

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392525** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.09.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/352* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.08.17

(54) **ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ,
ЭФФЕКТИВНЫЙ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСОВ ГРИППА И КОРОНАВИРУСОВ**

(31) **2023/0181.1**

(32) **2023.03.13**

(33) **KZ**

(96) **KZ2023/059 (KZ) 2023.08.17**

(71) Заявитель:
**ТОО "НАУЧНО-
ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ
ЦЕНТР МИКРОБИОЛОГИИ И
ВИРУСОЛОГИИ" (KZ)**

(72) Изобретатель:

**Березин Владимир Элеазарович,
Саданов Аманкелди Курбанович,
Богоявленский Андрей Павлинович,
Алексюк Павел Геннадьевич, Зайцева
Ирина Алексеевна, Алексюк Мадина
Сапарбаевна (KZ)**

(57) Использование: медицина и ветеринария, в частности вирусология, а именно производство и применение новых противовирусных препаратов. Цель: создание противовирусного препарата растительного происхождения для перорального применения, эффективного в отношении вирусов гриппа и коронавируса, а также способа его изготовления. Сущность изобретения: противовирусный препарат для перорального применения, эффективный в отношении вирусов гриппа и коронавируса, отличающийся тем, что в качестве антивирусного средства используется очищенный флавоноид изорамнетина рутинозид, полученный из растения *Alhagi pseudalhagi* путем экстракции растительного сырья 65-70% этиловым спиртом, фракционированием экстракта методом ВЭЖХ, концентрированием целевого продукта, с последующим диализом и лиофильным высушиванием. Для приготовления лекарственной формы очищенный флавоноид смешивают с дополнительными компонентами в соотношении: изорамнетина рутинозид 10%, молочный сахар 82%, стеарат кальция 4%, аэросил 4%. Преимущество изобретения заключается в создании эффективного противовирусного препарата для перорального применения с широким спектром антивирусной активности в отношении вирусов гриппа и коронавируса, обладающего терапевтическим и профилактическим действием при гриппозной и коронавирусной инфекции, и разработке простой технологии его производства.

A1

202392525

202392525

A1

**ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
ЭФФЕКТИВНЫЙ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСОВ ГРИППА И КОРОНАВИРУСОВ**

**ТУМАУ ВИРУСТАРЫ МЕН КОРОНАВИРУСТАРҒА ҚАРСЫ ТИІМДІ
ӨСІМДІК ТЕКТЕС ВИРУСҚА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТ**

**ANTIVIRAL COMPOUND OF PLANT ORIGIN EFFICIENT AGAINST
INFLUENZA VIRUSES AND CORONAVIRUS**

Изобретение относится к фармации, в частности к области разработки противовирусных препаратов, обладающих широким спектром антивирусного действия в отношении вирусов гриппа и коронавирусов. Необходимость создания подобного препарата обусловлена ростом заболеваемости респираторными вирусными инфекциями, в том числе вызываемыми вирусами гриппа и коронавирусами, а также весьма ограниченным арсеналом противовирусных средств для борьбы с этими инфекциями и их недостаточной эффективностью. Так, при гриппозной инфекции в качестве лекарственных средств в основном применяют противовирусные препараты ремантадин и осельтамивир, а также недавно появившиеся противовирусные средства балоксавир и фавипиравир. Вместе с тем, вследствие высокой изменчивости вируса гриппа, быстро образуются лекарственно-устойчивые штаммы, что значительно снижает эффективность противогриппозной терапии указанными лекарственными средствами [1-3].

Специфические противовирусные препараты прямого действия для борьбы с коронавирусной инфекцией пока находятся в стадии разработки. Поэтому, для лечения COVID-19 в медицинской практике преимущественно применяют комплекс средств общего назначения, которые включают симптоматическую лекарственную терапию, направленную на облегчение состояния больного (препараты для снижения температуры, противовоспалительные, тромболитические и противокашлевые препараты, антибиотики для подавления вторичных инфекций и т.д.). Предпринимались попытки использования противовирусных препаратов, ранее разработанных для лечения других вирусных инфекций (ремдесивир, фавипиравир, лопинавир, гидроксихлорохин), однако данные препараты оказались малоэффективными для терапии COVID-19 [4-6].

Кроме того, одновременная циркуляция вирусов гриппа и коронавирусов, приводящая к развитию параллельных и взаимо-утяжеляющих эпидемических процессов,

требует создания новых лекарственных противовирусных средств, обладающих широким спектром действия и эффективных как в отношении вируса гриппа, так и в отношении коронавирусов.

