

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390064** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.02.22

(22) Дата подачи заявки
2021.03.03

(51) Int. Cl. *A01P 1/00* (2006.01)
A61L 9/01 (2006.01)
A01N 25/02 (2006.01)
A01N 59/00 (2006.01)
A01N 59/08 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ СВЯЗЫВАНИЯ МЕЖДУ SARS-CoV-2 И БЕЛКОМ ACE2**

(31) **2020-108856**

(32) **2020.06.24**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2021/008093**

(87) **WO 2021/261020 2021.12.30**

(71) Заявитель:

**ТАЙКО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:

Агата Норико, Миура Таканори (JP)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение направлено на поиск соединений и т.п., которые могут ингибировать взаимодействие между шиповидным (S) белком SARS-CoV-2 и белком ACE2. В настоящем изобретении предлагается композиция для ингибирования связывания шиповидного (S) белка SARS-CoV-2 с белком ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), содержащая эффективное количество диоксида хлора.

A1

202390064

202390064

A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ СВЯЗЫВАНИЯ МЕЖДУ SARS-COV-2 И БЕЛКОМ ACE2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композиции для ингибирования связывания между SARS-CoV-2 и белком ACE2.

Предшествующий уровень техники

SARS-CoV-2 (или 2019-nCoV) представляет собой вирус, принадлежащий к семейству Coronaviridae, имеющий вирусный геном с одноцепочечной (+) РНК. С 2019 по 2020 год инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), была эпидемией во всем мире, и множество людей было инфицировано. Известно, что SARS-CoV-2 инфицирует животных, используя взаимодействие между шиповидным (S) белком, который является одним из вирусных белков, и белком ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), который присутствует на поверхности клеток животных. Однако на данной стадии агентов и т.п., эффективно ингибирующих взаимодействие, обнаружено не было.

Хотя газообразный диоксид хлора является газом, безопасным для организма живых животных при низких концентрациях, известно, что диоксид хлора обладает инактивирующим или дезодорирующим действием и т.п. против микроорганизмов, таких как бактерии, грибы и вирусы, даже при таких концентрациях (Патентная литература 1). Однако действие диоксида хлора на SARS-CoV-2 еще не подтверждено.

Список литературы

[Патентная литература 1] WO2007/061092

Сущность изобретения

Проблемы, решаемые изобретением

Целью настоящего изобретения является поиск соединений и т.п., которые могут ингибировать взаимодействие между шиповидным (S) белком SARS-CoV-2 и белком ACE2.

Средства решения проблем

В результате поиска авторами настоящего изобретения соединений и т.п., которые могут ингибировать взаимодействие между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2, неожиданно было обнаружено, что диоксид хлора действует на шиповидный белок SARS-CoV-2 и ингибирует взаимодействие между шиповидным белком и белком ACE2.

Другими словами, в одном воплощении настоящее изобретение относится к композиции, содержащей эффективное количество диоксида хлора для ингибирования связывания между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2.

В одном воплощении настоящего изобретения композиция наносится на участок, на котором может находиться SARS-CoV-2.

В одном воплощении настоящего изобретения белком ACE2 является белок ACE2 человека.

В одном воплощении настоящего изобретения композиция представляет собой жидкость, содержащую диоксид хлора.

В одном воплощении настоящего изобретения концентрация диоксида хлора в жидкости составляет 1-2000 ч./млн.

В одном воплощении настоящего изобретения жидкость содержит от 10 до 2000 ч./млн. диоксида хлора.

В одном воплощении настоящего изобретения жидкость содержит от 10 до 1000 ч./млн. диоксида хлора.

В одном воплощении настоящего изобретения жидкость дополнительно содержит хлорит.

В одном воплощении настоящего изобретения жидкость содержит диоксид хлора, который получают отдельно от хлорита.

Одно воплощение настоящего изобретения характеризуется тем, что диоксид хлора в жидкости полностью получен из хлорита.

В одном воплощении настоящего изобретения концентрация хлорита в жидкости составляет от 0,05 до 10,0 масс. %.

В одном воплощении настоящего изобретения концентрация хлорита в жидкости составляет от 0,1 до 5,0 масс. %.

В одном воплощении настоящего изобретения pH жидкости регулируется в диапазоне 4,5-6,5.

В одном воплощении настоящего изобретения pH жидкости регулируется в диапазоне 5,5-6,0.

В одном воплощении настоящего изобретения жидкость дополнительно содержит гелеобразователь.

В одном воплощении настоящего изобретения жидкость находится в гелеобразном состоянии.

В одном воплощении настоящего изобретения композиция представляет собой газообразную композицию, содержащую газообразный диоксид хлора.

В одном воплощении настоящего изобретения композиция наносится таким образом, что концентрация газообразного диоксида хлора в пространстве составляет

0,00001 ч./млн. - 0,3 ч./млн., поскольку концентрация ингибирует связывание шиповидного белка SARS-CoV-2 и белка ACE2.

Одно воплощение настоящего изобретения характеризуется тем, что «участок, на котором может находиться SARS-CoV-2», представляет собой участок, с которым осуществлял манипуляции человек.

В одном воплощении настоящего изобретения характеризуется, что «участок, на котором может находиться SARS-CoV-2», представляет собой пространство, в котором дышит человек.

В одном воплощении настоящего изобретения композиция ингибирует связывание между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2 на 30% или более по сравнению с отсутствием диоксида хлора.

В одном воплощении настоящего изобретения композиция демонстрирует 30% или более ингибирование взаимодействия по сравнению с отсутствием диоксида хлора в тесте на ингибирование взаимодействия между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2 с использованием набора «SARS-CoV-2 Spike:ACE2 Inhibitor Screening Assay Kit (from BPS Bioscience, Product Number #79931)».

Другие воплощения настоящего изобретения относятся к способу ингибирования связывания между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2, включающему стадию нанесения эффективного количества диоксида хлора на участок, на котором может находиться SARS-CoV-2.

Другие воплощения настоящего изобретения относятся к способу ингибирования связывания между шиповидным (S) белком SARS-CoV-2 и белком ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), включающему стадию нанесения газообразной композиции, содержащей эффективное количество диоксида хлора в участке, на котором может находиться SARS-CoV-2.

В одном воплощении настоящего изобретения стадия нанесения газообразной композиции, содержащей эффективное количество диоксида хлора, на участок, на котором может находиться SARS-CoV-2, является стадией нанесения газообразной композиции, содержащей диоксид хлора, таким образом, что концентрация газообразного диоксида хлора на участке составила 0,00001–0,3 ч./млн.

В одном воплощении настоящего изобретения стадия нанесения газообразной композиции, содержащей эффективное количество диоксида хлора, на участок, на котором может находиться SARS-CoV-2, является стадией нанесения газообразной композиции, содержащей диоксид хлора, таким образом, что концентрация газообразного диоксида хлора на участке составит 0,3–230 ч./млн.

В одном воплощении настоящего изобретения стадия нанесения газообразной композиции, содержащей эффективное количество диоксида хлора, на участок, на котором может находиться SARS-CoV-2, является стадией нанесения газообразной композиции, содержащей диоксид хлора, таким образом, что концентрация газообразного диоксида хлора на участке будет составлять 10–230 ч./млн.

Следует отметить, что изобретение любой комбинации вышеуказанных одной или нескольких характеристик настоящего изобретения также охватывается объемом настоящего изобретения.

Описание воплощений

В настоящем изобретении используются новые знания о том, что диоксид хлора ингибирует связывание между шиповидным S белком SARS-CoV-2 и белком ACE2.

Согласно настоящему изобретению, путем нанесения диоксида хлора на участок, на котором может находиться SARS-CoV-2, инактивируется связывающая активность шиповидного белка SARS-CoV-2 по отношению к белку ACE2, и из-за этого можно предотвратить развитие инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19).

При ссылке на «SARS-CoV-2» в настоящем описании термин относится к вирусу, который классифицируется как «SARS-CoV-2» с таксономической точки зрения, и такая классификация производится, например, Международным комитетом по таксономии вирусов. Как правило, SARS-CoV-2 представляет собой коронавирус, который заражает животных, используя связывание между шиповидным белком и белком ACE2.

Обратите внимание, что в модифицированном примере настоящего изобретения его объект не ограничивается SARS-CoV-2, но может представлять собой коронавирус, который заражает животных за счет связывания между шиповидным белком и белком ACE2.

Применение диоксида хлора в настоящем изобретении может представлять собой использование жидкости, содержащей диоксид хлора (жидкий диоксид хлора), или использование газообразной композиции, содержащей газообразный диоксид хлора.

В одном воплощении настоящего изобретения при использовании жидкости, содержащей диоксид хлора, например, путем нанесения жидкости на участок, с которым соприкасается человеческая рука, инактивируется связывающая активность шиповидного белка SARS-CoV-2, который может находиться на этом участке, по отношению к белку ACE2, и из-за этого можно предотвратить развитие инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19).

Неограничивающие примеры «участка, с которым соприкасается человеческая рука» включают оборудование в жилом помещении, коммерческий объект, общественный

объект, медицинское учреждение, транспорт и т.п. Неограничивающие примеры оборудования могут включать пол, стол, туалет, кухню, ванную комнату, душевую комнату, прихожую, мусорное ведро, мебель, дверную ручку, поручень, рулевое колесо автомобиля, переключатель электронных инструментов и т.д., канцелярские товары, такие как письменные принадлежности, посуду и т.п. В частности, в медицинском учреждении, применяя настоящее изобретение к объекту или участку, с которым вступал в контакт пациент, инфицированный или подозреваемый в инфицировании SARS-CoV-2, можно снизить риск внутрибольничной инфекции.

Кроме того, в качестве одного из воплощений настоящего изобретения при использовании газообразной композиции, содержащей газообразный диоксид хлора, например, путем нанесения эффективного количества или газообразной композиции в пространство, в котором дышит человек, инактивируется связывающая активность шиповидного белка SARS-CoV-2, который может находиться в пространстве, по отношению к белку ACE2, и из-за этого можно предотвратить развитие инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19).

«Пространство, в котором дышит человек» может быть закрытым пространством или открытым пространством, хотя эффект настоящего изобретения легче получить в пространстве, близком к закрытому пространству, в котором газовая композиция настоящего изобретения менее легко рассеивается. Неограничивающие примеры «пространства, в котором дышит человек» включают пространство в жилом помещении, коммерческий объект, общественный объект, медицинское учреждение, транспорт и т.п. В частности, в медицинском учреждении, используя настоящее изобретение в пространстве, в котором находится пациент, инфицированный или подозреваемый в инфицировании SARS-CoV-2, можно снизить риск внутрибольничной инфекции.

Способ приготовления жидкости, содержащей диоксид хлора, которую можно использовать в настоящем изобретении, не ограничен, и можно использовать жидкости, приготовленные различными хорошо известными способами. Например, поскольку диоксид хлора обладает высокой растворимостью в воде, жидкость, содержащую диоксид хлора, можно приготовить путем растворения газообразного диоксида хлора в растворителе, таком как вода. Более того, поскольку хлорит образует диоксид хлора в кислых условиях, в качестве жидкости, содержащей диоксид хлора, также можно использовать водный раствор хлорита с отрегулированным рН (в этом случае весь диоксид хлора в жидкости будет получен из хлорита). Более того, жидкость, содержащая диоксид хлора, также может быть приготовлена путем электролиза данного электролитического раствора, содержащего хлорит.

Предпочтительно, чтобы жидкость, содержащая диоксид хлора, которую можно использовать в настоящем изобретении, представляла собой жидкость, в которой растворено 1-2000 ч./млн. диоксида хлора. Пример более предпочтительной жидкости, в которой растворено 1-2000 ч./млн. диоксида хлора, содержит хлорит в концентрации от 0,05 масс. % и рН жидкости отрегулирована так, чтобы значение находилось в диапазоне 4,5-6,5. Концентрация диоксида хлора, находящегося в жидкости, содержащей диоксид хлора, может составлять 10-2000 ч./млн., может составлять 10-1000 ч./млн., предпочтительно может составлять 50-800 ч./млн. и более предпочтительно может составлять 100-600 ч./млн. Более того, концентрация хлорита, содержащегося в жидкости, содержащей диоксид хлора, может составлять от 0,1% до 5,0% по массе и более предпочтительно может составлять от 0,5% до 2,5% по массе.

Что касается жидкости, содержащей диоксид хлора, включающей хлорит, то когда рН жидкости, содержащей диоксид хлора, становится ниже 4,5, хлорит в жидкости реагирует чрезмерно, и легко выделяется газообразный диоксид хлора, и, таким образом, регулирование количества высвобожденного газообразного диоксида хлора становится затруднительным, и возрастает вероятность снижения стабильности хранения жидкости, содержащей диоксид хлора. Кроме того, когда рН жидкости, содержащей диоксид хлора, становится выше 6,5, реакционная способность хлорита в жидкости слегка снижается, и вероятность того, что соответствующее количество газообразного диоксида хлора не будет выделено, возрастает. Более предпочтительно, чтобы рН жидкости, содержащей диоксид хлора, находилось в диапазоне 5,5-6,0. Следует отметить, что концентрация диоксида хлора в жидкости, содержащей диоксид хлора, концентрация хлорита и рН могут находиться в любой комбинации в пределах вышеуказанного диапазона.

