

**ХИМИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ**

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-4-БЕНЗИЛКАРБАМИДОПИРИДИНИЯ ЙОДИДА

Ю.А. Крюков, А.И. Рогова, С.В. Сысолятин

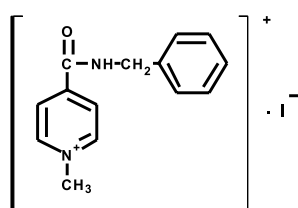
*В результате исследований определена оптимальная химическая схема синтеза N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида. Разработана и внедрена технология получения препарата. Получена опытная партия фармацевтической субстанции, соответствующая требованиям ФСП.*

*Ключевые слова: изоникотиновая кислота, бензиламин, йодистый метил, N-бензиламид-4-пиридинкарбоновой кислоты, N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодид.*

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно экспертным оценкам, в настоящее время объем потребления лекарственных препаратов, производимых в Российской Федерации, составляет не более 20 процентов рынка фармацевтической продукции. Российские производители лекарственных препаратов проигрывают в рыночной конкуренции не только не только крупнейшим мировым фармацевтическим корпорациям, разрабатывающим инновационные препараты, но и производителям воспроизведенных лекарственных средств. При этом в отдельных сегментах рынка медицинской продукции объем импорта приближается к 100 процентам [1]. Очень низка доля препаратов, получаемых из отечественных фармацевтических субстанций. В связи с этим стратегической целью развития медицинской промышленности является создание высокотехнологичного конкурентоспособного промышленного комплекса по производству высокоэффективных и качественных отечественных лекарственных средств.

В ИПХЭТ СО РАН (г. Бийск) создано и в течение нескольких лет действует Производство субстанций лекарственных веществ, ведется разработка методов синтеза и промышленных технологий получения высокоэффективных лекарственных препаратов. Одной из последних разработок сотрудников института является технология получения дженерика – N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида.

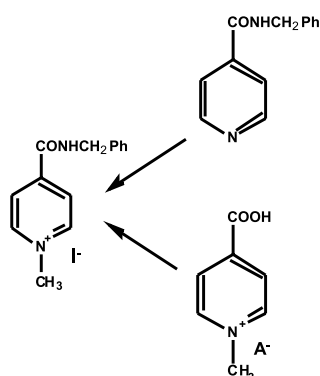


Препарат обладает выраженным противовоспалительным, жаропонижающим, анальгезирующим эффектом и одновременно является индуктором синтеза эндогенного интерферона, в связи с чем, оказывает противовирусное действие, способствует нормализации иммунологических показателей, замедляет окислительные процессы в организме, усиливает действие антибактериальных препаратов, обладает гепатозащитными свойствами. В отличие от большинства нестероидных противовоспалительных препаратов, не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку пищеварительного тракта и не угнетает костномозговое кроветворение. По анальгезирующей активности не уступает анальгину и аминофеназону, а по выраженности жаропонижающего действия превосходит ацетилсалициловую кислоту. Установлена эффективность N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида при кори, краснухе, ветряной оспе. Прием препарата сокращает период постинфекционной аллергии, способствует более быстрому восстановлению иммунологического гомеостаза. Малотоксичен, не обладает канцерогенным, мутагенным и эмбриотоксическим эффектами, не дает аллергических реакций и других побочных эффектов [2 – 5].

Препарат прошел полный цикл экспериментальных и клинических испытаний и разрешен к применению в качестве противовоспалительного, противовирусного и жаропонижающего средства.

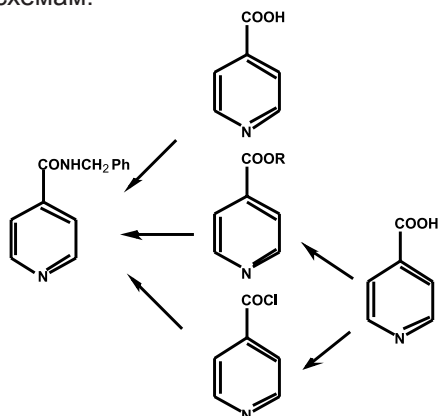
Целью работы является разработка отечественной технологии производства препарата.

