

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности

Международное бюро

(43) Дата международной публикации
18 апреля 2019 (18.04.2019)



(16) Но^{МЕР} международной публикации
WO 2019/074406 A1

- (51) Международная патентная классификация :
А 61К 31/635 (2006.01) А 61Р 43/00 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки : РСТ/RU2018/050127
- (22) Дата международной подачи :
11 октября 2018 (11.10.2018)
- (25) Язык подачи : Русский
- (26) Язык публикации : Русский
- (30) Данные о приоритете :
2017136164 12 октября 2017 (12.10.2017) RU
- (71) Заявитель : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАУЧНО -ИССЛЕДО -
ВАТЕЛЬСКАЯ КОМПАНИЯ "МЕДБИОФАРМ "
(THE LIMITED COMPANY RESEARCH AND
DEVELOPMENT COMPANY "MEDBIOPHARM")
[RU/RU]; д. 3, Киевское шоссе Обнинск Калужской Об -
ласти , 249030, Obninsk (RU).
- (72) Изобретатели : ШТЫРЛИН , Юрий Григорьевич
(SHTYRLIN, Yuriy Grigorevich); кв. 6, ул. Чуйко -
ва, 71 Казань Рес. Татарстан , 420133, Kazan Res.
Tatarstan (RU). СПАСОВ , Александр Алексеевич
(SPASOV, Aleksandr Alekseevich); кв. 107, ул. Ком -
мунистическая , 6 Волгоград Волгоградской Обл.,
400066, Volgograd (RU). БАЛАКИН , Константин
Валерьевич (BALAKIN, Konstantin Valerevich); кв.

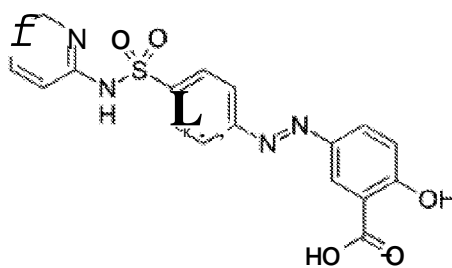
61, ул. Комсомольская , 8-Б Щелково Московской
Обл., 141 100, Shchelkovo Moskovskoy Obi. (RU). КУЗ -
НЕЦОВА , Валентина Андреевна (KUZNETSOVA,
Valentina Andreevna); кв. 3, пр-кт им.Маршала Жу -
кова , 139 Волгоград Волгоградской Обл., 400048,
Volgograd Volgogradskoy Obi. (RU). ПЕТРОВ , Влади -
мир Иванович (PETROV, Vladimir Ivanovich); кв. 46,
ул. Мира , 6 Волгоград Волгоградской Обл., 400066,
Volgograd (RU). СТРЕЛЬНИК , Алексей Дмитриевич
(STRELNİK, Aleksej Dmitrievich); кв. П О, ул. Мери -
дианная , 19 Казань Рес. Татарстан , 420124, Kazan Res.
Tatarstan (RU).

(74) Агент : ЧАБАНЬ , Юлия Михайловна (CHABAN,
Julia Mikhajlovna); д.3, Киевское шоссе , ООО НИК
Медбиофарм Обнинск , Калужская Обл., 249030,
Obninsk Kaluga Region (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны) : АЕ, АG, АL, АМ,
А О, АТ, АU, АZ, В А, ВВ, ВG, ВН, ВN, ВR, ВW, ВY, ВZ,
СА, СH, СL, СN, СO, СR, СU, СZ, DЕ, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EС, EЕ, EG, ES, FІ, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,

(54) Title: USE OF SULFASALAZINE AS AN INHIBITOR OF THE FORMATION OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS

(54) Название изобретения : ПРИМЕНЕНИЕ СУЛЬФАСАЛАЗИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА ОБРАЗОВАНИЯ
КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the field of medicine and more particularly to the treatment of diseases relevant to public health, such as diabetes mellitus complications, atherosclerosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease and Parkinson's disease, cataracts, age-related diseases, and more. The essence of the invention is the use of sulfasalazine (synonyms: Salazosulphapyridine, Azopyrine, Azulfidine, Salazopyridin, Salazopyrin, Salazosulfapyridine, Salicylazosulfapyridin, Salisulf, Sulfasalazin, Sulphasalazine) of formula (I), for a new purpose as an inhibitor of the formation of advanced glycation end products.