Изобретение заключается в использовании для лечения гриппа и коронавирусной инфекции нового противовирусного препарата для перорального применения, содержащего в качестве активного компонента очищенный флавоноид изорамнетина рутинозид, выделенный из растения *Alhagi pseudalhagi*. Изобретение обеспечивает создание эффективного противовирусного препарата с широким спектром антивирусного действия в отношении вирусов гриппа и коронавирусов.

Изобретение относится к лекарственным средствам для терапевтических и профилактических целей, в частности медицинским препаратам, содержащим компонент растительного происхождения с высокой антивирусной активностью.

Известен противовирусный препарат Римантадин, приготовленный на основе химического соединения амантадина (амантадина гидрохлорид). Активен в отношении различных штаммов вируса гриппа А. Относится к ингибиторам нейраминидазы вируса гриппа, подавляет репродукцию вируса гриппа. Применяется в медицинской практике для лечения гриппозной инфекции уже более 30 лет. В настоящее время является устаревшим препаратом из-за развившейся к нему резистентности у подавляющего большинства современных штаммов вируса гриппа (H3N2, H1N1) и его назначение пациентам не рекомендуется [7-8]. Не обладает антивирусным действием в отношении коронавирусов.

Известен противогриппозный препарат Осельтамивир (также выпускается под торговой маркой «Тамифлю» и «Занамивир»), приготовленный на основе химического соединения этил-(3R,4R,5S)-5-амино-4-ацетамидо-3-(пентан-3-диокси)-циклогексаен-карбоксилат. Относится к ингибиторам нейраминидазы вируса гриппа, подавляет репродукцию вирусов гриппа А, предотвращает распространение вируса гриппа в организме. Применяется в терапии гриппа в течение последних 20 лет. В настоящее время появилось большое число штаммов вируса гриппа, устойчивых к действию осельтамивира [1, 9]. Препарат не обладает антивирусным действием в отношении коронавирусов.

Известен препарат Гидроксихлорохин, ранее разработанный для лечения малярии. Обладает способностью блокировать терминальное гликозилирование рецептора ACE2 SarsCov-2 и, таким образом, ослаблять связывание коронавируса с клеткой. Препятствует процессу слияния мембран вируса и клетки-хозяина и ингибирует репликацию вируса за счет связывания с вирусной белковой гидролазой PLpro, что влияет на процессы транскрипции и трансляции. В марте 2020 года FDA США выдало разрешение на экстренное использование гидроксихлорохина для лечения некоторых госпитализированных пациентов с COVID-19, однако, впоследствии отозвала разрешение

в связи с низкой эффективностью препарата [10-11]. Препарат не обладает антивирусной активностью в отношении вируса гриппа

Известен противовирусный препарат Фавипиравир, разработанный японской компанией FUJIFILM Toyama Chemical Co. Ltd. и одобренный в Японии в 2014 году в качестве противогриппозного препарата (торговое название Avigan). Фавипиравир демонстрирует широкий спектр противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов, в том числе вирусов гриппа, аренавирусов, буньявирусов и филовирусов. При рандомизированном клиническом исследовании на пациентах с COVID-19 выявлен небольшой положительный эффект у больных с легкой и умеренной формой этого заболевания [12-13]. Данный препарат является наиболее близким аналогом по отношению к заявляемому изобретению.

Таким образом, известные противовирусные лекарственные средства, применяющиеся для борьбы с вирусами гриппа и апробированные для борьбы с коронавирусной инфекцией, имеют ряд недостатков. Они являются либо недостаточно эффективными, либо проявляют избирательность действия в отношении только определенных вирусных штаммов, либо не имеют выраженного антивирусного действия одновременно против вируса гриппа и коронавируса, у многих вирусных штаммов по отношению к этим препаратам развилась лекарственная устойчивость и они стали малоэффективны. Все это снижает возможность успешного применения данных препаратов в медицинской практике для борьбы с гриппозной и коронавирусной инфекциями.

Целью настоящего изобретения являются создание высокоэффективного противовирусного препарата для перорального применения, обладающего широким спектром антивирусной активности в отношении вирусов гриппа и коронавирусов. Поставленная цель достигается путем использования в качестве противовирусного средства очищенного флавоноида изорамнетина рутинозида, выделенного из растения *Alhagi pseudalhagi*.

Сущность изобретения поясняется на следующих примерах:

Пример 1. Получение экстракта растительного сырья, содержащего целевой продукт.

