

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202290776** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.11.30**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.04.01**

(51) Int. Cl. *A61K 31/14* (2006.01)  
*A61K 31/245* (2006.01)  
*A61K 38/00* (2006.01)  
*A61K 9/22* (2006.01)  
*A61P 31/12* (2006.01)

---

(54) **КОМПОЗИЦИЯ С ПРОТИВОВИРУСНЫМ ЭФФЕКТОМ**

---

(31) **21175228.2**

(32) **2021.05.21**

(33) **EP**

(71) Заявитель:  
**МЕДИЦЕ АРЦНАЙМИТТЕЛЬ  
ПЮТТЕР ГМБХ УНД КО. КГ (DE)**

(72) Изобретатель:  
**Аммер Рихард (DE)**

(74) Представитель:  
**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,  
Алексеев В.В., Галухина Д.В. (RU)**

---

(57) Изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую тиротрицин, хлорид бензалкония и/или бензокаин, для применения в противовирусной терапии или при лечении вирусной инфекции.

**A1**

**202290776**

**202290776**

**A1**

## КОМПОЗИЦИЯ С ПРОТИВОВИРУСНЫМ ЭФФЕКТОМ

### Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей тиротрицин, хлорид бензалкония и/или бензокаин для применения в противовирусной терапии или при лечении вирусной инфекции, где вирусная инфекция вызвана коронавирусами, риновирусами, вирусами гриппа и/или пневмовирусами.

### Предшествующий уровень техники

Вирусы и бактерии являются патогенами очень распространенного острого фарингита. Для лечения данных заболеваний на рынке уже несколько десятилетий имеются такие препараты, как таблетки для рассасывания для горла Доритрицин® Классик. Они обычно используются с антисептическими и антибактериальными средствами, содержащимися в них, для клинически эффективного облегчения типичных симптомов фарингита, таких как боль при проглатывании и покраснение зева.

Тиротрицин представляет собой смесь различных линейных и циклических полипептидов из групп грамицидинов и тироцидинов, имеющих антибактериальную эффективность. Они образуются подобно эндотоксинам анаэробными спорообразующими *Bacillus aneurinolyticus* (Синоним *Bacillus brevis*). Область активности включает в основном грамположительные бактерии, но также некоторые грамотрицательные бактерии и различные виды грибов, такие как *Candida albicans*. Тиротрицин содержит от 50 до 70% тироцидинов и от 25 до 50% грамицидинов, которые вместе составляют не менее 85% активного ингредиента. Кроме того, встречаются небольшие количества других структурно родственных полипептидов.

Хлорид бензалкония представляет собой смесь хлоридов алкилбензилдиметиламмония, алкильный фрагмент которых состоит из C8-C18 цепей. Он обладает общим дезинфицирующим и консервирующим эффектом и эффективен против бактерий, грибов, дрожжей и водорослей (и даже в меньшей степени проявляет противовирусную активность).

Бензокаин (сложный этиловый эфир 4-аминобензойной кислоты) является местным анестетиком и в основном используется для локализованной противоболевой терапии кожи и слизистой оболочки, например, во рту и горле, а также в лекарственных средствах против простуды, препаратах для лечения кашля, болеутоляющих средствах, таких как

растворы или таблетки для рассасывания при проблемах с горлом, желудком и зубами, вяжущих средствах.

### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей тиротрицин, хлорид бензалкония и/или бензокаин, для применения в противовирусной терапии или при лечении вирусной инфекции, где вирусная инфекция вызвана коронавирусами, риновирусами, вирусами гриппа и/или пневмовирусами. В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция содержит все три активных ингредиента в комбинации.

Дополнительные аспекты и варианты осуществления изобретения раскрыты в зависимых пунктах формулы изобретения и могут быть взяты из следующего описания, фигур и примеров, но не ограничиваются ими.