Получение N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида возможно двумя путями:

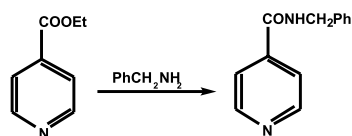


Более простым в реализации, а поэтому и более предпочтительным является получение из N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты.

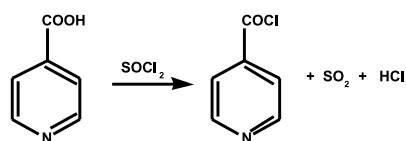
Образование амида, в свою очередь, может быть осуществлено по различным химическим схемам:



Синтез амида через активируемую карбоксильную группу (сложный эфир, хлорангидрид) протекает, как правило, с большими выходами, однако связан с наличием дополнительных стадий. Известно получение бензиламида взаимодействием бензиламина с этиловым эфиром изоникотиновой кислоты [6, 7]:

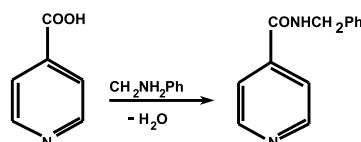


Менее сложным в техническом отношении является процесс получения хлорангидрида. Для этой цели используют дихлорангидрид щавелевой кислоты [8], пятихлористый фосфор [9] или тионилхлорид [10 – 12]:

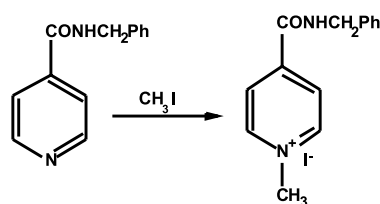


Поскольку получение хлорангидридов сопровождается выделением большого количества вредных газов (двуокись серы, хлористый водород), то промышленное внедрение способа осложняется их обезвреживанием и утилизацией.

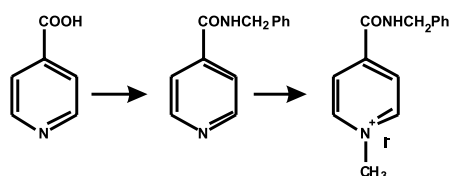
Таким образом, наиболее привлекательным для практической реализации является прямая дегидратация соли изоникотиновой кислоты с бензиламином [13].



Для алкилирования полученного амида лучшим реагентом является йодистый метил [11, 13].



Анализ литературных данных показывает, что наиболее простым путем синтеза N-ме-тил-4-бензилкарбаминопиридиния йодида является взаимодействие изоникотиновой кислоты с бензиламином с последующим алкилированием полученного продукта йодистым метилом:

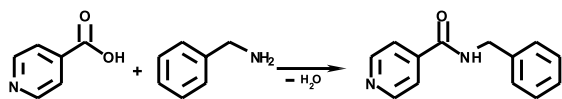


Преимущество данного процесса заключается в высоких выходах продуктов обеих стадий и простота практической реализации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

N-Бензиламид-4-пиридинкарбоновой кислоты (амид) получали взаимодействием изоникотиновой кислоты и бензиламина в

мольном соотношении 1:2 при температуре 200–220 °С.



В процессе синтеза происходит отгонка выделяющейся воды и избыточного бензиламина. В зависимости от условий реакционная масса содержит некоторое количество исходных компонентов и побочные продукты реакции. Поэтому желательно, чтобы метод выделения продукта обеспечивал одновременную его очистку от примесей. С этой целью была изучена растворимость продукта в различных растворителях (таблица 1).