Надземную часть растения *Alhagi pseudoalhagi* измельчают до получения фрагментов сырья размером 1-4 мм и подвергают делипидизации путем экстракции этиловым эфиром уксусной кислоты. После делипидизации растворитель отделяют от растительного материала путем фильтрации и высушивают растительный материал. Целевая экстракция необходимых биологически активных соединений из делипидизированного сырья осуществляется 65-70% раствором этилового спирта в течение 3-4 часов при соотношении

экстрагируемое сырье:экстрагент=1:5. Растворитель отделяют от растительного материала путем фильтрации После двух-трех этапов целевой экстракции фильтрат объединяют и подвергают высушиванию в потоке воздуха при температуре +40-45⁰ С.

Пример 2. Выделение очищенного целевого продукта из экстракта растительного сырья.

Осуществляют фракционирование концентрированного экстракта с выделением целевого продукта – флавоноида изорамнетина рутинозида, обладающего антивирусной активностью. Фракционирование проводят с использованием системы препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (препаративная ВЭЖХ) на колонке С-18 с диаметром пор 5 мкм в градиенте ацетонитрила 0-80%. Процесс контролируют спектрофотометрически при длине волны 210 нм и 254 нм. Фракции, содержащие целевой продукт, собирают, концентрируют на роторном испарителе, подвергают диализу для удаления остатков ацетонитрила, а затем лиофильно высушивают. Количественное и качественное содержание целевого продукта (изорамнетина рутинозида) в полученном препарате контролируют с помощью аналитической ВЭЖХ. Процент извлечения целевого продукта оценивают планиметрическим способом. Результаты фракционирования экстракта растения *Alhagi pseudoalhagi* с применением ВЭЖХ представлены на рисунке 1.

Пример 3. Определение антивирусной активности очищенного препарата изорамнетина рутинозида.

Антивирусную активность препарата изорамнетина рутинозида, полученного из растения *Alhagi pseudalhagi*, определяют по способности оказывать блокирующее действие на репродукцию исследуемых вирусов (вирусы гриппа антигенных подтипов А/Н1N1 и А/Н3N2, гамма-коронавирус инфекционного бронхита птиц, бета-коронавирус гепатита мышей). Для этого проводят титрование инфекционной активности вирусов, подвергшихся воздействию противовирусного препарата. Титрование осуществляют на куриных эмбрионах (вирусы гриппа, вирус инфекционного бронхита птиц), а также на культуре клеток (вирус гепатита мышей). Кроме того, используют тесты определения ингибирования белка ACE2 и протеазной активности коронавирусов на внеклеточных системах. Результаты определения антивирусного действия очищенного препарата изорамнетина рутинозида из растения *Alhagi pseudalhagi*, приведены на рисунках 2-3 и в табл.1. Установлено, что полученное из растения *Alhagi pseudalhagi* биологически активное соединение изорамнетина рутинозид обладает выраженным антивирусным действием как в отношении вирусов гриппа разных антигенных подтипов, так и в отношении разных коронавирусов.

Пример 4. Определение профилактической и терапевтической активности очищенного препарата изорамнетина рутинозида.

Проводят определение профилактической и терапевтической активности полученного соединения изорамнетина рутинозид на моделях вируса гриппа антигенного подтипа А/Н3N2 и бета-коронавируса гепатита мышей при экспериментальной инфекции на мышах. Для этого осуществляют экспериментальное инфицирование вирусом гриппа и коронавирусом инбредных мышей BALB/С. Заражение животных осуществляют путем интраназального введения инфекционного материала в объеме 50-100 мкл с инфекционной дозой 10000 ЭИД50 для вируса гриппа и 100 ЭИД50 для коронавируса. Исследуемый противовирусный препарат вводят перорально в дозе 1 мг за 24 часа до и через 24 часа после заражения. Через 5 дней после заражения в легких животных методом ПЦР в реальном времени определяют титр вируса. Результаты экспериментов приведены на рисунках 4-7. Показано, что противовирусный препарат изорамнетина рутинозид проявляет выраженный профилактический и терапевтический эффект в условиях экспериментальной гриппозной и коронавирусной инфекции на мышах.

Пример 5. Приготовление лекарственной формы противовирусного препарата растительного происхождения.

Для приготовления лекарственной формы противовирусного препарата растительного происхождения готовят порошок сложного состава, включающий в качестве активного компонента, обладающего противовирусным действием, флавоноид изорамнетина рутинозид, полученный из растения *Alhagi pseudalhagi* и вспомогательные вещества - молочный сахар, стеарат кальция и аэросил при соотношении компонентов порошка, масс %:

Изорамнетина рутинозид – 10

Молочный сахар – 82

Стеарат кальция – 4

Аэросил - 4

Преимущество данного изобретения заключается в создании эффективного противовирусного препарата для перорального использования с широким спектром противовирусной активности в отношении вирусов гриппа и коронавирусов, обладающего терапевтическим и профилактическим действием при гриппозной и коронавирусной инфекции, а также разработке технологически простого способа изготовления данного противовирусного препарата.