Жидкость, содержащая диоксид хлора, которую можно использовать в настоящем изобретении, может быть изготовлена, например, следующим образом. Сначала (а) хлорит растворяют в воде для приготовления водного раствора хлорита с концентрацией 2000-180000 ч./млн., (b) отдельно готовят водный раствор диоксида хлора с концентрацией 100-2900 ч./млн., содержащий растворенный в нем газообразный диоксид хлора, и после смешивания (а) и (b), этот раствор смешивают с регулятором рН, чтобы довести рН до 4,5-6,5. Следует отметить, что концентрация водного раствора хлорита и концентрация водного раствора диоксида хлора в указанном выше способе изготовления могут быть надлежащим образом отрегулированы специалистами в данной области в соответствии с композицией предполагаемой жидкости.

При приготовлении жидкости в соответствии с описанным выше способом концентрацию диоксида хлора, растворенного в жидкости, можно свободно регулировать

от высоких концентраций до низких концентраций. Кроме того, поскольку жидкость, приготовленная вышеуказанным способом, содержит газообразный диоксид хлора и хлорит, при выделении газообразного диоксида хлора из жидкости в воздух, концентрация газообразного диоксида хлора в жидкости снижается, но диоксид хлора подается в жидкость из хлорита из-за химического равновесия, в результате чего концентрация газообразного диоксида хлора в жидкости сохраняется практически постоянной. Благодаря этому эффекту указанная выше жидкость, содержащая диоксид хлора, способна высвобождать газообразную двуокись хлора в воздух контролируемым образом в течение продолжительного периода времени. Более того, может проявиться более сильный эффект, когда жидкость наносится непосредственно на объект, поскольку это может обеспечить объекту большее количество диоксида хлорида, чем жидкость, содержащая только газообразный диоксид хлора, растворенный в воде. Поскольку баланс между количеством газообразного диоксида хлора, высвобождаемого из жидкости, и поступлением диоксида хлора из хлорита сохраняется, когда рН жидкости скорректирован в диапазоне 4,5–6,5, газообразный диоксид хлора может выделяться при практически постоянной концентрации в течение более длительного периода времени.

Хлориты, которые могут быть включены в жидкость, содержащую диоксид хлора, используемые в настоящем изобретении, включают, например, хлориты щелочных металлов или хлориты щелочноземельных металлов. Хлориты щелочных металлов включают, например, хлорит натрия, хлорит калия и хлорит лития, а хлориты щелочноземельных металлов включают хлорит кальция, хлорит магния и хлорит бария. Среди них хлорит натрия и хлорит калия являются предпочтительными с точки зрения их легкодоступности, и наиболее предпочтительным является хлорит натрия. Эти хлориты могут быть использованы по отдельности, или могут быть использованы в комбинации по два или более.

Специалисты в данной области техники могут использовать любой регулятор рН для приготовления жидкости, содержащей диоксид хлора, который можно использовать в настоящем изобретении. Например, можно использовать фосфорную кислоту, борную кислоту, метафосфорную кислоту, пиррофосфорную кислоту, сульфаминовую кислоту, уксусную кислоту, лимонную кислоту или их соли и т.д., а неорганическая кислота или ее соли являются предпочтительными, поскольку обеспечивают превосходную стабильность при хранении. Среди них предпочтительным является использование фосфорной кислоты или ее соли (такой как смесь дигидрофосфата натрия, дигидрофосфата натрия и гидрофосфата динатрия), и еще более предпочтительным является использование дигидрофосфата натрия с точки зрения его превосходной стабильности при хранении и

способности свести к минимуму изменение (рН) в растворенном состоянии во время хранения. Обратите внимание, что регулятор рН можно использовать отдельно или в сочетании с двумя или более регуляторами.

Жидкость, содержащую диоксид хлора, которую можно использовать в настоящем изобретении, можно превратить в гелеобразную композицию путем дополнительного добавления гелеобразующего агента (в настоящем описании такая гелеобразная композиция также называется «жидкостью») в гелеобразную композицию диоксида хлора можно наносить на объект способом контролируемого высвобождения в течение более длительного периода времени. Неограничивающие примеры гелеобразователей могут включать смолы с высокой водопоглощающей способностью (такие как водопоглощающие смолы на основе крахмала, водопоглощающие смолы на основе целлюлозы и водопоглощающие смолы на основе синтетического полимера). Обратите внимание, что гелевая композиция, включающая жидкость, содержащую диоксид хлора, которую можно использовать в настоящем изобретении, может быть предоставлена в виде набора для применения путем смешивания жидкости, содержащей диоксид хлора, и гелеобразующего агента в момент необходимости.