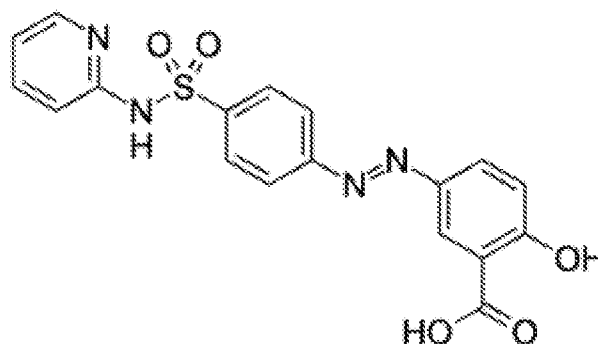
(57) Реферат : Изобретение относится к области медицины , а именно , к области лечения социально -значимых заболеваний , таких как осложнения сахарного диабета , атеросклероз , ревматоидный артрит , остеоартрит , нейродегенеративные заболева - ния , включая болезни Альцгеймера и Паркинсона , катаракта , заболевания , связанные со старением и другие . Сущностью изобретения является применение по новому назначению в качестве ингибитора образования конечных продуктов гликирова - ния Сульфасалазина (синонимы : Салазосульфопиридин , Azopyrine, Asulfidine, Salazopyridin, Salazopyrin, Salazosulfapyridine, Salicylazosulfapyridin, Salisulf, Sulfasalazyn, Sulphasalazine) формулы (I):



WO 2019/074406 A1

Применение сульфасалазина в качестве
ингибитора образования конечных продуктов гликирования

Изобретение относится к применению лекарственного препарата Сульфасалазина (международное непатентованное название ; синонимы : Салазосульфapyридин , Azopyrine, Asulfidine, Salazopyridin, Salazopyrin, Salazosulfapyridine, Salicylazosulfapyridin, Salisulf, Sulfasalazyn, Sulphasalazine) общей формулы **I** по новому назначению в качестве ингибитора образования конечных продуктов гликирования (далее КПГ):



I

Сульфасалазин **I** является эффективным ингибитором образования конечных продуктов гликирования и может найти широкое применение в медицине в области лечения социально -значимых заболеваний , а именно - осложнения сахарного диабета , атеросклероз , ревматоидный артрит , остеоартрит , нейродегенеративные заболевания , включая болезни Альцгеймера и Паркинсона , катаракта , заболевания , связанные со старением , и другие .

Исследование заявителем уровня техники выявило , что Сульфасалазин был выведен на рынок в 1950-х годах в качестве средства для лечения ревматоидного артрита , болезни Крона и неспецифического язвенного колита ([1] М.А. Peppercorn, *Ann. Intern. Med.*, **1984**, 101: 377-386; [2] G.L. Plosker, K.F. Croom, *Drugs*, **2005**, 65: 1825-1849). Механизм действия Сульфасалазина и его метаболитов связан , в первую очередь , с ингибированием активации ядерного фактора каппа В (NFκB), который содержится в клетках всех типов и связан с развитием воспалительных и аутоиммунных заболеваний , а также септического шока . Сульфасалазин способен накапливаться в соединительной ткани кишечника с высвобождением 5-аминосалициловой кислоты , обладающей

противовоспалительной активностью, и сульфацидазина, оказывающего противомикробное действие в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки.

Однако анализ литературных и патентных источников не выявил информации об антигликирующей активности Сульфасалазина. Таким образом, проведенный заявителем анализ уровня техники не выявил данных о возможности применения Сульфасалазина (формула I) и его солевых и сокристалльных форм в качестве ингибиторов образования конечных продуктов гликирования.

Гликирование (неферментативное гликозилирование, реакция Майяра) - это химическая реакция, в которой карбонильные группы восстановленных Сахаров связываются с аминогруппами долгоживущих белков, липидов или пептидов, с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ) ([3] S. Khangholi, F.A. Abdul Majid, N.J.A. Berwary, F. Ahmad, R. Bin Abd Aziz, *Planta Med.*, **2016**; 82: 32-45; [4] V.P. Singh, A. Bali, N. Singh, A.S. Jaggi, *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, **2014**, 18: 1-14).

При этом внутри- и внеклеточное накопление КПГ считают важным фактором патогенеза таких заболеваний, как атеросклероз ([5] M. Busch, S. Franke, C. Riister, G. Wolf, *European Journal of Clinical Investigation*, **2010**, 40(8): 742-755), сердечная недостаточность, воспаление, ревматоидный артрит и остеоартрит, нейродегенеративные заболевания, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона ([6] J. Li, D. Liu, L. Sun, Y. Lu, Z. Zhang, *Journal of the Neurological Sciences*, **2012**, 317: 1-5), прочие болезни, связанные со старением, катаракта ([7] I. Sadowska-Bartosz, I.G. Bartosz, *Mech. Ageing Dev.* **2016**, 160: 1-18). Весьма интенсивно данный процесс протекает при сахарном диабете, при этом скорость образования КПГ зависит от концентрации и длительности действия глюкозы ([8] R. Ramasamy, S.F. Yan, A.M. Schmidt, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **2011**, 1243: 88-102; [9] М.И. Балаболкин, Сахарный Диабет, **2002**, 4: 8-16).

Эффекты КПГ могут быть классифицированы как рецептор-независимые или рецептор-зависимые, и КПГ могут действовать внутриклеточно или циркулировать и действовать на рецепторы клеточной поверхности, такие как рецептор для КПГ (РКПГ). Поскольку гликирование происходит в течение длительного периода времени, КПГ влияют на долгоживущие белки. Например, главными мишенями для них являются структурные компоненты соединительной ткани и, в частности, коллаген типа IV, а также другие долгоживущие белки, в том числе миелин, тубулин, кристаллин, активатор плазминогена 1, фибриноген, которые могут также подвергаться гликированию ([10] S.-Y. Goh, M. E. Cooper, *J Clin Endocrinol Metab*, **2008**, 93(4): 1143-1152). Связываясь с мембранными РКПГ, конечные продукты гликирования активируют некоторые внутриклеточные сигнальные

пути , приводящие к увеличению образования провоспалительных цитокинов , свободных радикалов и хемоаттрактантов ([3]; [11] S.C. Ho, P.W. Chang, *Am. J. Plant. Sci.*, 2012, 3: 995-1002). Все вышеперечисленное лежит в основе патогенеза таких последствий сахарного диабета , как диабетические атеросклероз , нефро - , нейро - , ретино - , кардио - , ангиопатии , которые являются причиной высокого риска инвалидизации и смертности среди пациентов с сахарным диабетом .

Применение соединений , обладающих высокой антигликирующей активностью , позволит уменьшить образование КПГ в организме , тем самым улучшая качество жизни пациентов , снижая риск возникновения атеросклероза , катаракты , ревматоидного артрита , остеоартрита , нейродегенеративных заболеваний , включая болезни Альцгеймера и Паркинсона , а также таких осложнений сахарного диабета , как диабетические атеросклероз , нефро - , нейро - , ретино - , кардио - , ангиопатии , которые являются причиной высокого риска инвалидизации и смертности среди пациентов с сахарным диабетом .

Все вышеперечисленное обуславливает повышенный интерес в мире к поиску ингибиторов образования конечных продуктов гликирования , поскольку препаратов , специфически угнетающих образование КПГ и разрешенных для клинического применения , в мире на дату представления настоящей заявки не существует .

Проведенный заявителем анализ российских и зарубежных патентных баз данных , научной литературы и Интернет -ресурсов показал , что существуют аналоги заявленного технического решения по назначению , способные ингибировать образование КПГ , которые , однако , обладают значительными недостатками , а именно —недостаточно высокой эффективностью и/или существенными побочными эффектами , например , обладают высокой токсичностью и т.д.

Далее заявителем приведена информация о выявленных препаратах , вышедших на стадию клинических испытаний . Первым и наиболее изученным веществом , ингибирующим гликирование белков , является аминогуанидин (АГ) ([12] A. Cerami, P.C. Ulrich, M. Brownlee, *Pat US4758583A*, опубл. 19.07.1988). Он предназначен для предотвращения формирования КПГ и глюкозопроизводных поперечносшитых молекул коллагена . Механизм антигликирующего действия аминогуанидина связывают с его способностью захватывать реактивные дикарбонильные интермедиаты . Однако клинические испытания данного препарата были остановлены в связи с его недостаточной эффективностью и наличием побочных эффектов .

В настоящее время проводятся клинические испытания пиридоксамина ([13] R. Khalifah, B.G. Hudson, *Pat US6716858B1*, опубл. 06.04.2004), также обладающего антигликирующими свойствами , но он тоже проявляет невысокую активность ,

сопоставимую с аминогуанидином, который снят с клинических испытаний. Других аналогов заявленного технического решения, используемых по назначению и вошедших на стадию клинических исследований, на дату предоставления настоящей заявки заявителем не выявлено.

Таким образом, на дату представления заявочных материалов, проблема создания высокоактивных ингибиторов образования КПГ, разрешенных к клиническому применению, остается нерешенной не только в РФ, но и за рубежом.

Заявленное техническое решение иллюстрируют следующие материалы:

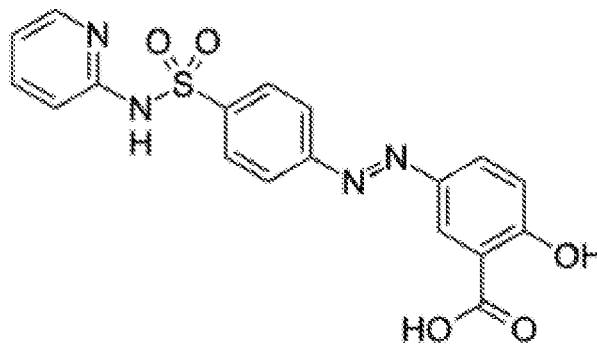
- таблица 1, в которой представлена антигликирующая активность сульфасалазина по сравнению с прототипом (аминогуанидином).

- таблица 2, в которой представлены значения 50%-ой ингибирующей концентрации сульфасалазина по сравнению с прототипом (аминогуанидином).

Задачей заявленного технического решения является поиск по новому назначению известных лекарственных препаратов, которые, помимо известной области применения, обладают также и высокой антигликирующей активностью, что обеспечивает ускоренное выведение на рынок препарата с новой терапевтической индикацией.

Техническим результатом предполагаемого изобретения является применение в качестве ингибитора образования КПГ сульфасалазина (известного средства для лечения ревматоидного артрита, болезни Крона и неспецифического язвенного колита), поскольку он обладает более высокой антигликирующей активностью по сравнению с веществами, вышедшими на стадию клинических исследований.

Сущность предполагаемого изобретения состоит в том, что в качестве ингибитора образования КПГ используют известный лекарственный препарат сульфасалазин общей формулы I, обладающий более высокой антигликирующей активностью по сравнению с аминогуанидином по прототипу:



I

Пример конкретного выполнения заявленного технического решения

Пример . Определение антигликирующей активности .

Реакцию гликирования воспроизводят по методу А. Jedsadayanmata ([14] А. Jedsadayanmata, *Naresuan University Journal*, **2005**, 13(2): 35-41). Реакционная смесь содержит растворы бычьего сывороточного альбумина (1 мг/мл) и глюкозы (500 мМ) в фосфатном буфере (рН = 7.4). Для предупреждения бактериального роста в буферный раствор вносят азид натрия в конечной концентрации 0.02%. Все вещества растворяют в диметилсульфоксиде (ДМСО). В экспериментальные образцы добавляют 30 мкл раствора сульфасалазина в различных концентрациях, в контрольные образцы добавляют ДМСО в аналогичном объеме. Все экспериментальные образцы инкубируют в течение 24 часов при 60 °С. По истечении срока инкубации проводят определение специфической флуоресценции гликированного бычьего сывороточного альбумина (БСА) на спектрофлуориметре F-7000 (Hitachi, Япония) при длине волны возбуждения 370 нм и испускания 440 нм. В качестве вещества сравнения используют известный ингибитор гликирования аминогуанидин (таблица 1) ([15] P.J. Thornalley, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **2003**, 419: 31-40).

Статистическую обработку результатов проводят с использованием непараметрического критерия Манна -Уитни, табличного редактора Microsoft Excel 2007 и программы GraphPad Prism 5.0. Расчет показателя IC₅₀ проводят методом регрессионного анализа (таблица 2).

Таблица 1.

Влияние сульфасалазина и аминогуанидина на показатель гликирования БСА при различных концентрациях

Концентрации препаратов (моль)	10 ⁻³	3*10 ⁻⁴	10 ⁻⁴	3*10 ⁻⁵	10 ⁻⁵
Названия Препаратов	Средняя концентрация КПП в пробе при заданной концентрации препарата (Δ%, М±m)				
—	Средняя концентрация КПП в пробе при заданной концентрации препарата (Δ%, М±m)				
Сульфасалазин	98,94±0,20*	97,53±0,43*	81,60±7,18*	65,37±2,25*	43,42±4,21*
Аминогуанидин	58,08±0,72*	50,25±1,08*	38,75±1,52*	19,14±2,24*	3,53±2,31*

Примечание : * данные достоверны по отношению к положительному контролю (критерий Манна -Уитни, p<0,05).

Таблица 2.

Значения IC_{50} гликирования БСА

Вещество	IC_{50} , μM
Сульфасалазин I	23.90
Аминогуанидин	765.00

Анализ данных, приведенных в таблице 1 и таблице 2, позволяют сделать вывод, что сульфасалазин проявляет высокий уровень антигликирующей активности (таблица 1), что позволяет определить зависимость его эффекта от концентрации и рассчитать показатель IC_{50} (таблица 2).

Таким образом, полученные заявителем результаты свидетельствуют о том, что сульфасалазин существенно превосходит по активности аминогуанидин, что позволяет рассматривать его в качестве эффективного ингибитора образования конечных продуктов гликирования. При этом, в отличие от аминогуанидина, сульфасалазин является разрешенным к применению лекарственным средством, доказавшим свою высокую эффективность и безопасность в ходе многолетних исследований и клинического применения.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что заявленное техническое решение позволяет создать новые высокоэффективные и безопасные лекарственные средства для профилактики и лечения микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета, атеросклероза, нейродегенеративных заболеваний, катаракты, заболеваний, связанных со старением, тем самым улучшая качество жизни пациентов.

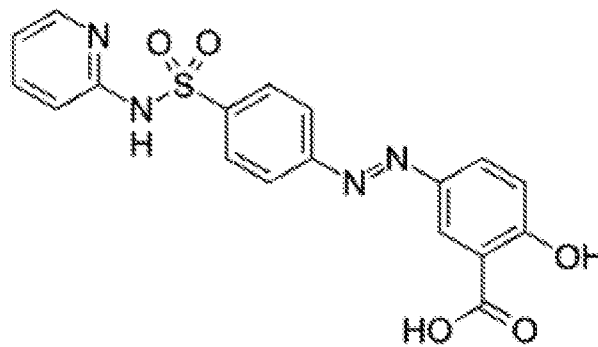
Заявленное техническое решение соответствует критерию «новизна», предъявляемому к изобретениям, так как из исследованного уровня техники не выявлены технические решения, обладающие заявленной совокупностью отличительных признаков, обеспечивающих достижение заявленных результатов.

Заявленное техническое решение соответствует критерию «изобретательский уровень», предъявляемому к изобретениям, так как не является очевидным для специалиста в данной области науки и техники.

Заявленное техническое решение соответствует критерию «промышленная применимость», т.к. может быть реализовано на любом специализированном предприятии с использованием стандартного оборудования, известных отечественных материалов и технологий.

Формула изобретения

Применение по новому назначению в качестве ингибитора образования конечных продуктов гликирования Сульфасалазина (синонимы : Салазосульфapyридин , Azopyrine, Asulfidine, Salazopyridin, Salazopyrin, Salazosulfapyridine, Salicylazosulfapyridin, Salisulf, Sulfasalazyn, Sulphasalazine) формулы I:



I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2018/050127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61 K 31/635 (2006.01) A61 P 43/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61 K 31/635, A61 P 43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Espacenet, USPTO, CIPO, PatSearch (RUPTO Internal)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 2628605 C 1 (FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE AVTONOMNOE OBRAZOVATELNOE UCHREZHDENIE VYSSHEGO OBRAZOVANIIA "KAZANSKII (PRIVOLZHSKII) FEDERALNYI UNIVERSITET" et al.) 21.08.2017, abstract	1
A	US 2005/0043408 A 1 (FAUSTINUS YEBOAH et al.) 24.02.2005	1
A	LAKEY R.L. et al. Sulfasalazine blocks the release of proteoglycan and collagen from cytokine stimulated cartilage and down-regulates metalloproteinases. Rheumatology (Oxford). 2009 Oct; 48(10): 1208-12. doi: 10.1093/rheumatology/kep236. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19690126, abstract	1
<p>□ Further documents are listed in the continuation of Box C. D See patent family annex.</p>		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
17 January 2019 (17.01.2019)	24 January 2019 (24.01.2019)	
Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

<p>А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p style="text-align: center;">А 61К 31/635 (2006.01) А 61Р 43/00 (2006.01)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>														
<p>В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p style="text-align: center;">А 61К 31/635, А 61Р 43/00</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p style="text-align: center;">Espacenet, USPTO, CIPO, PatSearch (RUPTO Internal)</p>														
<p>С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория *</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>RU 2628605 с 1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ" и др.) 21.08.2017, реферат</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2005/0043408 A1 (FAUSTINUS YEBOAH et al.) 24.02.2005</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>LAKEY R.L. et al. Sulfasalazine blocks the release of proteoglycan and collagen from cytokine stimulated cartilage and down-regulates metalloproteinases. Rheumatology (Oxford). 2009 Oct; 48(10): 1208-12. doi: 10.1093/rheumatology/kep236. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19690126, abstract</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>			Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	A	RU 2628605 с 1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ" и др.) 21.08.2017, реферат	1	A	US 2005/0043408 A1 (FAUSTINUS YEBOAH et al.) 24.02.2005	1	A	LAKEY R.L. et al. Sulfasalazine blocks the release of proteoglycan and collagen from cytokine stimulated cartilage and down-regulates metalloproteinases. Rheumatology (Oxford). 2009 Oct; 48(10): 1208-12. doi: 10.1093/rheumatology/kep236. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19690126, abstract	1
Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №												
A	RU 2628605 с 1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ" и др.) 21.08.2017, реферат	1												
A	US 2005/0043408 A1 (FAUSTINUS YEBOAH et al.) 24.02.2005	1												
A	LAKEY R.L. et al. Sulfasalazine blocks the release of proteoglycan and collagen from cytokine stimulated cartilage and down-regulates metalloproteinases. Rheumatology (Oxford). 2009 Oct; 48(10): 1208-12. doi: 10.1093/rheumatology/kep236. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19690126, abstract	1												
<p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах -аналогах указаны в приложении</p>														
<table border="0"> <tr> <td>* Особые категории ссылочных документов :</td> <td>"Т" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>"А" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>"Е" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>"L" документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td>"&" документ, являющийся патенте m-аналогом</td> </tr> <tr> <td>"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </table>			* Особые категории ссылочных документов :	"Т" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	"А" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	"Е" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	"L" документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	"&" документ, являющийся патенте m-аналогом	"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	
* Особые категории ссылочных документов :	"Т" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение													
"А" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности													
"Е" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста													
"L" документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	"&" документ, являющийся патенте m-аналогом													
"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.														
"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета														
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p style="text-align: center;">17 января 2019 (17.01.2019)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p style="text-align: center;">24 января 2019 (24.01.2019)</p>												
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП -3, Россия, 125993 Факс : (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p>		<p>Уполномоченное лицо : А. Журавская</p> <p>Телефон № (495) 531-64-8 1</p>												