Предлагаемый противовирусный препарат может быть использован в медицине и ветеринарии, способ его получения пригоден для производства лекарственного средства в промышленных масштабах. Разработанный противовирусный препарат позволит расширить арсенал лекарственных противовирусных средств и повысить эффективность терапии и профилактики гриппа и коронавирусных инфекций поражающих человека и животных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.

1. Hussain M., Galvin H.D., Haw T.Y., Nutsford A.N., Husain M. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management // *Infect. Drug. Resist.* – 2017. – Vol.10. – P. 121–134.
2. Noshi T., Kitano M., Taniguchi K., Yamamoto A., Omoto Sh., Baba K., Hashimoto T., Ishida K., Kushima Y., Hattori K., Kawai M., Yoshida R., Kobayashi M., Yoshinaga T., Sato A., Okamatsu M., Sakoda Y., Kida H., Shishido T., Naito A. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit // *Antiviral Res.* – 2018. - Vol. 160. - P.109–117.
3. Gubareva L.V., Fry A.M. Baloxavir and Treatment-Emergent Resistance: Public Health Insights and Next Steps // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2020. – Vol. 221 – P. 337–339.
4. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2020. – Vol.55, No.5. – P.105955
5. Eastman R.T., Roth J.S., Brimacombe K.R., Simeonov A., Shen M., Patnaik S., Hall M.D. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19 // *ACS Cent Sci.* – 2020. – Vol.27, No.6(5). – P.672-683.
6. Wang Y., Zhang D., Du G. et.al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. - 1569–1578.
7. E. A. Govorkova, H. B. Fang, M. Tan et al. Neuraminidase inhibitor-rimantadine combinations exert additive and synergistic anti-influenza virus effects in MDCK cells // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004. — Vol. 48, no. 12 (December). — P. 4855–4863. — doi:10.1128/AAC.48.12.4855-4863.2004
8. A. E. Fiore, A. Fry, D. Shay, L. Gubareva, et al. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations and Reports // *Morbidity and Mortality Weekly Report.* — Centers for Disease Control and Prevention, 2011. — Vol. 60, no. 1 (21 January). — P. 1–24
9. Temi Lampejo Influenza and antiviral resistance: an overview // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* – 2020. Vol. 39. – P.1201–1208
10. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 // *Journal of Critical Care.* - 2020. –Vol.51 - P. 279-283.

11. Elavarasi A., Prasad M., Seth T., Sahoo R.K., Madan K., Nischal N., Soneja M., Sharma A., Maulik S.K., Shalimar G.P. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis // *J. Gen. Intern. Med.* — 2020.- Vol. 35, No 11.- P. 3308-3314.
12. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* - 2017. - Vol. 93(7). - P. 449-463.
13. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses // *Antiviral Res.* – 2018. – Vol. 153. – P. 85-94.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Противовирусный препарат растительного происхождения для перорального применения, эффективный в отношении вирусов гриппа и коронавирусов, *отличающийся* тем, что в качестве противовирусного средства используется очищенный флавоноид изорамнетина рутинозид, полученный из растения *Alhagi pseudalhagi*.

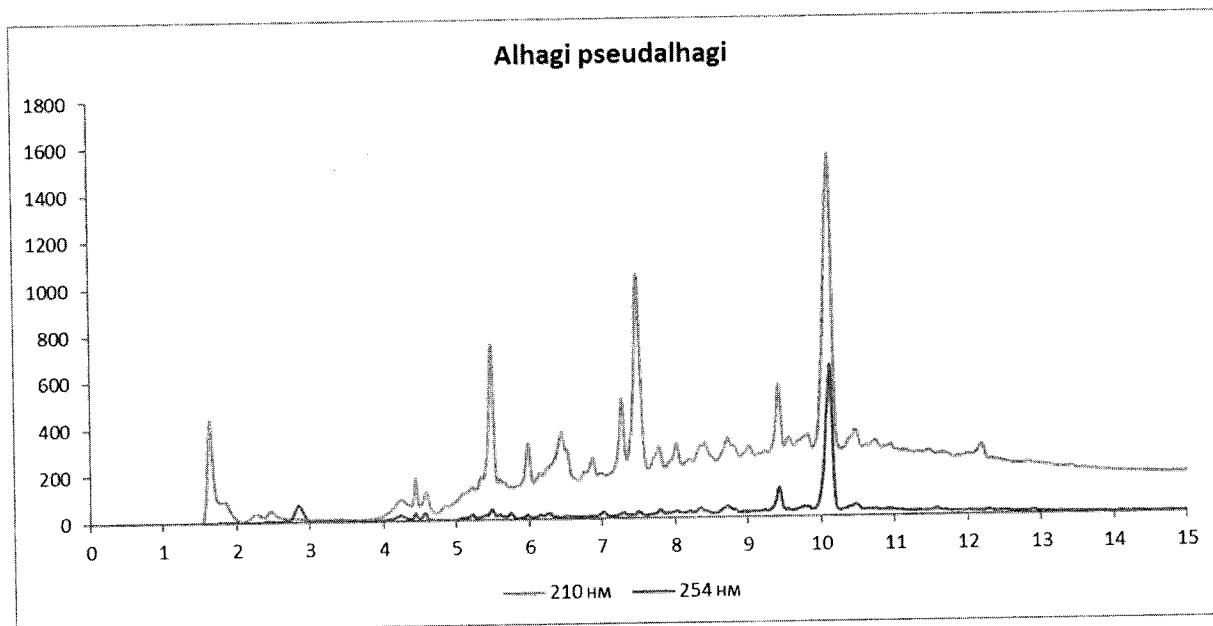
2. Способ получения противовирусного препарата растительного происхождения для перорального применения, эффективного в отношении вирусов гриппа и коронавирусов, *отличающийся* тем, что для приготовления противовирусного препарата используют очищенный флавоноид изорамнетина рутинозид, полученный из растения *Alhagi pseudalhagi* путем экстракции растительного сырья раствором этилового спирта в концентрации 65-70% в течение 3-4 часов с последующим высушиванием экстракта в потоке воздуха при температуре +40-45⁰ С, дальнейшим фракционированием экстракта методом ВЭЖХ на колонке С-18 с диаметром пор 5 мкм в градиенте ацетонитрила 0-80%, выделением и концентрированием содержащей целевой продукт фракции, диализом полученного концентрата и его лиофильным высушиванием, с последующим приготовлением сложного порошка, содержащего в качестве противовирусного средства флавоноид изорамнетина рутинозид и вспомогательные вещества молочный сахар, стеарат кальция и аэросил при соотношении компонентов, масс %:

Изорамнетина рутинозид – 10

Молочный сахар – 82

Стеарат кальция – 4

Аэросил - 4

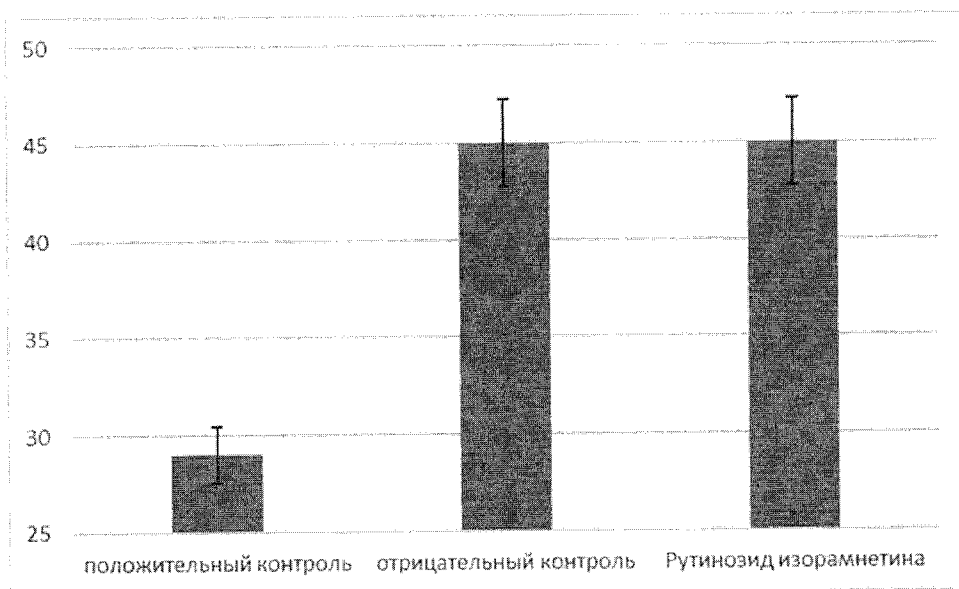


По оси ординат - оптическая плотность, по оси абсцисс - время в мин.

Рисунок 1 - Фракционирование экстракта растения *Alhagi pseudoalhagi* с применением ВЭЖХ

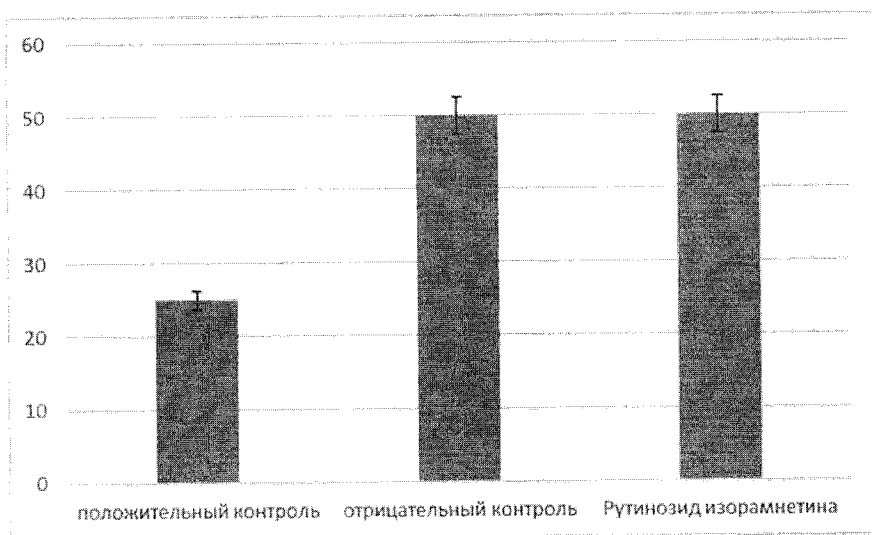
Таблица 1. Оценка способности флавоноида изорамнетина рутинозид из растения *Alhagi pseudoalhagi* в дозе 3 мг/мл подавлять репродукцию эпидемически значимых штаммов вируса гриппа.

Препарат	IC ₅₀ (токсичность)	Штамм A/Vladivostok/2/09 (H1N1)		Штамм A/Almaty/8/98 (H3N2)		Штамм Алматы/04/19 (H1N1)		Штамм Павлодар/11/19 (H1N1)	
		EC ₅₀ (эффективная концентрация)	SI (индекс селективности или ХТИ)	EC ₅₀ (эффективная концентрация)	SI (индекс селективности или ХТИ)	EC ₅₀ (эффективная концентрация)	SI (индекс селективности или ХТИ)	EC ₅₀ (эффективная концентрация)	SI (индекс селективности или ХТИ)
Тамифлю	>350	10.7	>11.3	31.0	>32.7	31.0	>32.7	31.0	>32.7
Изорамнетина рутинозид	>100	0.5	>200	0.6	>166.67	0.5	>200	0.5	>200
Плацебо	>500	>500	1.0	>500	1.0	>500	1.0	>500	1.0



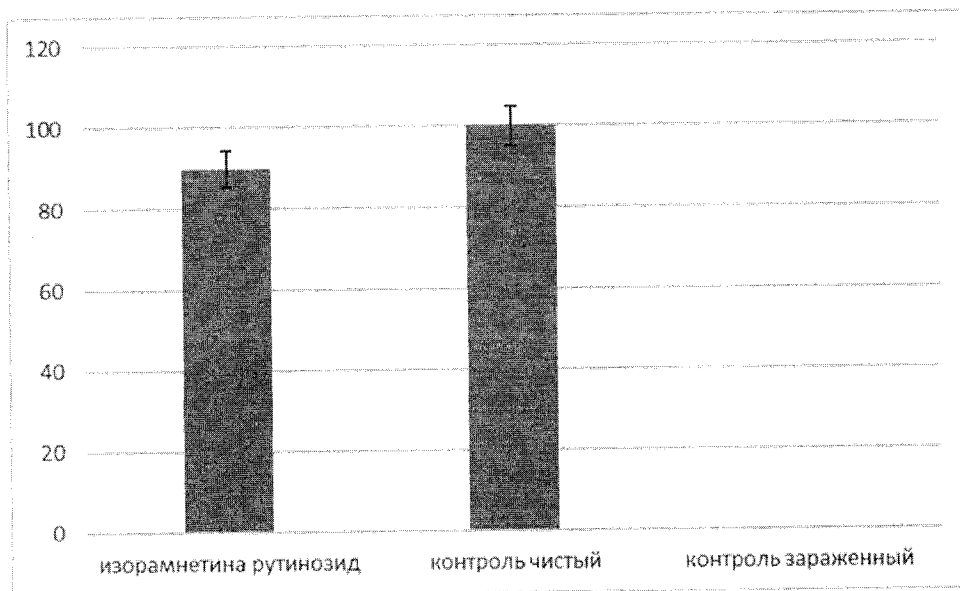
По оси ординат количество циклов амплификации необходимых для обнаружения фрагментов генома вируса

Рис. 2 Оценка способности флавоноида изорамнетина рутинозид из растения *Alhagi pseudoalhagi* в дозе 5 мкг/мл подавлять репродукцию гамма-коронавируса инфекционного бронхита птиц.