### Фигуры

Прилагаемые графические материалы должны иллюстрировать варианты осуществления настоящего изобретения и обеспечивать его дополнительное понимание. Совместно с описанием, они служат объяснением понятий и принципов изобретения. Другие варианты осуществления изобретения и многие из заявленных преимуществ могут быть выведены из графических материалов. Элементы графических материалов не обязательно должны масштабироваться по направлению друг к другу. Идентичные, функционально эквивалентные и имеющие одинаковое действие признаки и компоненты обозначены на графических материалах одинаковыми ссылочными номерами, если не указано иное.

Фиг. 1: исследование *in vitro* противовирусной эффективности при увеличении разбавления тиротрицина, хлорида бензалкония и бензокаина, содержащихся в 1 таблетке Доритрицина®, проведенное на искусственном назальном секрете и различных вирусах (SARS-CoV-2 (коронавирус, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом) после 3 минут воздействия и SARS-CoV-2, HRV14 (риновирус человека типа 14), H1N1 (вирус гриппа А H1N1), RSV (респираторно-синцитиальный вирус человека) после 5 минут воздействия). Противовирусное действие таблеток Доритрицина® для рассасывания от боли в горле с тройной комбинацией, измеренное по титру вируса в отношении концентрации тройного активного ингредиента (все 3 активных ингредиента).

Фиг. 2: исследование *in vitro* противовирусной эффективности при увеличении разбавления тиротрицина, хлорида бензалкония и бензокаина, содержащихся в 1 таблетке Доритрицина®, проведенное на искусственном назальном секрете и различных вирусах (SARS-CoV-2 после 3 минут воздействия и SARS-CoV-2, HRV14, H1N1, RSV после 5 минут воздействия). Противовирусное действие таблеток Доритрицина® для рассасывания от боли в горле с тройной комбинацией, измеренное по фактору снижения в отношении концентрации тройного активного ингредиента (все 3 активных ингредиента).

Фиг. 3: исследование *in vitro* противовирусной эффективности при 20% концентрации тиротрицина, хлорида бензалкония и бензокаина в комбинации по сравнению с тремя соединениями, применяемыми отдельно, проведенное на всех вирусах (RSV, H1N1, HRV14, SARS-CoV-2 после 3 и 5 минут воздействия). Противовирусное действие таблеток Доритрицина® для рассасывания от боли в горле с тройной комбинацией, измеренное по фактору снижения в отношении концентрации тройного активного ингредиента (все 3 активных ингредиента по отдельности и в сочетании).

#### Подробное описание настоящего изобретения

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в настоящем документе, имеют значения, совпадающие с общепринятыми среди специалистов в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Количества в рамках настоящего изобретения приведены в мас.%, если иное не указано или не следует из контекста.

Таблетки Доритрицина® (MEDICE, Iserlohn, Германия) представляют собой таблетки, содержащие тиротрицин, хлорид бензалкония и бензокаин. Одна таблетка содержит 0,5 мг тиротрицина, 1,0 мг хлорида бензалкония и 1,5 мг бензокаина.

Прежде чем изобретение будет детально описано на примерах, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными элементами стадий способов, описанных в настоящем документе, поскольку такие способы могут варьироваться. Кроме того, следует понимать, что терминология, используемая в настоящем описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не является ограничивающей. Следует отметить, что при использовании в настоящем описании и приложенной формуле изобретения единственное число включает множественное число, если из контекста явно не следует иного. Например, термин, используемый в данном документе в единственном числе, может пониматься как один единственный объект или в значении "одного или более" объектов. Следует также

понимать, что формы множественного числа включают единственное и/или множественное число, если из контекста явно не следует иное. Кроме того, следует понимать, что в случае, если заданы диапазоны параметров, которые ограничены числовыми значениями, считается, что диапазоны включают эти ограничивающие значения.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей тиротрицин, хлорид бензалкония и/или бензокаин для применения в противовирусной терапии или при лечении вирусной инфекции, где вирусная инфекция вызвана коронавирусами, риновирусами, вирусами гриппа и/или пневмовирусами.

