

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 79010

**ЗАСТОСУВАННЯ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ ЯК
РЕЧОВИНИ З АКТИВНОЮ АНТИГРИПОЗНОЮ ДІЄЮ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.04.2013.

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України

M.V. Koviya
М.В. Ковія



(19) UA

(51) МПК (2013.01)
C12P 19/04 (2006.01)
A61K 45/00

(21) Номер заявки: u 2012 10932

(22) Дата подання заявки: 16.05.2012

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2013

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 10.04.2013, Бюл. № 7

(62) Номер та дата подання заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): u201205951, 16.05.2012

(72) Винахідники:
Гула Надія Максимівна, UA,
Асмолкова Валентина Сергіївна, UA,
Рибалко Світлана Леонтіївна, UA,
Дядюн Світлана Терентіївна, UA,
Старосила Дарія Борисівна, UA,
Комісаренко Сергій Васильович, UA,
Чумак Анатолій Андрійович, UA,
Бердишев Андрій Геннадійович, UA

(73) Власник:
ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДІНА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ,
вул. Леонтовича, 9, м. Київ,
01601, UA

(54) Назва корисної моделі:

ЗАСТОСУВАННЯ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ ЯК РЕЧОВИНИ З АКТИВНОЮ АНТИГРИПОЗНОЮ ДІЄЮ

(57) Формула корисної моделі:

Застосування N-стеароїлетаноламіну як речовини з активною антигрипозною дією.



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79010** (13) **U**
 (51) МПК (2013.01)
C12P 19/04 (2006.01)
A61K 45/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
 ВЛАСНОСТІ
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|---|--|
| <p>(21) Номер заявки: u 2012 10932</p> <p>(22) Дата подання заявки: 16.05.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2013</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2013, Бюл.№ 7</p> <p>(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): u201205951, 16.05.2012</p> | <p>(72) Винахідник(и): Гула Надія Максимівна (UA), Асмолкова Валентина Сергіївна (UA), Рибалко Світлана Леонтіївна (UA), Дядюн Світлана Терентіївна (UA), Старосила Дарія Борисівна (UA), Комісаренко Сергій Васильович (UA), Чумак Анатолій Андрійович (UA), Бердишев Андрій Геннадійович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДІНА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, вул. Леонтовича, 9, м. Київ, 01601 (UA)</p> |
|---|--|

(54) ЗАСТОСУВАННЯ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ ЯК РЕЧОВИНИ З АКТИВНОЮ АНТИГРИПОЗНОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Застосування N-стеароїлетаноламіну як речовини з активною антигрипозною дією.

UA 79010 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до вірусології та інфекційних захворювань, і може бути використана для профілактики та лікування грипу.

5 Грип є епідемічним вірусним захворюванням, причиною важких ускладнень і навіть смерті. Для запобігання цього захворювання та його ускладнень використовують актуальні протигрипозні вакцини та антивірусні препарати. Часто застосування протівірусних препаратів супроводжується появою побічних наслідків і є ефективним лише проти певного штаму вірусу грипу.

10 Так відомо застосування Римантадину, що є похідним Амантадину, для лікування та профілактики грипу. Але Римантадин активний лише проти вірусів грипу А, до того ж він викликає серйозні побічні ефекти з боку нервової системи, до препаратів цієї групи швидко розвивається стійкість [1].

15 Відомо, що український препарат Амізон є протівірусним, протизапальним та жарознижувальним засобом - ненаркотичним анальгетиком з протизапальним ефектом, який знижує жар та має інтерференогенні й імуномодулюючі властивості [2]. Недоліком Амізону є той факт, що препарат не впливає безпосередньо на віруси. Крім цього застосування Амізону протипоказано дітям віком до 6 років, а також особам із підвищеною чутливістю до препаратів йоду та вагітним жінкам на першому триместрі вагітності.

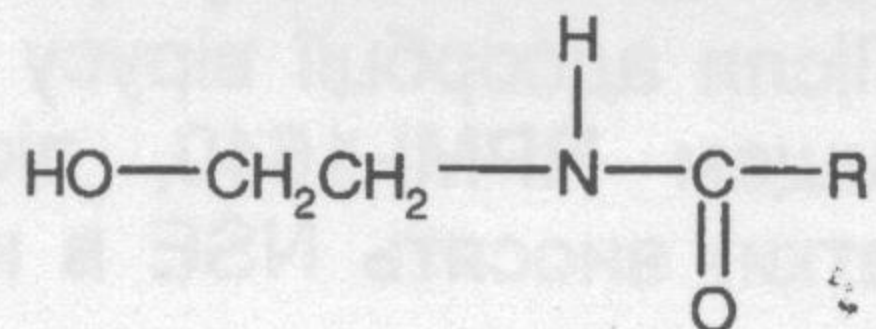
20 Відомо, що амінокапринова кислота (АКК) належить до групи інгібіторів протеолізу, які гальмують протеоліз, що впливає на зменшення можливості проникнення вірусів до клітин, наслідком чого є зниження кількості інфекційного вірусу [3]. На моделі експериментального грипу продемонстровано не тільки пряму протівірусну, але й позитивну патогенетичну та імуномодулюючу дію АКК. Недоліком застосування АКК є необхідність її комплексного застосування з тим же Амізоном із відповідними побічними ефектами.

25 Найближчим аналогом корисної моделі, що заявляється, за досягнутим лікувальним ефектом за умов грипозної інфекції є протівірусний препарат Озельтамівір [4], який належить до групи інгібіторів нейрамінідазної активності вірусу грипу. Озельтамівір блокує нейрамінідазний поверхневий антиген вірусів А і В, захищає від інфікування клітини респіраторного епітелію і запобігає розповсюдженню вірусу в організмі.

30 Недоліками його застосування є значна вартість, побічні ефекти, пов'язані з підвищенням температури, та досить швидкий розвиток резистентності збудника до вказаних препаратів [4]. Крім цього Озельтамівір не рекомендовано використовувати дітям до 1 року, а можна застосовувати лише дітям у віці після 1 року і вагою не менше 15 кг.

35 Суть корисної моделі, що заявляється, полягає в застосуванні N-стеароїлетаноламіну (NSE) для профілактики грипу та лікування хворих, уражених грипозною інфекцією (як речовини з активною протигрипозною дією)

N-стеароїлетаноламін має структурну формулу:



де R - вуглеводневий ланцюг стеаринової кислоти.

40 NSE - дрібнодисперсний кристалічний порошок білого кольору, масний на дотик, без специфічного запаху та смаку, розчинний в органічних розчинниках, не розчинні у воді, не виділяє токсичних речовин і не створює вибухонебезпечних сумішей. Температура плавлення 98-101 °C [5]. Викладене вище ілюструється прикладами. Приклад. Протигрипозна активність NSE.

45 На клітинах МДСК (культура клітин нирки собаки) (банк культур клітин лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій, ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського" НАМН України) визначають максимально переносиму концентрацію (МПК) NSE: в експериментах використовують десять лунок у пластикових плашках із культурою клітин для кожного розведення препарату в поживному середовищі. Планшети з культурою клітин інкубують при температурі 37 °C із подачею 5 % CO₂ протягом 5 50 діб. Щоденно проводять перегляд дослідних та контрольних культур із метою виявлення наявності або відсутності цитопатичної дії (ЦПД) на клітини. Ступінь ЦПД визначають за зміною морфології клітин (закруглення та зморщення клітин, відторгнення від поверхні лунок клітин, що дегенерували) за 4-х плюсовою системою від "1+" до "4+". За МПК вважають найбільшу кількість NSE, яка не викликає дегенерацію клітин. МПК NSE становить 10⁻⁵ М (табл. 1).

Таблиця 1

Результати визначення МПК NSE

| Концентрація NSE, М | Показники цитопатичної дії в лунках | | | | | | | | | | |
|---------------------|-------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 (Інтактний контроль) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 ⁻⁵ | 2+ | 2+ | 2+ | 2+ | 2+ | 2+ | 2+ | 2+ | 2+ | 2+ | 2+ |
| 10 ⁻⁶ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 ⁻⁷ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 ⁻⁸ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 ⁻⁹ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 ⁻¹⁰ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

5 Згідно з методичними рекомендаціями, речовину або препарат вважають таким, що виявляє протівірусну активність, якщо рівень репродукції вірусу під його дією зменшується на 2,0 lg та більше [6]. NSE пригнічує репродукцію вірусу грипу на 3,0 lg ID₅₀ в дозах 10⁻⁶ та 10⁻⁷ М/мл (табл. 2), мінімальна активна концентрація (МАК) NSE становить 10⁻⁷ М (табл. 3).

Таблиця 2

МАК NSE відносно до вірусу грипу

| Титр вірусу, lg ТЦД ₅₀ | Концентрація NSE | Інгібуюча активність, lg ID ₅₀ |
|-----------------------------------|---------------------|---|
| 6,0 | 0 (Контроль вірусу) | - |
| 6,0 | 10 ⁻⁵ М | 0 |
| 3,0 | 10 ⁻⁶ М | 3,0 |
| 3,0 | 10 ⁻⁷ М | 3,0 |
| 6,0 | 10 ⁻⁸ М | 0 |
| 6,0 | 10 ⁻⁹ М | 0 |
| 6,0 | 10 ⁻¹⁰ М | 0 |

10 Хіміотерапевтичний індекс (ХТІ) NSE відносно вірусу грипу визначають шляхом встановлення співвідношення МПК до мінімально активної концентрації (МАК), яка є мінімальною кількістю препарату, що пригнічує розвиток вірусоспецифічної цитопатичної дії на 50 % [6]. Для визначення МАК тест-вірус у дозі 100 ТЦД₅₀ /0,1 мл вносять у культуру клітин МДСК та інкубують протягом 1 год. при температурі 37 °С. Після адсорбції вірусу на клітинах його видаляють, клітини промивають поживним середовищем RPMI-1640, після чого в 15 підтримуюче середовище (RPMI-1640+2 % фетальної сироватки) вносять NSE в концентрації від 10⁻⁵ до 10⁻¹⁰ М.

Таблиця 3

Результати визначення МПК, МАК та ХТІ NSE

| Препарат | МПК, м | МАК, М | ХТІ |
|----------|------------------|------------------|-----|
| NSE | 10 ⁻⁵ | 10 ⁻⁷ | 100 |

20 Згідно з даними табл. 3 за показниками МПК, МАК та ХТІ NSE належить до активних антивірусних речовин.

Таким чином, згідно з даними табл. 3 за показниками максимально переносимої концентрації, мінімальної активної концентрації відносно до вірусу грипу та хіміотерапевтичного індексу N-стеароїлетаноламін належить до активних антивірусних речовин.

Джерела інформації:

- 25 1. Злыдников Д.М. Опыт клинического изучения противогриппозного препарата ремантадина // Врачебное дело.-1991. - № 4. - С. 15-18.
 2. Деклараційний патент України №51263 А - Спосіб лікування хворих на грип. - Опубл. 15.11.2002 р. Бюл. №11.

3. Lozitsky V.P. Anti-infectious actions of proteolysis inhibitor E-aminocaproic acid (E-ACA) // NIAID, NIH, USA-2008, - Vol.1. - Chapter 19. - P. 193-198.
 4. Weekly C II Epidemiological record-2000. - Vol. 75. - № 35. - P. 281-288.
 5. Roe E.T., Miles T.D., Swem D. Fatty acid amides. V. Preparation of N-(2-acetoxyethyl)-amides of aliphatic acids // J. Am. Chem. Soc.-1952. - V. 74. - №13.-P. 3442-3443.
 6. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів, методичні рекомендації. // К., 2001. - С. 321-334.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування N-стеароїлетаноламіну як речовини з активною антигрипозною дією.

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|--|--|
| (21) Номер заявки: U 2012 10832 | (72) Винахідник(и): Гуля Надія Максимівна (UA), Александрова Валентина Сергіївна (UA), Рибалко Світлана Леонтівна (UA), Діворон Світлана Торентівна (UA), Стефанова Дарія Борисівна (UA), Коваленко Сергій Васильович (UA), Чулік Андрій Андрійович (UA), Борисенко Андрій Геннадійович (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 18.05.2012 | (73) Власник: ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ім. О.В. ПАЛЛАДИНА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, вул. Лаврська, 3, м. Київ, 01001 (UA) |
| (24) Дата з'явлення в друку: 10.04.2013 | |
| (48) Публікація в бюлетені: 10.04.2013, Бюлетень 7 | |
| (52) Номер патенту: U201205961, 18.05.2013 | |

ОПИС ЗАСТОСУВАННЯ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ ЯК РЕЧОВИНИ З АКТИВНОЮ АНТИГРИПОЗНОЮ ДІЄЮ

Застосування N-стеароїлетаноламіну як речовини з активною антигрипозною дією.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601