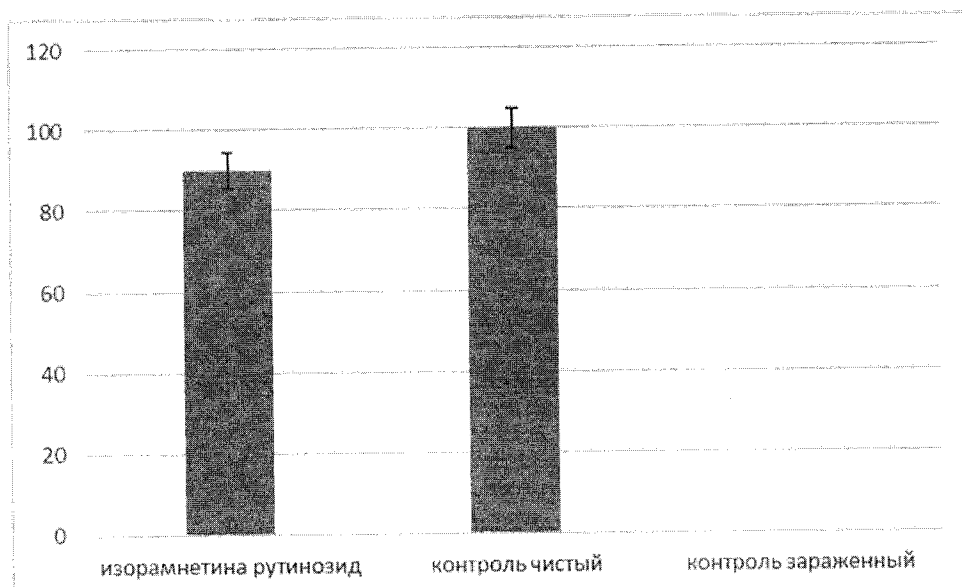
По оси ординат количество циклов амплификации необходимых для обнаружения фрагментов генома вируса

Рис. 3 Оценка способности флавоноида изорамнетина рутинозид из растения *Alhagi pseudoalhagi* в дозе 5 мкг/мл подавлять репродукцию бета-коронавируса гепатита мышей.



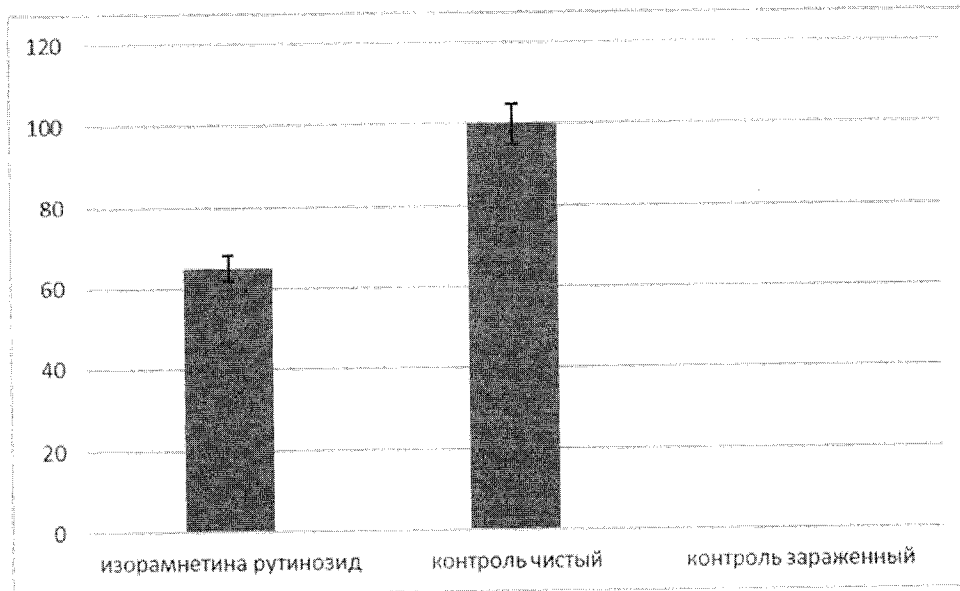
По оси ординат процент защиты животных

Рис. 4. Оценка профилактического антивирусного действия флавоноида изорамнетина рутинозид в дозе 1 мг/животное (мышь) на модели вируса гриппа антигенного подтипа А/Н3N2.