Таблица 1 – Растворимость N-бензиламид-4-пиридинкарбоновой кислоты

№ п/п	Растворитель	Растворимость	
		T = 20°C	При нагревании*
		1 г/100 мл	1 г/100 мл
1	Ацетон	–	200
2	Вода	нерастворим	менее 0,2
3	Этанол	–	200
4	Изопропанол	–	200
5	Толуол	–	36,2
6	Хлористый метилен	–	124,4(96,2)
7	Бензол	–	48

\* – Температура раствора на 2÷5 °С ниже температуры кипения используемого растворителя.

Слив реакционной массы в воду приводит к образованию неоднородного трудно фильтруемого осадка, который содержит значительное количество примесей.

Экстракция продукта хлористым метиленом позволяет получить продукт с содержанием примесей не более 2,0 %, однако процесс осложняется необходимостью выделения продукта из органической фазы и регенерации растворителя.

Хорошие результаты были получены при использовании толуола. Исходная изоникотиновая кислота практически нерастворима в толуоле и остается в кристаллическом виде. Горячее фильтрование раствора позволяет избавиться от основной части исходной кислоты и получить продукт с содержанием примесей

не выше 2,0 %. После охлаждения раствора полученный амид выделяется в кристаллическом виде.

На полноту прохождения реакции оказывают влияние соотношение исходных веществ и температура процесса. Так при температуре 180 – 190 °С в течение 25 ч выход амида составил 83,3 %, а 14,6 % исходной изоникотиновой кислоты не вступило в реакцию. При продолжительности процесса 50 ч выход составил 94,5 %, а увеличение температуры до 220 – 230 °С позволило сократить процесс до 4 ч.

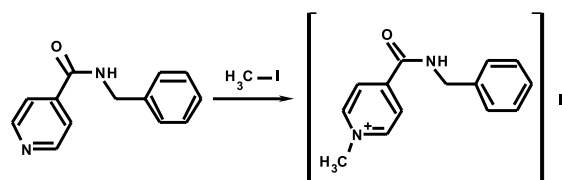
Результаты экспериментов по получению N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Выход N-бензиламида 4-пиридинкарбоновой кислоты при различных условиях

№ п/п	Условия			Выход, %
	бензиламин / ИНК Моль/Моль	T, °С	Время, ч	
1	1 / 1,3	195-200	4	94,37
2	1 / 1,2	230-250	4	93,64
3	1 / 1,1	230-240	4	96,38
4	1 / 1	230-240	4	83

Из полученных результатов следует, что стехиометрического соотношения компонентов оказывается недостаточно для конверсии всей исходной кислоты. В то же время использование большого избытка бензиламина не улучшает результаты синтеза. Поэтому оптимальным количеством можно считать 10 % избыток бензиламина.

N-Метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодид образуется в результате алкилирования N-бензиламид-4-пиридинкарбоновой кислоты йодистым метилом.



Для проведения реакции желательно использовать растворитель, хорошо растворяющий исходный амид и плохо – продукт реакции. Результаты экспериментов по использованию различных растворителей для синтеза N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Выход продукта и остаточное содержание амида при использовании различных растворителей

№ п/п	Растворитель	Выход продукта, %	Содержание амида, %
1	Толуол	88,0	2,1
2	Этанол	83,5	1,1
3	Ацетон	88,4	1,0

Полнее всего реакция проходит в среде ацетона, содержание исходного амида в полученном продукте не превышает 1 %. Продукт, полученный в толуоле, содержит 2,1 % исходного вещества. Использование этанола приводит к снижению выхода продукта на 6,5 %. Поэтому наиболее подходящим растворителем для синтеза препарата можно считать ацетон.

Для получения лекарственной субстанции технический продукт, получаемый в результате синтеза, нуждается в дополнительной очистке. Поскольку для этой цели используется метод перекристаллизации, большое значение имеет выбор подходящего растворителя. С этой целью была изучена растворимость продукта в различных растворителях (таблица 4).