Исследования *in vitro* на фиг. 1-3 демонстрируют, что существует сверхаддитивное, синергическое противовирусное действие в отношении различных вирусов (SARS-CoV-2, HRV14, H1N1, RSV), поскольку комбинация тиротрицина, хлорида бензалкония и бензокаина более эффективна, чем отдельные вещества, в 3-11 раз. Данный сверхаддитивный эффект, включая активность против коронавирусов, является новым, еще не известным в науке и неожиданным: бензокаин является блокатором натриевых каналов и известен как местный анестетик (1), хлорид бензалкония является антисептиком с известной противовирусной активностью (2-5), тиротрицин действует как противомикробный пептид, преимущественно антибактериальный, на клеточной мембране бактерий (6-8).

Композиция по настоящему изобретению может включать, состоять из или по существу содержать вышеупомянутые активные вещества. Если состав «по существу состоит из» это означает, что фармацевтическая композиция содержит данные компоненты в качестве эффективных ингредиентов. Однако она, тем не менее, может содержать один или более растворителей, эксципиентов т. д., которые необходимы для производства фармацевтической композиции, но которые не вносят вклад или не влияют существенно на фармакологическую эффективность.

Термин "фармацевтическая композиция" в данном контексте включает, в частности, пероральные лекарственные формы, такие как твердые, полужидкие или жидкие композиции для перорального введения. В предпочтительном варианте осуществления, композиция представлена в форме таблетки, в частности, таблетки для рассасывания или таблетки для горла.

В альтернативном варианте, однако, также возможны другие лекарственные формы, такие как твердые пероральные лекарственные формы, такие как порошки или капсулы. Здесь ограниченные добавки стеарата магния или бегената кальция могут быть

использованы в качестве смазывающих веществ, и ограниченные добавки крахмала могут быть использованы в качестве ускорителей разложения (разрыхлителя). В случае гранулирования могут быть использованы водный раствор лактозы, этанол и подходящие концентрации крахмальных паст.

Обычные вспомогательные вещества, используемые при изготовлении таблеток для горла для рассасывания, включают сорбит (Е 420), тальк, сложные эфиры жирных кислот сахарозы, дигидрат сахарина натрия, масло мяты, повидон 25 и кармеллозу натрия.

В дополнение к пероральным лекарственным формам, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать парентеральные средства, то есть жидкие растворы для инъекций и жидкие мази, а также мази, суппозитории, глазные капли и капли для носа.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, вирусная инфекция вызвана коронавирусами. В некоторых вариантах осуществления изобретения вирусная инфекция вызвана коронавирусом SARS-CoV-2, HRV14, RSV и/или H1N1, в частности, коронавирусом SARS-CoV-2.

Разовая доза фармацевтической композиции предпочтительно содержит около 0,5 мг тиротрицина, приблизительно 1,0 мг хлорида бензалкония и/или приблизительно 1,5 мг бензокаина и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. В данном контексте термин "приблизительно" означает диапазон изменения  $\pm 50\%$ , предпочтительно  $\pm 20\%$ , наиболее предпочтительно  $\pm 10\%$  по отношению к массе активного вещества, приведенной выше.

Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению представляет собой таблетку для рассасывания. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят в суточной дозе приблизительно 2-4 мг тиротрицина, 4-8 мг хлорида бензалкония и 6-12 мг бензокаина. В одном из примеров осуществления фармацевтическая композиция соответствует композиции таблеток Доритрицина®.

Вышеуказанные варианты осуществления изобретения могут быть объединены произвольно, если это уместно. Дополнительные возможные варианты осуществления и реализации изобретения также включают комбинации признаков, прямо не упомянутых выше или ниже в отношении примеров изобретения. В частности, специалист в данной области техники также может добавить отдельные аспекты в качестве улучшений или дополнений к соответствующей основной форме изобретения.

