la introducción de CCL₄ y hepatoprotectores (15 días)

Tabla 3

5

Indicadores	Intoxicación por CCL ₄				
	Grupo 2 (sin tratamiento)	Grupo 3 (Essentiale introducido)	Grupo 4 (introducción de Carsil)	Grupo 5 Método prototipo (TDAA)	Grupos 6-10 El método inventivo
1	2	3	4	5	6
Tasa de supervivencia (muertes/total)	4/10	2/10	3/10	3/10	1/10
Tasa de supervivencia (%)	60%	80%	70%	70%	90%

Indicadores morfométricos, bioquímicos y funcionales del estado del hígado en animales sujetos durante la intoxicación por CCL₄ y durante el tratamiento según el método inventivo, en comparación con los métodos de tratamiento por medio de formulaciones Essentiale y Carsil, así como el método prototipo.

10

Tabla 4

Indicadores	Grupo 1	Intoxicación por CCL ₄				
		Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupos 6-10
1	2	3	4	5	6	7

ES 2 752 900 T3

Peso corporal, g	261,4	201,4	224,0	217,2	206,3	227,2
Masa de hígado relativa, mg/100 g	36,3	55,33	49,03	48,78	43,7	48,96
Proteína total, suero, g/l	7,44	5,36	7,1	6,9	6,5	6,8
Lípidos totales, suero, g/l	3,5	2,5	3,4	3,2	2,9	3,3
ALT, U/l	124,2	726	378	398	450	410
AST, U/l	314	747	478	530	495	474
LDH, mmol/h/l	4,7	9,4	6,3	6,72	6,9	6,3 γ -GT, U/l
γ -GT, U/l	4,0	20,0	15,0	14,8	15,5	14,6
ACP, μ kat/l	0,76	1,34	0,94	1,03	0,99	0,92
ALP, μ kat/l	0,68	1,21	0,93	0,99	1,03	0,90
1	2	3	4	5	6	7
Prueba de timol, unidades de turbidez	1,46	5,72	3,10	3,50	3,10	3,72
Colesterol, suero, mmol/l	1,74	1,30	1,56	1,44	1,42	1,56
Bilirrubina, suero, mmol/l	3,14	7,22	3,84	3,92	4,2	3,76
Grupos SH, suero, mg%	1508	410	1062	1074	998	1084
Glutación reducido, % de mg	171	72	130	121	116	130
Sueño hexenal, min	25,9	89,40	31,40	41,50	40,0	30,6

Datos sobre protección antiviral del suero sanguíneo animal en diversos puntos en el tiempo después de la introducción del medicamento

5 Tabla 5

Medicamento	Título de interferón después de X horas después de la introducción del medicamento, h					
	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	12 horas	24 horas
Grupo de control	5	5	5	5	5	5

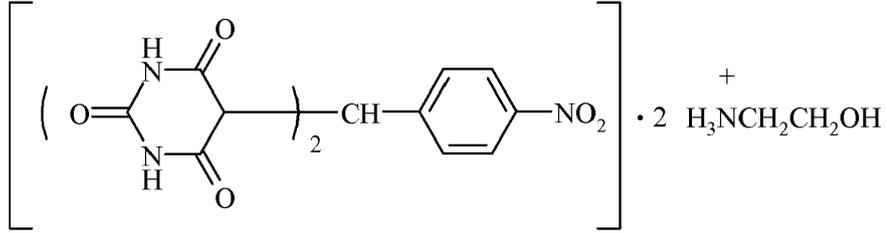
ES 2 752 900 T3

Essentiale	5	5	5	5	5	5
Carsil	5	5	5	5	5	5
Cicloferon	90	18	110	125	35	22
Prototipo (TDAA)	5	5	5	5	5	5
El método inventivo	35	13	25	73	70	66

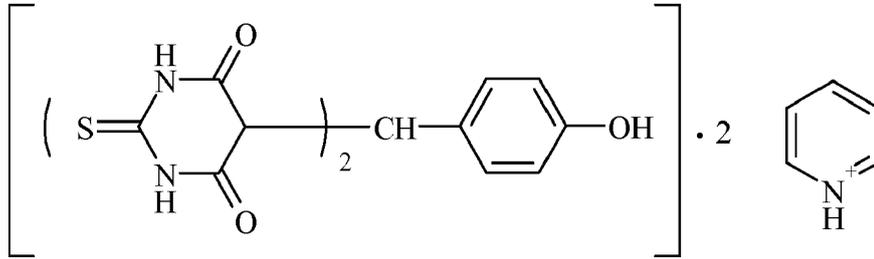
REIVINDICACIONES

1. Agente hepatoprotector para su uso en el tratamiento de hepatitis, caracterizado porque el agente hepatoprotector se selecciona de:

5

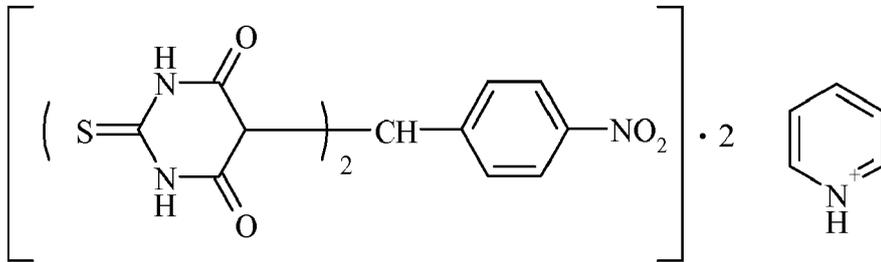


o

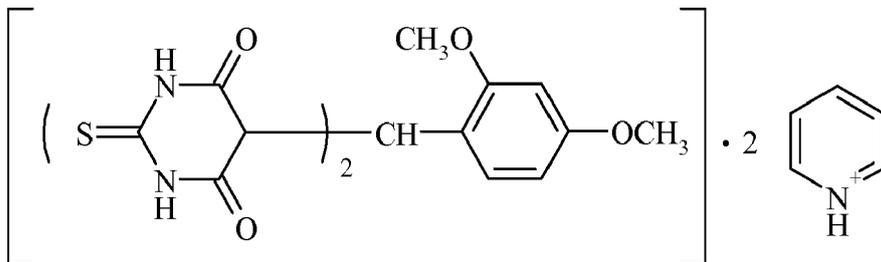


10

o



o



15

o