Таблица 4 – Растворимость N-метил-4-бензилкарбаминопиридиния йодида

№ п/п	Растворитель	Растворимость, г/100 мл растворителя	
		T=20°C	при нагревании*
1	Ацетон	0,2	0,8
2	Вода	5	282**
3	Этанол	меньше 0,1	15,2
4	Изопропанол	меньше 0,1	1
5	Ацетон/вода 1/1	26,6	98,2
6	Ацетон/вода 2/1	22	94
7	Этанол/вода 1/1	3	151
8	Этанол/вода 2/1	2,3	76
9	Толуол	меньше 0,1	1
10	Хлористый метилен	меньше 0,1	0,5
11	Бензол	нерастворим	меньше 0,2
12	Ацетонитрил	4,4	9,6
13	Этилацетат	нерастворим	мало-растворим
13	Дихлорэтан	нерастворим	1
15	Диметил-формамид	38,2	59,6
16	Диоксан	нерастворим	мало-растворим

\*–Температура раствора на 2÷5 °С ниже температуры кипения используемого растворителя;

\*\*– температура 60 °С.

Результаты экспериментов показали наличие высокого температурного коэффициента растворимости препарата в воде (рисунок 1).

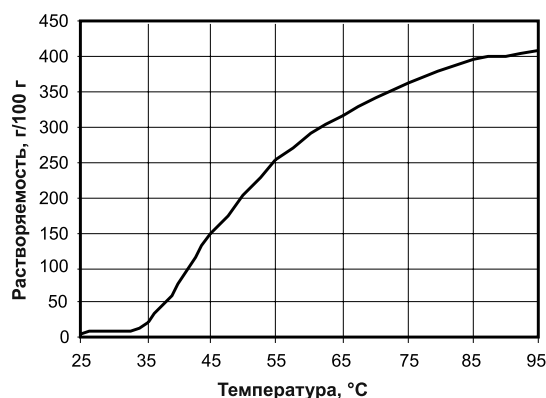


Рисунок 1 –Зависимость растворимости N-метил-4-бензилкарбаминопиридиния йодида в воде от температуры

Однако простая перекристаллизация из воды не позволяет получить качественный продукт из-за плохой растворимости N-бензиламид-4-пиридинкарбоновой кислоты. Содержание примеси составляет 0,7 – 0,8 %. Перекристаллизация из воды с обработкой раствора активированным углем позволила значительно увеличить эффективность очистки. Обработка раствора 5 % активированного угля (от веса продукта) понизила содержание амида до 0,43 %, а концентрацию остальных примесей – до 0,2 %. Выход продукта составил 90 %.

Замена 50 % воды на этанол обеспечила очистку от амида до 0,39 %, а остальных примесей – до 0,3 %. При этом выход продукта уменьшился до 85,6 %.

Перекристаллизация из смеси ацетон-вода (1 : 1) без активированного угля уменьшила содержание амида до 0,76 %, а остальных примесей – до 0,39 %.

Из полученных результатов видно, что оптимальной является перекристаллизация препарата из воды с обработкой активированным углем.

На основании результатов лабораторных исследований разработана технология получения препарата [14, 15], для внедрения которой была смонтирована опытно-промышлен-

ная установка, один из узлов которой показан на рисунке 2.

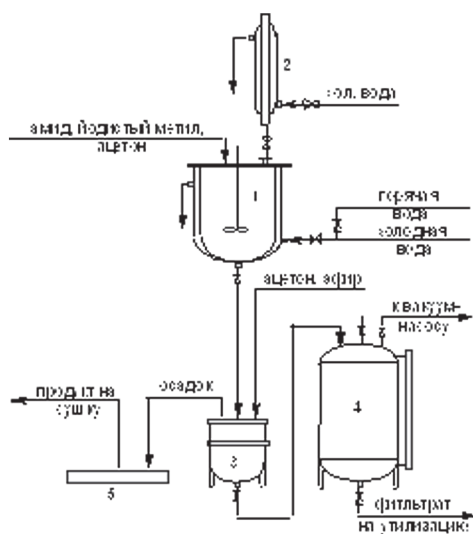


Рисунок 2 – Аппаратурно-технологическая схема установки синтеза N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида;  
1 – реактор, 2 – теплообменник,  
3 – вакуумный фильтр, 4 – сборник фильтрата,  
5 – поддон

В процессе отработки технологических режимов синтеза препарата были подтверждены основные результаты лабораторных исследований. Полученная на производстве установочная партия фармацевтической субстанции N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида отвечает требованиям нормативного документа.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Получение N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты без растворителей

В трехгорлую круглодонную колбу с мешалкой и термометром заливают 335,0 г (340,8 мл) бензиламина и нагревают при перемешивании на силиконовой бане до температуры 120 – 140 °С, после чего порциями по 10 – 20 г в течение 1 ч загружают 350,0 г изоникотиновой кислоты. По окончании дозировки силиконовую баню нагревают до 220 – 230 °С и отгоняют воду. Отгонку воды продолжают до тех пор, пока температура паров не будет выше 105 °С. Реакционную массу охлаждают до 100 – 110 °С, сливают в 1 л толуола и хорошо перемешивают. Горячий раствор фильтруют от остатков изоникотиновой кислоты.

Фильтрат охлаждают на ледяной бане до 5 – 10 °С, выдерживают в течение 1 ч и фильтруют выпавший продукт. После сушки на воз-

духе получают 580 г (96%) N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты с температурой плавления 83 – 85 °С.

Получение N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида в толуоле

В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, загружают 20 мл толуола и 5 г N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты. После растворения продукта добавляют 1,75 мл йодистого метила. Подсоединяют обратный холодильник и выдерживают при температуре 80 – 85 °С в течение 3 ч. Реакционную массу охлаждают до 10 – 15 °С и фильтруют под вакуумом. Осадок промывают на фильтре 40 мл толуола и сушат на воздухе.

Получают 7,32 г N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида (87,98%) с содержанием основного вещества – 96,82 %. Содержание N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты составляет 2,13 %, других примесей – 1,11 %.

Получение N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида в этаноле

В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, загружают 42 мл этанола и 7 г N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты. После растворения продукта добавляют 2,45 мл йодистого метила. Подсоединяют обратный холодильник и выдерживают при температуре 80 – 85 °С в течение 3 ч. Реакционную массу охлаждают до 10 – 15 °С и выдерживают при этой температуре 1 ч для полного выпадения продукта. Суспензию фильтруют под вакуумом, осадок промывают на фильтре 20 мл эфира и сушат на воздухе.

Получают 9,75 г N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида (87,98%) с содержанием основного вещества 98,69 %. Содержание N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты составляет 1,1 %, других примесей – 0,21 %.

Получение N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида в ацетоне

В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником заливают 1200 мл ацетона. Включают перемешивание и присыпают 200 г N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты. После растворения продукта в течение 12 – 15 мин приливают 160,8 г (70,56 мл) йодистого метила. Реакционную массу нагревают на водяной бане до температуры 50 °С и выдерживают при этой температуре 5 ч. Через 20 мин после начала выпадения осадка реакционную массу охлаждают до 10 – 15 °С и фильтруют. Осадок на фильтре последовательно

промывают 30 мл ацетона и 30 мл эфира.

Получают 291 г N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида (87,92%) с температурой плавления 187 – 189 °С.

Перекристаллизация N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида из воды с активированным углем

В стакан емкостью 2 л помещают 600 г N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида 30,0 г активированного угля ОУ-А и 720 мл воды. Смесь нагревают на кипящей водяной бане при перемешивании в течение 1 ч. Горячий раствор фильтруют от угля. Фильтрат охлаждают на ледяной бане до температуры 5 – 6 °С и выдерживают 60 мин. Выпавший лимонно-желтый осадок фильтруют и сушат на воздухе, периодически перемешивая. Затем продукт на поддонах помещают в вакуумный сушильный шкаф и сушат под вакуумом 6 ч при температуре 45 – 50 °С, затем при температуре 100 – 105 °С.

Получают 550 г N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида. (91,6%) с содержанием основного вещества 99,39 %. Содержание N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты составляет 0,44 %, других примесей – 0,17 %.

### ВЫВОДЫ

В результате исследований определена оптимальная химическая схема синтеза N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида.

Найдены оптимальные условия получения промежуточного (N-бензиламида-4-пиридин-карбоновой кислоты) и целевого (N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида) продуктов синтеза.

Выбран подходящий способ очистки N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида перекристаллизацией из воды с обработкой активированным углем.

Разработана и внедрена технология получения препарата. Получена опытная партия фармацевтической субстанции, соответствующая требованиям ФСП.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Концепция федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»: [утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 1 окт. 2010 г. № 1660-р].
2. Фролов, А.Ф. Опыт клинического применения нового украинского препарата «Амизон» / А.Ф. Фролов, В.М. Фролов, И.В. Лоскутова // Журн. практ.

лікаря. – 1999. – № 4. – С. 47 – 49.

3. Бухтіарова, Т.А. Амизон – новий неопіодний анальгетик з протизапальними, жарознижувачими та інтерфероногенними властивостями / Т.А. Бухтіарова // Ліки. – 1997. – № 3. – С. 54 – 55.

4. Фролов, А.Ф. Применение нового украинского препарата «Амизон» в педиатрической практике / А.Ф. Фролов и др. // Перинатологія та педіатрія. – 1999. – № 3. – С. 61 – 63.

5. Фролов, А.Ф. Клинические аспекты применения амизона / А.Ф. Фролов и др. // Укр. мед. часопис. — 2004. – № 1(39). – С. 69 – 74.

6. R. P. Houghton, P.S. Williams, Amide formation with aminomagnesium compounds // Tetrahedron Lett.– 1967.– № 40.– P. 3929-3931.

7. A.R. Katritzky, A.M. Monro N-Oxides and Related Compounds. part VII. Per-acid oxidation of some conjugated pyridines // J. Chem. Soc.– 1958.– P.150-153.

8. Augeri O.J., O' Connor S.J., Stephen J. et al. Potent antiselective non-cysteine containing inhibitor of protein farnesy ltransferase // J. Med. Chem.– 1998.– V. 41, № 22.– P. 4288-4300.

9 Varnavas A., Lassiani L., Valenta V. et al. Anthranilic acid based ССК<sub>1</sub> antagonists: the 2- indole moiety may represent a “needle” according to the recent homonymous concept // Eur. J. Med. Chem.– 2004.– V. 39, №1.– P. 85-98

10. Ragnarsson U., Grehn L., Maia H.L.S., Monteiro L.S. Enhancing Reductive Cleavage of aromatic carboxamides // Organic Lett.– 2001.– V.3, № 13.– P. 2021-2023.

11. Бухтіарова Т.А., Тринус Ф.Н., Даниленко В.Ф. и др. Структура и противовоспалительная активность ариламидов изоникотиновой и никотиновой кислот // Хим. - Фарм. Ж.– 1997.– Т.31, №11.– С. 30-32.

12. H. Meyer Über Säurechloride der Pyridinreihe // Monatshefte für chemie, 1901.– V.22, № 2.– P. 109-117.

13. Пат. 6752 Украина, МПК С 1 А 61 К 31/44 С 07 D. 4-N-бензиламінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид – знеболюючий засіб з інтерфероногенними, протизапальними та жарознижувачими властивостями / Трінус Ф.П., Даніленко В.П., Бухтіарова Т.А. та ін. № 93080842; заявлено 02.03.93; опубл. 29.12.94, «Промислова власність» Бюл. № 8-1.

14. Пат. 2 429 230 РФ. С07D 213/02, А61К 31/14. Способ получения N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида / С.В. Сысолятин, Г.В. Сакович, Ю.А. Крюков и др. Опубл. 20.09.2011, Бюл. № 26.

15. Сысолятин, С.В. Синтетические лекарственные средства / С.В. Сысолятин, Ю.А. Крюков // Фундаментальные и прикладные проблемы химической химии: К 10-летию Института проблем химико-энергетических технологий СО РАН: сборник научных трудов. – Новосибирск: Наука, 2011. – С. 314 – 324. – ISBN 978-5-02-019007-8.

**Крюков Юрий Андреевич**, начальник производства Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-

энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), г. Бийск, ул. Социалистическая, 1, 659322, e-mail: ipcet@mail.ru.

**Рогова Алла Ивановна**, старший лаборант Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), г. Бийск, ул. Со-

циалистическая, 1, 659322, e-mail: ipcet@mail.ru.

**Сысолятин Сергей Викторович**, д.х.н., доцент, директор, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), г. Бийск, ул. Социалистическая, 1, 659322, e-mail: ipcet@mail.ru.

## ИССЛЕДОВАНИЕ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ 2,7-БИС-[2(ДИЭТИЛАМИНО)ЭТОКСИ]-ФЛУОРЕНОНА-9 ДИГИДРОХЛОРИДА ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ИЗОПРОПИЛОВОГО СПИРТА В СИНТЕЗЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ СУБСТАНЦИИ ТИЛОРОН

Ю.А. Крюков, С.В. Сысолятин

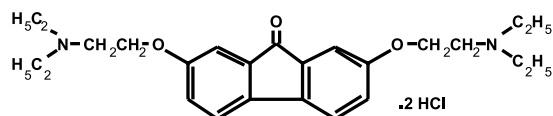
*Изучена кристаллизация Тилорона в системе «изопропиловый спирт – вода», определен технологический режим перекристаллизации, позволяющий получать лекарственную субстанцию, соответствующую требованиям нормативного документа, разработан новый способ перекристаллизации Тилорона.*

*Ключевые слова: Тилорон, 2,7-бис-[2(диэтиламино)этоксид]-флуоренона-9 дигидрохлорид, изопропиловый спирт, перекристаллизация.*

### ВВЕДЕНИЕ

В связи с многочисленностью звеньев патогенеза большинства известных в наше время заболеваний все большее предпочтение в клинической практике отдается препаратам, обладающим полифункциональным фармакологическим действием, что дает возможность сократить общее количество одновременно назначаемых больным лекарственных средств. Перспективными считаются разработка и выпуск новых лекарственных препаратов, которые способны существенно влиять на различные аспекты этиологии и патогенеза инфекционных заболеваний – оказывать противовирусное действие, регулировать на оптимальном для организма уровне процессы воспаления и иммунитета, оказывать обезболивающий эффект и т.д.

Одним из таких универсальных препаратов, обладающим широким спектром фармакологических свойств, является Тилорон [1].



Тилорон – 2,7-бис-[2(диэтиламино)этоксид]-флуоренона-9 дигидрохлорид – низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона. Препарат обладает ярко выраженным интерферониндуцирующим и противовирусным действием против широкого спектра вирусных инфекций [2]. Показана противоопухолевая активность тилорона и его способность стимулировать иммунный ответ организма [3].

Применяется для лечения разных типов вирусных гепатитов, гриппа, герпеса, при комплексной терапии инфекционно-аллергических и вирусных энцефаломиелитов, а также для профилактики гриппа, гепатита и острых респираторно-вирусных заболеваний. В хирургической практике [4] применяется в послеоперационный период для повышения эффективности лечения и предупреждения рецидивов. В последние годы опубликован ряд работ по применению Тилорона при лечении кожных заболеваний [5].

Препарат оказывает положительное влияние на течение болезни, хорошо переносится больными и ускоряет выздоровление.

Выпуск лекарственных веществ, в отличие от других химических производств, связан с