### 1. Получение тестовой суспензии вируса

Для получения вируса  $2 \times 10^6$  клеток Vega E6 культивировали в колбе 75 см<sup>2</sup> в DMEM (модифицированная среда Игла, модифицированная по Дульбекко) с добавлением 1% L-Glut (L-глутамина), NEAA (заменяемые аминокислоты) и P/S (раствор пенициллина/стрептомицина) и 10% FBS (фетальная бычья сыворотка). Через день после посева среду заменяли на 10 мл свежей DMEM, инокулированной 100 мкл суспензии вируса SARS-CoV-2 (Германия). Супернатант собирали через 3 дня центрифугированием при 37 °С при 1500 об/мин в течение 5 минут для удаления клеточного дебриса. Титры вирусов определяли с помощью анализа бляшкообразования и разведения в конечной точке. Супернатант разделяли на аликвоты и хранили при -80 °С.

### 2. Получение дезинфицирующего средства (разведение)

Испытуемый препарат тестировали в виде растворов с 20,0 г/100 мл (20,0 %), 10,0 г/100 мл (10,0 %) и 5,0 г/100 мл (5,0 %) (демонстрируя неактивный диапазон) таблеток Доритрицина® с искусственным назальным секретом в качестве интерферирующего вещества (1 часть тестовой суспензии вируса + 1 часть интерферирующего вещества + 8 частей дезинфицирующего средства). В связи с добавлением интерферирующего вещества и тестовой суспензии вируса растворы должны были быть получены с коэффициентом 1,25. Для получения раствора с концентрацией 20,0 г/100 мл таблетки для рассасывания измельчали в мелкий порошок с помощью ступки, и 25,0 г данного порошка добавляли к 50 мл WSH (вода стандартизированной жесткости) и перемешивали в течение 20 минут, заполняли до общего объема 100 мл и сразу же использовали для инактивационного анализа. Дальнейшие разведения получали аналогично.

### 3. Получение нагрузки загрязнения

Для получения искусственного назального секрета смешивали 25 мкл исходного раствора BSA (бычий сывороточный альбумин) (0,5 г BSA в 10 мл фосфатного буфера), 100 мкл исходного раствора муцина (0,04 г бычьего муцина в 10 мл фосфатного буфера) и 35 мкл исходного раствора дрожжевого экстракта (0,5 г дрожжевого экстракта в 10 мл фосфатного буфера).

В анализах инактивации одну чашу данного интерферирующего вещества смешивали с 1 частью тестовой суспензии вируса и 8 частями тестового продукта.

### 4. Расчет и проверка вируцидной активности

Вируцидную активность испытуемого дезинфицирующего средства оценивали путем расчета снижения титра по сравнению с контрольным титрованием без дезинфицирующего средства. Разница приведена в виде фактора снижения (RF).

В соответствии с EN 14476, дезинфицирующее средство или дезинфицирующий раствор в определенной концентрации обладает инактивирующей вирусы эффективностью, если титр уменьшается по меньшей мере на 4  $\log_{10}$  шагов в течение рекомендуемого периода воздействия. Это соответствует инаktivации 99,99%.

Результаты исследования изображены на Фигурах 1-3 и демонстрируют сверхаддитивное, синергическое противовирусное действие комбинации тиротрицина, хлорида бензалкония и бензокаина.

#### Источники

- 1) Kumar M, Chawla R, Goyal M. Topical anesthesia. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*. 2015; 31(4):450-456.
- 2) Weibel MA, Cortat M, Lebek G, LeCotonnec JY, Kitler ME, Barcherini G. An approach of the in vivo antibacterial activity of benzaconium chloride and comparison with other buccopharyngeal disinfectants. *Arzneimittelforschung*. 1987; 37(4):467-71.
- 3) Iwasawa A, Niwano Y, Kohno M, Ayaki M. Virucidal activity of alcohol-based hand rub disinfectants. *Biocontrol Sci*. 2012; 17(1):45-9.
- 4) Yamasaki H, Tsujimoto K, Ikeda K, Suzuki Y, Arakawa T, Koyama AH. Antiviral and virucidal activities of  $\alpha$ -cocoyl-L-arginine ethyl ester in comparison to benzalkonium chloride. *Adv Virol*. 2011-11-28
- 5) Wood A, Payne D. The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses. *J Hosp Infect*. 1998; 38(4):283-95.
- 6) Lang C, Staiger C. Tyrothricin-An underrated agent for the treatment of bacterial skin infections and superficial wounds? *Pharmazie*. 2016; 71(6):299-305.
- 7) Korting HC, Schöllmann C, Stauss-Grabo M, Schäfer-Korting M. Antimicrobial peptides and skin: a paradigm of translational medicine. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012; 25(6):323-34.
- 8) Bals R. Antimicrobial peptides and peptide antibiotics. *Med Klin*. 2000; 95(9):496-502.
- 9) EN 14476:2013+A2:2019: Chemical disinfectants and antiseptics – Quantitative suspension test for the evaluation of virucidal activity of chemicals disinfectants and antiseptics in human medicine test – Test method and requirements (phase 2, step 1).

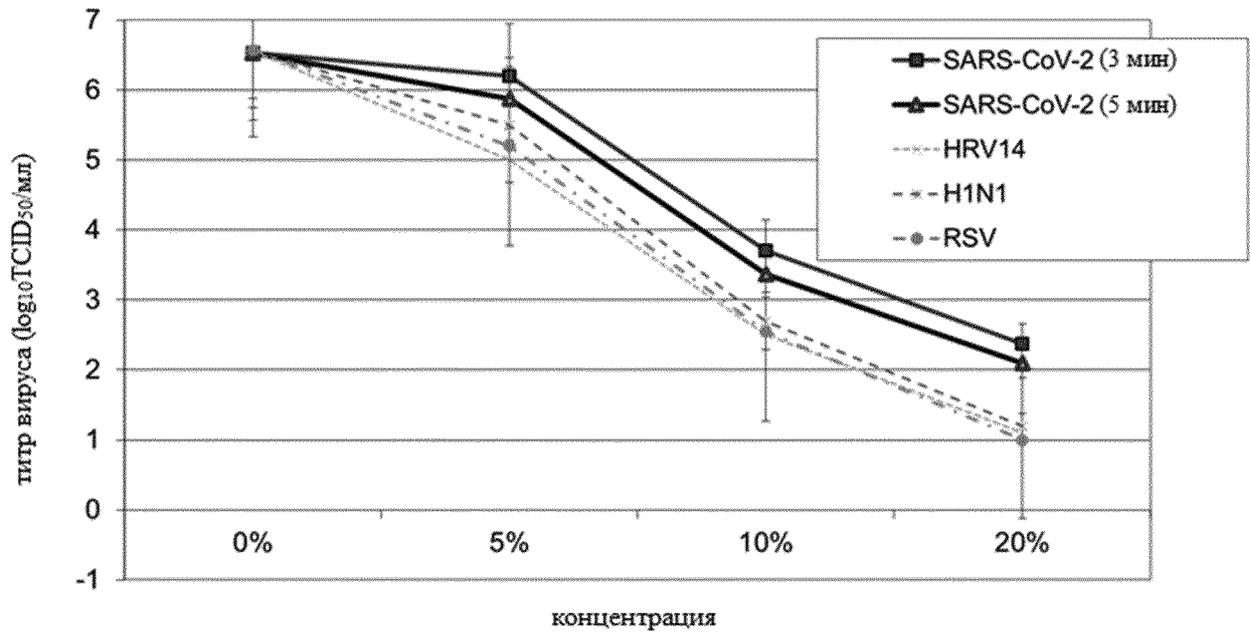
10) Spearman, C.: The method of "right or wrong cases" (constant stimuli) without Gauss's formulae. *Brit J Psychol*; 2 1908, 277-242.

11) Kärber, G.: Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche. *Arch Exp Path Pharmac*; 162, 1931, 480-487.

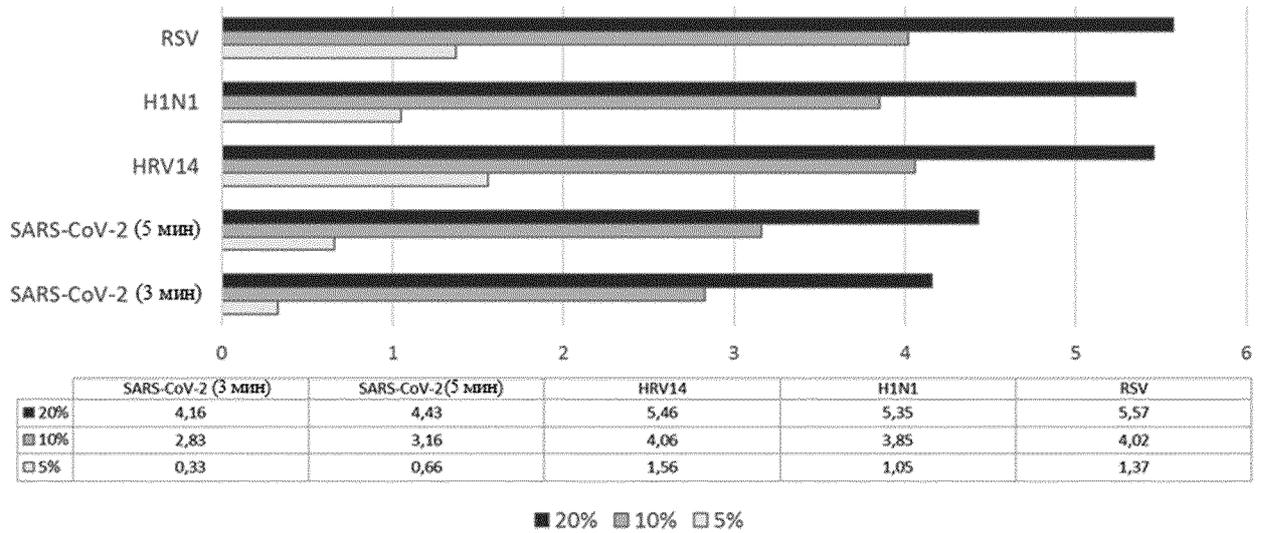
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической композиции, содержащей тиротрицин, хлорид бензалкония и/или бензокаин, для лечения вирусной инфекции, где вирусная инфекция вызвана коронавирусами, риновирусами, вирусами гриппа и/или пневмовирусами.
2. Применение по п. 1, где вирусная инфекция вызвана коронавирусами.
3. Применение по п. 1, где вирусная инфекция вызвана коронавирусом SARS-CoV-2, HRV14 (риновирусом человека типа 14), RSV (респираторно-синцитиальным вирусом человека) и/или H1N1 (вирусом гриппа А H1N1).
4. Применение по п. 1 или п. 2, где вирусная инфекция вызвана коронавирусом SARS-CoV-2.
5. Применение по любому из пп. 1-4, где композиция содержит приблизительно 0,5 мг тиротрицина, приблизительно 1,0 мг хлорида бензалкония и приблизительно 1,5 мг бензокаина в виде разовой дозы и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.
6. Применение по любому из пп. 1-5, где композиция представляет собой таблетку для рассасывания.
7. Применение по любому из пп. 1-6, где композицию вводят в суточной дозе приблизительно 2-4 мг тиротрицина, 4-8 мг хлорида бензалкония и 6-12 мг бензокаина в комбинации.

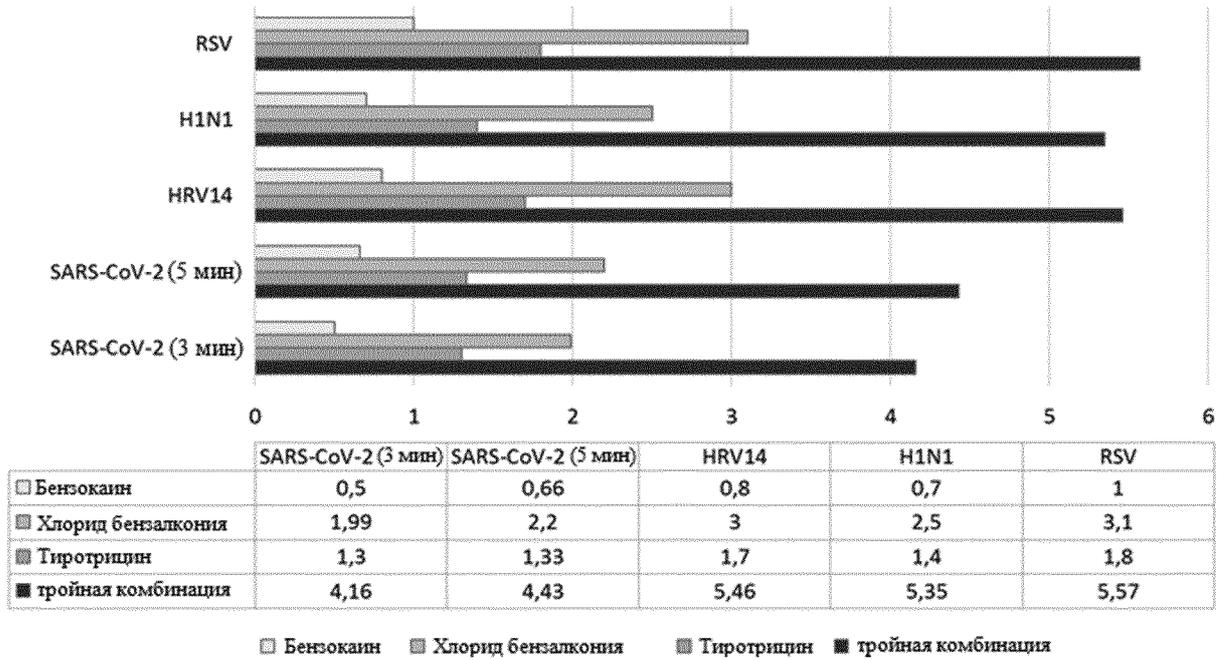
КОМПОЗИЦИЯ  
С ПРОТИВОВИРУСНЫМ ЭФФЕКТОМ



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

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

Номер евразийской заявки:  
**202290776**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**  
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)  
А61К 31/14, 31/245, 38/00, 9/22, А61Р 31/12

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)  
Espacenet, ЕАПАТИС, ЕРОQUE Net, Reaxys, Google

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	WO 2017/046312 A1 (MEDICE ARZNEIMITTEL PÜTTER GMBH & CO. KG) 23.03.2017, пункты 1-6 формулы	1, 3, 5-7
X	WO 2020/257743 A1 (BIOAEGIS THERAPEUTICS INC. et al.) 24.12.2020, страница 29, строка 30, страница 38, строка 13, страница 45, строка 12	1-4

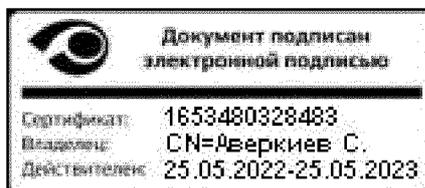
последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:  
«А» - документ, определяющий общий уровень техники  
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
"Р" - 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  
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности  
«У» - 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: 19 сентября 2022 (19.09.2022)

Уполномоченное лицо:  
Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
**(дополнительный лист)**

Номер евразийской заявки:

**202290776**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

A61K 31/14 (2006.01)  
A61K 31/245 (2006.01)  
A61K 38/00 (2006.01)  
A61K 9/22 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01)