При использовании газообразной композиции, содержащей газообразный диоксид хлора, в настоящем изобретении предпочтительно, чтобы концентрация газообразного диоксида хлора в пространстве была установлена на уровне концентрации, которая ингибирует связывание между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2 (например, 0,00001 ч./млн. или выше).

При использовании газообразной композиции, содержащей газообразный диоксид хлора, в помещении, где присутствуют люди или животные, предпочтительно, чтобы целевая концентрация газообразного диоксида хлора в помещении была установлена на уровне 0,00001-0,3 ч./млн. Нижний предел концентрации диоксида хлора может быть произвольно выбран, например, из 0,00001 ч./млн., 0,0001 ч./млн., 0,001 ч./млн., 0,01 ч./млн. и 0,1 ч./млн. Верхний предел концентрации диоксида хлора может быть произвольно выбран, например, из 0,3 ч./млн., 0,2 ч./млн. и 0,1 ч./млн. Предпочтительный диапазон концентрации диоксида хлора может включать 0,0001 ч./млн. - 0,3 ч./млн., 0,0001 ч./млн. - 0,2 ч./млн., 0,0001 ч./млн. - 0,1 ч./млн., 0,001 ч./млн. - 0,3 ч./млн., 0,001 ч./млн. - 0,2 ч./млн., 0,001 ч./млн. - 0,1 ч./млн., 0,01 ч./млн. - 0,3 ч./млн., 0,01 ч./млн. - 0,2 ч./млн., 0,01 ч./млн. - 0,1 ч./млн., and 0,1 ч./млн. - 0,3 ч./млн.

Продолжительность подачи газообразного диоксида хлора в пространство в соответствии с настоящим изобретением конкретно не ограничена, и продолжительность подачи может быть соответствующим образом отрегулирована в соответствии с

концентрацией подаваемого газообразного диоксида хлора. Например, если концентрация газообразного диоксида хлора в пространстве установлена на уровне 0,00001–0,01 ч./млн., нет проблем с продолжением постоянной подачи газообразного диоксида хлора. Когда концентрация газообразного диоксида хлора в помещении установлена на уровне от 0,01 до 0,1 ч./млн., предпочтительно установить продолжительность подачи газообразного диоксида хлора в пространство от 10 до 480 минут, более предпочтительно от 15 до 90 минут и еще более предпочтительно от 15 до 60 минут. Кроме того, когда концентрация газообразного диоксида хлора в пространстве установлена на уровне 0,1 ч./млн. – 0,3 ч./млн., предпочтительно, чтобы продолжительность подачи газообразного диоксида хлора в пространство была установлена на уровне от 0,5 до 480 минут, более предпочтительно от 1 до 60 минут и наиболее предпочтительно от 2 до 15 минут.

При использовании газообразной композиции, содержащей газообразный диоксид хлора, для дезактивации SARS-CoV-2 (так называемая «фумигация») в пространстве, где нет людей или животных, целевая концентрация газообразного диоксида хлора в пространстве может составлять 0,3 ч./млн. или выше. Нижний предел концентрации диоксида хлора может быть произвольно выбран, например, из 0,3 ч./млн., 0,5 ч./млн., 1,0 ч./млн., 2,0 ч./млн., 3,0 ч./млн., 4,0 ч./млн. и 5,0 ч./млн. Что касается ингибирования связывания между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2, концентрация газообразного диоксида хлора может составлять 10 ч./млн. или выше, 15 ч./млн. или выше или 20 ч./млн. или выше. Обратите внимание, что в отношении предотвращения коррозии оборудования и т.д. в пространстве концентрация газообразного диоксида хлора может быть установлена на уровне 230 ч./млн. или ниже, 200 ч./млн. или ниже, 150 ч./млн. или ниже, 100 ч./млн. или ниже, 75 ч./млн. или ниже или 50 ч./млн. или ниже. Предпочтительный диапазон концентрации диоксида хлора может включать 0,3 ч./млн. - 230 ч./млн., 0,5 ч./млн. - 230 ч./млн., 1,0 ч./млн. - 230 ч./млн., 2,0 ч./млн. - 230 ч./млн., 3,0 ч./млн. - 230 ч./млн., 4,0 ч./млн. - 230 ч./млн., 5,0 ч./млн. - 230 ч./млн., 10,0 ч./млн. - 230 ч./млн., 15,0 ч./млн. - 230 ч./млн., 20,0 ч./млн. - 230 ч./млн., 0,3 ч./млн. - 200 ч./млн., 0,5 ч./млн. - 200 ч./млн., 1,0 ч./млн. - 200 ч./млн., 2,0 ч./млн. - 200 ч./млн., 3,0 ч./млн. - 200 ч./млн., 4,0 ч./млн. - 200 ч./млн., 5,0 ч./млн. - 200 ч./млн., 10,0 ч./млн. - 200 ч./млн., 15,0 ч./млн. - 200 ч./млн., 20,0 ч./млн. - 200 ч./млн., 0,3 ч./млн. - 150 ч./млн., 0,5 ч./млн. - 150 ч./млн., 1,0 ч./млн. - 150 ч./млн., 2,0 ч./млн. - 150 ч./млн., 3,0 ч./млн. - 150 ч./млн., 4,0 ч./млн. - 150 ч./млн., 5,0 ч./млн. - 150 ч./млн., 10,0 ч./млн. - 150 ч./млн., 15,0 ч./млн. - 150 ч./млн., 20,0 ч./млн. - 150 ч./млн., 0,3 ч./млн. - 100 ч./млн., 0,5 ч./млн. - 100 ч./млн., 1,0 ч./млн. - 100 ч./млн., 2,0 ч./млн. - 100 ч./млн., 3,0 ч./млн. - 100 ч./млн., 4,0 ч./млн. - 100 ч./млн., 5,0 ч./млн. - 100 ч./млн., 10,0 ч./млн. - 100 ч./млн., 15,0 ч./млн. - 100 ч./млн., 20,0

ч./млн. - 100 ч./млн., 0,3 ч./млн. - 75 ч./млн., 0,5 ч./млн. - 75 ч./млн., 1,0 ч./млн. - 75 ч./млн., 2,0 ч./млн. - 75 ч./млн., 3,0 ч./млн. - 75 ч./млн., 4,0 ч./млн. - 75 ч./млн., 5,0 ч./млн. - 75 ч./млн., 10,0 ч./млн. - 75 ч./млн., 15,0 ч./млн. - 75 ч./млн., 20,0 ч./млн. - 75 ч./млн., 0,3 ч./млн. - 50 ч./млн., 0,5 ч./млн. - 50 ч./млн., 1,0 ч./млн. - 50 ч./млн., 2,0 ч./млн. - 50 ч./млн., 3,0 ч./млн. - 50 ч./млн., 4,0 ч./млн. - 50 ч./млн., 5,0 ч./млн. - 50 ч./млн., 10,0 ч./млн. - 50 ч./млн., 15,0 ч./млн. - 50 ч./млн. и 20,0 ч./млн. - 50 ч./млн.

При использовании газообразной композиции, содержащей газообразный диоксид хлора, в настоящем изобретении источник подачи газообразного диоксида хлора не ограничен, и можно использовать различные способы и устройства. Например, в качестве источника подачи газообразного диоксида хлора можно использовать хорошо известные генераторы диоксида хлора, агенты, образующие диоксид хлора, наборы, образующие диоксида хлора, и т.п. Кроме того, вышеупомянутые жидкие или гелевые композиции диоксида хлора также могут быть использованы в качестве источника подачи газообразного диоксида хлора.

Используемые в данном документе термины используются для описания конкретных воплощений и не предназначены для ограничения изобретения.

Более того, термин «содержащий», используемый в данном документе, если содержание явно не указывает на иное, подразумевает наличие описанных элементов (таких как компоненты, стадии, элементы или числа), не исключает наличия других элементов (такие как компоненты, стадии, элементы и числа).

Если не определено иное, все термины, используемые в данном документе (включая технические и научные термины) имеют такие же значения как те, что хорошо известны специалистам в области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Используемые в данном документе термины, если явно не определено иное, должны толковаться как имеющие значения, соответствующие значениям, данным в данном документе и в смежных технических областях, и не должны толковаться как имеющие идеализированные или чрезмерно формальные значения.

Воплощения настоящего изобретения могут быть описаны со ссылкой на схематические диаграммы. В таком случае они могут быть преувеличены в отображении, чтобы обеспечить четкое описание.

В настоящем описании, например, при выражении в виде «1-10%», специалисты в данной области поймут, что выражение относится индивидуально и конкретно к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10%.

В настоящем описании любые и все числовые значения, используемые для указания содержания компонентов или диапазонов числовых значений, если явно не

указано, истолковываются как охватывающие значение термина «около». Например, «в 10 раз», если явно не указано иное, распознается как означающее «в около 10 раз».

Все раскрытия литературных источников, цитируемых в настоящем документе, следует рассматривать как цитируемые в настоящем документе, и специалисты в данной области техники будут цитировать и признавать соответствующее раскрытое содержание в этих литературных источниках предшествующего уровня техники как часть настоящего описания в соответствии с контекстом, приведенным в настоящем документе, без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на примеры. Однако, настоящее изобретение может быть воплощено с различными аспектами, и не должно толковаться как ограниченное Примерами, описанными в данном документе.

Примеры

Пример 1. Ингибирование связывания между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2 с помощью жидкости, содержащей диоксид хлора

Материалы и методы

Газообразный диоксид хлора, образующийся при добавлении соляной кислоты к водному раствору хлорита натрия, вводили в дистиллированную воду для получения 55 мМ водного раствора диоксида хлора. Этот водный раствор затеняли от света непосредственно до применения и хранили при 4°C в герметичном контейнере.

В случае эксперимента по ингибированию связывания между SARS-CoV-2 и белком ACE2, использовали набор для скрининга «SARS-CoV-2 Spike:ACE2 Inhibitor Screening Assay Kit» (номер продукта #79931) от BPS Bioscience (Сан-Диего, Калифорния). Этот набор содержит очищенный шиповидный (S) белок SARS-CoV-2 и белок ACE2. Эксперимент проводился по протоколу производителя.

Сначала шиповидный белок обрабатывали при комнатной температуре в течение 5 минут 0, 0,25 и 0,5 мМ водными растворами диоксида хлора, а затем к реакционному раствору добавляли 3,5 мкг/мл белка ACE2 и оставляли при 25°C на 30 минут. К реакционному раствору добавляли двойное молярное количество тиосульфата натрия, чтобы погасить реакцию. Затем свободный белок ACE2 удаляли и измеряли количество белка ACE2, связанного с шиповидным белком. Для этого измерения использовали меченое пероксидазой антитело против ACE2. После добавления этого антитела в реакционную систему использовали пероксидазу для измерения количества антител, связанных с белком ACE2. Другими словами, после добавления пероксидазного субстрата интенсивность возникающей хемилюминесценции измеряли с помощью люминометра.

Результаты

Экспериментальные результаты показаны в таблице ниже.

Таблица 1. Экспериментальные результаты

Концентрация диоксида хлора	Интенсивность люминесценции (имп/с x 1000, среднее значение \pm стандартное отклонение, n = 4)
0 мМ	6097 \pm 708
0,25 мМ	3107 \pm 709
0,5 мМ	116 \pm 17

Как показано в таблице 1, связывание между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2 ингибировалось в зависимости от концентрации диоксида хлора. Обратите внимание, что связывание между шиповидным белком и белком ACE2 было значительно снижено ($p < 0,01$; t-критерий против 0 мМ) даже для самой низкой протестированной в данном документе концентрации диоксида хлора, 0,25 мМ (около 17 ч./млн. (масс./масс)).

Из приведенных выше результатов видно, что диоксид хлора ингибирует связывание между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2.

Пример 2. Ингибирование газообразным диоксидом хлора связывания между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2

Материалы и методы

В случае эксперимента по ингибированию связывания между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2, был использован набор для скрининга «SARS-CoV-2 Spike:ACE2 Inhibitor Screening Assay Kit» (номер продукта #79931) от BPS Bioscience (Сан-Диего, Калифорния).

Сначала на поверхность каждой лунки 96-луночного титрационного микропланшета адсорбировали шиповидный белок S1 SARS-CoV-2, а затем в каждую лунку планшета помещали по 50 мкл буфера (Immuno Buffer 1 из набора). Далее лунки подвергали воздействию различных концентраций газообразного диоксида хлора при температуре 25°C в течение 6 минут. Экспонирование проводили в боксе 24,5 x 17,5 x 17,0 см (объем 7,29 л) с внутренней поверхностью из алюминия. Для диоксида хлора генератор диоксида хлора (Cleverin Gel 150 g (Taiko Pharmaceutical Co., Ltd.)) предварительно помещали в бокс и измеряли концентрацию газообразного диоксида хлора в боксах непосредственно перед размещением планшета. Обратите внимание, что лунки, не подвергавшиеся воздействию газообразного диоксида хлора, были закрыты виниловой лентой. После экспонирования в каждую лунку добавляли по 10 мкл 10 ммоль/л водного раствора тиосульфата натрия для прекращения влияния диоксида хлора. Сразу же после этого добавляли водный раствор белка ACE2 и измеряли способность связывания белка S1 с ACE2 в соответствии с протоколом набора для жидкой фазы. Измерение проводили с помощью количественного определения хемилюминесценции с использованием SH-9000

от CORONA. Каждую концентрацию газообразного диоксида хлора измеряли в 3 точках ($n=3$), и результаты определяли как средние значения и их стандартные отклонения. Критерий статистической значимости каждого набора данных был рассчитан с помощью t-критерия.

Результаты

Экспериментальные результаты показаны в таблице ниже.

Таблица 2. Экспериментальные результаты

Концентрация газообразного диоксида хлора (ч./млн., об./об.)	Интенсивность люминесценции (имп/с x 1000, среднее \pm стандартное отклонение, $n = 3$)	p-значение против 0 ч./млн.
0	1630 \pm 59	-
3,3	1322 \pm 45	0,0018
22	1072 \pm 47	0,00021

Как показано в таблице 2, связывание между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2 ингибировалось в зависимости от концентрации газообразного диоксида хлора.

Из приведенных выше результатов было показано, что газообразный диоксид хлора ингибирует связывание между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для ингибирования связывания между шиповидным (S) белком SARS-CoV-2 и белком ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), где композиция представляет собой жидкость, содержащую диоксид хлора в концентрации 10-2000 ч./млн.
2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что композицию наносят на участок, на котором может находиться SARS-CoV-2.
3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что белок ACE2 представляет собой белок ACE2 человека.
4. Композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что жидкость дополнительно содержит хлорит.
5. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что жидкость содержит диоксид хлора, приготовленный отдельно от хлорита.
6. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что диоксид хлора в жидкости полностью получен из хлорита.
7. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что концентрация хлорита в жидкости составляет 0,05 масс. % - 10,0 масс. %.
8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что концентрация хлорита в жидкости составляет 0,1 масс. % - 5,0 масс. %.
9. Композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что рН жидкости доводят до диапазона 4,5-6,5.
10. Композиция по п. 9, отличающаяся тем, что рН жидкости доводят до диапазона 5,5-6,0.
11. Композиция по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что жидкость дополнительно содержит гелеобразователь.
12. Композиция по п. 11, отличающаяся тем, что жидкость находится в гелеобразном состоянии.
13. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что «участок, на котором может находиться SARS-CoV-2», представляет собой участок, с которым соприкасается рука человека.
14. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что «участок, на котором может находиться SARS-CoV-2», представляет собой пространство, в котором дышит человек.
15. Композиция по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что композиция ингибирует связывание между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2 на 30% или более по сравнению с отсутствием диоксида хлора.

16. Способ ингибирования связывания между шиповидным белком SARS-CoV-2 и белком ACE2, включающий стадию нанесения жидкости, содержащей диоксид хлора в концентрации 10-2000 ч./млн., на участок, на котором может находиться SARS-CoV-2.

17. Способ ингибирования связывания между шиповидным (S) белком SARS-CoV-2 и белком ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), включающий стадию нанесения газообразной композиции, содержащей эффективное количество диоксида хлора, на участок, на котором может находиться SARS-CoV-2.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что стадия нанесения газообразной композиции, содержащей эффективное количество диоксида хлора, на участок, на котором может находиться SARS-CoV-2, представляет собой стадию нанесения газообразной композиции, содержащей диоксид хлора, таким образом, чтобы концентрация газа диоксида хлора на участке составляла 0,00001 ч./млн. - 0,3 ч./млн.

19. Способ по п. 17, отличающийся тем, что стадия нанесения газообразной композиции, содержащей эффективное количество диоксида хлора, на участок, на котором может находиться SARS-CoV-2, представляет собой стадию нанесения газообразной композиции, содержащей диоксид хлора, таким образом, чтобы концентрация газа диоксида хлора на участке составляла 0,3 ч./млн. - 230 ч./млн.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что стадия нанесения газообразной композиции, содержащей эффективное количество диоксида хлора, на участок, на котором может находиться SARS-CoV-2, представляет собой стадию нанесения газообразной композиции, содержащей диоксид хлора, таким образом, чтобы концентрация газа диоксида хлора на участке составляла 10 ч./млн. - 230 ч./млн.