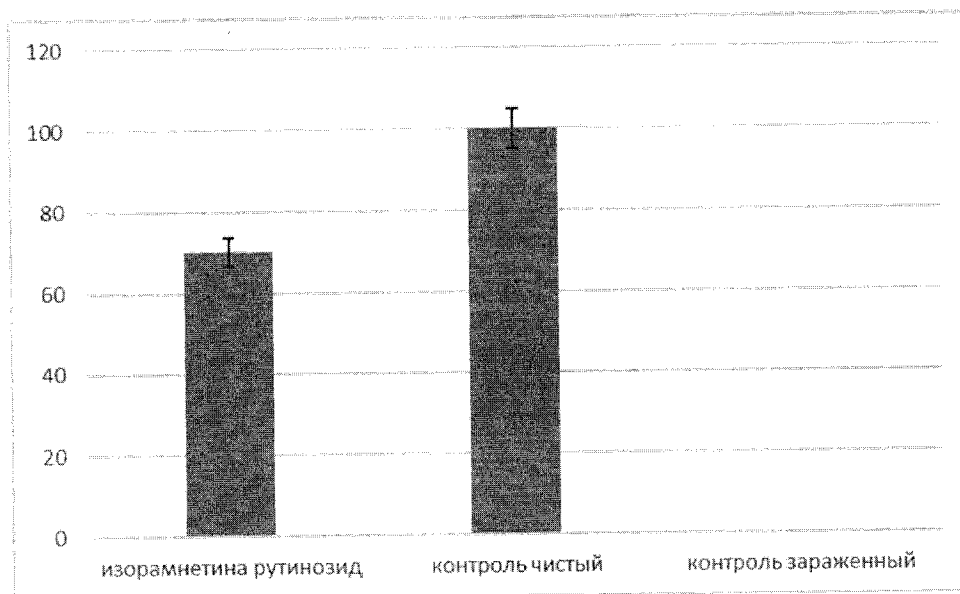
По оси ординат процент защиты животных

Рис. 5. Оценка терапевтического антивирусного действия флавоноида изорамнетина рутинозид в дозе 1 мг/животное (мышь) на модели вируса гриппа антигенного подтипа А/Н3N2.



По оси ординат процент защиты животных

Рис. 6. Оценка профилактического противовирусного действия флавоноида изорамнетина рутинозид в дозе 1 мг/животное (мышь) на модели бета-коронавируса гепатита мышей.



По оси ординат процент защиты животных

Рис. 7. Оценка терапевтического противовирусного действия флавоноида изорамнетина рутинозид в дозе 1 мг/животное (мышь) на модели бета-коронавируса гепатита мышей.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202392525**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

A61K31/352 (2006.01)
A61K9/14 (2006.01)
A61P31/12 (2006.01)

СПК:

A61K31/352
A61K9/14
A61P31/12

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

A61K31/00, 31/352, A61K9/00, 9/14, A61P31/00, 31/12

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Embase, Google**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO 0103681 A2 (PRENDERGAST PATRICK T) 2001-01-18 п.п. 1-2, 6-7, 12, 17 формулы изобретения	1-2
Y	SIVANI Bala Mohan et al. In silico screening of antiviral compounds from Moringa oleifera for inhibition of SARS-CoV-2 main protease. CURRENT RESEARCH IN GREEN AND SUSTAINABLE CHEMISTRY, 2021, Vol. 4, 100202, 9 p. doi:10.1016/j.crgsc.2021.100202 раздел «4. Conclusion»	1-2
Y	NOVRUZOV E. N. et al. Flavonoids and anthocyanins from Alhagi pseudalhagi. CHEMISTRY OF NATURAL COMPOUNDS, 2009, Vol. 45, No. 2, p. 249-250. doi:10.1007/s10600-009-9287-0 с. 249 абзацы 3-6	1-2
Y	ДУДКО В.В. и др. Стандартизация сухого экстракта с противовоспалительными и анальгетическими свойствами из листьев Arctium tomentosum Mill. БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ, 2006, № 3, с. 9-13. раздел «Материал и методы», Таблица 4	1-2
A	KZ 25040 В (РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ НА ПРАВЕ ХОЗЯЙСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ "ИНСТИТУТ МИКРОБИОЛОГИИ И ВИРУСОЛОГИИ" КОМИТЕТА НАУКИ МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН) 2014-04-15 весь текст	1-2

 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

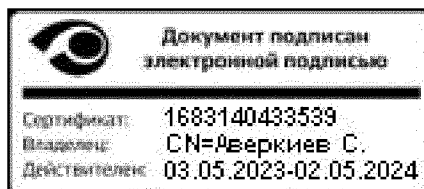
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«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: 09 января 2024 (09.01.2024)



Уполномоченное лицо:

Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев