

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390725** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.06.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/195* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.20

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОМЕТИЛБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ
ПРОТИВОВИРУСНОГО СРЕДСТВА**

(96) **KZ2022/071 (KZ) 2022.12.20**

(71) Заявитель:
**НАО "КАЗАХСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. С.Д. АСФЕНДИЯРОВА" (KZ)**

(72) Изобретатель:
**Фахрадиев Ильдар Рафисович,
Салиев Тимур Муйдинович,
Танабаева Шынар Баймахановна,
Фазылов Тимур Ринатович, Кулиμβет
Мухтар Болатулы, Муратова
Катиша Аташовна, Ахмад Нургулим
Сагидуллолна, Абдыкеримова
Кулмира Белгожоевна, Оразымбетова
Айкен Маратбековна (KZ)**

(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к созданию противовирусного средства с применением аминотимилбензойной кислоты с формулой $C_8H_9NO_2$ в качестве средства против вируса Sars-Cov-2. Задачей предполагаемого изобретения является расширение арсенала противовирусных средств, направленных на профилактику и лечение заболеваний, вызванных Sars-Cov-2. Данная задача решается применением аминотимилбензойной кислоты с формулой $C_8H_9NO_2$ в качестве средства против вируса Sars-Cov-2. Техническим результатом применения аминотимилбензойной кислоты с формулой $C_8H_9NO_2$ в качестве средства против вируса Sars-Cov-2 является улучшение протективных способностей организма в отношении вируса Sars-Cov-2.

A1

202390725

202390725

A1

ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОМЕТИЛБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ
ПРОТИВОВИРУСНОГО СРЕДСТВА
АМИНОМЕТИЛБЕНЗОЙ КЫШҚЫЛЫН ВИРУСҚА ҚАРСЫ АГЕНТ
РЕТІНДЕ ҚОЛДАНУ

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к созданию противовирусного средства с применением аминметилбензойной кислоты с формулой $C_8H_9NO_2$ в качестве средства против вируса Sars-Cov-2.

Пандемия COVID - 19 с момента ее начала (2019год) продолжает влиять на систему здравоохранения всех стран [Cotrin P, Moura W, Gambardela-Tkacz CM, Pelloso FC, Santos LD, Carvalho MDB, et al. *Healthcare Workers in Brazil during the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Online Survey. Inquiry.* 2020;57:46958020963711. doi: 10.1177/0046958020963711]. На сегодняшний день таргетные терапевтические средства для лечения COVID – 19 все еще не разработаны, а эффективные варианты лечения остаются очень ограниченными [Iyer M, Jayaramaуа K, Subramaniam MD, Lee SB, Dayem AA, Cho SG, et al. *COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. BMB Rep. vol 42020. p. 191-205*]. Данное обстоятельство требует продолжения проведения и усовершенствования не только противоэпидемиологических мер против распространения коронавирусной инфекции, но и немаловажным является разработка эффективных методов лечения.

Проникновение коронавируса COVID - 19 / SARS - CoV –2 в клетки зависит от активации их гликопротеиновой оболочки протеазами вируса [Faheem, Kumar BK, Sekhar KVGC, Kunjiappan S, Jamalis J, Balaña-Fouce R, et al. *Druggable targets of SARS-CoV-2 and treatment opportunities for COVID-19. Bioorganic chemistry.* 2020;104:104269-. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104269].

Существуют данные, что многие вирусы, как вирусы гриппа и в том числе и SARS-CoV, вовлекают протеазы клеток-хозяев для активации их оболочечных гликопротеинов при проникновении [Yamaya M, Shimotai Y, Hatachi Y, Lusamba Kalonji N, Tando Y, Kitajima Y, et al. *The serine protease inhibitor camostat inhibits influenza virus replication and cytokine production in primary cultures of human tracheal epithelial cells. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2015;33:66-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.001>]. Исходя из этого, протеазные ферменты можно рассматривать в качестве подходящих мишеней для противовирусного вмешательства.*

Благодаря антипротеолитическим свойствам, ингибиторы протеазы показывают свой возможный потенциал для применения в противовирусной терапии [Degtiarenko VI, Fedchuk AS. *[Proteolytic mechanism of deproteinization of influenza virus by plasmatic membranes]. Mol Biol (Mosk). 1977;11(3):516-20.]* Антипротеолитическая активность ингибиторов протеаз может позволить сохранить целостность мембраны через нейтрализацию лизосомальных ферментов.

В настоящее время, отдельную группу для профилактики и лечения вирусных инфекций составляют препараты интерферона, обладающие противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Однако, существуют данные о слабой эффективности препаратов интерферона и о большом количестве побочных эффектов, так как применение препаратов интерферона обычно характеризуется значительными дозами [Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, Jose J, Alraddadi B, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulmomen A, Qushmaq I, Sindi AA, Mady A, Solaiman O, Al-Raddadi R, Maghrabi K, Ragab A, Al Mekhlafi GA, Balkhy HH, Al Harthy A, Kharaba A, Gramish JA, Al-Aithan AM, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler R *Clin Infect Dis. 2020 Apr 15; 70(9):1837-1844, Disease-promoting effects of type I*

interferons in viral, bacterial, and coinfections. Davidson S, Maini MK, Wack A J Interferon Cytokine Res. 2015 Apr; 35(4):252-64].

Известно противовирусное средство, характеризующееся тем, что оно выполнено в форме суппозитория и содержит активное вещество фуллефир (натриевая соль фуллеренополиаминокапроновой кислоты) и вспомогательные вещества - пропиленгликоль и витепсол W-35 и/или Н-15 при следующем соотношении ингредиентов на 1 свечу массой 2 г:

Недостатком данного способа является отсутствие направленности на вирус Sars-cov-2.

Известно средство для лечения и профилактики ОРВИ, вирусных и бактериальных заболеваний (патент РФ №2412718), содержащее 10-70% сахарный сироп таллома исландской цетрарии (*Cetraria islandica* (L.) Ach.) Или смесь таллома исландской цетрарии (*Cetraria islandica* (L.) Ach.) С лекарственным растением, имеющим отхаркивающее средство, противовоспалительное, бактерицидное, противовирусное и общеукрепляющее действие таллома лишайника исландского мха и лекарственных растений 1:10, а также консервант в количестве 0,2 мас.%, плотность сиропа 1,22-1,30 г / см³ и массовая доля полисахаридов не менее 0,8%.

Основным недостатком данного средства является наличие растительных препаратов, которые могут стать причиной аллергических реакций разного типа, а также отсутствие данных о его активности в отношении Sars-Cov-2.

Прототипом данного способа является способ (US8470346B2), где в качестве противовирусного средства применяют хлорид бензалкония.

Основным недостатком данного способа является способность вызывать аллергические реакции, а также отсутствие данных о его влиянии на Sars-Cov-2.

Задачей изобретения является разработка противовирусного средства против вируса Sars-Cov-2.

Данная задача решается применением Аминометилбензойной кислоты с формулой $C_8H_9NO_2$ в качестве средства против вируса Sars-Cov-2.

Техническим результатом применения аминометилбензойной кислоты с формулой $C_8H_9NO_2$ в качестве средства против вируса Sars-Cov-2 является улучшение протективных способностей организма в отношении вируса Sars-Cov-2.

Пример исполнения:

Исследование проведено на базе Лаборатории Экспериментальной Медицины им. Б.Атчабарова.

Исследование состояло из следующих этапов:

1) Исследование цитотоксического действия препарата

К клеткам добавляли исследуемый препарат в различных концентрациях. Инкубировали клетки при $37C^\circ$ в атмосфере с 5% CO_2 и 98% влажности 3-6 дней. Далее определяли жизнеспособность и количество клеток при помощи красителя.

2) Исследование противовирусного действия препарата.

а) Клетки человека инфицировали Sars-Cov-2.

б) К зараженным вирусом клеткам добавляли препарат. Инкубацию инфицированных клеток проводили при $37C^\circ$ в атмосфере с 5% CO_2 и 98% влажности 5-7 дней.

Методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих иммуноферментных наборов фирм Биорад, Органон Техника (Нидерланды), проводили определение антигена вируса в культуральной жидкости.

Степень цитодеструкции оценивали под микроскопом четырехкрестовой системе знаками + или - соответственно количеству погибших клеток в каждой из четырех лунок, соответствующих одному исследуемому показателю.

++++ - 100%-ная гибель клеток в четырех лунках, использованных в опыте на одно разведение,

+++ - 75%-ная гибель клеток в каждой из четырех лунок,

++ - 50%-ная гибель клеток в каждой из четырех лунок,

+ - 25%-ная гибель клеток в каждой из четырех лунок,

+ - - начало дегенерации,

- - отсутствие цитодеструкции.

Полученные данные показали, что в концентрациях от 1 до 100 мкг/мл аминотимолбензойная кислота не оказывала заметного цитотоксического действия на лимфобластоидные клетки человека.

При исследовании противовирусной активности аминотимолбензойной кислоты в отношении Sars-cov-2 обнаружен противовирусный эффект.

Наибольшая активность препарата отмечена при концентрации 500 мкг/мл - 95%-ная защита клеток.

Изучение противовирусного эффекта аминотимолбензойной кислоты при различных схемах его введения (профилактической и лечебной) показало его наличие при всех изученных схемах.

Таким образом, исследование аминотимолбензойной кислоты ($C_8H_9NO_2$) на модели культур клеток человека показало его выраженную противовирусную активность в отношении Sars-cov-2 при профилактической и лечебной схеме введения.

ФОРМУЛА

Применение аминотетрагидропиримидин-2(1H)-онокислоты с формулой $C_8H_9NO_2$ в качестве средства против вируса Sars-Cov-2

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202390725

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/195 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K 31/195, A61P 31/14, A61B 10/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
ЕАРATIS, Espacenet, Patentscope, USPTO, eLibrary.ru, Embase, PubMed, КиберЛенинка, Google, Яндекс

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	ПОГАРСКАЯ И.В. и др. SARS-Cov-2: этиология, патогенез, клинические проявления, тактика лечения и профилактики COVID19. ИЗВЕСТИЯ ГГТУ. МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ. №3, 2020, с. 32-37 с. 36 раздел 2.Патогенетическая терапия	1
Y	SU 1200902 A1 (КИЕВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. АКАД. А. А. БОГОМОЛЬЦА) 1985-12-30 реферат, описание-колонка 2 строки 27-29	1
Y	UA 19759 A (ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ АН УССР, ОДЕССКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ, БЕЛОРУССКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ) 1997-12-25 реферат	1
Y	CN 102048749 A (YOUZHONG HU) 2011-05-11 реферат	1
Y	VERSTRAETE M. Clinical Application of Inhibitors of Fibrinolysis. DRUGS, Vol. 29, №3, 1985, 236-261 doi:10.2165/00003495-198529030-00003 реферат, с. 246 раздел «p-Aminomethylbenzoic Acid»	1

последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

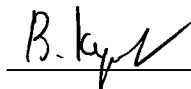
«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **29/06/2023**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы
Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан