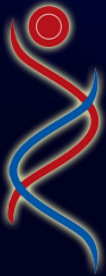


**TRIZ** SUMMIT  
2023

# Revolutionary Approach in Pharmacy- Drug dynamization

Dr. Boris Farber, Dr. Artur Martynov

- **TRIZ Biopharma International, LLC,**
  - **Noigel, LLC**
  - **Farber's Center**
-   



**Noigel, LLC**

New York, USA

# Revolutionary Approach in Pharmacy- Drug dynamization

(Design and Synthesis of Drugs  
Based on Self-Organizing  
Quasi-Life Systems  
(Dynamic Drugs)

**Dr. Boris Farber CEO**  
**Dr. Artur Martynov**



## Dr. Boris Farber



For more details,  
Google search:

**“Farber's Center”**

**Google, YouTube  
and Facebook.**

and

**“Dr. Boris Farber,”**

**Google, YouTube**

- TRIZ Master,
- Vice-President of the "TRIZ Developers Summit" for North America (USA and Canada),
- Vice-President of the International Council of TRIZ Masters for scientific and practical activities based on TRIZ,
- Vice President of The Altshuller Institute for TRIZ Studies
- Doctor of Science, Ph.D., Professor, Academician, Honored Inventor of the Russian Federation,
- Vice-President of the European Academy of Natural Sciences (Germany).
- Author of over 1000 books, scientific articles, and patents for inventions,
- CEO of corporations: Farber's Center for Academic Success; Noigel; TRIZ Biopharma International (New York),
- 48 years experience teaching students, including 17 years teaching online, 19 Diplomas in Math and Pedagogy-Psychology in Education.
- Nominated as The Best Scientist and Best Professor 2010-2022, USA.
- Top Polymath, Online Educator, Pedagogy-Psychology Expert, 2023, USA.


# WHY A FOOT?-"The human foot is a masterpiece of engineering and a work of art." Leonardo da Vinci



Da Vinci Legacy ( "The human foot is a masterpiece of engineering and a work of art.")Vinci's


Postgraduate School at Central Research Institute of Prosthetics

Our Institute has more than half a century experience in rehabilitation of patients suffering from locomotor disabilities. Each patient is getting a qualified help from highly skilled surgeons knowing how to use all modern means of plastic surgery, including microsurgery, as well as from the very best physicians, engineers and technicians concerned with prosthetics, recovery of limb functions and making of artificial limbs, orthotic appliances and casts. We make annually about 2000 artificial limbs and orthopedic appliances meeting world standards. We examine and treat patients in our clinic of 600 beds consisting of several specialized departments.




Only in our Institute you can be prepared (both surgically and conservatively) for prosthetic fitting in case of non-traumatic amputation, associated diseases, stump trouble and congenital aplasia of limbs. Therapeutic physical training, physiotherapeutic, electrostimulation and other procedures will promote speedy rehabilitation.

We are successfully using a universal treatment method devised in our Institute. It involves correction and restoration of muscular activity with a help of muscle electrostimulation. It can be applied to patients suffering from spine injuries, poliomyelitis, paralysis of various kinds and damage of lower limb joints.



Laboratories of upper and lower limb prostheses have their own original developments different from common samples, carry out atypical prosthetic fitting. There are quarterly produced two-channel portable and multi-channel stationary correctors of movements in the section of electronic devices. We can make any of your orders in this field.


There has been developed by the specialists of the Institute and applied successfully a computer-aided experts system which helps to choose a lower limb prosthesis and assess the quality of prosthetic fitting.



Apply to us if your problems connected with prosthetics are still unsolved. We'll ease your suffering and do all we can to make you happy

Our specialists can make bioelectric prostheses of upper limbs, functional below-knee and above-knee prostheses, as well as sports and cosmetic artificial limbs. They will also teach you how to use them.

Artificial limbs have a synthetic finish of modern polymers to meet individual requirements. A new generation of prosthetic appliances is being planned - "intellectual" artificial limbs capable of adapting themselves to peculiarities of a walking person.



The following operations can be performed in the operation section, furnished with sophisticated equipment:

- orthopedic and traumatologic reconstruction;
- plastic operations on the limbs and body, including microvascular grafting of the skin flaps, digits, muscles, bones and joints;
- restoration of peripheral nerves;
- elimination of cosmetic defects

We treat patients suffering from:


- congenital and acquired deformation of limbs;
- orthopedic diseases and traumas;
- oncological and vascular diseases;
- fraught with amputation;
- diabetes;
- neurological disorders

Good care, comfort and excellent food are always provided in the course of treatment. Specialists can be trained on a contractual basis in such fields as prosthetics, plastic surgery, orthopedics, electrostimulation when walking and functional diagnosis.

We cooperate with Hugh Sponner Ltd. in production of artificial limbs using our own norms. The materials, equipment and technologies being imported from Great Britain.

That's why such unique prosthetic appliances are sold for hard currency. We'll help you to get prosthetic services abroad.

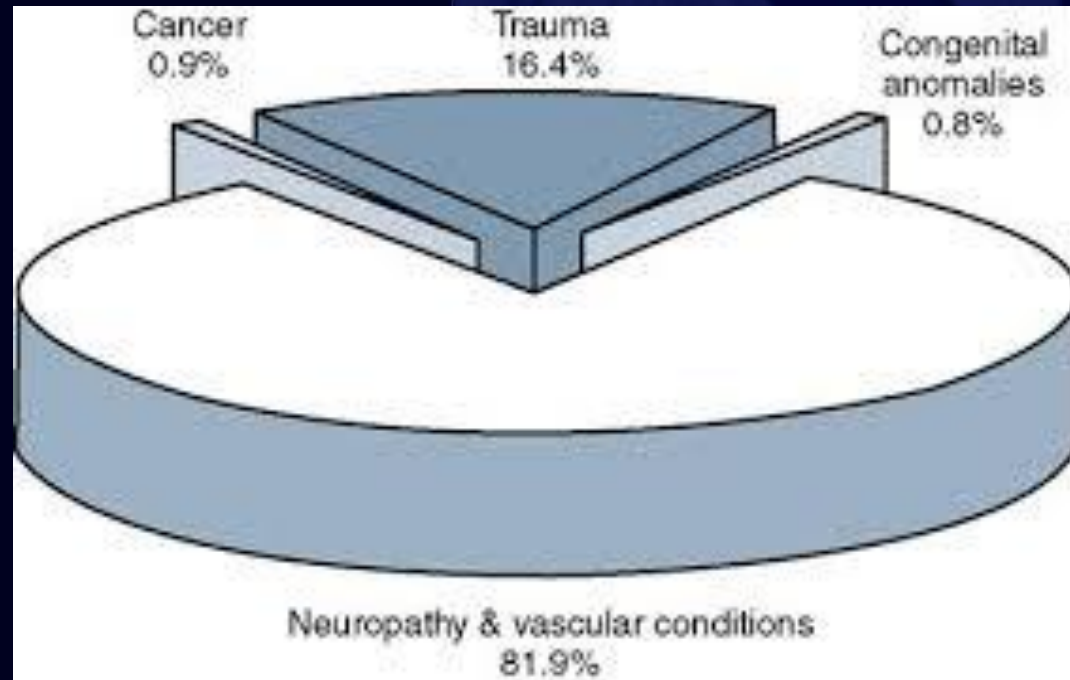
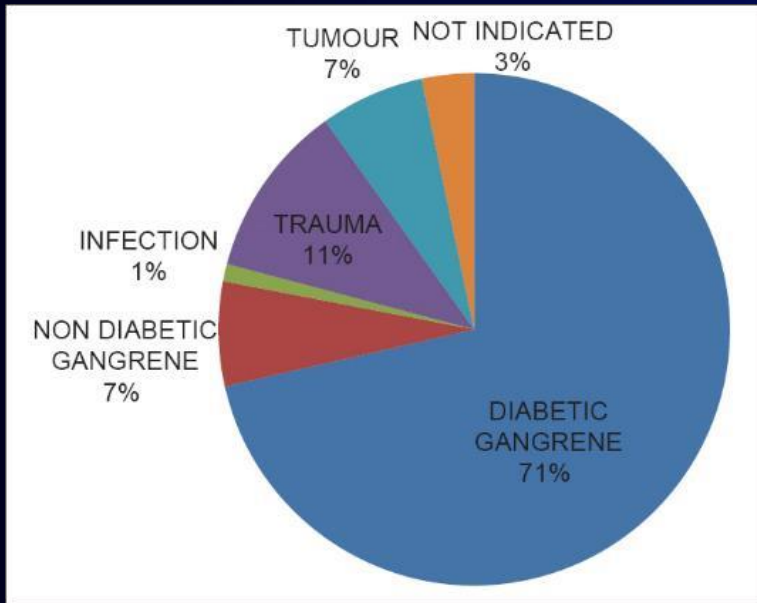
**CENTRAL INSTITUTE OF PROSTHETICS**



You are welcome to our Institute if you need a high-quality artificial limb; want to know how to use it; need restoration of your motor function



# Causes of Amputations



## An Open Letter to Colleagues 07/11/1990

- Many companies are doing a great job creating new means of treating people. However, the problem is so complicated and complex that is difficult to embrace all possible combinations of medication for all diseases; we should combine our efforts and knowledge to resolve health problems.
- **Today, we are students, teachers, programmers, engineers, doctors, managers, sportsmen, even supermen ) -Tomorrow we are patients.**
- We are aging, our relatives and friends are aging, and sooner or later, we will encounter these problems.
- I would appreciate feedback from any who wants to participate in bringing new ideas to the table of treatment and health improvement or has a suggestion or preliminary comment before it becomes too late.

Dr. Boris Farber, Director of Science at the Central Research Institute of Prosthetics,  
Vice President of the Biomechanical Society

# An Open Letter to Colleagues

- Many companies are doing a great job creating new means of treating people. However, the problem is so complicated and complex that is difficult to embrace all possible combinations of medication for all diseases; we should combine our efforts and knowledge to resolve health problems.
- **Today, we are students, teachers, programmers, engineers, doctors, managers, sportsmen, even supermen )**
- **Tomorrow we are patients.**
- We are aging, our relatives and friends are aging, and sooner or later, we will encounter these problems.
- I would appreciate feedback from any who wants to participate in bringing new ideas to the table of treatment and health improvement or has a suggestion or preliminary comment before it becomes too late.

Dr. Boris Farber, Director of Science at the Central Research Institute of Prosthetics,  
Vice President of the Biomechanical Society

**Acknowledgments: The fundamental ideas of our research are results of many years of discussing TRIZ applications with Genrich Saulovich Altshuller.**

**In all our projects, we implement classical TRIZ in combination with Mathematical Modelling and Science**

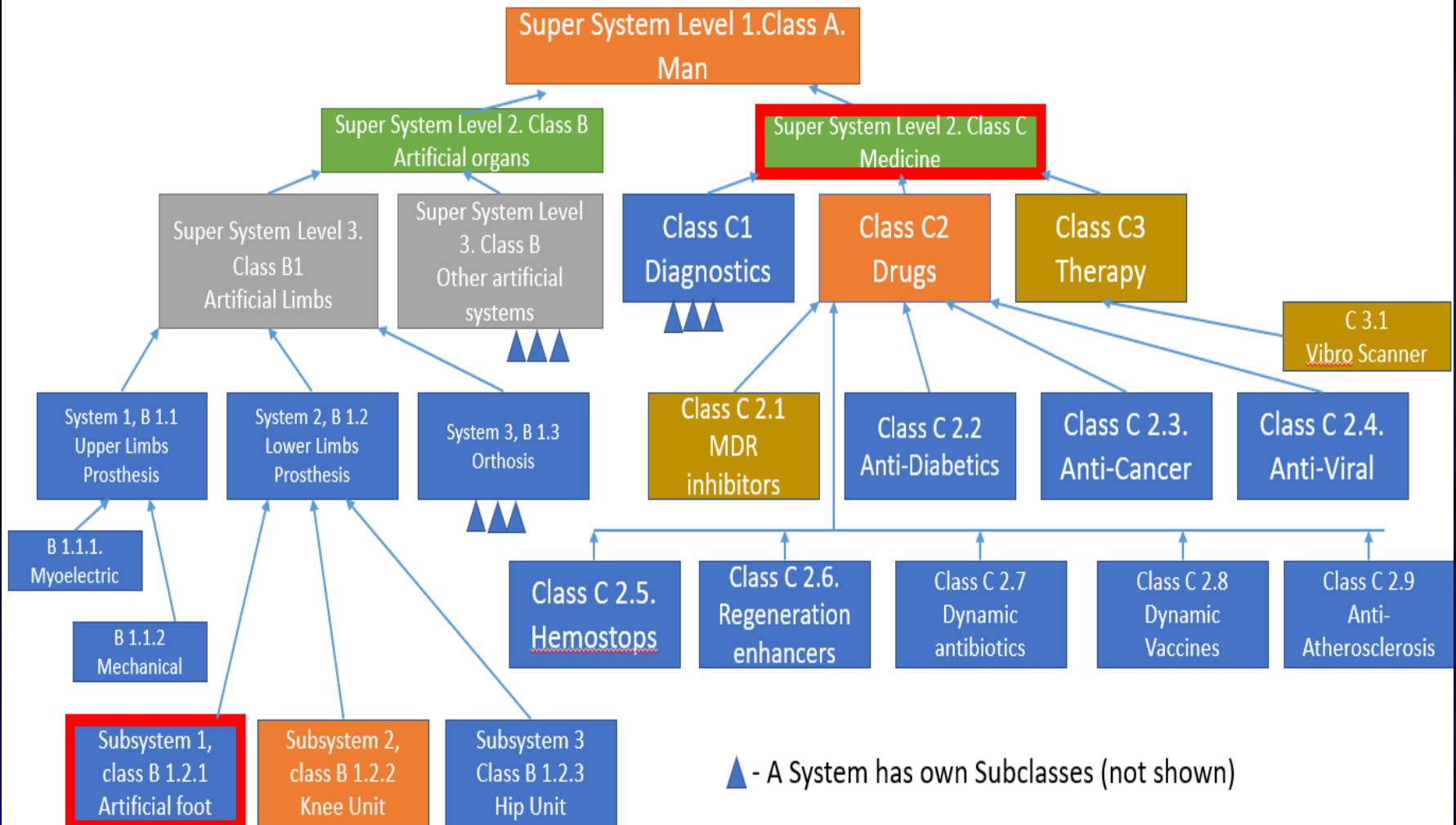


The research is a result of creative, dedicating and enthusiastic efforts of TRIZ Biopharma International LLC & Noigel LLC , Scientists Team, colleagues and partners. We thank our colleagues.



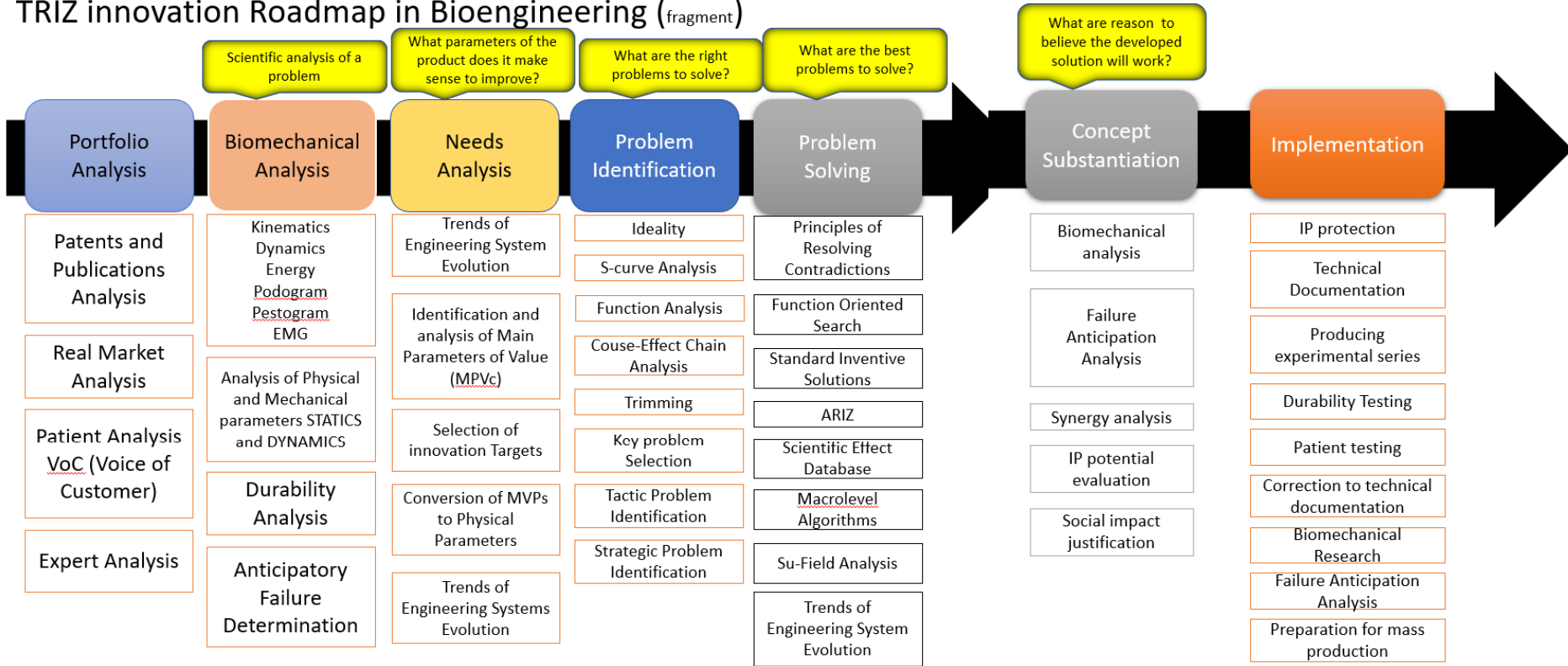
# Inheritance of System

## “man-artificial organs-medicine-environment”

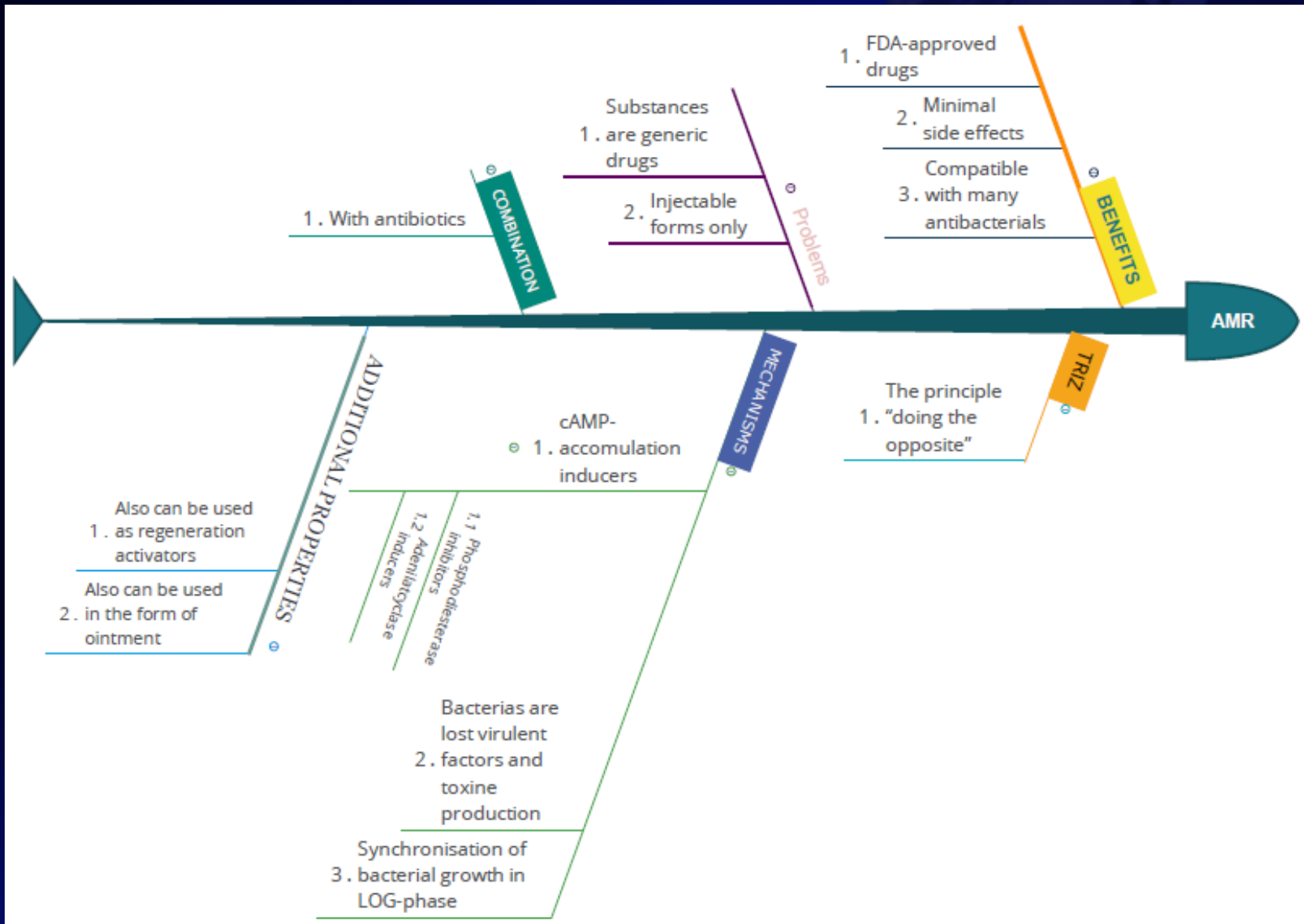


# TRIZ innovation Roadmap in Bioengineering

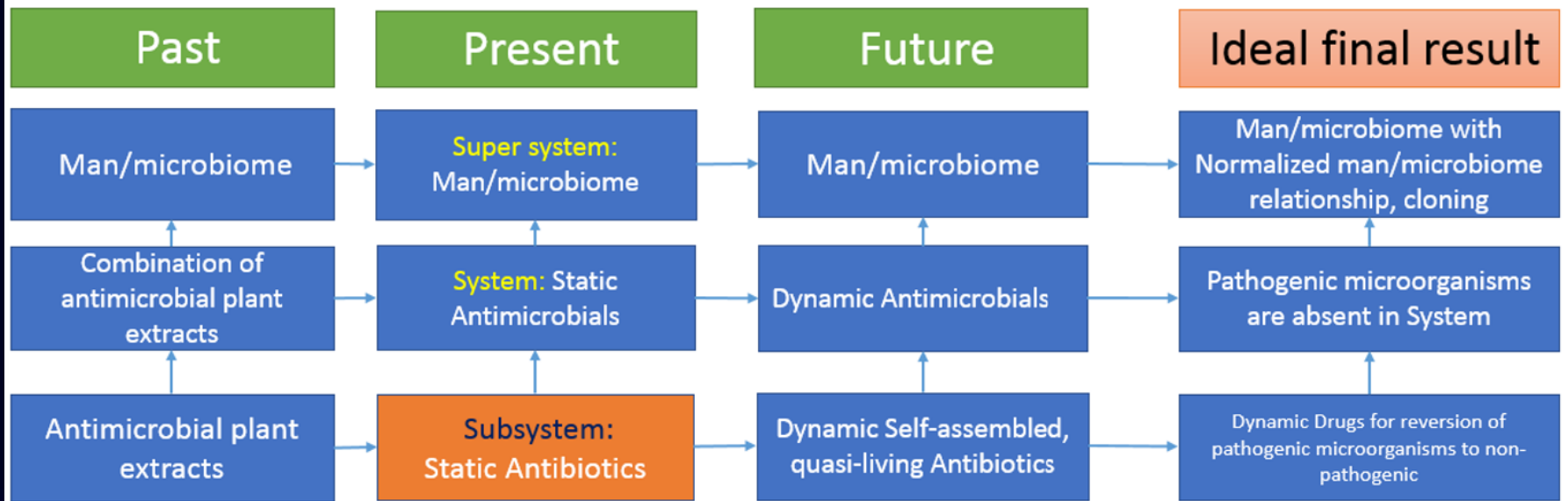
## TRIZ innovation Roadmap in Bioengineering (fragment)



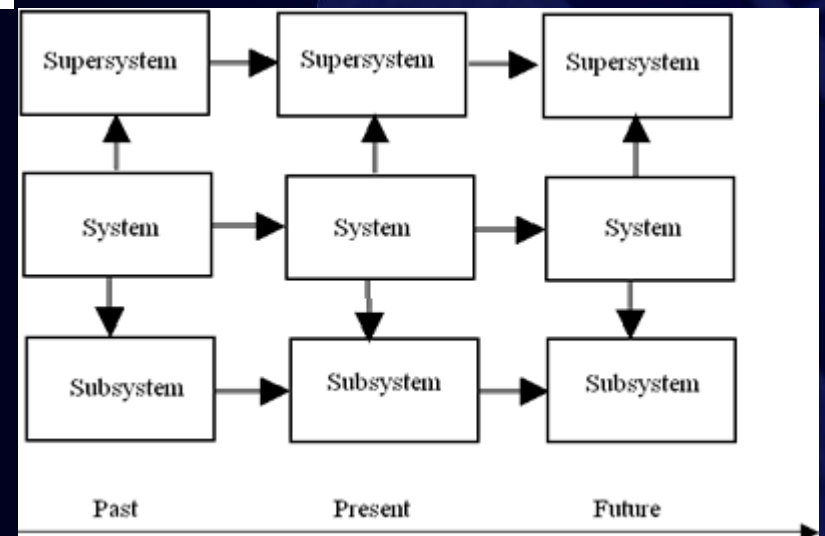
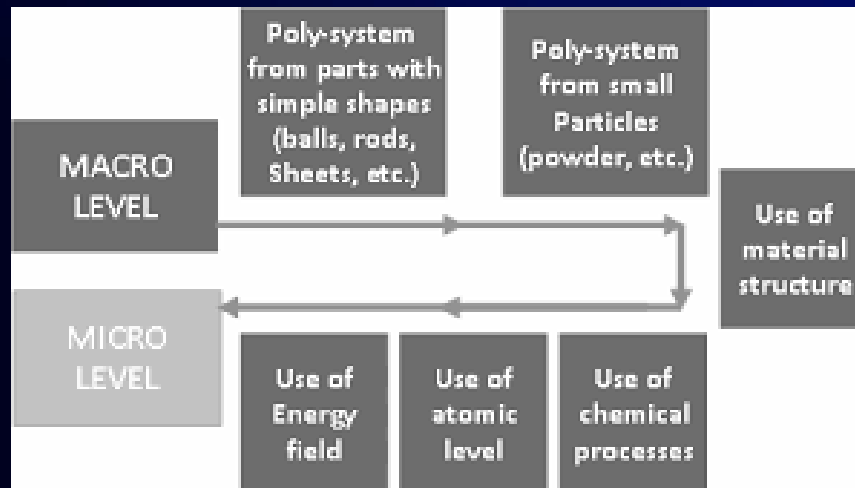
# ISHIKAVA DIAGRAM FOR MDR-FIGHTING



# System Operator for Pathogenic Microorganisms Fighting







# TRIZ in MEDICINE

## BIOENGINEERING

Prosthetics

Lower Limbs

- Foot
- Knee
- HIP
- Rotators
- Sockets
- Sensors

Orthotics

Upper Limbs

Distraction apparatus

- Compression
- Joint

Training device

Electrostimulation

- Gait control
- Scoliosis

## Drug Design

### Repurposing drugs

- MDR
- Polymyxin
- Nephroprotectors
- Composition for stem cell's growth
- Hemostatic
- Metformin
- Composition for inhibition of tuberculosis's reactivation

### Dynamic drugs

- Anticancer
- Vaccines
- Oral Insulin
- Modified peptides

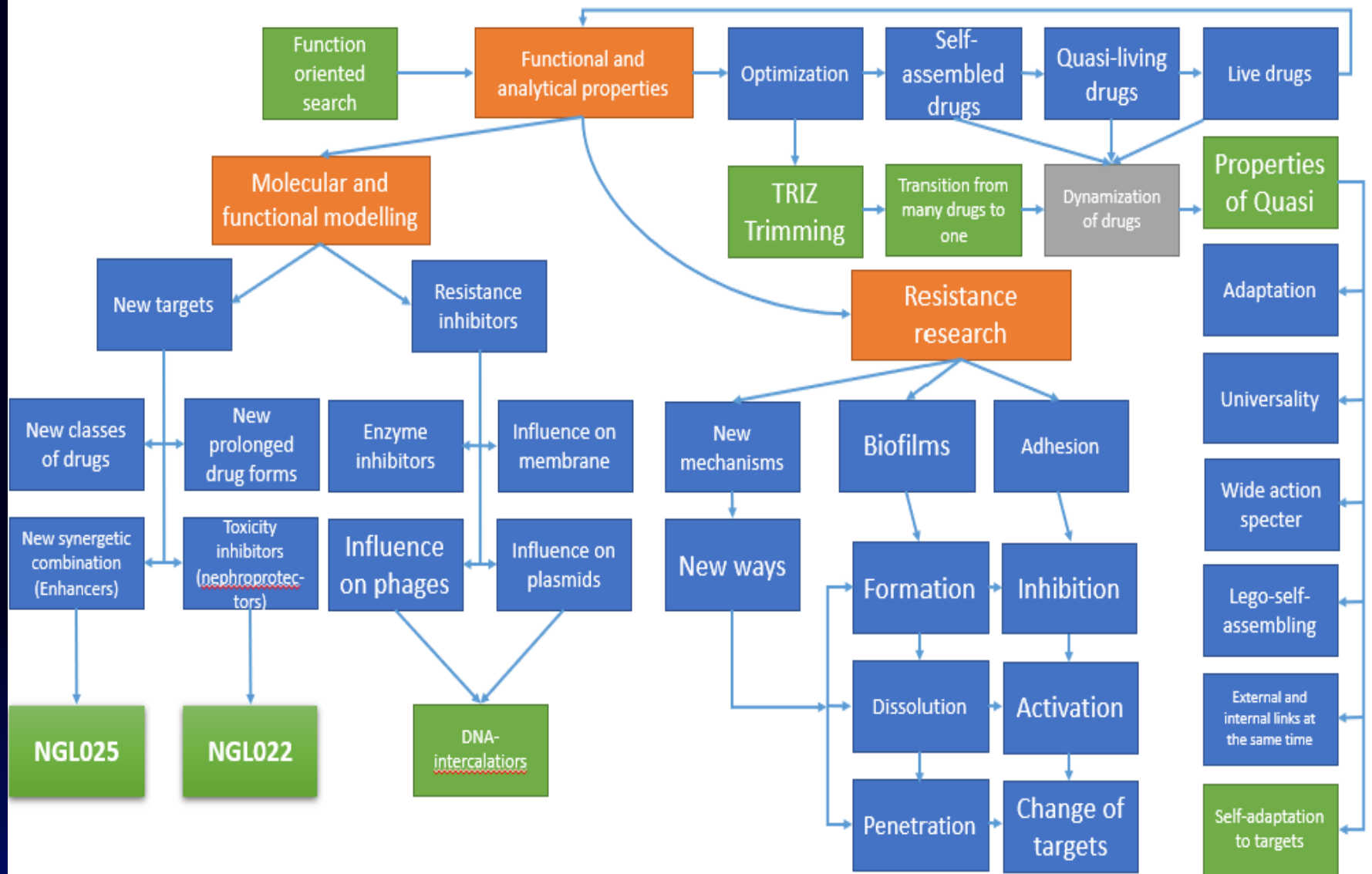
## DIAGNOSTICS

BCMM

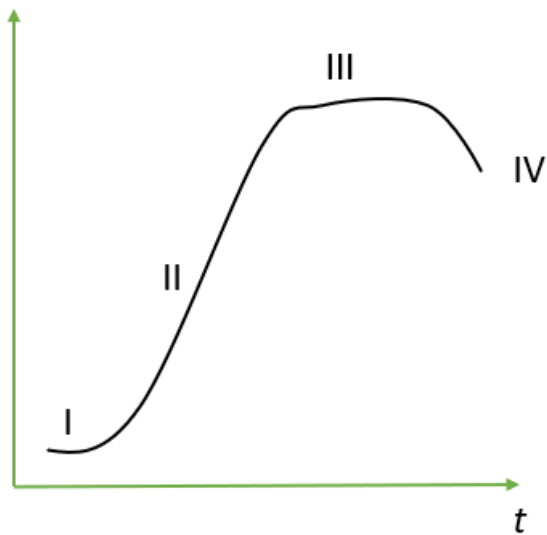
Cancer detection

Atherosclerosis detection

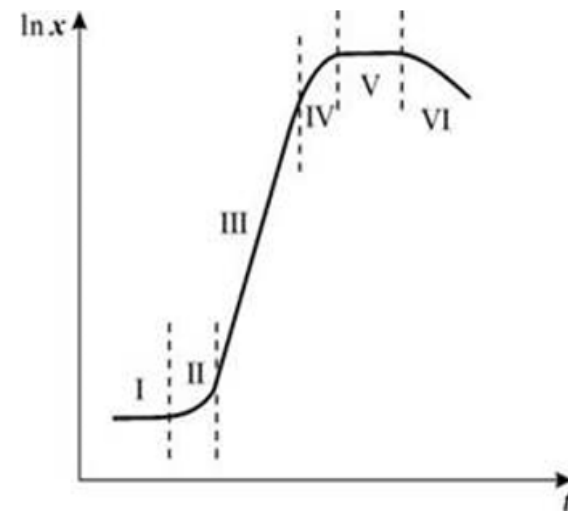
## TRIZ structure of the functional-analytical method of improving the system "man - microbiome- environment"



## Development cycle of technical systems

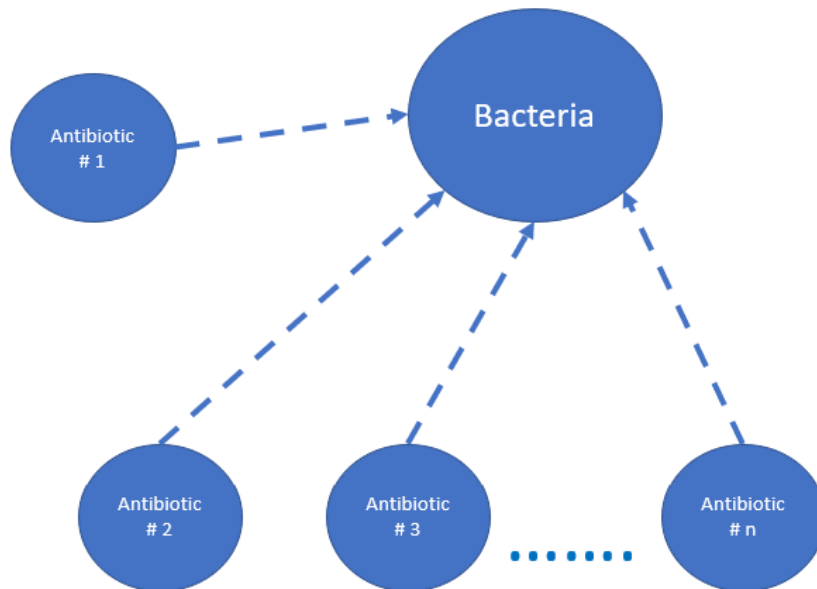


## Growth curve of microorganisms in a nutrient medium

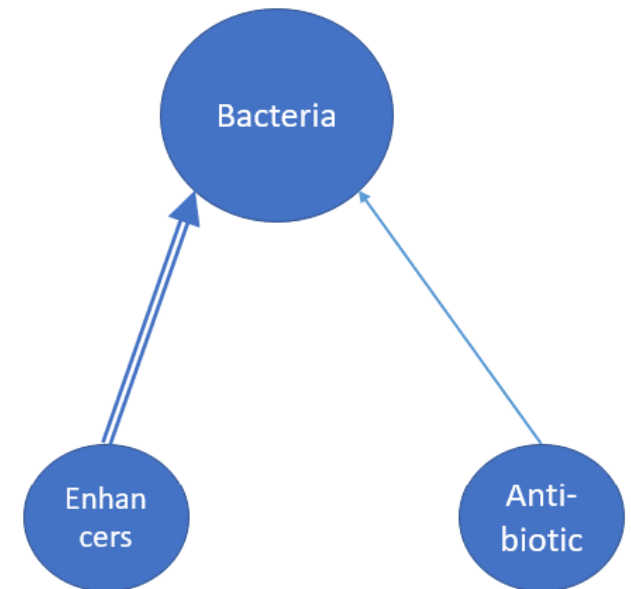




## Standard MDR approach



## Our MDR approach



- - -> Sufficient
- ==> Excessive
- > Flawed

# Trimming

- 1. Initially, 3-4 new generation drugs or stock preparations like polymyxin are used to treat infections caused by resistant bacteria. The total amount of antimicrobial drugs may exceed 1000 mg, which has a toxic effect on the kidneys, liver, intestines, blood vessels, and heart.
- 2. It is necessary to significantly reduce the number of drugs for the treatment of resistant forms of infection, while the effectiveness of treatment should increase.
- 3. The use of resistance inhibitors will allow the use of a single antibiotic of the old generation with the same efficacy as the whole complex of stock preparations. Toxicity, while significantly reduced to treat

**TRIZ PRINCIPLES COMBINATIONS, CHOSEN BY ALGORITHMS (ARIZ) ,  
COULD BE USED TO SOLVE A PROBLEM FOR  
MDR FIGHTING (**RED COLOR** ON SLIDE 13)**

**Principle #13:** Invert the action(s) used to solve the problem  
(e.g. instead of cooling an object, heat it; instead of suppressing-  
enhancing growths).

**Addition principles from TRIZ 40 PRINCIPLES MATRIX (FROM SLIDE 13)**

- 9 Preliminary anti-action
- 13 "The other way round"
- 21 Skipping
- 25 Self-service
- 36 Phase transitions
- 10 Preliminary action
- 15 Dynamics
- 24 Intermediary
- 35 Parameter changes



**To survive, rate of bacteria's "innovations" faster than rate of new antibacterial drugs development.  
This is time to find another, NON traditional way to fight MDR Bacteria.**



dreamstime.com **NOIGEL, LLC**

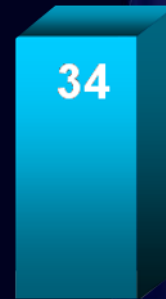
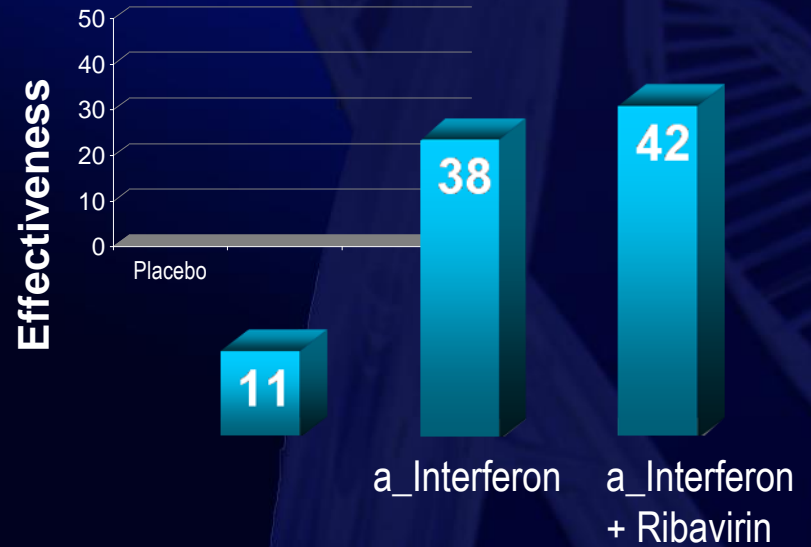
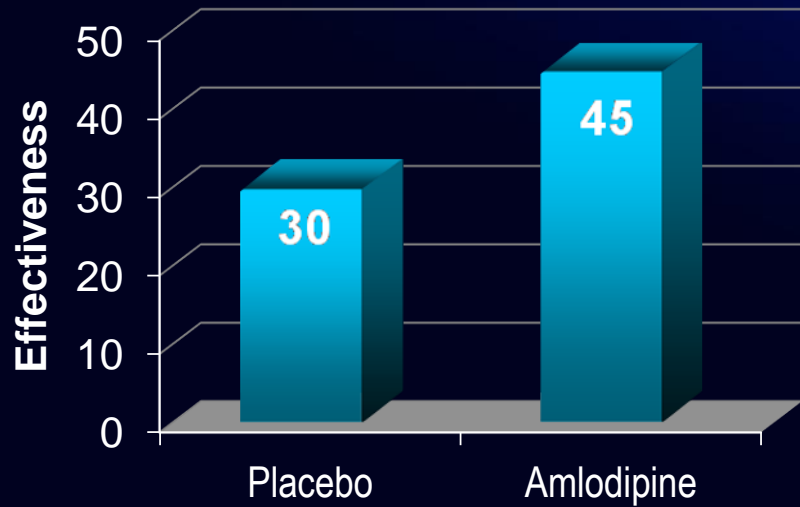


**TRIZ MUST:**

**“SMART” Bacteria can be only conquer  
by Smart Methods of Treatment**



# The real effectiveness of existing drugs

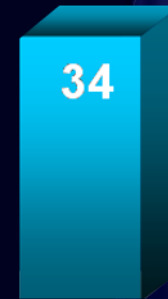
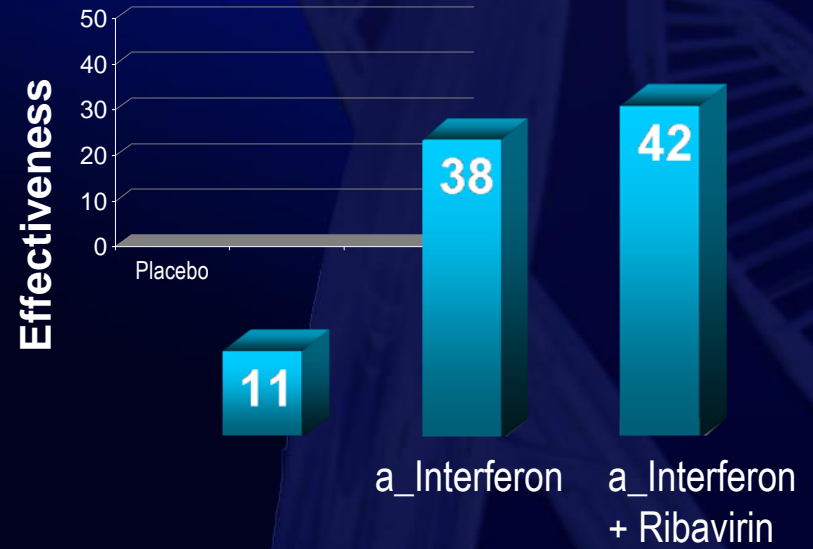
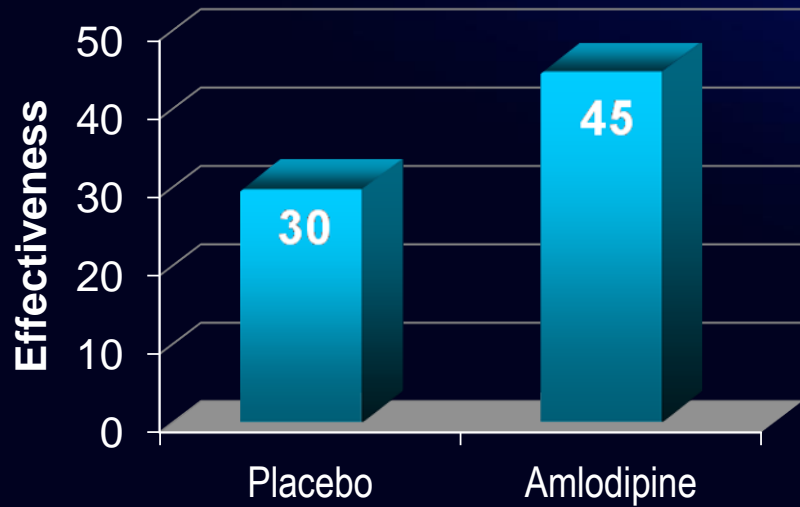


**Our Methods of developing New Paradigms in medical field are based on:**

1. Classical TRIZ
  2. Mathematical Modeling
  3. Multiple synergisms
  4. Modern Science, design, and technologies in numerous different fields.
- TRIZ Biopharma International LLC & Noigel LLC are the only pharma companies in the World that apply TRIZ to all pharma projects



# The real effectiveness of existing drugs



# Properties of classical drugs

▶ A precisely **conservative** chemical structure

▶ The "**slippage effect**" refers to the change in a person's receptor apparatus over time. This can cause a loss of effectiveness in certain medications and substances, such as ACE inhibitors which have been extensively studied.

▶ The drug **cannot independently adapt** to reduce the "slippage effect" or **mutations** of the causes of infections.

▶ It is uncommon for these drugs to have an **effectiveness rate above 50%**, as not everyone has the same receptor apparatus.

# Properties of dynamical drugs

A single polymer, such as a protein, DNA, RNA, polysaccharide or tannin, can produce **millions of derivatives** within one mole of substance, despite having a complex and irregular structure. This is achieved by partially modifying the internal groups of the polymer, such as lysines in a protein or amino groups in DNA or RNA. Each structure is tailored to fit the receptor of a specific patient, making it one among many but uniquely suited to the individual.

Even if there is a mutation or polymorphism in the receptor that causes a delay, the drug may still work. This is because there could be **other variations of the same drug that were not effective earlier but can still be beneficial.**

When microorganisms and viruses mutate, drugs can still be effective because they **have millions of similar structures** among which at least one can target the mutated version. This is because drugs contain predictive structures that can identify and target even non-existent targets.



# Classic R & D vs. NOIGEL R&D approach

## The degree of freedom (variability, adaptability)

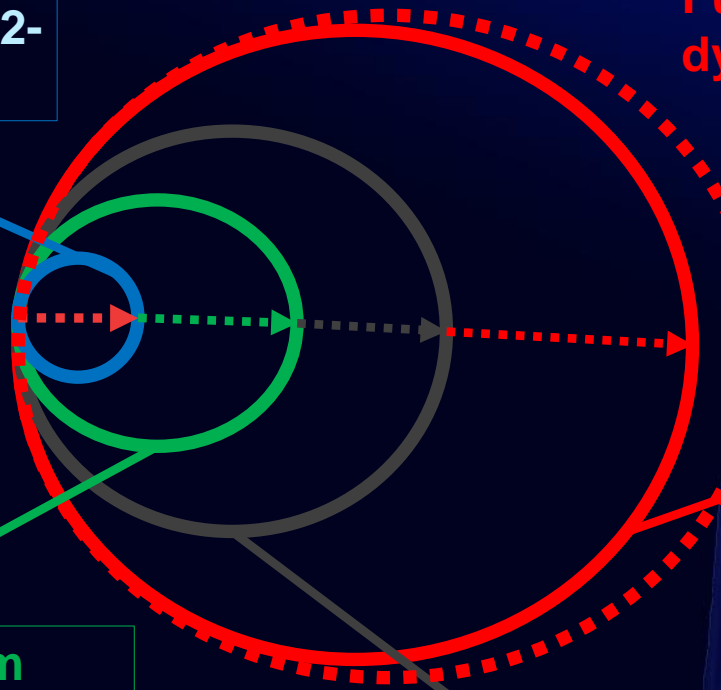
Classical approach 2-5 drugs for synergy

Future self-adapted dynamic drugs and vaccines

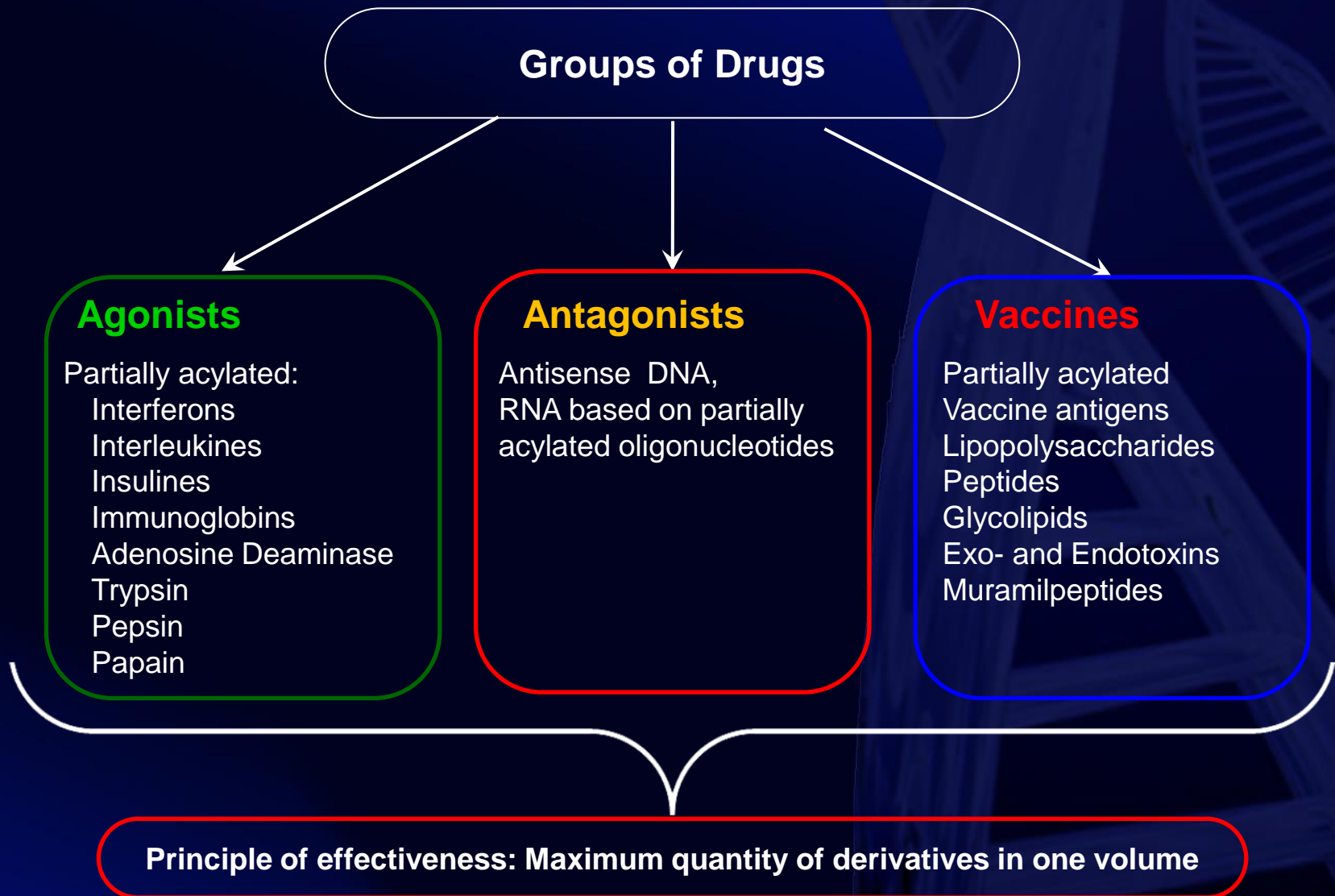
Dynamic Drugs & Self-adaptation

Human organism receptors mutation as result (slippage effect)

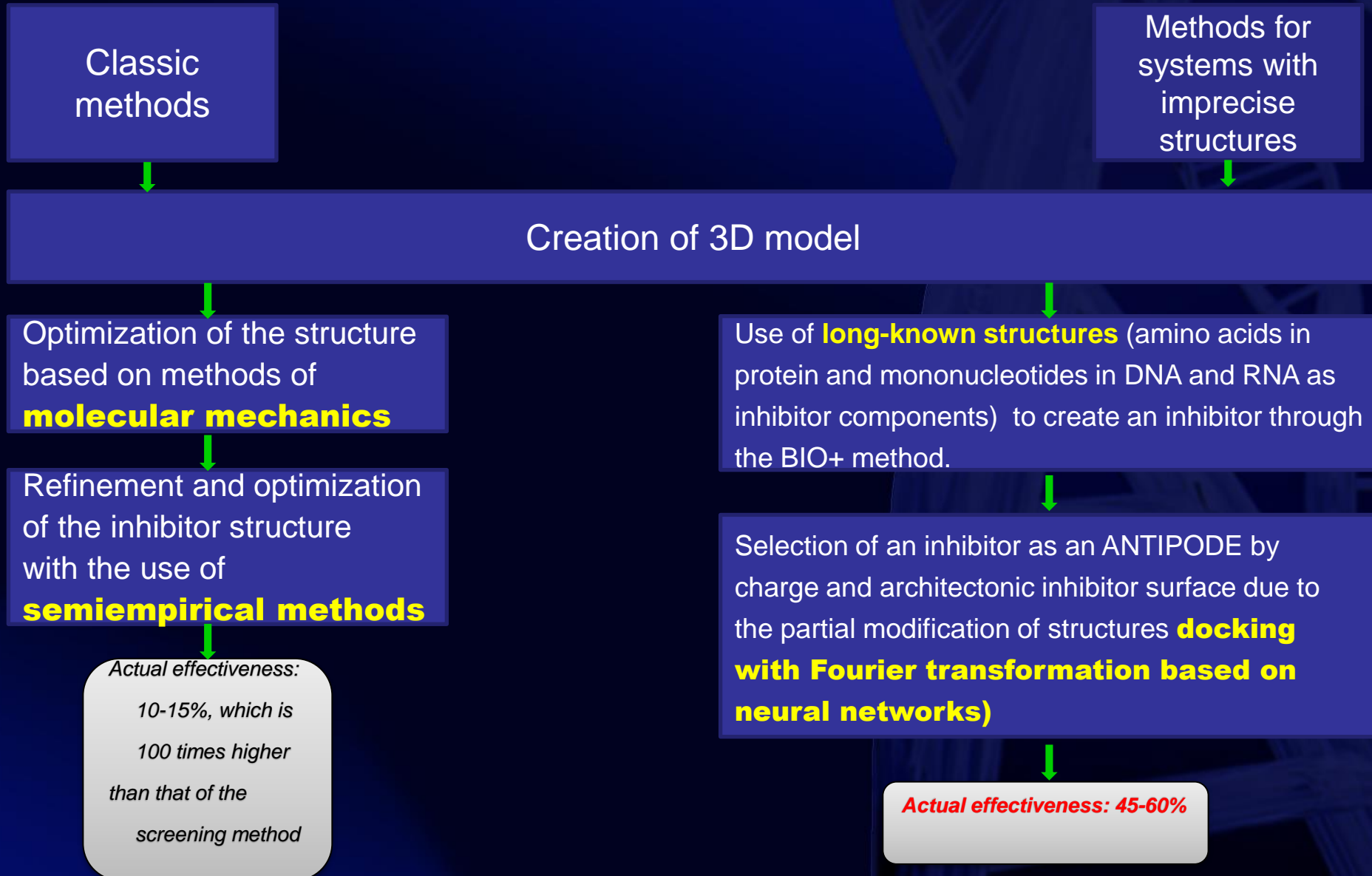
Microorganisms, Viruses mutations, drug resistance



# Groups of Quasi-life Self-assembled Drugs



# Algorithm of classical drug design



## Disadvantages of Classic (static) drugs

- 1) **Static** conservative chemical structures.
- 2) The presence of a “slippage effect” (change in the receptor sensitivity and response to the same medication over time) :
  - a) Diminished or loss of efficacy drugs over the time treating Hypertension, Diabetes etc.
  - b) The Multidrug resistant (MDR) infections due to antibiotics inability to adapt to new receptors and new microorganisms defense factors and mutations as result antibiotic function develop “**slippage effect**”. Similar development tumor resistance to therapy over time observed in oncology related to chemotherapeutic drugs “**slippage effect**”.

# Agonist modeling (non-fermented whole molecules)

From the x-ray bank, a known structure is taken  
(**interferon, interleukine**, etc.)

A structure is built by a program according to empirical data

The quantity of **lysine amino groups, histidines, serines, and threonines** accessible for modification is calculated

The necessary **level of modification is calculated** that will provide for the *maximum quantity of various derivatives from one volume of solution*

As a result, there is an increase in the activity of these modified proteins by a factor of **10-1000, an increase in the spectra and breadth of activity, and effectiveness in the population is up to 100%.**

The activity increase is facilitated by changing the proteins' **molecular charge to negative**, which **increases its affinity** to its own receptors.

# Grand Idea



## **Illustration**

*Instead of one “key” for one “lock” (the principle of a classic drug with a conservative structure), we propose a selection of “skeleton keys”: a group of many similar molecules that “open” many “locks” and adapt to the target. This facilitates a practically 100% effectiveness rate and a maximally wide spectrum of drug activity*

To survive, rate of Pathogen Microorganisms “innovations” faster than rate of new classical drugs development.

**This is time to find another, Dynamic way to fight Patogen Microorganisms**





US 2012/0130699A1

# US Patent Application 2012/0130699

## PCT WO 2021/070968

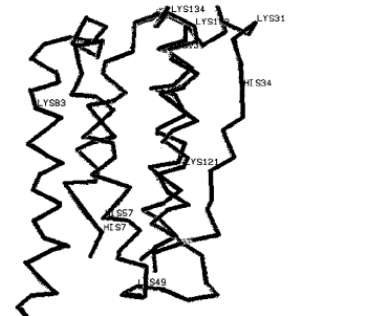
### EA Patent 025399

(19) United States  
 (12) Patent Application Publication  
 Martynov et al. (10) Pub. No.: US 2012/0130699 A1  
 (43) Pub. Date: May 24, 2012

(54) METHOD OF MOLECULAR DESIGN AND SYNTHESIS OF THERAPEUTIC AND PREVENTIVE DRUGS  
 (76) Inventors: **Artur Martynov**, Kharkov (UA); **Boris S. Farber**, Brooklyn, NY (US); **Sonya Sophia Farber**, New York, NY (US)  
 (21) Appl. No.: 12931469  
 (22) Filed: Feb. 1, 2011

(73) Applicant:  
 Application Data  
 Application No. PCT/RU2010/22, 2010.  
 Classification  
 (2006.01) 703/12

invention may be used in human the design (creation and synthesis) drugs that are effective for



[продолжение на следующей странице]

IGN AND SYNTHESIS OF THERAPEUTIC AND PREVENTIVE DRUGS  
 МОЛЕКУЛЯРНОГО ДИЗАЙНА И СИНТЕЗА ЛЕЧЕБНЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(57) Abstract: The invention can be used in medicine and veterinary science for designing (creating and synthesizing) therapeutic and preventive drugs which are effective in the treatment of cancerous and viral diseases in humans and animals, as well as for designing new drugs. The novel method for designing and synthesizing therapeutic and preventive drugs is characterized in that a target biopolymer (protein, DNA, RNA or a combination thereof) is identified and subsequently used as a ligand, having been cleaved into oligomer fragments (by ultrasound, synthetic nucleosides and phosphates) which are modified by replacing the charge thereof with an opposite charge (by acylation with dicarboxylic acid anhydrides or alkylation with halogen-carboxylic acids); the same target biopolymer is also used as a ligand, having been modified by the partial replacement of the charge of the molecular ensemble of biopolymers. A supramolecular ensemble of objects of the hydrolysis of biopolymers, and the charge of the oligomer, in the case of the whole biopolymers, is partially altered. By using this method of designing and synthesizing new drugs, broaden the spectrum of drugs, and create new classes of dynamic therapeutic and preventive

bioidentification is absent



025399

B1

[продолжение на следующей странице]

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ СОТРУДНИЧЕСТВЕ  
 (19) Всемирная Организация Интеллектуальной Собственности  
 Международное бюро  
 (43) Дата международной публикации 31 мая 2012 (31.05.2012)  
 (10) Номер международной публикации WO 2012/070968 A1  
 WIPO/PCT

(51) Международная патентная классификация: *C07K 19/00* (2006.01), *G06F 19/18* (2011.01), *C07H 21/00* (2006.01), *C07B 47/00* (2006.01)  
 (21) Номер международной заявки: PCT/RU2010/000694  
 (22) Дата международной подачи: 22 ноября 2010 (22.11.2010)  
 (25) Язык подачи: Русский  
 (26) Язык публикации: Русский  
 (72) Изобретатели и Изобретатель/Заявитель (только для US): **МАРТЫНОВ, Артур Викторович** (MARTYNOV, Artur Viktorovich) (UA,UA), ул. Корженевский, д. 1, кв. 18, Харьков, 61171, Харьков (UA)  
 (74) Агент: **ВАСИЛЬЕВА, Галина Семёновна** (VAS-SYLIEVA, Galina Semenovna), а/я 121, Санкт-Петербург, 193168, St.Petersburg (RU).  
 (81) Указание государства (если не указано иное, для каждого лица национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BV, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 025399 (13) B1

#### ИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

публикации и выдачи патента  
 12.30  
 1 заявки  
 Ю490  
 юдские заявки  
 11.22

#### СОБ СИНТЕЗА ЛЕЧЕБНЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

03.31  
 RU2010/000694  
 0012/070968 2012.05.31  
 заявка и опубликована  
**БЕР БОРИС СЛАВНОВИЧ;**  
**БЕР СОФЬЯ БОРИСОВНА (RU)**  
 этикетки:  
**илов Артур Викторович (UA),**  
**ер Борис Славнович, Фарбер**  
**и Борисовна (RU)**  
 таилет:  
**аева Г.С. (RU)**

(56) Martynov A.V. et al. New approach to design and synthesis of therapeutic and preventive drugs, taking into account interferences polymerization of receptors (method of precision partial modification). *Annals of Mechanics Institute*, № 4, 2007, с. 5-13  
 Masaki Igo et al. Orally administered bovine lactoferrin induces caspase-1 and interleukin-18 in the mouse intestinal mucosa: a possible explanation for inhibition of carcinogenesis in pancreatic Cytokines. 2004, 25 26-44, особенно, реферат, с. 42, стр. 4.1; дискуссия  
 Francis R. Carbone et al. Induction of ovalbumin-specific cytotoxic T cell by in vivo peritoneal immunization. *J. Exp. Med.*, 1989, vol. 169, 603-612, особенно, с. 605, строчки 9-20, фиг. 1, дискуссия  
 Bharanesh Dave et al. Trp53-associated growth arrest and DNA damage repair gene expression is elevated in mammary epithelial cells of rats fed wheat protein. *J. Nutr.*, 2006, 136: 1156-1160, особенно, реферат, с. 1157, таблица хол. фиг. 1-4  
 US-A-585424  
 US-A1-20030088346  
 Robert Haer et al. The sequence-specific cleavage of RNA by artificial chemical nucleosides. Antisense & Nucleic acid drug development, 1997, 7: 423-430  
 Robert E. Canfield. Peptides derived from gastric digestion of egg white lysozyme. *The Journal of Biological Chemistry*, 1963, vol. 238, No. 8: 2691-2697, реферат

метение может быть использовано в медицине и ветеринарии для дизайна (создания и синтеза) новых профилактических препаратов, эффективных для лечения онкологических, вирусных заболеваний человека и животных, и для дизайна новых лекарственных средств. Предлагается способ дизайна и синтеза лечебных и профилактических лекарственных препаратов, в том берут биополимер-мишень, но вырезанный на олигомерные фрагменты (нуклеозиды, нуклеотидами, нуклеозидными и нуклеотидными), которые модифицируют путем замены заряда на противоположный (ацилированием ацилированными кислотами или алкилированием алкилированными кислотами), а также в качестве лиганда используют тот же биополимер, который модифицируют путем частичной замены заряда молекулы на противоположный: образованием супрамолекулярных ансамблей биополимеров.



US 20140220556A1

(19) United States  
 (12) Patent Application Publication  
 Martynov et al. (10) Pub. No.: US 2014/0220556 A1  
 (43) Pub. Date: Aug. 7, 2014

(54) METHOD OF DESIGN AND SYNTHESIS OF A NEW DRUG  
 (52) U.S. CL  
 CPC ..... *C12Q 1/025* (2013.01)  
 USPC ..... 435/6.1; 435/32

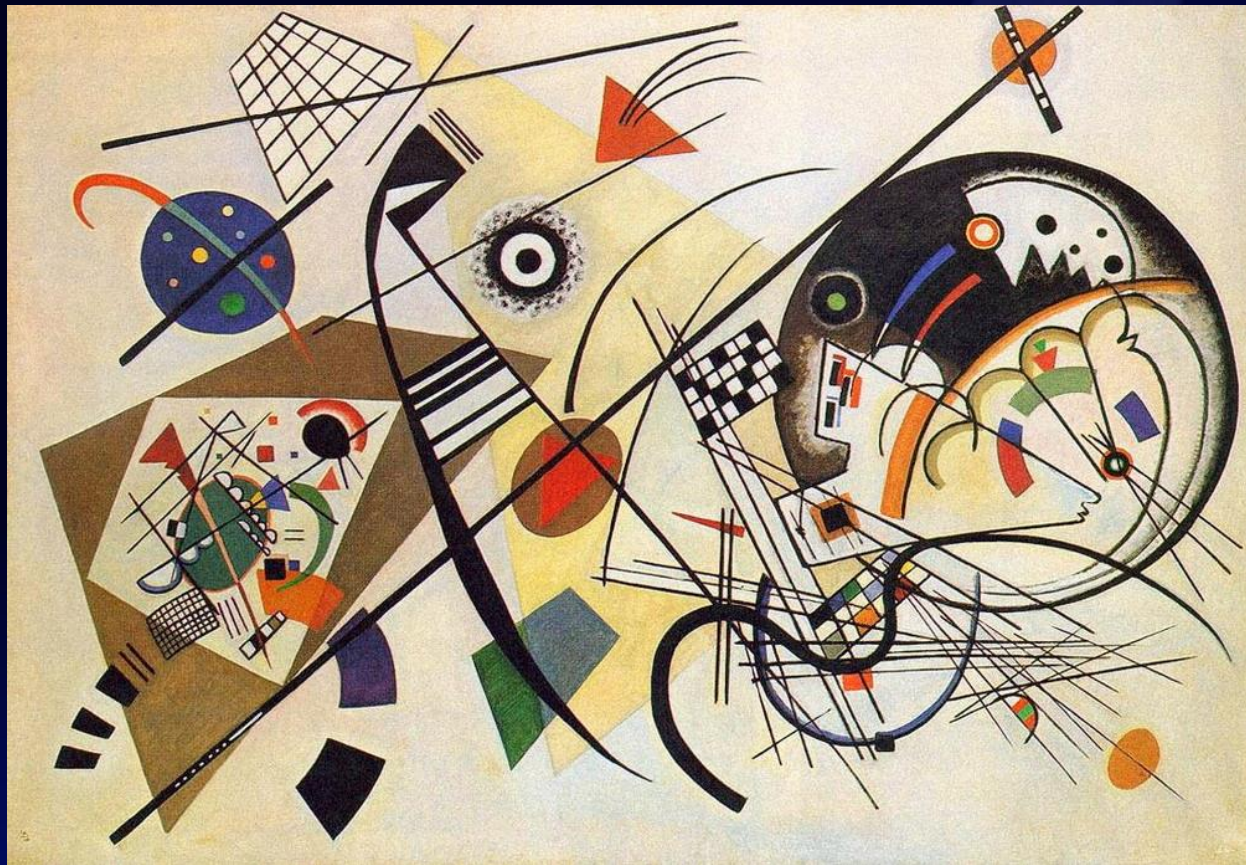
(71) Applicants: **Artur Martynov**, Kharkov (UA); **Boris S. Farber**, Brooklyn, NY (US); **Sonya Sophia Farber**, New York, NY (US)  
 (72) Inventors: **Artur Martynov**, Kharkov (UA); **Boris S. Farber**, Brooklyn, NY (US); **Sonya Sophia Farber**, New York, NY (US)

(21) Appl. No.: 13/761,103  
 (22) Filed: Feb. 6, 2013

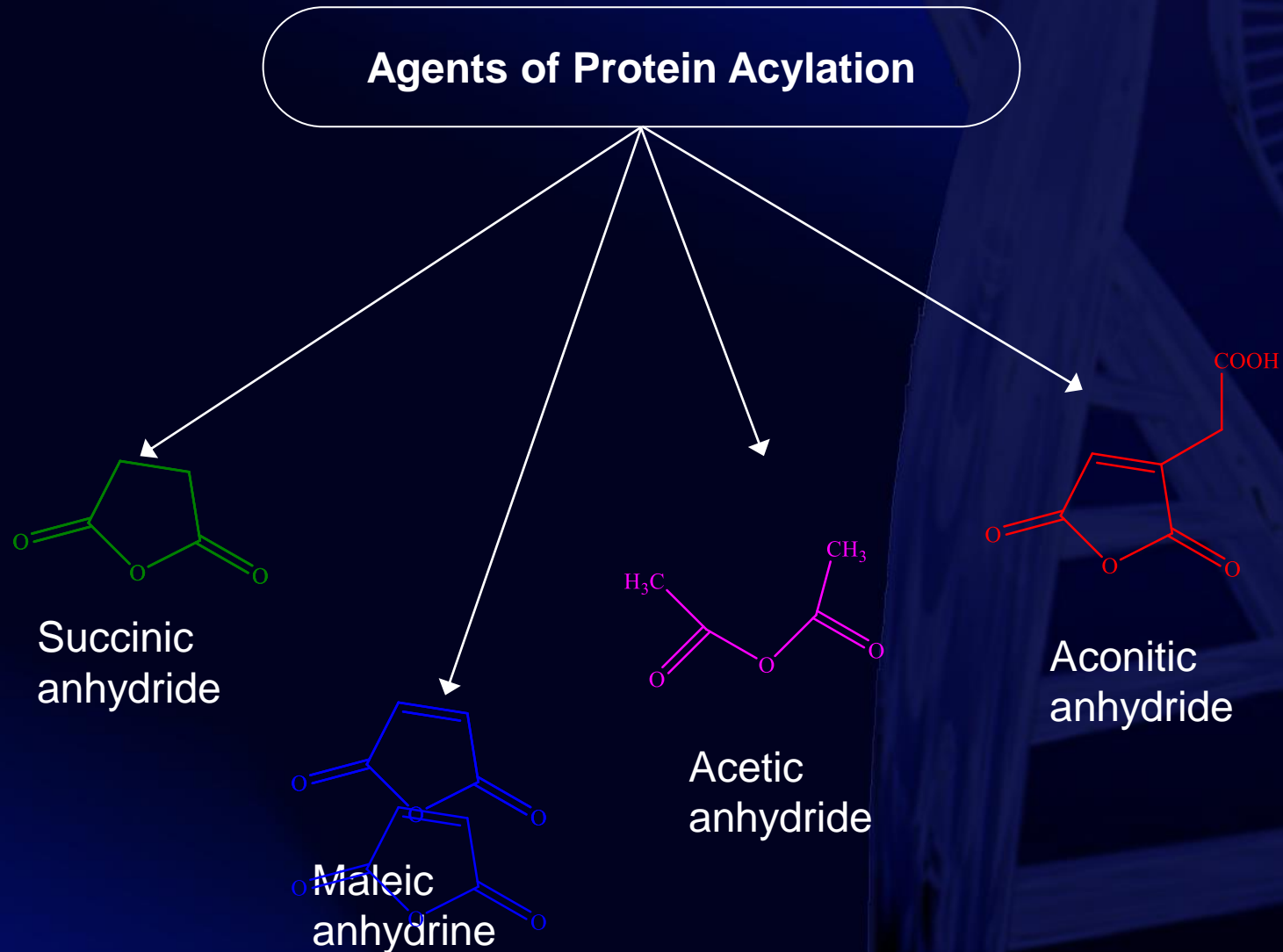
Publication Classification  
 (51) Int. Cl.  
*C12Q 1/02* (2006.01)

(57) ABSTRACT  
 A method of design and synthesis of a new drug. This invention may be used in human and veterinary medicine for the design of new drugs that are effective in the treatment of oncological and viral human and animal illnesses and for the design of new medicines. In the method a biopolymer target for the drug action is selected; then the quantity of nitrogen-containing positively charged groups available for modification is calculated. Biopolymer target may be cut into oligomer fragments. Some of calculated nitrogen-containing positively charged groups are substituted with negatively charged groups by combinatorial modification. The obtained supramolecular assemblies are used as drug for the biopolymer target.

# The Philosophy of Drug Design for Dynamic Drugs

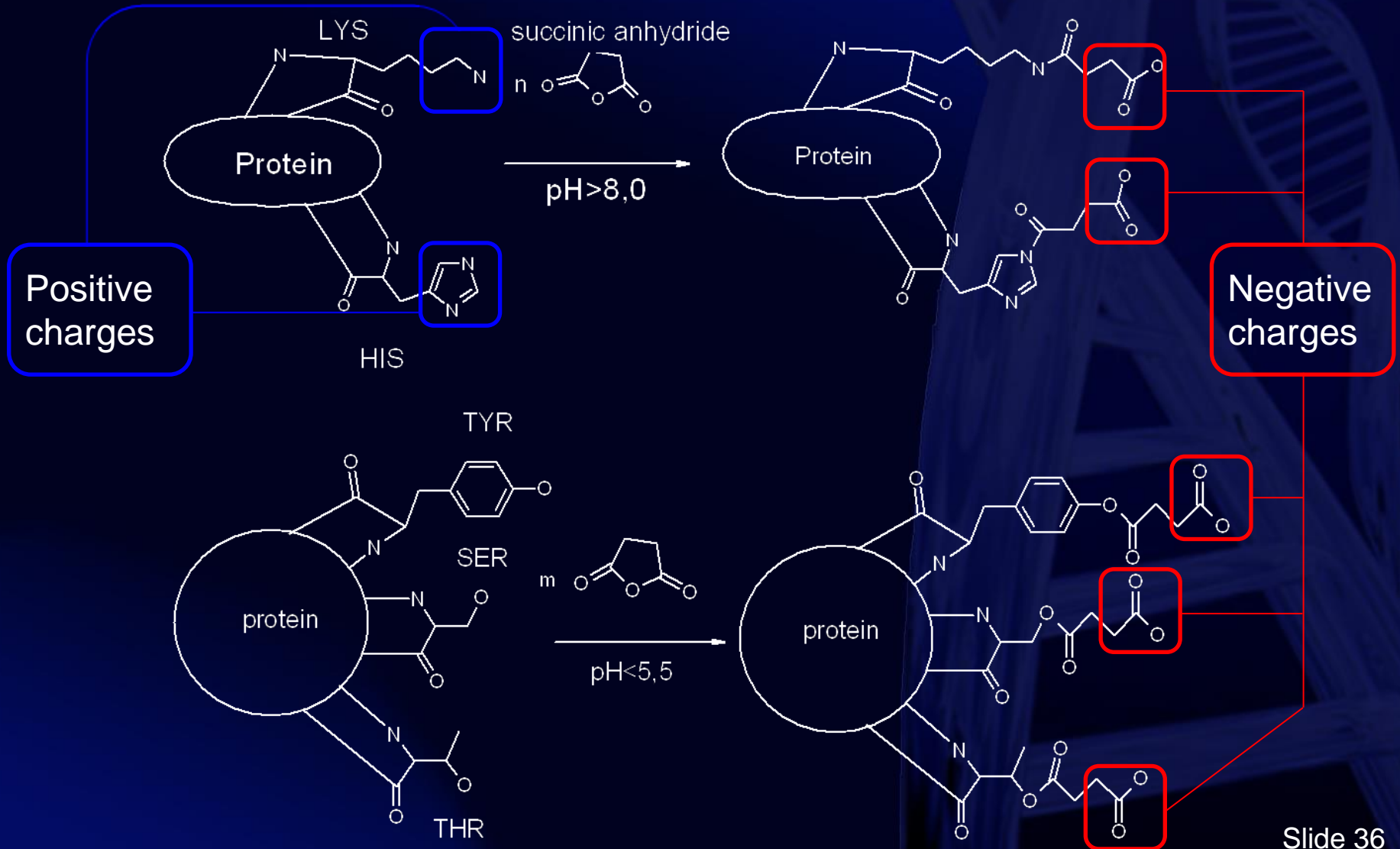


# Acylation agents that change a protein's molecular charge





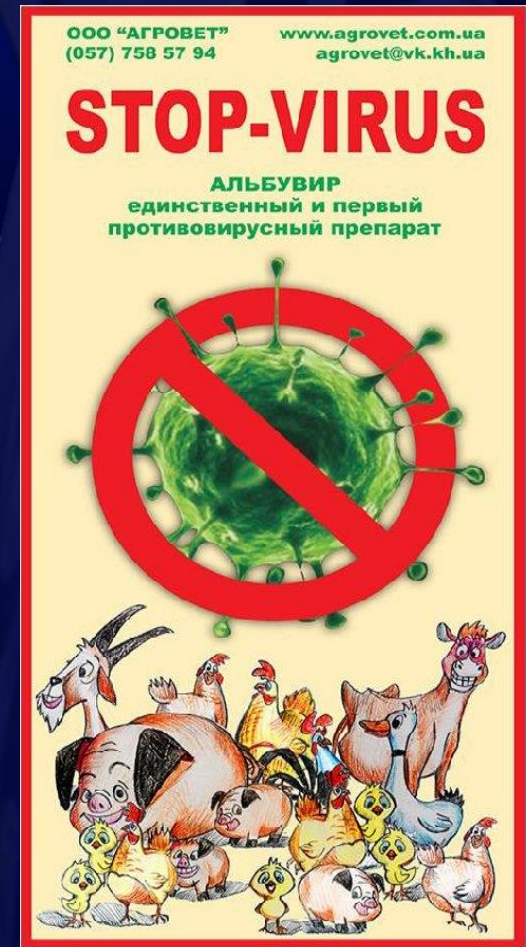
# Change of molecular charge to negative after acylation (succinylation, maleylation, aconitylation)



# Examples of dynamical drugs

**Albuvir** Contains more than 1 million acylated peptides. It effectively inhibits the process of nuclear importation of viral polynucleotides from those viruses that depend on the cell nucleus (FLU, HERPES VIRUSES)

**fRNA** Contains more than 100,000 acylated oligo-RNAs. Only adenocarcinomas and macrophages have the ability to pick up oligonucleotides. The acylated oligonucleotides that have been picked up selectively bond with their predecessors, inactivating them. These predecessors are cancer RNA: transport, matrix, and ribosomal. Basically, there is a full cessation of protein synthesis only in the adenocarcinoma cells (healthy cells do not pick up negatively charged oligonucleotides)



# Examples of dynamical drugs

**Dynamic Insulin** has shown high biological activity when administered orally in rats with alloxan diabetes. The system promoted reduction in glucose level to 10 mmol/L on average, and maintained this level **within 24 hours after a single application**. It can be considered a candidate for development and implementation in the capacity of oral insulin. Efficiency of the preparation was confirmed in animals by using both fasting and glucose load.

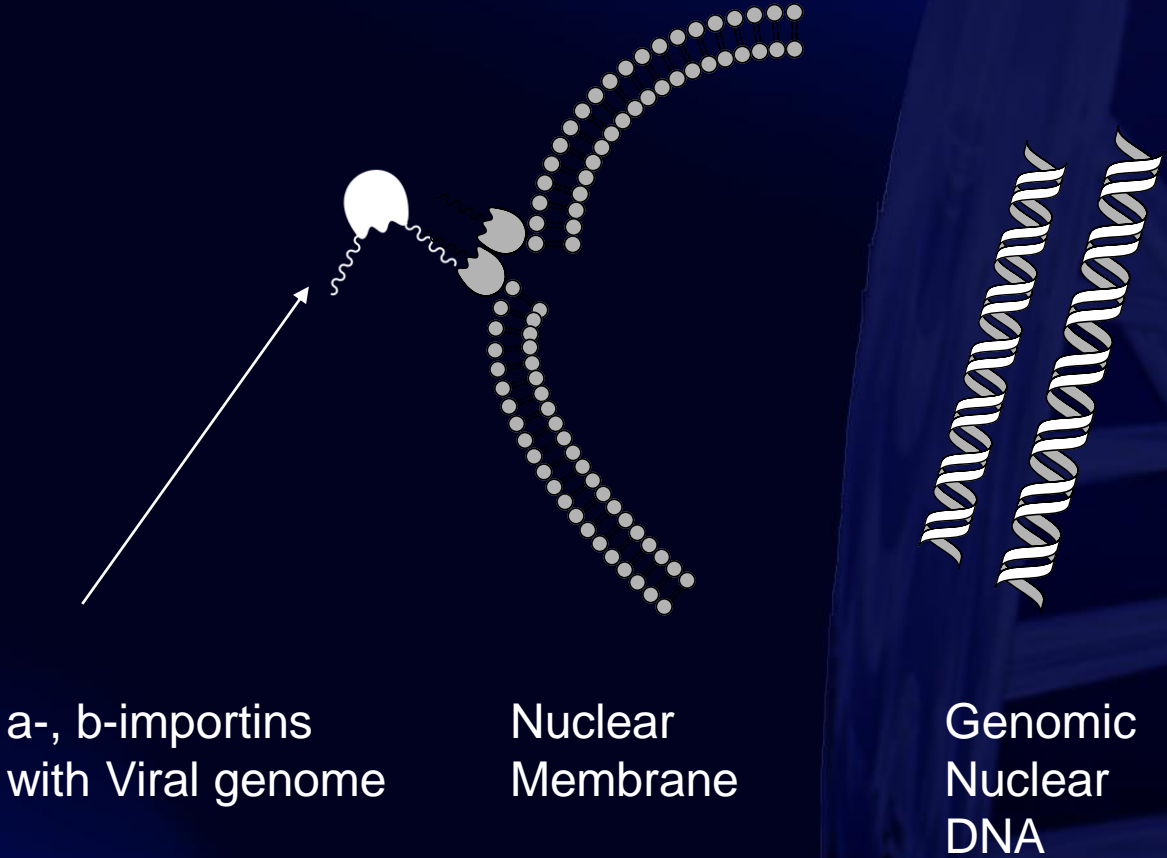
**Dynamic antibiotics** instead of a single antibiotic molecule, such as polymyxin, contains thousands of derivatives with incompletely substituted hydroxyl and amino groups. They have a broader spectrum of action and are effective against **multidrug-resistant** bacteria.



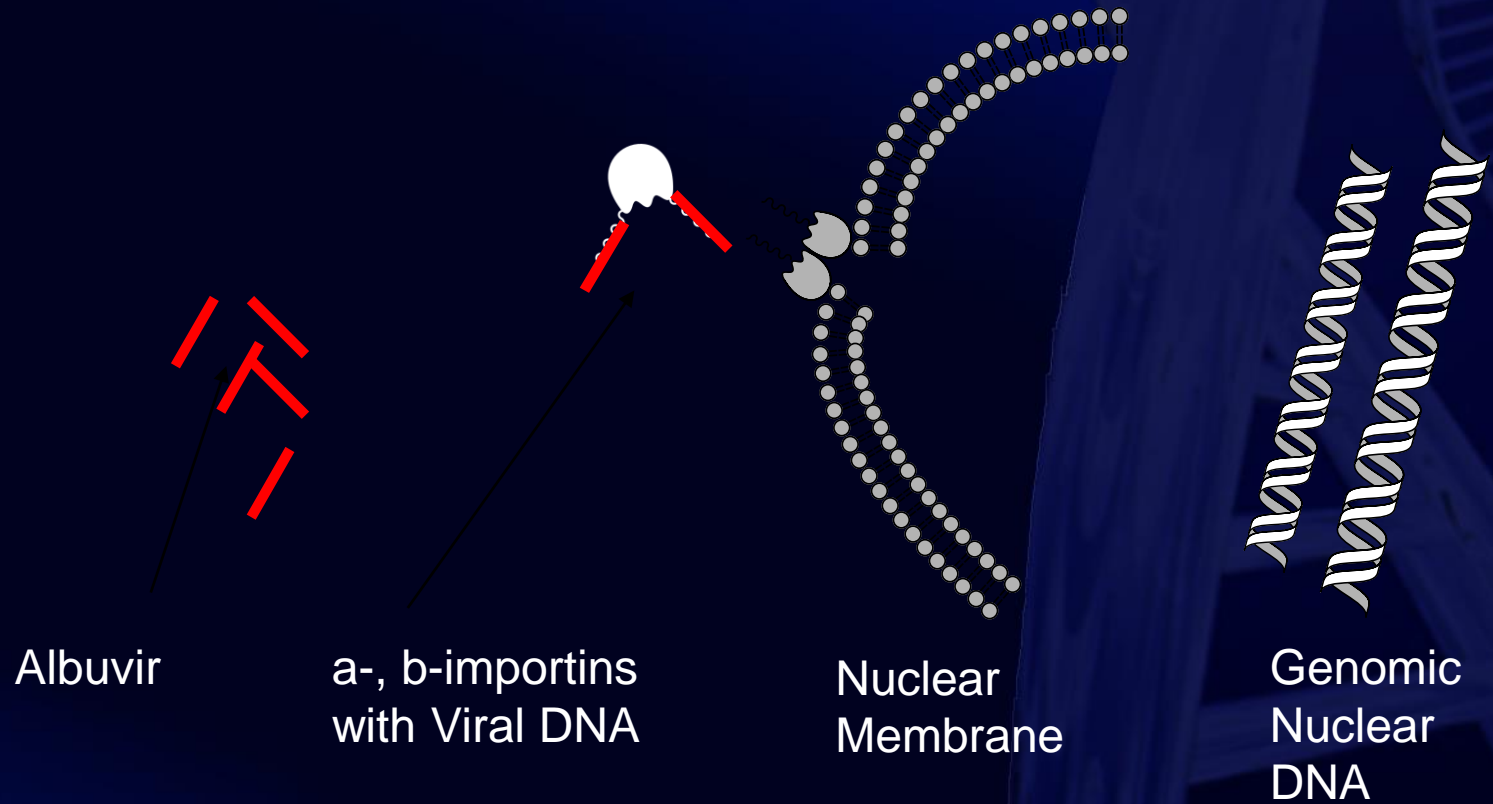
**1. An antiviral drug Albuvir that has the ability to change or adapt to different viruses is known as a dynamic antiviral drug**



# The mechanism of the penetration of a viral genome through the nuclear membrane



# Albuvir's mechanism of action



# IP and Publication

1. The antiviral composition contains a mixture of acylated peptides. US11,339,502, Date of Patent: 24.05.22
2. Farber B.S., Martynov A.V., Kleyn I.R. Creation of New Medical Drugs Based on Triz and Computer Mathematical Modeling. AMI. 2018.4. P. 15-34. doi: 10.5281 / zenodo.2547580 , [https://www.researchgate.net/publication/330969812\\_Farber\\_BS\\_Martynov\\_AV\\_Kleyn\\_IR\\_2018\\_CREATION\\_OF\\_NEW\\_MEDICAL\\_DRUGS\\_BASED\\_ON\\_TRIZ\\_AND\\_COMPUTER\\_MATHEMATICAL\\_MODELING\\_Annals\\_of\\_Mechnikov\\_Institute\\_4\\_15-34\\_httpdoiorg105281zenodo2547580](https://www.researchgate.net/publication/330969812_Farber_BS_Martynov_AV_Kleyn_IR_2018_CREATION_OF_NEW_MEDICAL_DRUGS_BASED_ON_TRIZ_AND_COMPUTER_MATHEMATICAL_MODELING_Annals_of_Mechnikov_Institute_4_15-34_httpdoiorg105281zenodo2547580)
3. Martynov A., Farber B. Quasi-life self-organizing systems: based on ensembles of succinylated derivatives of interferon-gamma. Current medicinal chemistry. 2011. 18. 22. P. 3431-3436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21728956/>
4. Martynov A. V., Farber B. S., Kabluchko, T. V. Synthesis of the ensembles from succinylated interleukin-2 derivatives and their biological activity in vitro. ScienceRise, 2015. 11.14 (16). P. 25-30. <http://journals.uran.ua/sciencerise/article/view/53985>
5. Martynov A., Didenko G., Farber B., Cruts O. The anticancer activity of antisense micro RNA (fRNA) in combination with the lectin from Bacillus subtilis B-7025. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2018. 70(6). P. 732-739. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520790/>
6. Martynov A., Bomko T., Farber B. S., Nosalskaya T. N., Kleyn I. Synthesis of dynamic riboflavin derivatives and the study of their ability to urease photoinactivation. Annals of Mechnikov Institute. 2019. 3. P. 44-49. <http://journals.uran.ua/ami/article/view/185602>
7. Martynov A. V., Bomko T. V., Nosalskaya T. N., Farber B. S. Oral long-acting pharmaceutical form of insulin on the basis of the self-organizing qvasi-living system of combinatorial peptides. Annals of Mechnikov Institute. 2012. 2. P. 64-70. <http://journals.uran.ua/ami/article/view/185602>  
[https://www.researchgate.net/publication/336211616\\_Martynov\\_AV\\_Bomko\\_TV\\_Farber\\_BS\\_Nosalskaya\\_TN\\_Kleyn\\_I\\_2019\\_SYNTHESIS\\_OF\\_DYNAMIC\\_RIBOFLAVIN\\_DERIVATIVES\\_AND\\_THE\\_STUDY\\_OF\\_THEIR\\_ABILITY\\_TO\\_UREASE\\_PHOT\\_OINACTIVATION\\_Annals\\_of\\_Mechnikov\\_Institute\\_3\\_44-49\\_h](https://www.researchgate.net/publication/336211616_Martynov_AV_Bomko_TV_Farber_BS_Nosalskaya_TN_Kleyn_I_2019_SYNTHESIS_OF_DYNAMIC_RIBOFLAVIN_DERIVATIVES_AND_THE_STUDY_OF_THEIR_ABILITY_TO_UREASE_PHOT_OINACTIVATION_Annals_of_Mechnikov_Institute_3_44-49_h)
8. Martynov A. V., Babkin N., Zheynova, N. Antiviral activity of the albuvir in models vesicular stomatitis virus and human herpes virus type 1 in vitro. Scientific Bulletin of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named Gzhytsky. 2011.2. N. 1. P. 181-184.
9. Albuvir, the First and Only New-Generation Anti-Viral Drug. <https://slideplayer.com/slide/15110346/#>
10. Farber, B., Martynov, A., & Kleyn, I. (2020). Reproduction and apoptosis of EBV-latent infected cells under influence a TRIZ-created antiviral drugs. Annals of Mechnikov's Institute, (3), 58-67. <https://zenodo.org/record/4038923#.YfTgqerMI2w>



# IP: The antiviral composition contains a mixture of acylated peptides

Patent US 11339502  
PCT 2018/231093  
EA202090756



(12) United States Patent  
Farber et al.

(10) Patent No.: US 11,339,502 B2  
(45) Date of Patent: May 24, 2022

(54) COMBINATORIAL DERIVATIVES OF OLIGOPEPTIDES HAVING ANTIVIRAL PROPERTIES

(52) U.S. CL. CPC ..... C40B 40/10 (2013.01); A61K 38/00 (2013.01)

(58) Field of Classification Search  
None  
See application file for complete search history.

(56) References Cited

None  
U.S. PATENT DOCUMENTS  
2012/0129760 A1\* 5/2012 Martynov ..... C12P 21/06 455.68.1

he term of this  
sted under 35

\* cited by examiner  
Primary Examiner — Christian C. Boesen  
(74) Attorney, Agent, or Firm — Daniel M. Cohn;  
Howard M. Cohn

(57) ABSTRACT

Field of application: The invention relates to organic and bioorganic combinatorial chemistry, namely, to new combinatorial libraries of derivatives oligopeptides and supra-molecular structures based on them, which when used without separation into individual components possess powerful antiviral properties.  
The essence of the invention: The invention is based on the task of synthesizing combinatorial derivatives of oligopeptides with antiviral properties and with a new mechanism of action, the use of which will significantly increase the effectiveness of treatment and reduce the treatment time for viral diseases such as influenza, herpes virus infections.

8 Claims, 4 Drawing Sheets  
Specification includes a Sequence Listing.

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

(19) Всемирная Организация Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро



(10) Номер международной публикации  
WO 2018/231093 A1

(43) Дата международной публикации  
20 декабря 2018 (20.12.2018)

WIPO | PCT

(51) Международная патентная классификация:  
A61K 38/03 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)  
A61K 38/04 (2006.01) C40B 40/10 (2006.01)

(72) Изобретатель: МАРТЫНОВ, Артур Викторович (MARTYNOV, Artur Viktorovich), ул. Корчанинцев, 1, кв. 18, Харьков, 61171, Харьков (UA).

осударственной заявки: PCT/RU2017/000426  
осударственной подачи: 16 июня 2017 (16.06.2017)

(74) Агент: ВАСИЛЬЕВА, Галина Семеновна (VASILEVA, Galina Semenovna); а/я 121, Санкт-Петербург, 193168, St.Petersburg (RU).

язык: Русский  
классификация: Русский  
гели; и  
и: ФАРБЕР, Борис Славимович (FARBER, Boris Slavimovich), пр. Кузнецкий, 24, Москва, 121151, Москва (RU); ФАРБЕР, Софья Семеновна (FARBER, Sofya Semenovna) [RU/RU]; Кузнецовский, 24, кв. 130А, Москва, 121151, RU.

(81) Указанные государства (если не указано иное, для каждого вида национальная охраня): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TT, TM, TN, TR, TZ, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

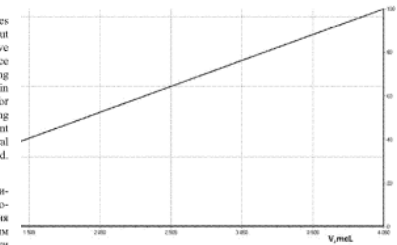
(84) Указанные государства (если не указано иное, для каждого вида региональной охраны): AR, IP, BW, GH,

COMBINATORIAL DERIVATIVES OF OLIGOPEPTIDES HAVING ANTIVIRAL PROPERTIES

е изобретения: КОМБИНАТОРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ОЛИГОПЕПТИДОВ С ПРОТИВОВИРУСНЫМИ И

The invention relates to organic and bio-organic combinatorial chemistry, specifically to new combinatorial libraries derivatives and supra-molecular structures based thereon that have powerful antiviral properties when used without into individual components. The aim of the invention is to synthesize combinatorial oligopeptide derivatives that have ties and a new mechanism of action and that can be used to significantly improve treatment effectiveness and reduce in the case of viral diseases such as influenza and herpesvirus infections. This aim is achieved by synthesizing oligopeptide derivatives having antiviral properties, characterized in that the combinatorial oligopeptide derivatives, in which lysine, histidine, and arginine amino groups as well as serine and threonine alcoholic residues are available for simultaneously combinatorially modified by at least two different covalent modifiers, and subsequently the resulting mixture is used whole, without purification and without separation of each individual derivative, as an antiviral agent medicinal compositions. The result is modified complementary protected oligopeptides that have powerful antiviral in the basis of which a medicinal, veterinary, or cosmetic product having a broad spectrum of activity can be obtained. broad spectrum of action and low toxicity, and is suitable for industrial production.

Изобретение относится к органической и биорганической комбинаторной химии, а именно, к новым комбинационным производным олигопептидов и супрамолекулярным структурам на их основе, которые при использовании на отдельные компоненты обладают мощными противовирусными свойствами. В основу изобретения заложен синтезировать комбинационные производные олигопептидов с противовирусными свойствами и с новым механизмом действия, использование которых позволит значительно увеличить эффективность лечения и сократить сроки заболевания, таких как грипп, герпесвирусные инфекции. Постановленная задача решается путем синтеза х производных олигопептидов с противовирусными свойствами, отличающихся тем, что комбинационные производные, в структуре которых доступные для модификации остатки аминокислот лизина, гистидина, аргинина; доступные для модификации спиртовые остатки треонина и серина одновременно комбинаторно модифицируются двумя разными ковалентными модификаторами и в дальнейшем полученная комбинационная смесь пастин и без выделения каждого отдельного производного используется как противовирусное средство в различных зях композициях. Модифицированные комплексные производные олигопептиды с мощными противовирусными, на основе которых может быть получен лекарственный, ветеринарный, или косметический препарат с тром активности. Средство имеет широкий спектр действия, мало токсично и доступно для промышленного



(19) Евразийское патентное ведомство (11) 025624 (13) B1



Евразийское патентное ведомство

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2017.01.30

(54) Int. Cl. C07K 2/00 (2006.01)  
C07K 1/12 (2006.01)  
C12P 21/06 (2006.01)  
A61K 38/01 (2006.01)  
A61K 38/02 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201300487

(22) Дата подачи заявки  
2010.11.22

(54) МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПЕПТИДЫ С АНТИВИРУСНЫМИ СВОЙСТВАМИ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(43) 2013.08.30  
(86) PCT/RU2010/000701  
(87) WO 2012/079975 2012.05.31  
(71) Заявитель и патентовладелец:  
ФАРБЕР БОРИС СЛАВИМОВИЧ,  
ФАРБЕР СОФЬЯ БОРИСОВНА (RU)

(56) OEVERMANN Anna et al., "The antiviral activity of naturally occurring proteins and their peptide fragments after chemical modification", Antiviral Research, 2003, 59, 23-33  
LEI Li et al., "Maleic anhydride-modified chicken ovalbumin as an effective and inexpensive anti-HIV microbicide candidate for prevention of HIV sexual transmission", Retro virology, 2010, 7:37, the abstract, tables 1-3, figures 1, 2, 4  
US 4,586,945

(72) Изобретатель:  
Мартьянов Артур Викторович (UA),  
Фарбер Борис Славимович, Фарбер  
Софья Борисовна (RU)

WOODARD SL et al., "Maize (Zea mays)-derived bovine trypsin: characterization of the first large-scale, commercial protein product from transgenic plants", Biotechnol Appl Biochem, 2003, Oct. 38(Pt 2): 123-30, the abstract, [found in 29.07.2011] found form PubMed, PMID: 12749709  
TAE-GEE LEE et al., "Isolation of HIV-1 Protease-inhibiting Peptides from Thermolysin Hydrolysate of Oyster Protein", Biochemical and Biophysical Research communications, 1998, 253, p. 604-608, especially p. 605

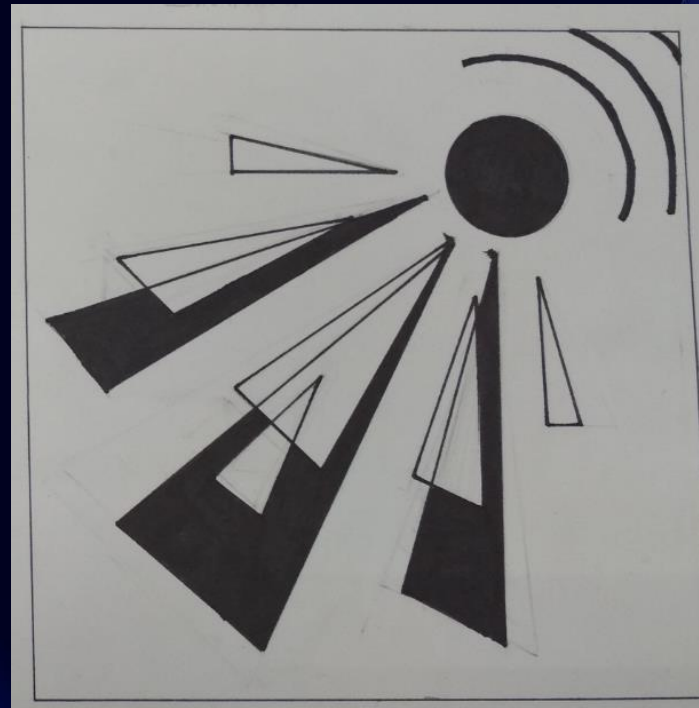
(74) Представитель:  
Васильева Г.С. (RU)

(57) Изобретение может быть использовано в медицине и ветеринарии для создания препарата, эффективного при пероральном использовании в лечении многих вирусных инфекций, таких как грипп, герпес, цитомегаловирус. Суть изобретения: модифицированные пептиды с противовирусными свойствами и способ их получения, отличающиеся тем, что в качестве основного действующего вещества выступает смесь (ансамбль) олигопептидов - продуктов гидролиза белков с измененными на противоположный зарядами молекул, и для их получения сперва проводят частичный гидролиз белокосодержащего сырья, а затем проводят процесс химической модификации суммы полученных олигопептидов с заменой заряда их молекул на противоположный и используют в качестве противовирусного средства композицию из полученных олигопептидов. Эта сумма модифицированных олигопептидов способна тормозить активность гетеромера β-интерферна клетка и тормозить репликацию вируса, репликационный цикл которых зависит от функции ядра. Ансамбль модифицированных олигопептидов на основе динамической самоорганизующейся системы эффективен в лечении вирусных инфекций, таких как грипп, герпес, вирусная болезнь животных на всех стадиях развития инфекционного процесса, когда другие препараты неэффективны. Средство имеет широкий спектр действия, малотоксично и доступно для промышленного производства, эффективно на всех стадиях репликационного цикла зависимых от клеточного ядра вирусов.

025624 B1

025624 B1

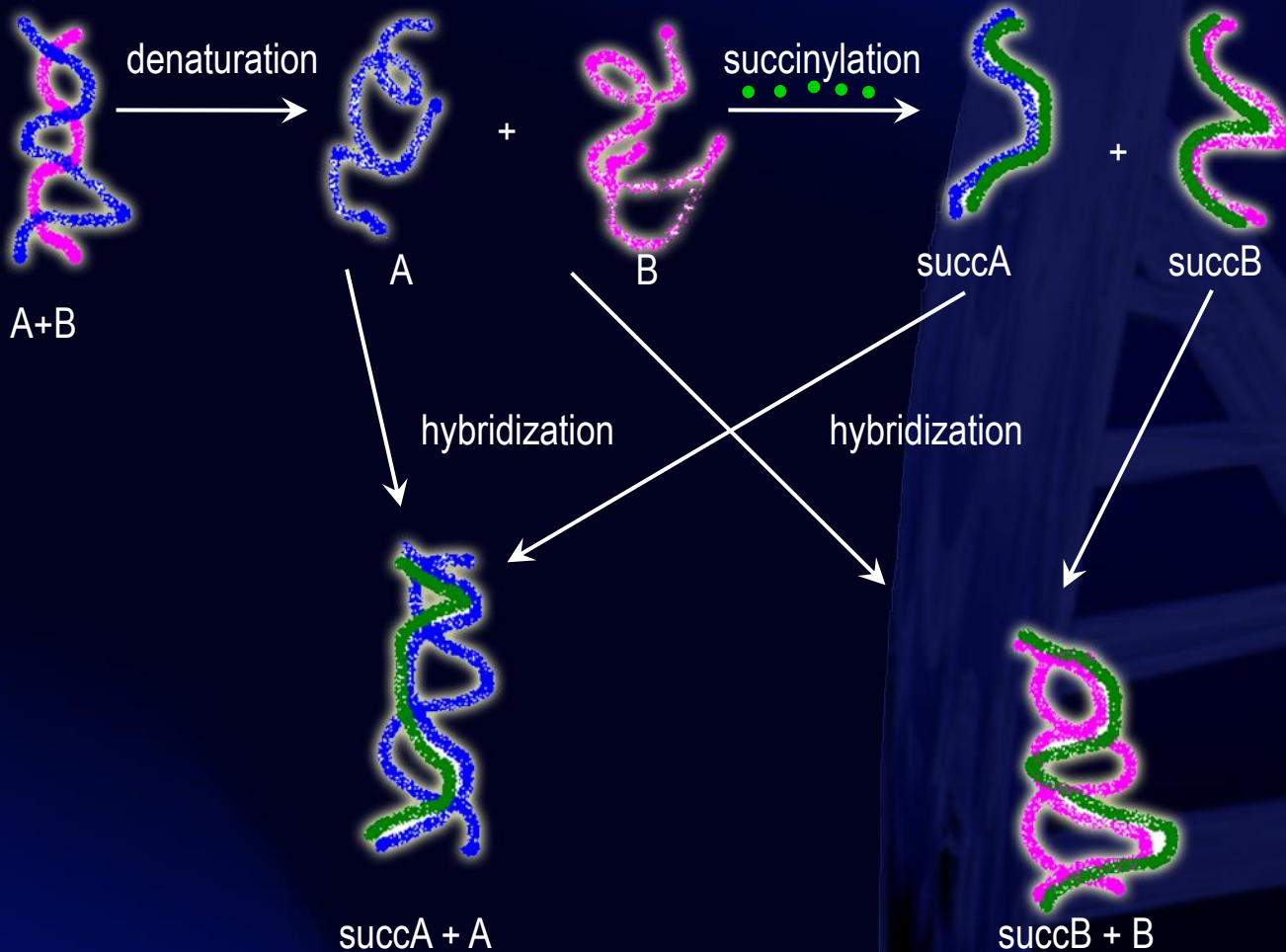
**2. A dynamic anticancer drug is a medication that is effective in fighting cancer cells and can be adapted to different types of cancer**



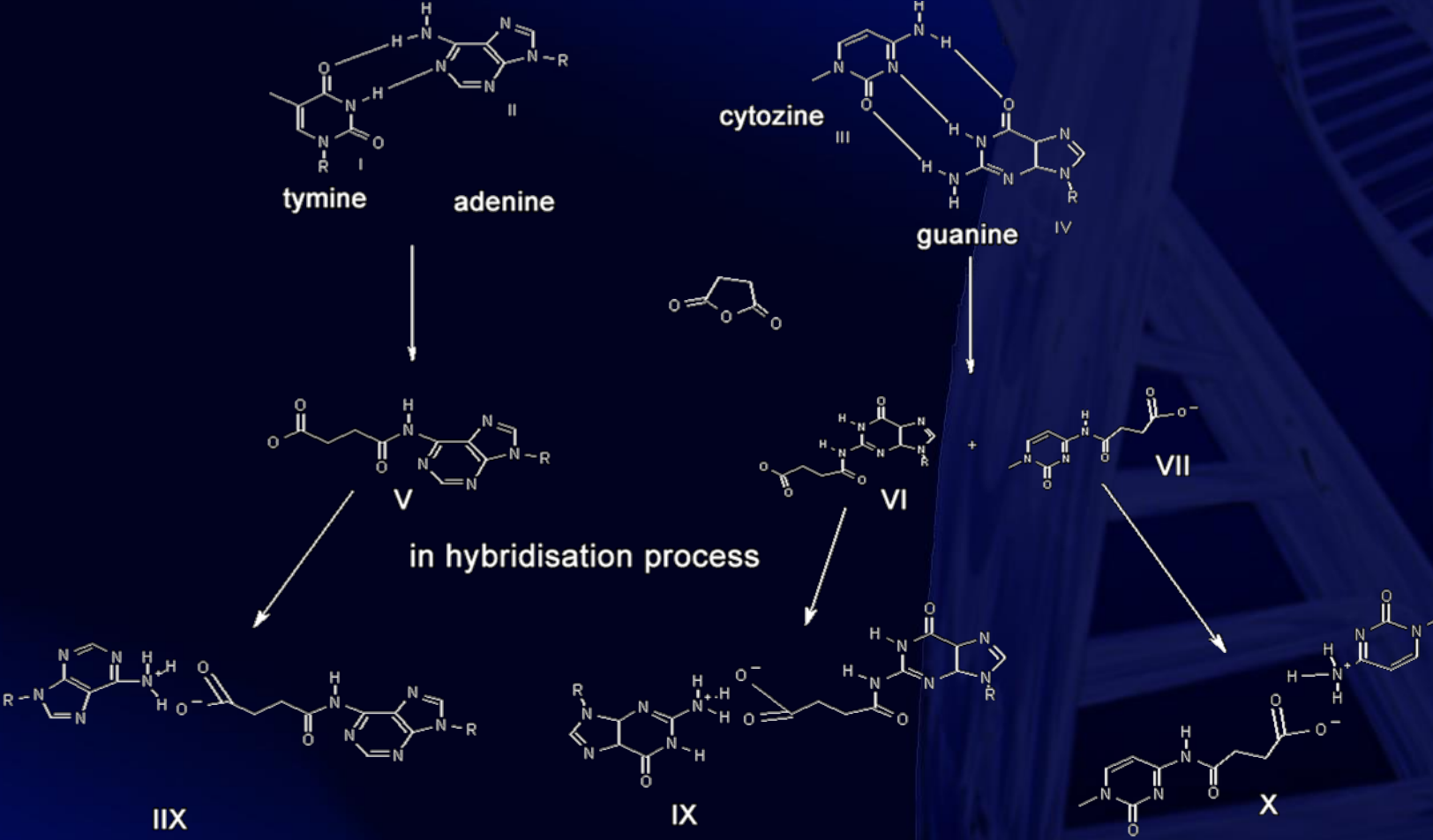


# Action mechanism of antisense polymorphic RNA (fRNA)

## 1. The Principle of Selective Specific Hybridization of Acylated RNA with its Predecessors



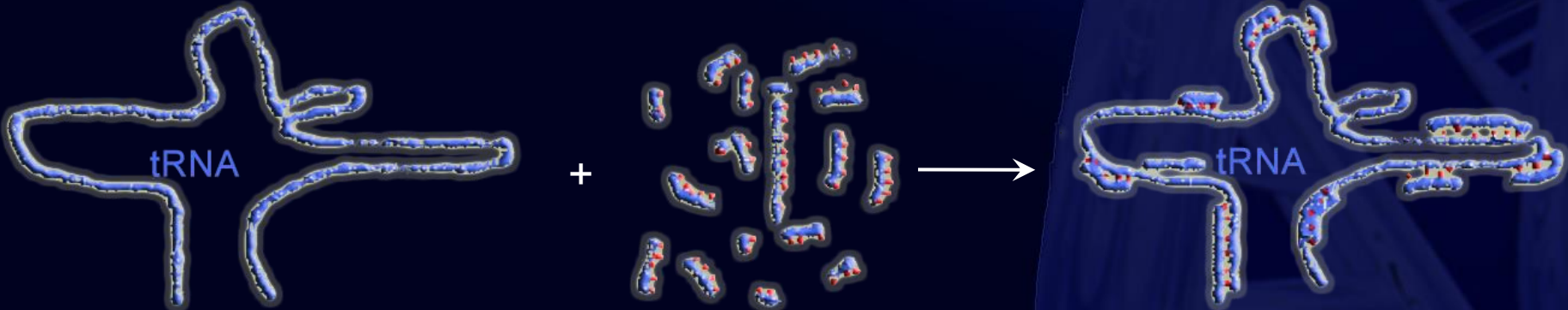
# The principle of substituting hydrogen bonds in RNA in hybridization with ionic bonds, which are inaccessible to helicase and nuclease



# The principle of obtaining the anti-cancer drug nuclimid based on antisense RNA



# The principle of the activity of the anti-cancer drug nuclimid based on antisense RNA

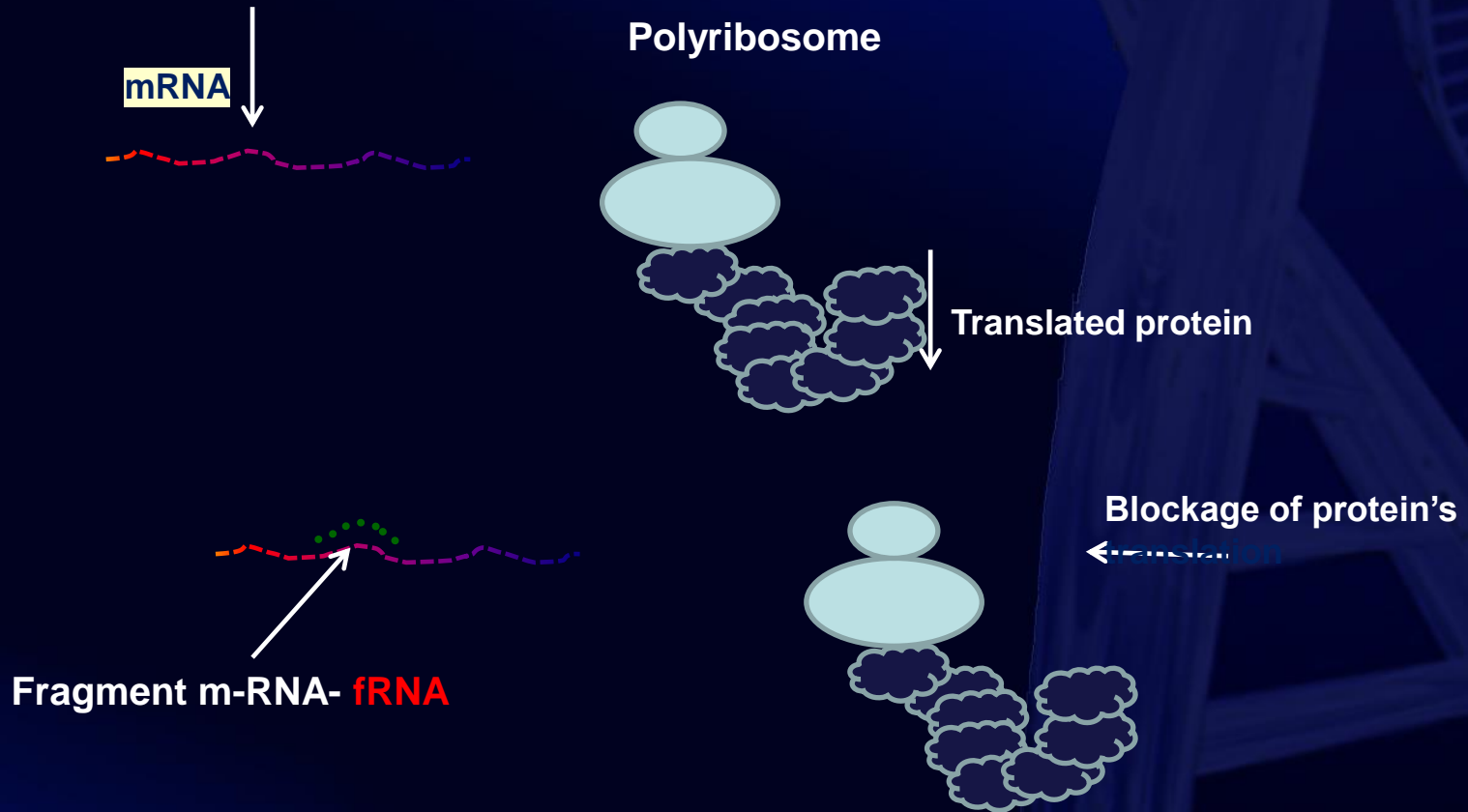


Cancer tRNA

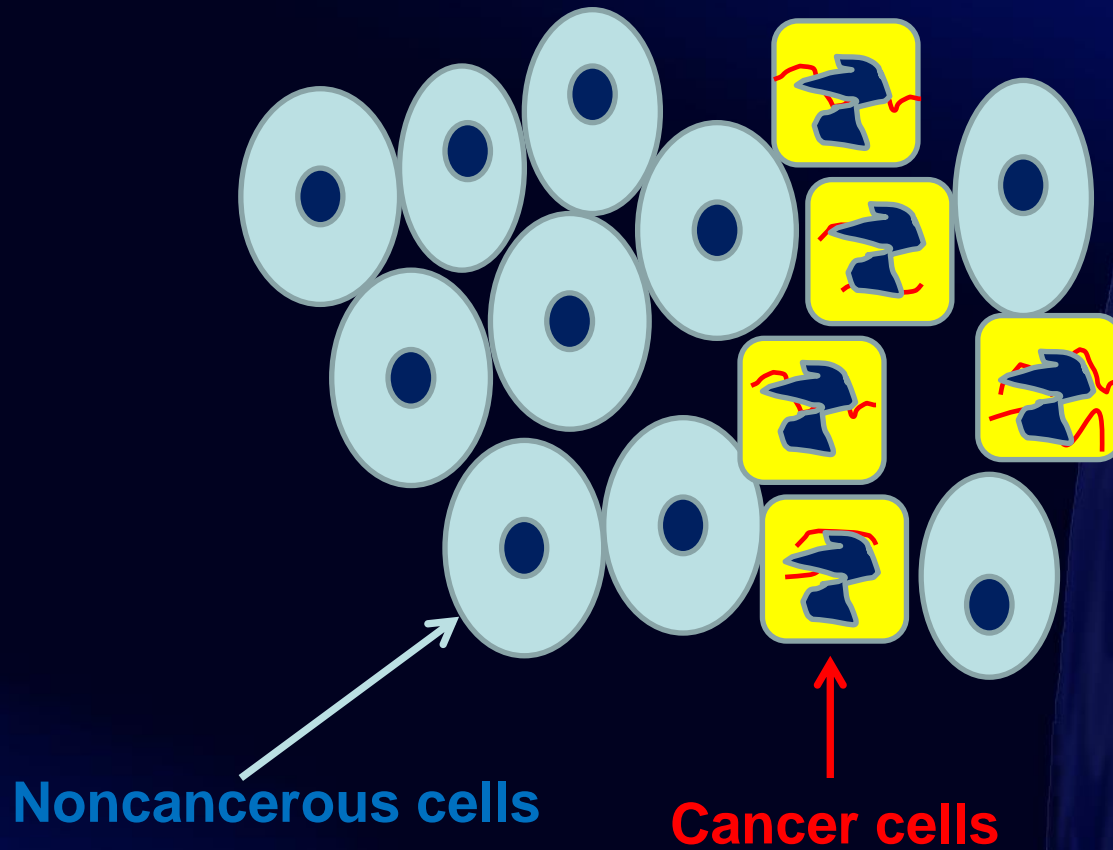
Nuclimid (fRNA)

tRNA inactivation through its hybridization with Nuclimid (dynamic fRNA)

# Polyribosome and mRNA mechanism in action

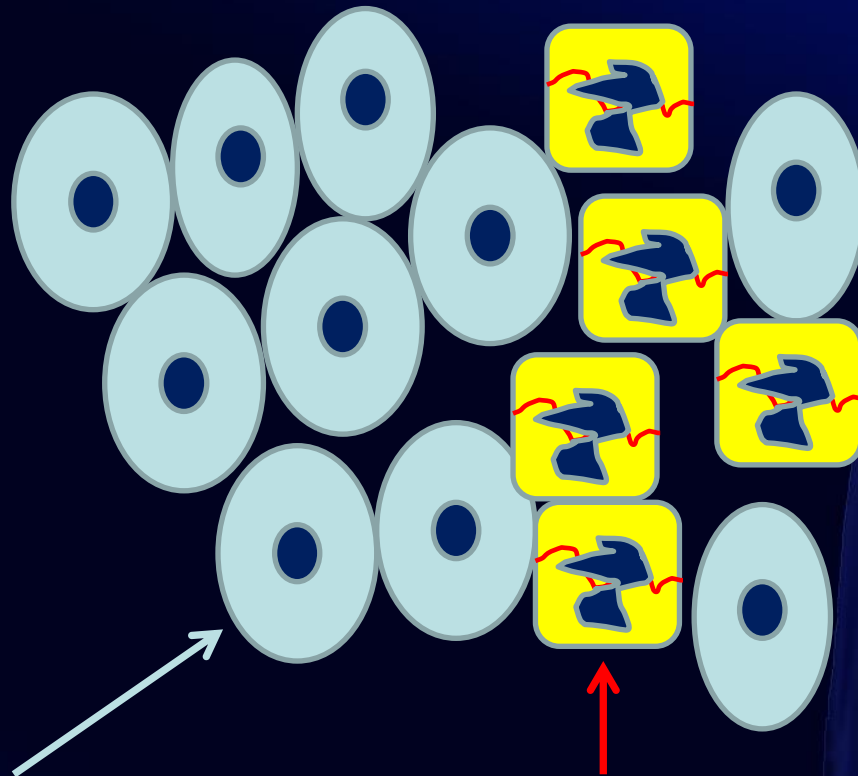


# Selective accumulation fRNA in cancer cells





# Apoptosis of cancer cells by fRNA

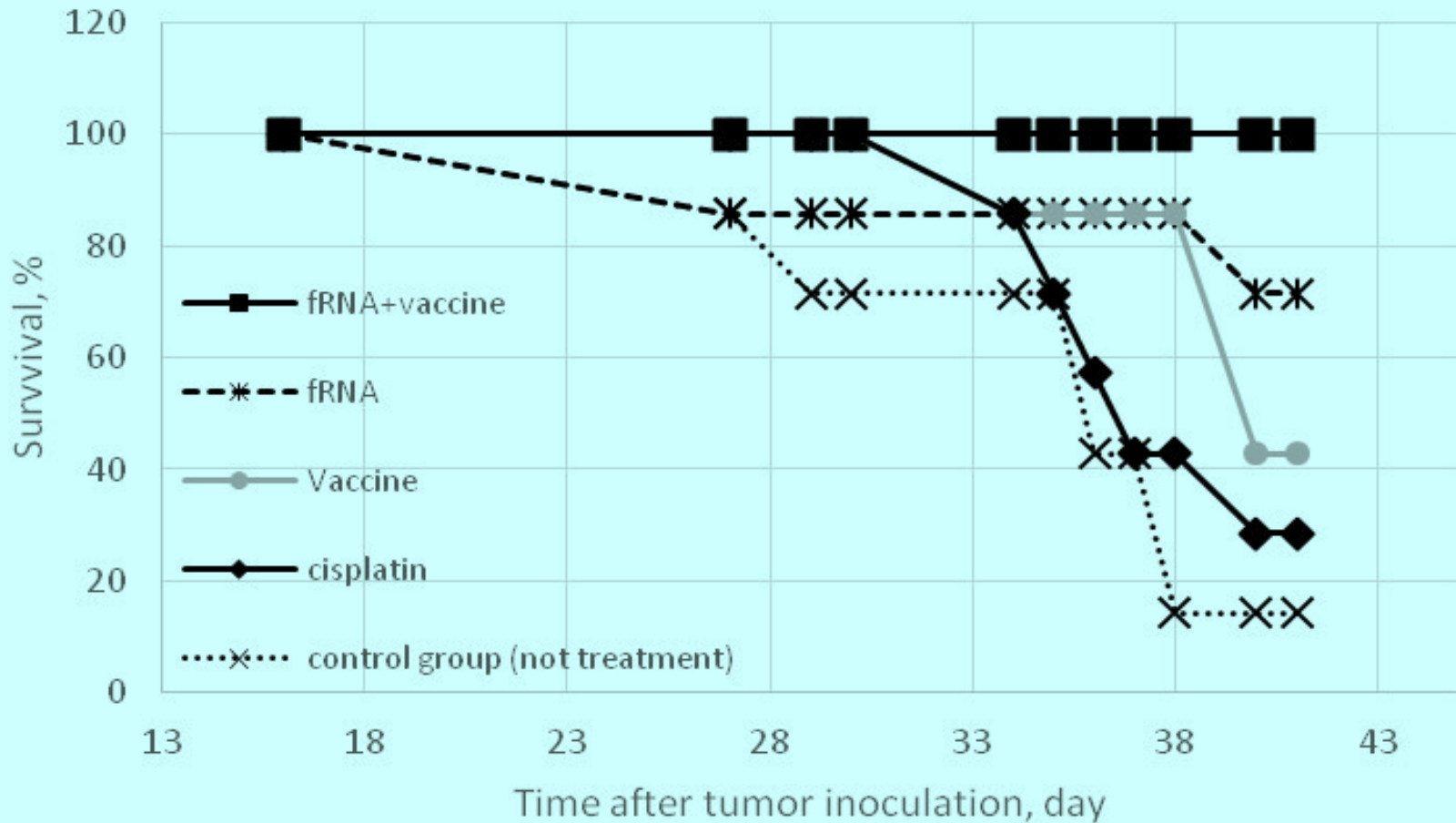


Noncancerous cells

Cancer cells

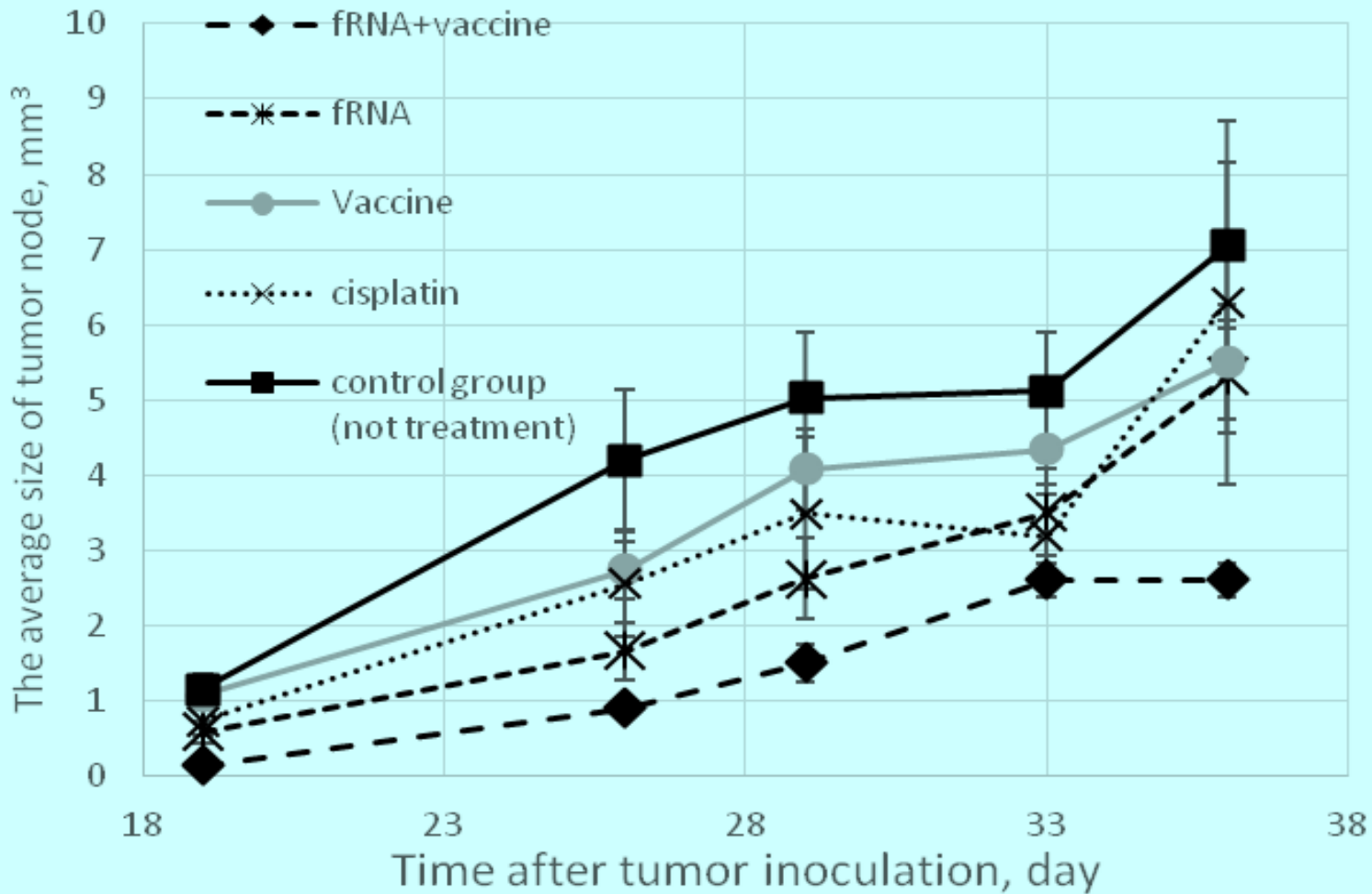
# fRNA efficacy in vitro (Lewis lung carcinoma (LLC))

## Survival of animals



# The fRNA influences the dynamics of the tumor node growth

## Growth dynamics of the tumor node



# IP and Publications

## IP:

1. **Modified anti-complementary oligonucleotides with anti-cancer properties and methods for their production. WO 2012070965 Patent IN 322269; Eurasian Patent 025625**
2. **Combinatorial derivatives of RNA oligonucleotides. WO2018231090A1; Eurasian Patent 041558; US11,053,608 Date of Patent: 06.07.21**

## Articles:

1. Martynov, A., Didenko, G., Farber, B., Farber, S., & Cruts, O. (2017). The anticancer activity and immune-modulating properties of combinatorial ensemble complementary (antisense) microRNA (fRNA) in combination with the immunomodulator-glycoprotein lectin from *B. subtilis* B-7025. *BioRxiv*, 151829.
2. Martynov A., Didenko G., Farber B., Farber S., Cruts, O. The anticancer activity of antisense micro RNA (fRNA) in combination with the lectin from *Bacillus subtilis* B-7025. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2018. DOI: 10.1111/jphp.12898



# IP:

## WO 2012070965 Patent IN 322269; Eurasian Patent 025625; WO2018231090A1; Eurasian Patent 041558; US11,053,608



(12) United States Patent  
Farbor et al

(10) Patent No.: US 11,053,608 B2  
(45) Date of Patent: Jul. 6, 2021

(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности



(10) Номер международной публикации  
WO 2018/231090 A1

Агент: ВАСИЛЬЕВА, Галина Семёновна  
VASYLIEVA, Galina Semenovna; sk 121, Санкт-Петербург, 191168, St.Petersburg (RU).

3/1997 Cook et al 3/2005 Goldsborough 5/2012 Martynov et al 2014 Martynov et al  
C07H 21/00 4356.1 C07H 21/00 5144.4 A

References Cited  
ATENT DOCUMENTS

Kaijiang Zhang or Firm — Daniel M. Cohn;

**ABSTRACT**  
This invention relates to the chemistry laws to synthesize new combinatorial cular oligonucleotides for use in mediy and pharmaceutical industry. This applied for the creation of means used ion, treating human diseases such as a, creating new herbicides and pesti-vention Combinatorial derivatives of s, wherein for their production, covate the initial RNA oligonucleotides is laneous combinatorial carboxylation e exocyclic amino groups of adenine, d the ribose alcohol residue in the ximum number of different synthesis result of synthesis, a combinatorial of each oligonucleotide is formed and g combinatorial mixture as a whole 1 to create biologically active compo-

ims, 5 Drawing Sheets

(11) 025625

(13) B1

(19) Евразийское



(10) Номер международной публикации  
WO 2012/070965 A1

СТ

(74) Агент: ВАСИЛЬЕВА, Галина Семёновна (VASYLIEVA, Galina Semenovna); sk 121, Санкт-Петербург, 191168, St.Petersburg (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иное, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BV, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иное, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), европейский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TR, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GR, GB, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[продолжение на следующей странице]

LEOTIDES WITH ANTICANCER PROPERTIES AND METH-

025625

B1

АНТИКОМПЛЕМЕНТАРНЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ С СВОЙСТВАМИ

(57) Abstract: The invention can be used in medicine and veterinary science to create a drug that is effective in the treatment of cancerous diseases in humans and animals. The modified anticomplementary oligonucleotides with anticancer properties and the method for producing same are characterized in that a mixture of polynucleotide hydrolysis products is used as oligonucleotides, and modification is carried out by changing the charges of the molecules of the nucleotide bases to an opposite charge so that said bases acquire anticomplementary properties. The polynucleotides are hydrolyzed using natural and synthetic nucleases and acid or alkaline hydrolysis, and the structure is modified by acylation of the amino groups of the mononucleotides in the oligonucleotide structure using dicarboxylic acid anhydrides or by alkylation using halogen carboxylic acids. The claimed mixture has the ability to bind selectively to mRNA and thus stop the synthesis of protein in cancer cells, similar to the action of microRNA. Since the drug is able to adapt to an organism, it can be used without risk of a tumour becoming habituated to the drug. The agent has a broad spectrum of action, low toxicity and is suitable for industrial production as well

[продолжение на следующей странице]

(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро

(11) 025625 (13) B1

(19) Евразийское  
патентное



Код: 022106142  
SL No :



ОМУ ПАТЕНТУ

7/21/00 (2006.01)  
31/7/088 (2006.01)  
35/00 (2006.01)  
47/00 (2006.01)

ГОНУКЛЕОТИДЫ С  
СВОЙСТВАМИ

et al. New approach to design  
antipne and preventive drugs,  
interpecies polymorphism of  
precision partial modification),  
institute, 2007, №4, p. 5-13

rd's et al. Chemical mechanism  
e and enzymic degradation of  
55, 11, p. 327-340  
et al. The sequence-specific  
nificial chemical ribonucleases,  
acid drug development, 1997,  
6

ия для создания препарата,  
клеточных. Суть изобретения:  
противораковые свойства  
ипонуклеотидов используют  
оводат путем изменения на  
i, приобретающих при этом  
т с применением природных  
а модификацию структуры -  
гонукулеотидов лигандными  
и клеточных. Разработанный  
е останавливать тем самым  
Применение препарата в  
т преодолеть привязанние  
алотоксично и доступно для  
процесса.

**INTELLECTUAL PROPERTY INDIA**  
PATENTS | DESIGNS | TRADE MARKS  
GEOGRAPHICAL INDICATIONS

**भारत सरकार**  
GOVERNMENT OF INDIA  
पेटेंट कार्यालय  
THE PATENT OFFICE  
पेटेंट प्रमाणपत्र  
PATENT CERTIFICATE  
(Rule 74 of The Patents Rules)

वेटेंट नं. / Patent No. : 322269  
आवेदन नं. / Application No. : 1229/MUMNP/2013  
प्रदत्त करने की तिथि / Date of Filing : 22/11/2010  
पेटेंटी / Patentee : FARBER Boris Slavivovich

प्रमाणित किया जाता है कि पेटेंटी की उपरोक्त आवेदन में बयानकृतित MODIFIED ANTICOMPLEMENTARY OLIGONUCLEOTIDES WITH ANTICANCER PROPERTIES AND METHOD FOR PRODUCING SAME नामक आविष्कार के लिए, पेटेंट अधिनियम, 1970 के उपबंधों के अनुसार आज तारीख 22nd day of November 2010 से बीस वर्ष की अवधि के लिए पेटेंट अनुदान किया गया है।  
It is hereby certified that a patent has been granted to the patentee for an invention entitled MODIFIED ANTICOMPLEMENTARY OLIGONUCLEOTIDES WITH ANTICANCER PROPERTIES AND METHOD FOR PRODUCING SAME as disclosed in the above mentioned application for the term of 20 years from the 22nd day of November 2010 in accordance with the provisions of the Patents Act, 1970.

**INTELLECTUAL PROPERTY INDIA**  
PATENTS | DESIGNS | TRADE MARKS  
GEOGRAPHICAL INDICATIONS

अनुदान की तिथि : 03/10/2019  
Date of Grant : 03/10/2019

Rite Parise  
Controller of Patent

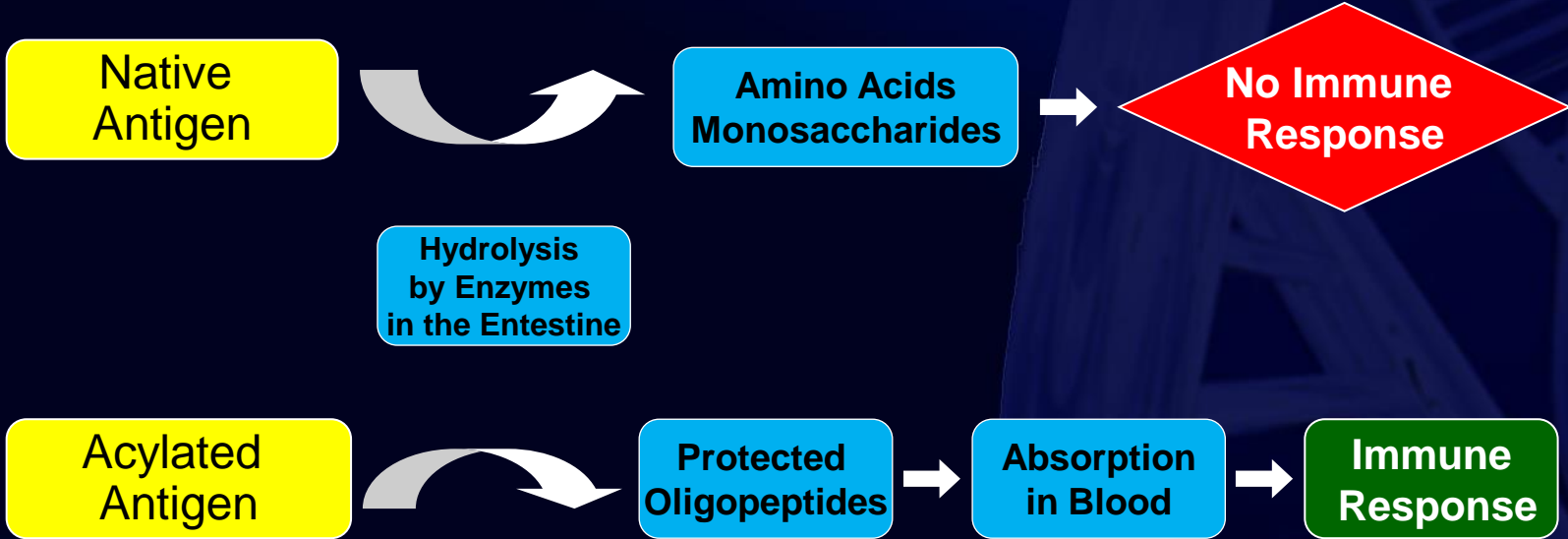
विशेष - इस पेटेंट के नवीकरण के लिए, वीजा, यदि इसे नया प्राप्त करने के 22nd day of November 2012के दौर तक प्रत्येक वर्ष में लाने दिए जा सकेंगे।  
Note - The fees for renewal of this patent, if it is to be maintained will fall / has fallen due on 22nd day of November 2012 and on the same day in every year thereafter.

# 3. Dynamic Vaccine

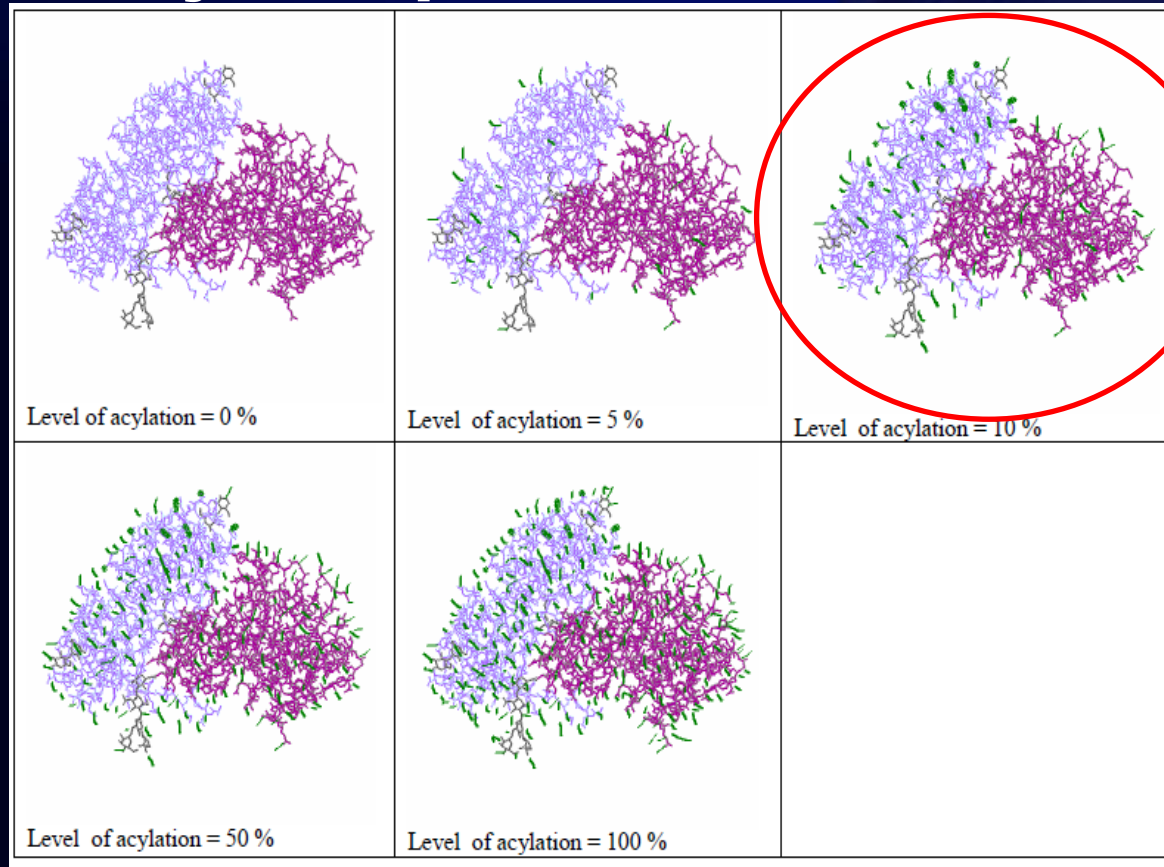




# The mechanism of action of oral vaccines with partially acylated antigens

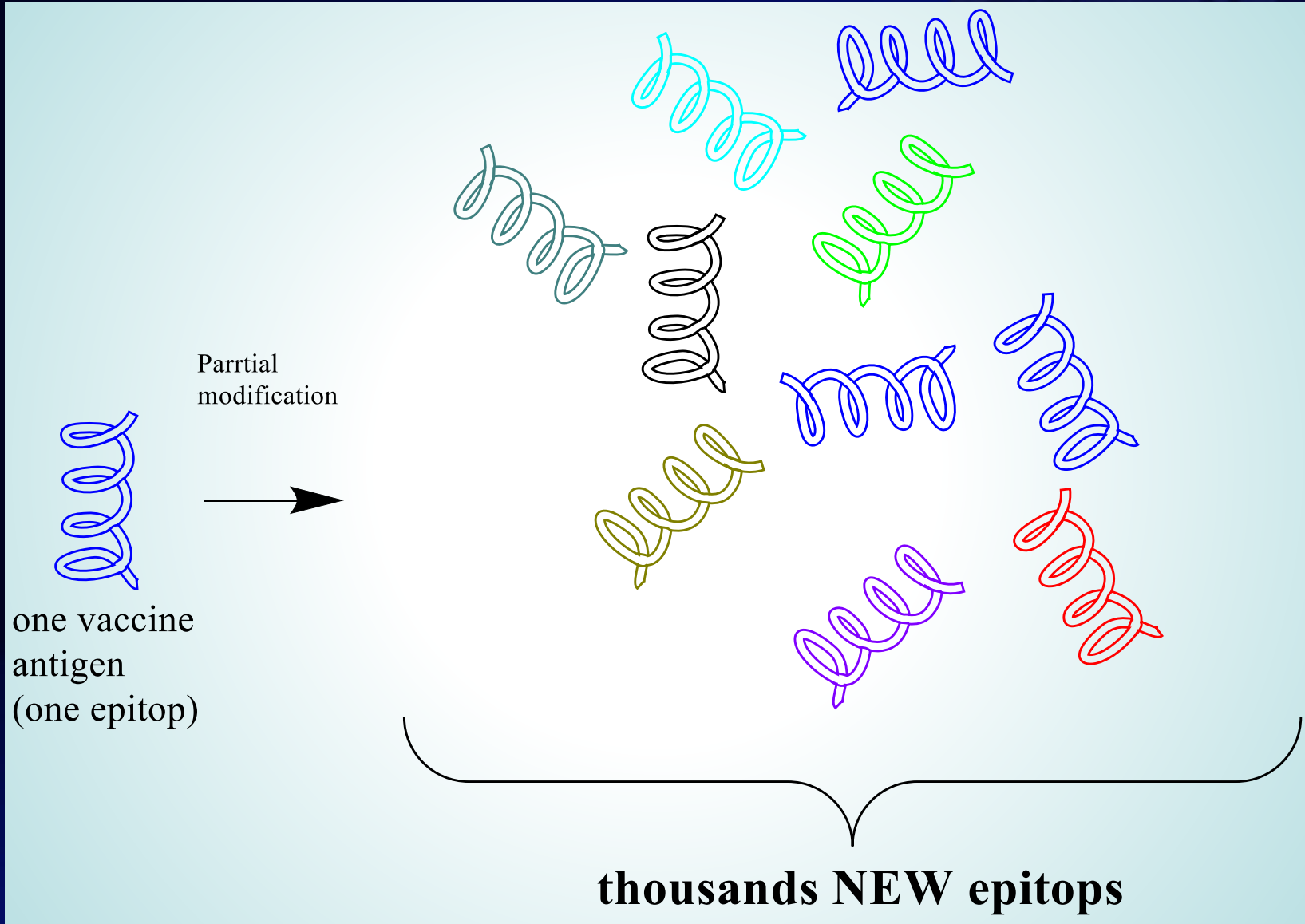


# Why 1000 proteins instead one?

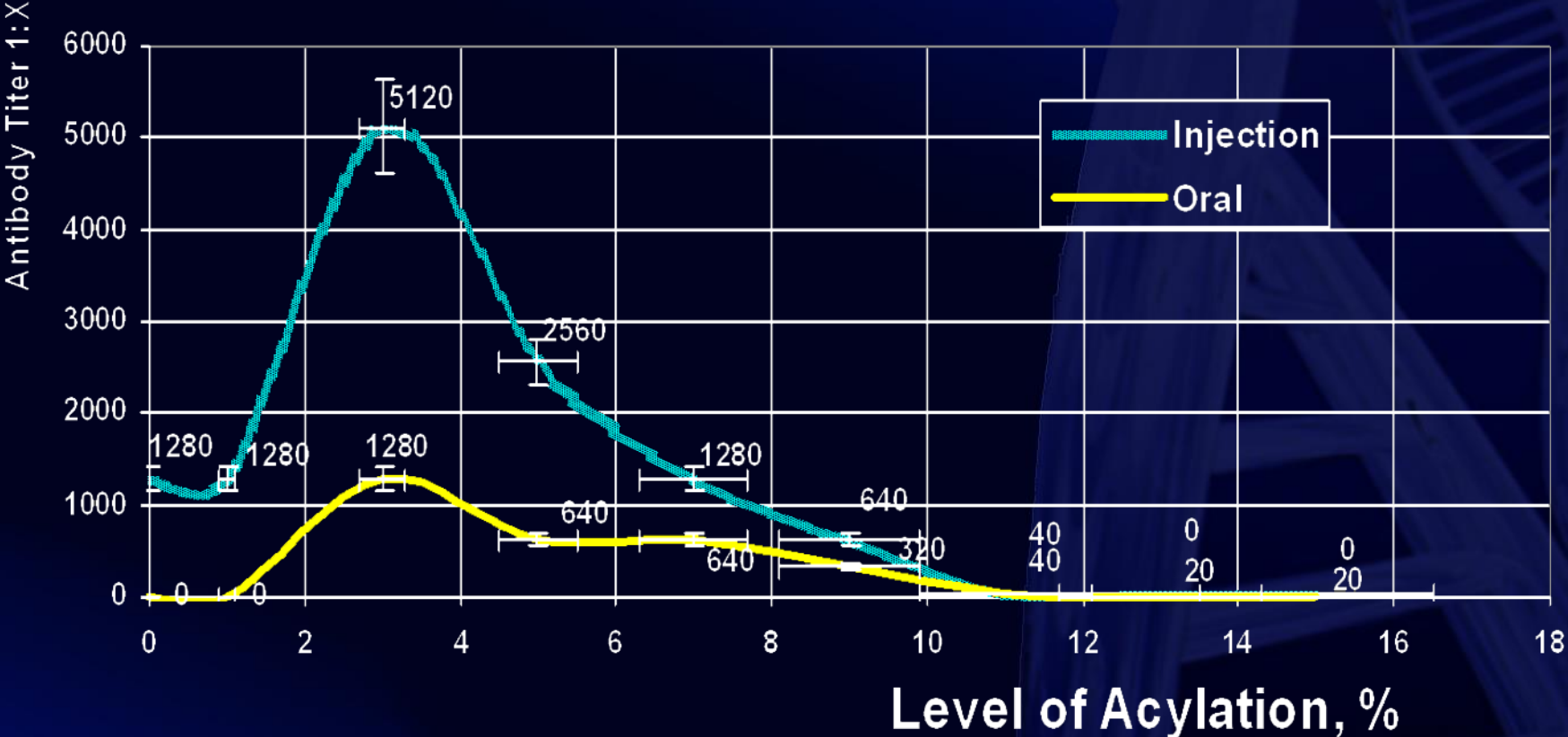


Influenza neuraminidase, an example of different substituted derivatives combination in one volume of solution from nonsubstituted to completely substituted derivatives (remains of succinic acid are marked green) in different combinations. At 216 donor groups available for acylation the quantity of variants at 10-30 % substitution will make  $2^{216}$ . At least one compound from this variety will match the receptor or predict actual vaccines antigen.

# Main idea for dynamic vaccines



# Dependence between the titer of induced specific antibodies and the level of acylation of a solution of high-molecular acylated **pseudomonas** antigen



# Newcastle virus vaccine

Dependence of the immunogenicity of binary covalently modified antigens of the **Newcastle disease virus** from the degree of modification using whole virions and a single surface protein as an example.

Antigen	The degree of modification, %	Induced titer of neutralizing antibodies (1: X), X *
VA (full virion)	0	10
	1	100
	3	5000
	<b>5</b>	<b>10000</b>
	7	5000
	9	2500
	11	75
	13	75
	15	25
	SA (single antigen)	0
1		50
3		100
<b>5</b>		<b>10000</b>
7		100
9		50
11		25
13		25
15		-

P < 0.05; \* - differences from control are statistically significant



# IP - Vaccines with enhanced immunogenicity

WO2019212378A1;

EP 040473;

US11213579



ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ О  
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ В

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В  
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)  
(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро  
(43) Дата международной публикации  
07 ноября 2019 (07.11.2019) WIPO PCT



(10) Номер международной публикации  
WO 2019/212378 A1

(51) Международная патентная классификация:  
A61K 39/00 (2006.01) C07K 14/005 (2006.01)  
(21) Номер международной заявки: PCT/RU2018/000291  
(22) Дата международной подачи: 04 мая 2018 (04.05.2018)

(25) Язык подачи: Русский  
(26) Язык публикации: Русский

(72) Изобретатели:  
(71) Заявитель: ФАРБЕР, Борис Славимович (FARBBER, Boris Slavimovich) [RU/RU]; проспект Кутузовский, 24-130А, Москва, 121151, Москва (RU); ФАРБЕР, Софья Борисовна (FARBBER, Sof'ya Borisovna) [RU/RU]; проспект Кутузовский, 24-130А, Москва, 121151, Москва (RU).

(72) Изобретатель: МАРТЫНОВ, Артур Викторович (MARTYNOV, Artur Viktorovich) [UA]; Корчагинцев, 1-18, Харьков, 61171, Харьков (UA).

(74) Агент: ВАСИЛЬЕВА, Галина Семёновна (VASYLEVA, Galina Semenovna); a/s 121, Санкт-Петербург, 193168, St.Petersburg (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иное, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AI, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,

HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TI, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иное, для каждого вида национальной охраны): AR, BO, BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SI, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), европейский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BI, CF, CG, CL, CM, GA, GN, GG, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована: с отсылкой на международный поиск (статья 21.3)

WO 2019/212378 A1

(54) Title: VACCINES WITH ENHANCED IMMUNOGENICITY, LOW ALLERGENICITY AND REACTOGENICITY  
(55) Название изобретения: ВАКЦИНЫ С ПОВЫШЕННОЙ ИММУНОГЕННОСТЬЮ, НИЗКОЙ АЛЛЕРГЕННОСТЬЮ И РЕАКТОГЕННОСТЬЮ

(57) Abstract: The field of invention: the invention relates to veterinary medicine and medicine, more particularly vaccinology and pharmacy and is intended for prophylaxis and treatment of infectious and other diseases in human and animal subjects, where hypoallergenic and low-reactogenic vaccination is used. The essence of the invention: vaccines with enhanced immunogenicity, low allergenicity and reactogenicity are provided, which comprise an antigen/toxin and an adjuvant, characterized in that said vaccines comprise the vaccine antigen/toxin which has been inactivated by electromagnetic radiation in the ultraviolet and visible spectrum regions in the presence of a solution of a photosensitizer and divalent metal salts, and then covalently modified at the amino-acid residues available for modification and alcohol hydroxy groups of the antigen/toxin by at least two modifying agents simultaneously used in an amount of 0.01-10.0 % by weight based on the mass concentration of the antigen/toxin protein; the vaccines also comprise iron(III) chloride hydroxide in hydrosol form as an adjuvant. The vaccine preparations produced have high immunogenicity and protective activity against corresponding infections in a human or animal but no allergenic and reactogenic properties.

(57) Реферат: Отрасль применения: изобретение относится к ветеринарии и медицине, а именно, к вакцинологии и фармации и предназначено для профилактики и лечения инфекционных и других заболеваний человека и животных, где применяется высокоэффективная низко реактогенная вакцинация. Суть изобретения: разработаны вакцины с повышенной иммуногенностью, низкой аллергенностью и реактогенностью, содержащей антиген/токсин и адъювант, отличающиеся тем, что содержат вакцинный антиген/токсин, инактивированный электромагнитным излучением в ультрафиолетовой и видимой областях спектра в присутствии раствора фотосенсибилизатора и солей двухвалентных металлов, а затем ковалентно модифицированный по доступным для модификации остаткам аминокислот в спектральных гидросолях антигена/токсина одновременно как минимум с двумя модифицирующими агентами в количестве 0,01-10,0% на массовую концентрацию белка антигена/токсина, а в качестве адъюванта содержит гидроксид гидроксида хлорида трехвалентного железа. Полученные вакцинные препараты обладают высокой иммуногенностью и способностью защищать человека или животных от соответствующих инфекций, но при этом они не проявляют аллергических и реактогенных свойств.

ЕВРАЗИЙСКИЙ П  
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ  
№ 040473

обращения:  
С ПОВЫШЕННОЙ ИММУНОГ  
АЛЛЕРГЕННОСТЬЮ И РЕАК

авторы:  
УРС СЛАВИМОВИЧ; ФАРБЕР С

ии:  
ис Славимович, Фарбер Софья Бо  
Артур Викторович (UA)

202090768  
04 мая 2018 г.  
патента:  
08 июля 2022 г.

Настоящим удостоверяю  
на изобретение с форм  
Евразийского патент  
Генеральное консульство  
При уполномоченном  
действует на в  
Евразийской патентной  
Республике, Кыргыз  
Армения, Республика  
Республике Таджики  
Туркменистане  
документ под  
подпись:  
директора  
ИВЛИЕВ Гри  
Президент Евразий

(12) United States Patent  
Farber et al. (10) Patent No.: US 11,213,579 B2  
(45) Date of Patent: Jan. 4, 2022

(54) VACCINES WITH ENHANCED IMMUNOGENICITY, LOW ALLERGENICITY AND REACTOGENICITY

(71) Applicants: Boris Farber, Brooklyn, NY (US); Sof'ya Farber, Brooklyn, NY (US); Artur Viktorovich Martynov, Kharkov (UA)

(72) Inventors: Boris Farber, Brooklyn, NY (US); Sof'ya Farber, Brooklyn, NY (US); Artur Viktorovich Martynov, Kharkov (UA)

(\* Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: 16/954,835  
(22) PCT Filed: May 4, 2018  
(86) PCT No.: PCT/RU2018/000291  
§ 371 (e)(1).  
(2) Date: Jun. 17, 2020

(87) PCT Pub. No.: WO2019/212378  
PCT Pub. Date: Nov. 7, 2019

(65) Prior Publication Data  
US 2021/0085774 A1 Mar. 25, 2021

(51) Int. Cl.  
A61K 39/104 (2006.01)  
A61K 39/17 (2006.01)  
A61K 39/39 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01)  
(52) CPC  
A61K 39/104 (2013.01); A61K 39/17 (2013.01); A61K 39/39 (2013.01); A61K 2039/521 (2013.01); A61K 2039/5252 (2013.01); A61K 2039/53505 (2013.01)

(58) Field of Classification Search  
CPC  
A61P 35/00; A61P 31/12; A61P 37/04; A61P 31/20; A61P 37/02; C12N 27/10/20022; C12N 7/00; C12N 27/60/18134; A61K 38/4893; A61K 2039/6037; A61K 30/08; A61K 39/12; A61K 2039/6068; A61K 39/39; A61K 2039/525; A61K 2039/70; A61K 38/164; A61K 47/615; A61K 2039/53; A61K 33/06; A61K 33/08; A61K 49/00056; A61K 9/5169; A61K 2039/5252; A61K

2039/5505; A61K 35/74; A61K 39/42; A61K 47/02; A61K 2039/521; A61K 41/00; A61K 41/17; C07K 14/005; C07K 2319/00; C07K 14/33; C07K 16/1282; C07K 14/195; G01N 2333/33; G01N 33/56911; A61B 5/14503  
See application file for complete search history.

(56) References Cited  
U.S. PATENT DOCUMENTS

3,128,229 A 4/1964 b  
7,972,801 B2\* 7/2011 Atassi ..... A61P 37/00 435/7.1  
8,759,092 B2 6/2014 Goodrich

FOREIGN PATENT DOCUMENTS  
EA 025417 B1 12/2016  
RU 2557968 C2 7/2015

OTHER PUBLICATIONS  
Leibl et al. Vaccine , 1999, vol. 17, pp. 1017-1023\*  
Mundt et al. Photochemistry and Photobiology, 2014, vol. 90, pp. 957-968.\*

\* cited by examiner  
Primary Examiner — Bao Q Li  
(74) Attorney, Agent, or Firm — Daniel M. Cohn; Howard M. Cohn

(57) ABSTRACT  
Field of application: the invention relates to veterinary medicine and, in particular, to vaccinology and pharmacy, and is intended for the prevention and treatment of infectious and other diseases of humans and animals, where low allergenic low reactogenic vaccination is used. The essence of the invention: developed vaccines with increased immunogenicity, low allergenicity and reactogenicity, containing antigen/toxin and adjuvant, wherein that they contain vaccine antigen/toxin inactivated by electromagnetic radiation in the ultraviolet and visible regions of the spectrum in the presence of a solution of photosensitizer and salts of divalent metals, and then covalently modified according to the residues of amino groups and hydroxyl groups of antigen/toxin available for modification at least two modifying agents at the same time in terms of 0.01-10.0% of the mass concentration of the antigen/toxin protein, and as an adjuvant it contains hydrosol hydroxide ferric chloride.

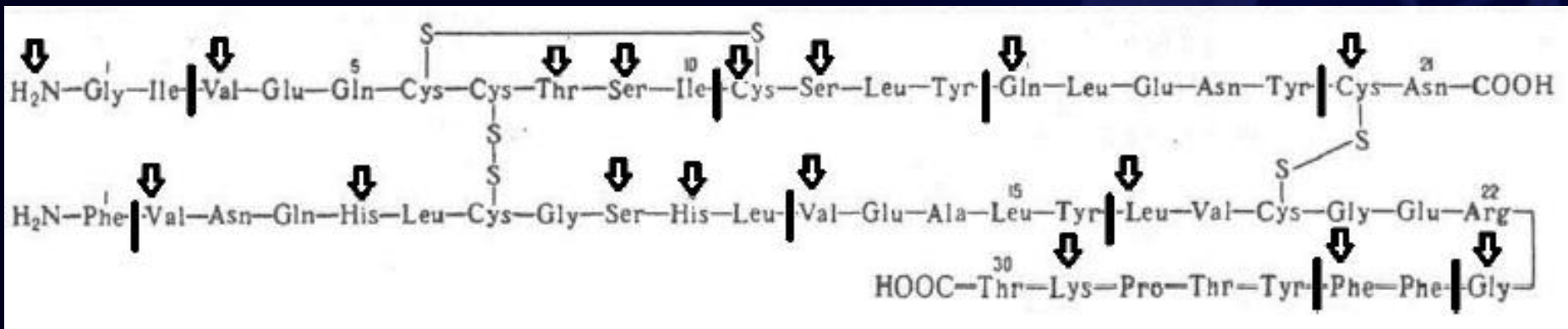
27 Claims, No Drawings



# 4. Dynamic peroral insulin

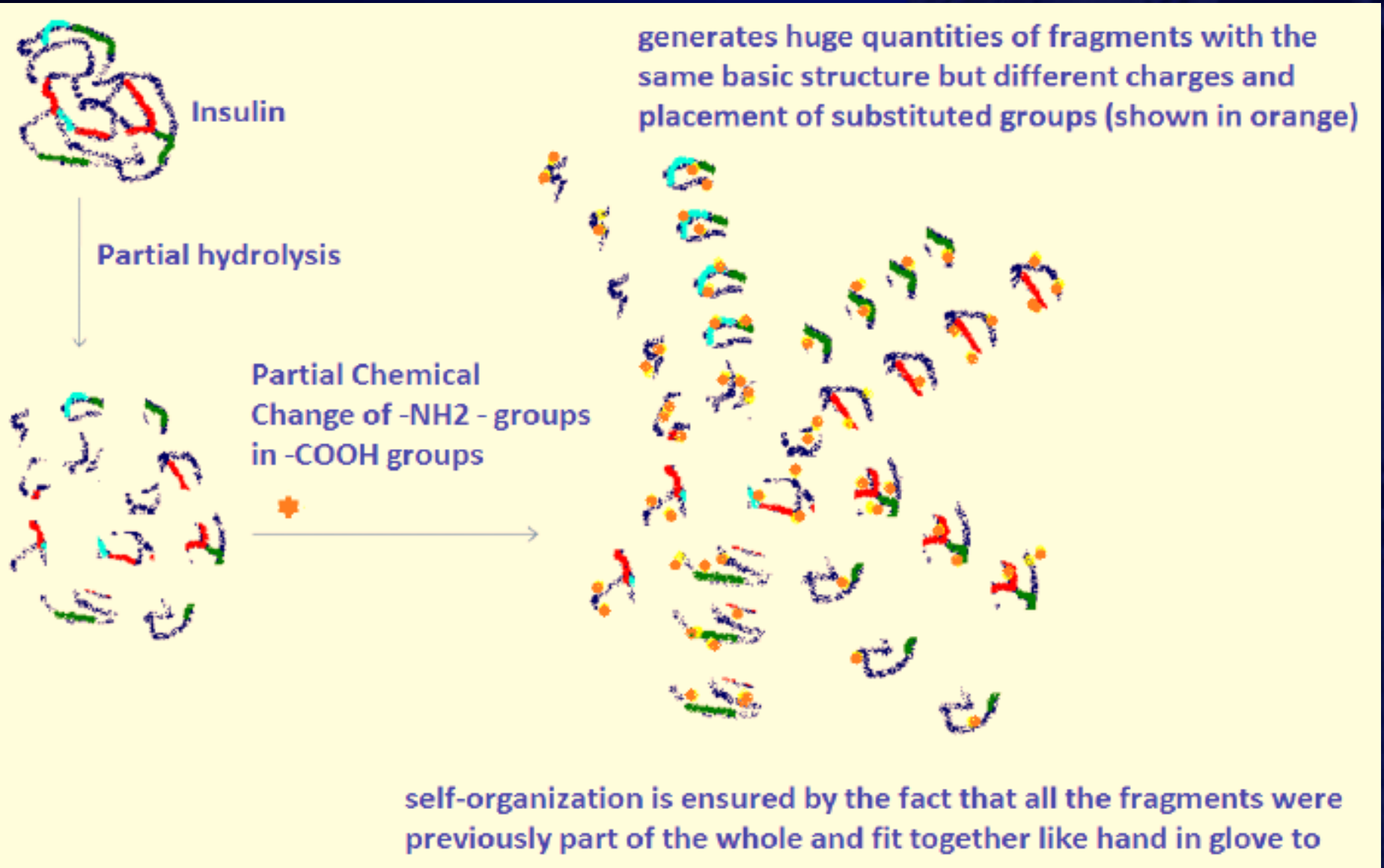


# Dynamic Insulin

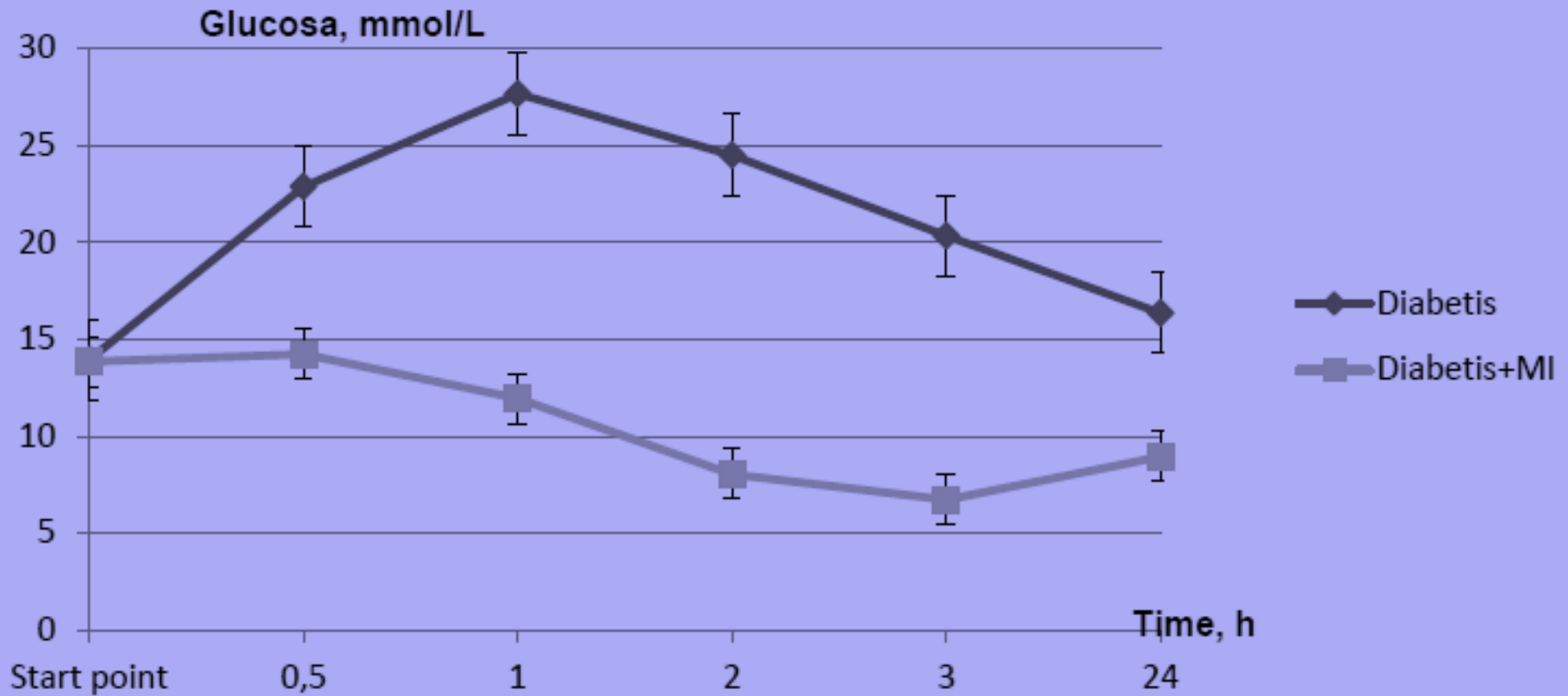


**Black bars show places of insulin hydrolysis, when it is treated with pepsin: only seven peptides are produced, the amino group that should be attacked by anhydride are shown by black arrows (the number of groups available for acylation- $n = 17$ ).**

# Principle of creation and structure of dynamic insulin



# The effect of dynamic insulin on after-load glucose level in blood of rats with alloxan diabetes



## Publication

Martynov, A. V., Bomko, T. V., Nosalskaya, T. N., Farber, B. S., & Farber, S. B. (2012). Oral long-acting pharmaceutical form of insulin on the basis of self-organizing kvasi-living system of combinatorial peptides. *AMI*, (2), 64-70.



IP:

WO2013100793  
Patent EA023447



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 023447 (13) В1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента: 2016.06.30
- (21) Номер заявки: 201300207
- (22) Дата подачи заявки: 2011.12.28
- (54) Int. Cl. *A61K 38/01* (2006.01)  
*A61K 38/28* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)  
*A61P 5/50* (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ ИНСУЛИНА, ОБЛАДАЮЩЕЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НА ЕГО ОСНОВЕ

- (43) 2014.01.30
- (86) PCT/RU2011/001061
- (87) WO 2013/100793 2013.07.04
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец: ФАРБЕР БОРИС СЛАВИНОВИЧ; ФАРБЕР СОФЬЯ БОРИСОВНА (RU)
- (72) Изобретатель: Мартынов Артур Викторович (UA), Фарбер Борис Славимович, Фарбер Софья Борисовна (RU)
- (74) Представитель: Васильева Г.С. (RU)
- (56) US-A1-20110293714 EP-B1-1226104

(57) Производное инсулина, обладающее сахароснижающей активностью при пероральном применении, способ его получения и лекарственные формы на его основе. Изобретение относится к фармазии и медицине, а именно к орально вводимым составам биологически активного вещества, в частности супрамолекулярного ансамбля ацилированных олигопептидов инсулина для лечения сахарного диабета, его осложнений. Данная система позволяет 24 ч при пероральном однократном применении удерживать уровень глюкозы в крови на физиологическом уровне (сверхэффект), а компоненты системы приобретают устойчивость к действию ферментов и имеют малые размеры, способны легко всасываться из кишечника. Суть изобретения: в качестве основных действующих агентов используют супрамолекулярную композицию - ансамбль из ацилированных олигопептидов - продуктов ферментативного гидролиза инсулина. Композиция может производиться промышленностью в достаточных количествах с учетом доступности всех компонентов композиции.

023447 В1

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

(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро



(43) Дата международной публикации  
04 июля 2013 (04.07.2013)

WIPO | PCT



(10) Номер международной публикации  
WO 2013/100793 A1

- (51) Международная патентная классификация: *A61K 38/01* (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01) *A61K 38/28* (2006.01) *A61P 5/50* (2006.01)
- (21) Номер международной заявки: PCT/RU2011/001061
- (22) Дата международной подачи: 28 декабря 2011 (28.12.2011)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (72) Изобретатели и  
(71) Заявители : МАРТЫНОВ, Артур Викторович (MARTYNOV, Artur Viktorovich) [UA/UA]; ул. Корчагинцев, 1-18, Харьков, 61171, Kharkov (UA). ФАРБЕР, Борис Славимович (FARBER, Boris Slavinovich) [RU/RU]; Кутузовский пр-т, 24-130А, Москва, 121151, Moscow (RU). ФАРБЕР, Софья Борисовна (FARBER, Sofya Borisovna) [RU/RU]; Кутузовский пр-т, 24-130А, Москва, 121151, Moscow (RU).
- (81) Указанные государства (если не указано иное, для каждого вида региональной охранный): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Указанные государства (если не указано иное, для каждого вида региональной охранный): AR, BR, BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), европейский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), азиатский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (74) Агент: ВАСИЛЬЕВА, Галина Семеновна (VAS-SYLYEVA, Galina Semenovna), ул. 121, Санкт-Петербург, 193168, St.Petersburg (RU).
- Опубликована: с отрицательным международным поиском (статья 21.3)

023447 В1

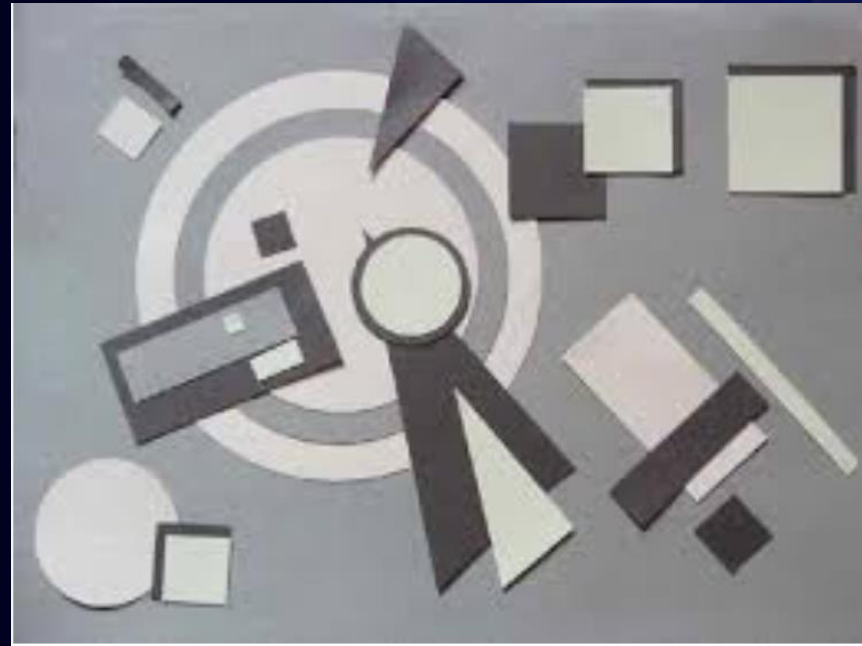
(54) Title: INSULIN DERIVATIVE WITH ANTIHYPERGLYCEMIC ACTIVITY AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Название изобретения : ПРОИЗВОДНОЕ ИНСУЛИНА, ОБЛАДАЮЩЕЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

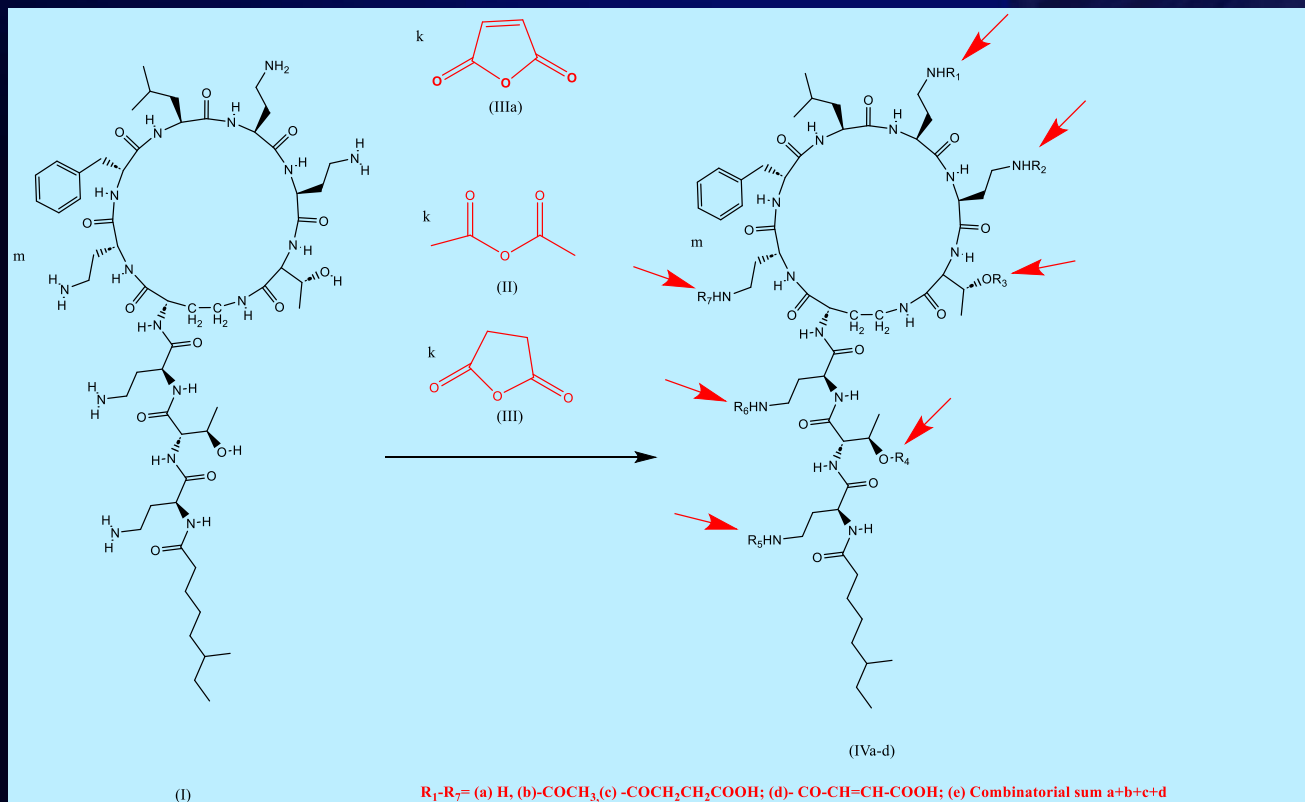
(57) Abstract: The invention relates to pharmaceuticals and medicine and, more specifically, to compositions of a biologically active substance, in particular supramolecular assemblies of acylated insulin oligopeptides, for oral administration in the treatment of diabetes mellitus and complications thereof. The proposed system makes it possible, using a single oral dose, to maintain the level of glucose in the blood at a physiological level for 24 hours (super effect), and the ingredients of the system acquire resistance to enzymatic action, have small dimensions and can be easily absorbed from the intestines. Essence of the invention: The principle active agents are in the form of a supramolecular composition, namely an assembly consisting of acylated oligopeptide products of the enzymatic hydrolysis of insulin. The composition can be produced industrially in sufficient amounts on account of the availability of all of the ingredients of the composition.

(57) Реферат: Изобретение относится к фармазии и медицине, а именно, к орально вводимым составам биологически активного вещества, в частности супрамолекулярного ансамбля ацилированных олигопептидов инсулина для лечения сахарного диабета, его осложнений. Данная система позволяет 24 часа при пероральном однократном применении удерживать уровень глюкозы в крови на физиологическом уровне (сверхэффект), а компоненты системы приобретают устойчивость к действию ферментов и имеют малые размеры, способны легко всасываться из кишечника. Суть изобретения: в качестве основных действующих агентов используют супрамолекулярную композицию - ансамбль из ацилированных олигопептидов - продуктов ферментативного гидролиза инсулина. Композиция может производиться промышленностью в достаточных количествах с учетом доступности всех компонентов композиции.

# 5. Dynamic Antibiotics



# Dynamic antibiotics (on the example of polymyxin)



$$(1) k = n(d+1)^{n-1} = 28\,672$$

$$(2) m = (d+1)^n - 1 = \mathbf{16383}$$

wherein:

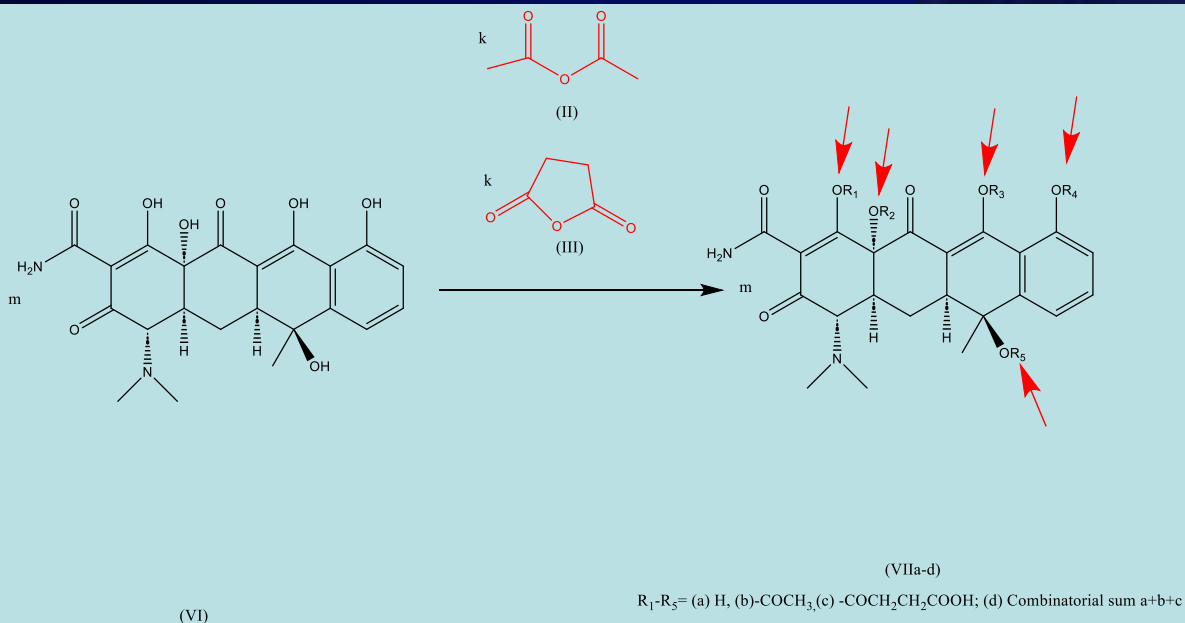
$n$  = a number of groups available for substitution in the antibiotic molecule;

**$m$  = a number of moles of the antibiotic and the number of different derivatives after synthesis;**

$k$  = a number of moles of each of  $d$  modifiers in the combinatorial synthesis reaction to obtain the maximum number of different derivatives;

$d$  = a number of modifiers in combinatorial reaction;

# Dynamic antibiotics (on the example of tetracyclin)



$$(1) k = n(d+1)^{n-1} = 405$$

$$(2) m = (d+1)^n - 1 = \mathbf{242}$$

wherein:

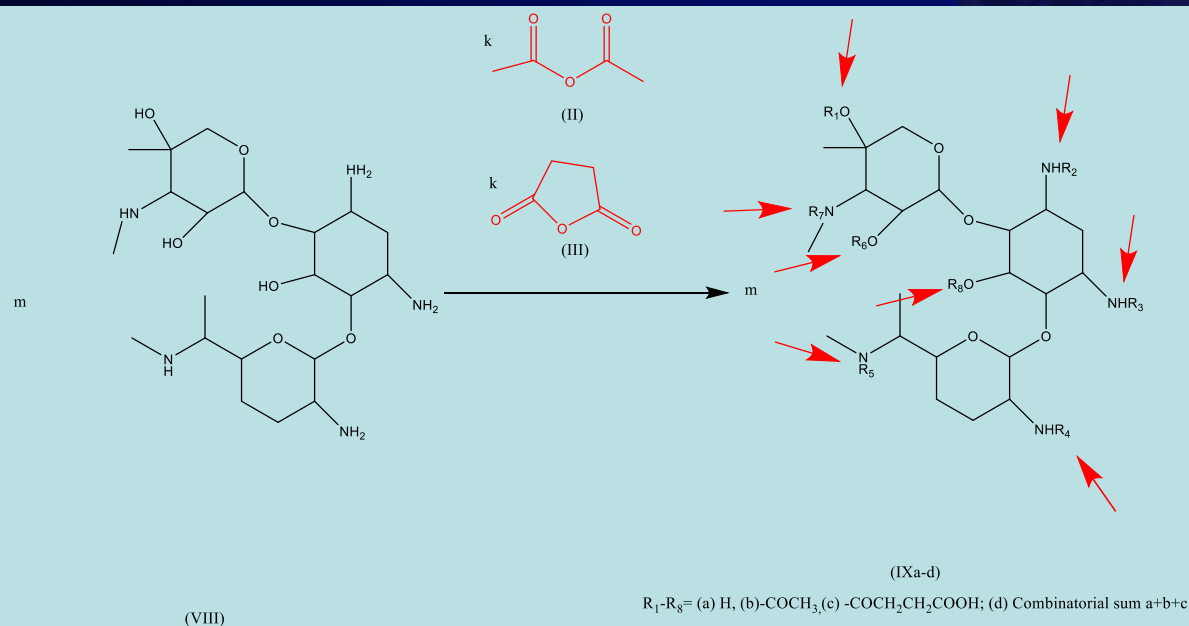
$n$  = a number of groups available for substitution in the antibiotic molecule;

**$m$  = a number of moles of the antibiotic and the number of different derivatives after synthesis;**

$k$  = a number of moles of each of  $d$  modifiers in the combinatorial synthesis reaction to obtain the maximum number of different derivatives;

$d$  = a number of modifiers in combinatorial reaction;

# Dynamic antibiotics (on the example of gentamycin)



$$(1) k = n(d+1)^{n-1} = 17496$$

$$(2) m = (d+1)^n - 1 = \mathbf{6560}$$

wherein:

$n$  = a number of groups available for substitution in the antibiotic molecule;

$m$  = a number of moles of the antibiotic and the number of different derivatives after synthesis;

$k$  = a number of moles of each of  $d$  modifiers in the combinatorial synthesis reaction to obtain the maximum number of different derivatives;

$d$  = a number of modifiers in combinatorial reaction;



# Table Antibacterial and fungistatic activity of dynamic antibiotics based on MIC, µg / ml (IV-polymyxin)

Connection number	Strains of microorganisms *									
	S.aureus IMI res3	E.coli IMI res3	S.flexneri IMI res3	B.antracoides IMI res3	P.aeruginosa IMI res3	P.vulgaris IMI res3	C.albicans res3 IMI	M.anosum IMI res3	T.mentagraphytes IMI res3	A.niger IMI res3
<b>IV</b>	<b>3,12</b>	<b>3,12</b>	<b>6,25</b>	<b>6,25</b>	<b>250</b>	<b>250</b>	-	<b>250</b>	<b>250</b>	<b>250</b>
VII	3,12	3,12	3,12	6,25	6,25	-	-	-	-	-
IX	3,12	3,12	3,12	6,25	6,25	-	-	250	-	-
X	6,25	6,25	6,25	6,25	12,5	250	-	-	-	-
XI	6,25	6,25	6,25	6,25	12,5	250	-	-	-	-
XII	3,12	3,12	3,12	3,12	3,12	3,12	-	-	-	-
XIII	6,25	6,25	6,25	6,25	3,12	6,25	-	-	-	-
XIV	6,25	6,25	6,25	3,12	6,25	6,25	-	-	-	-
XV	-	-	-	-	-	-	31,25	31,25	31,25	31,25
XVI	3,12	3,12	3,12	250	12,5	3,12	-	-	-	-
XVII	-	-	-	-	-	-	31,25	31,25	31,25	31,25
XVIII	6,25	6,25	6,25	6,25	12,5	6,25	31,25	250	250	250
XIX	6,25	6,25	6,25	6,25	3,12	6,25	31,25	250	250	250
XX	3,12	3,12	3,12	3,12	3,12	3,12	250	250	250	250
<b>Etacridine</b>	31,2	125	-	-	-	-	62,5	62,5	16,2	62,5

Notes: - - does not have activity in a dose of up to 500 mcg / ml; \* - the **initial unmodified derivatives of antibiotics did not affect the growth of these strains** even at doses higher than 500 µg / ml.

IP:

WO2018231091

US Patent Application 20210171577

EA Patent 041424

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

(19) Всемирная Организация Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро

(43) Дата международной публикации  
20 декабря 2018 (20.12.2018)



WIPO | PCT



(10) Номер международной публикации  
WO 2018/231091 A1



US 20210171577A1

(19) United States

(12) Patent Application Publication  
Farber et al.

(10) Pub. No.: US 2021/0171577 A1  
(43) Pub. Date: Jun. 10, 2021



ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО



ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ  
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 041424

Название изобретения:

«КОМБИНАТОРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АНТИБИОТИКОВ НА  
ОСНОВЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР»

Патентообладатель:

ФАРБЕР БОРИС СЛАВИНОВИЧ; ФАРБЕР СОФЬЯ БОРИСОВНА (RU)

Изобретатели:

Фарбер Борис Славинович, Фарбер Софья Борисовна (RU),  
Мартынов Артур Викторович (UA)

Заявка №:

202090753

Дата подачи заявки:

16 июня 2017 г.

Дата выдачи патента:

21 октября 2022 г.

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан на изобретение с формулой, опубликованной в Бюллетене Евразийского патентного ведомства «Изобретения (евразийские заявки и патенты)» № 10 / 2022 год.

При уплате установленных годовых пошлин патент действует на территории государств-участников Евразийской патентной конвенции – Азербайджанской Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана.

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат: 1650024017000

Владелец: Натвиев Григорий Петрович

Действителен с 15.04.2022 по 14.04.2027



ИВЛИЕВ Григорий Петрович  
Президент Евразийского патентного ведомства

NTIBIOTIC  
D ON  
STRUCTURES

er, Brooklyn, NY (US);  
er, Brooklyn, NY (US);  
KTOROVICH  
V, Kharkov (UA)

er, Brooklyn, NY (US);  
er, Brooklyn, NY (US);  
KTOROVICH  
V, Kharkov (UA)

762

1, 2017

U2017/000424

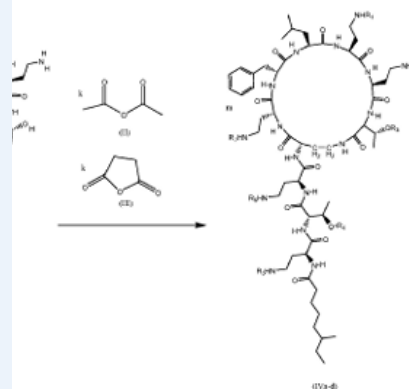
1, 2020

Publication Classification

- (51) Int. Cl. C07K 7/62 (2006.01); C07H 15/234 (2006.01); C07C 235/82 (2006.01); C07K 7/28 (2006.01)
- (52) U.S. CL. CPC C07K 7/62 (2013.01); C07K 7/28 (2013.01); C07C 235/82 (2013.01); C07H 15/234 (2013.01)

(57) ABSTRACT

Field of application: The invention relates to combinatorial chemistry, pharmacy and cosmetology, allows to synthesize new combinatorial libraries of derivatives of antibiotics for use in pharmacy, cosmetology and pharmacy.  
Technical result: modified combinatorial derivatives of antibiotics with antimicrobial and antifungal activity against multiresistant and pan drug resistance strains of microorganisms and fungi. Means have a wide spectrum of action, and the supramolecular and combinatorial structure of their tens and hundreds of derivatives eliminates the resistance of microorganisms.



H<sub>1</sub>R<sub>1</sub>-e) H<sub>1</sub>Ph-COCH<sub>2</sub>(e)-COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H; d) Combinatorial sets of H<sub>1</sub>R<sub>1</sub>

- публикации: (72) Изобретатель: МАРТЫНОВ, Артур Викторович (MARTYNOV, Artur Viktorovich); ул. Корганские, 1-18, Харьков, 61171, Харьков (UA).
- (74) Агент: ВАСИЛЬЕВА, Галина Семёновна (VASYLEVA, Galina Semenovna); а/я 121, Санкт-Петербург, 193168, St.Petersburg (RU).
- (81) Указанные государства (если не указано иное, для каждого из них региональной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, 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, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Указанные государства (если не указано иное, для каждого из них региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, ZM, ZW).

C DERIVATIVES BASED ON SUPRAMOLECULAR STRUCTURES  
МЕДИКОЗНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АНТИБИОТИКОВ НА ОСНОВЕ

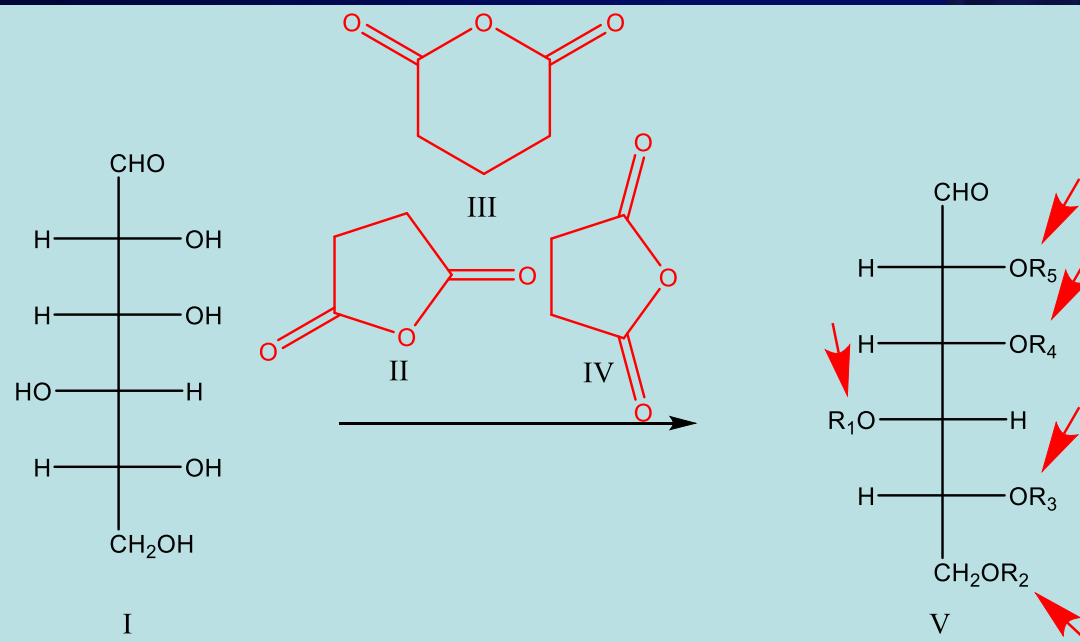
lates to combinatorial chemistry, pharmaceuticals and cosmetology, and allows the synthetic derivatives for use in pharmaceuticals and cosmetology. Essence of the invention: set on supramolecular structures, characterized in that supramolecular structures (B) are single parent molecule of a polyfunctional antibiotic (A1) having two or more groups with at least two different modifiers (M2 and M3) simultaneously according to the wherein a combinatorial mixture of modified derivatives of the parent molecule is formed tives, and as biologically active substances for creating pharmaceutical compositions, an rm of a supramolecular structure without being split into individual components, and, in modified derivatives of the parent molecule of the antibiotic (A1) is formed which has a ical result: modified combinatorial antibiotic derivatives having antimicrobial and anti-lyresistant strains of microorganisms and fungi. These agents have a broad spectrum of orial structure of their tens and hundreds of derivatives prevent microorganisms from

ретеные относятся к комбинаторной химии, фармацевтике и косметологии, позволяют синтезировать производные антибиотиков для применения в фармацевтике, косметологии и медицинские производные антибиотиков на основе супрамолекулярных структур, от структуры (B) получены путем комбинаторного синтеза из одной исходной молекулы (A) с двумя и более доступными для конкатенативной модификации группами в реакции, горании (M2 и M3) одновременно согласно схеме синтеза m A1-k M2 + k M3-m B, -модифицированных производных исходной молекулы, с максимальным разнообра-ием активных веществ для создания фармацевтических композиций используют рамолекулярной структуры без разделения на индивидуальные компоненты, а в ре-модифицированных структурах, отличающихся тем, что супрамолекулярные структуры (B) являются единой родительской молекулой полифункционального антибиотика (A1), содержащего минимум (m). Технический результат: модифицированные комбинаторные производные антибиотиков, обладающие широкой активностью в отношении мультирезистентных и панрезистентных штаммов микроорганизмов и грибов. Эти агенты имеют широкий спектр действия, а супрамолекулярная и комбинаторная структура предотвращает действие микроорганизмов.

# **6. Dynamic hemostatic drug Gemma**



# Dynamic hemostatic drug Gemma



$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 = -H; -CO-(CH_2)_2-COOH; -CO-(CH=CH)-COOH; -CO-(CH_2)_3-COOH$

$$(1) k = n(d+1)^{n-1} = 1280$$

$$(2) m = (d+1)^n - 1 = \mathbf{1023}$$

wherein:

$n$  = a number of groups available for substitution in the antibiotic molecule;

$m$  = a number of moles of the antibiotic and the number of different derivatives after synthesis;

$k$  = a number of moles of each of  $d$  modifiers in the combinatorial synthesis reaction to obtain the maximum number of different derivatives;

$d$  = a number of modifiers in combinatorial reaction;

**Table . Rat wound healing in rats under the influence of compositions K1K and K2K (Gemma)**

Substance	The basis	n	Wound Area * (S) during the observation, cm <sup>2</sup> (M ± m)				
			1-3 days	3-6 days	6-9 days	9-11 days	11-13 days
K2K	Combinatorial binary cellulose derivative	10	4,2±0,6	1,2±0,2	0,2±0,1	-	-
K1K	Combinatorial binary starch derivative	10	4,2±0,6	1,8±0,2	0,6±0,2	0,4±0,1	-
Celox	Chitosan	10	4,0±1,1	3,5±0,3	2,6±0,4	1,2±0,3	0,3±0,1
Control	-	8	4,0±0,6	3,6±0,6	2,6±0,6	1,5±0,5	0,5±0,2

\*  $P \leq 0,05$  As can be seen from table 2, the wounds in animals were almost 2 times faster to heal, the wounds of which were treated with K2K composition (from 13 to 6 days), while the efficiency of the control sample Celox did not differ from the control. Wound epithelization was initiated already on the second day after application of the composition.



## The effect of the drug "K1K" and "K2K" on the time of blood coagulation

The shortening of the time to stop bleeding based on a standard spleen injuries was maximum when testing the materials "K1K", "K2K" and was **3.43-3.55 times** ( $p < 0.001$ ) less than the control and 2.80-2.89 times ( $p < 0.05$ )

## Sorption activity of "K1K" and "K2K"

The hygroscopicity of the K1K and K2K materials was  **$78.62 \pm 2.18$  ml / g** ( $p \leq 0.05$ ) and  **$88.3 \pm 2.11$  ml / g** ( $p \leq 0.05$ ), respectively. The minimum sorption properties were noted in the "Celox" is  $5.63 \pm 1.21$  ml / g

IP:

WO2018231089  
US Patent application US20210361696  
EA Patent 042207

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

(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро



(10) Номер международной публикации  
WO 2018/231089 A1

(43) Дата международной публикации  
20 декабря 2018 (20.12.2018)

WIPO | PCT



US 20210361696A1

(19) United States  
(12) Patent Application Publication (10) Pub. No.: US 2021/0361696 A1  
Farber et al. (43) Pub. Date: Nov. 25, 2021

(54) BIOLOGICALLY ACTIVE COMBINATORIAL  
A61P 17/02 (2006.01)  
A61P 7/04 (2006.01)  
U.S. CL. (52)  
CPC: A61K 31/727 (2013.01); A61K 31/717 (2013.01); A61K 31/722 (2013.01); A61P 7/04 (2018.01); A61P 37/02 (2018.01); A61P 31/12 (2018.01); A61P 17/02 (2018.01); A61K 31/718 (2013.01)

(72) Изобретатель: МАРТЫНОВ, Артур Викторович  
(MARTYNOV, Artur Viktorovich); ул. Корсагина, 1, кв. 18 г. Харьков, 61171, г. Харьков (UA).  
(74) Агент: ВАСИЛЬЕВА, Галина Семеновна  
(VASYLEVA, Galina Semenovna); а/я 121, Санкт-Петербург, 193108, St.Petersburg (RU).  
(81) Указанные государства (если не указано иное, для всех государств международной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

EP, Борис Славнович (FARBER, [RU/RU]); проспект Кутузовский, 24, 21151, Moscow (RU). ФАРБЕР, Софья Борисовна (FARBER, Sof'ya Borisovna) [RU/RU]; х/м, 24, кв. 130А Москва, 121151, Russia (RU).

(57) ABSTRACT

The invention relates to organic and bioorganic combinatorial chemistry, namely, to new combinatorial libraries of polysaccharide derivatives and supramolecular structures based on them, which, when used without separation into separate components, have high biological activity.

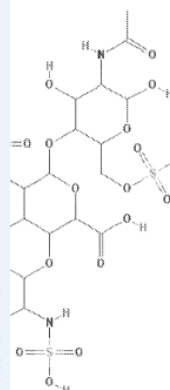
The essence is a combinatorial library and a supramolecular structure based on it from biologically active derivatives of polysaccharides, as well as pharmaceutical compositions based on them with a hemostatic, wound healing, antiviral and immunomodulating action, containing as an active substance an undivided whole combinatorial mixture of substituted glycopyranoase polymer derivatives, obtained simultaneous combinatorial modification of a polysaccharide with at least two covalent modifier in the synthesis, a combinatorial mixture with the maximum number of combinations of modified polysaccharide derivatives is formed, and as a biologically active substance, a whole combinatorial mixture of polysaccharide derivatives in the form of a supramolecular structure without separation into individual components is used to obtain a pharmaceutical composition.

BIOLOGICALLY ACTIVE COMBINATORIAL POLYSACCHARIDE DERIVATIVES

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМБИНАТОРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИСАХАРИДОВ

The invention relates to organic and bio-organic combinatorial chemistry, specifically to new combinatorial derivatives and to supramolecular structures based thereon, which have high biological activity when they are used into individual components. The essence of the invention is a new combinatorial library of biologically active and a supramolecular structure based thereon, as well as pharmaceutical compositions based thereon (wound-healing, antiviral, and immunomodulatory effect and that contain, as the principal active substance, a total mixture of substituted glycopyranoase polymer derivatives obtained by the simultaneous combinatorial modification of polysaccharide with at least two covalent modifiers, and as a result of the synthesis a combinatorial mixture forms that has combinations of modified polysaccharide derivatives, and the biologically active substances used to produce solution are a whole combinatorial mixture of polysaccharide derivatives in the form of a supramolecular structure into individual components. Technical result: modified combinatorial polysaccharide derivatives that have hemostatic, antiviral, and immunomodulatory effect and other properties and on the basis of which a medicinal, or cosmetic product can be obtained that has a broad spectrum of activity. The agent has a broad spectrum of activity and is suitable for industrial production.

Изобретение относится к органической и биоорганической комбинаторной химии, а именно к библиотекам производных полисахаридов и супрамолекулярным структурам на их основе, которые без разделения на отдельные компоненты обладают высокой биологической активностью. Суть изобретения — библиотечная и супрамолекулярная структура на ее основе из биологически активных производных полисахаридов, а также фармацевтические композиции на их основе с кровоостанавливающим, ранозаживляющим, модулирующим действием, содержащей основное действующее вещество неразделенную смесь замещенных производных полимера гликопираноидов, полученную одновременной комбинаторной модификацией полисахарида как минимум двумя ковалентными модификаторами, в результате синтеза образуются максимальным количеством комбинаций модифицированных производных полисахарида, а в качестве активного вещества для получения фармацевтической композиции используется целая комбинаторная смесь производных полисахарида в виде супрамолекулярной структуры без разделения на индивидуальные компоненты. Технический результат: модифицированные комбинаторные производные полисахарида с кровоостанавливающим, ранозаживляющим и иммуномодулирующим действием и др. свойствами на основе которых может быть получен лекарственный или косметический препарат с широким спектром активности. Средство имеет высокую биологическую активность и применимо для промышленного производства.



ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО



ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ  
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ  
№ 042207

Название изобретения:

«ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ  
ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ С ПРОТИВОВИРУСНЫМ,  
КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИМ, РЕГЕНЕРИРУЮЩИМ  
ДЕЙСТВИЕМ»

Патентоладелец:

ФАРБЕР БОРИС СЛАВИНОВИЧ; ФАРБЕР СОФЬЯ БОРИСОВНА (RU)

Изобретатели:

Фарбер Борис Славнович, Фарбер Софья Борисовна (RU),  
Мартынов Артур Викторович (UA)

Заявка №: 202090748  
Дата подачи заявки: 16 июня 2017 г.  
Дата выдачи патента: 24 января 2023 г.

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан на изобретение с формулой, опубликованной в Бюллетене Евразийского патентного ведомства «Изобретения (евразийские заявки и патенты)» № 1 / 2023 год.  
При уплате установленных годовых пошлин патент действует на территории государств-участников Евразийской патентной конвенции — Азербайджанской Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана.

Документ подписан электронной подписью  
Сертификат: 1659024017900  
Выдана: Павле Григорий Петрович  
Действителен с 15.04.2022 по 14.04.2027

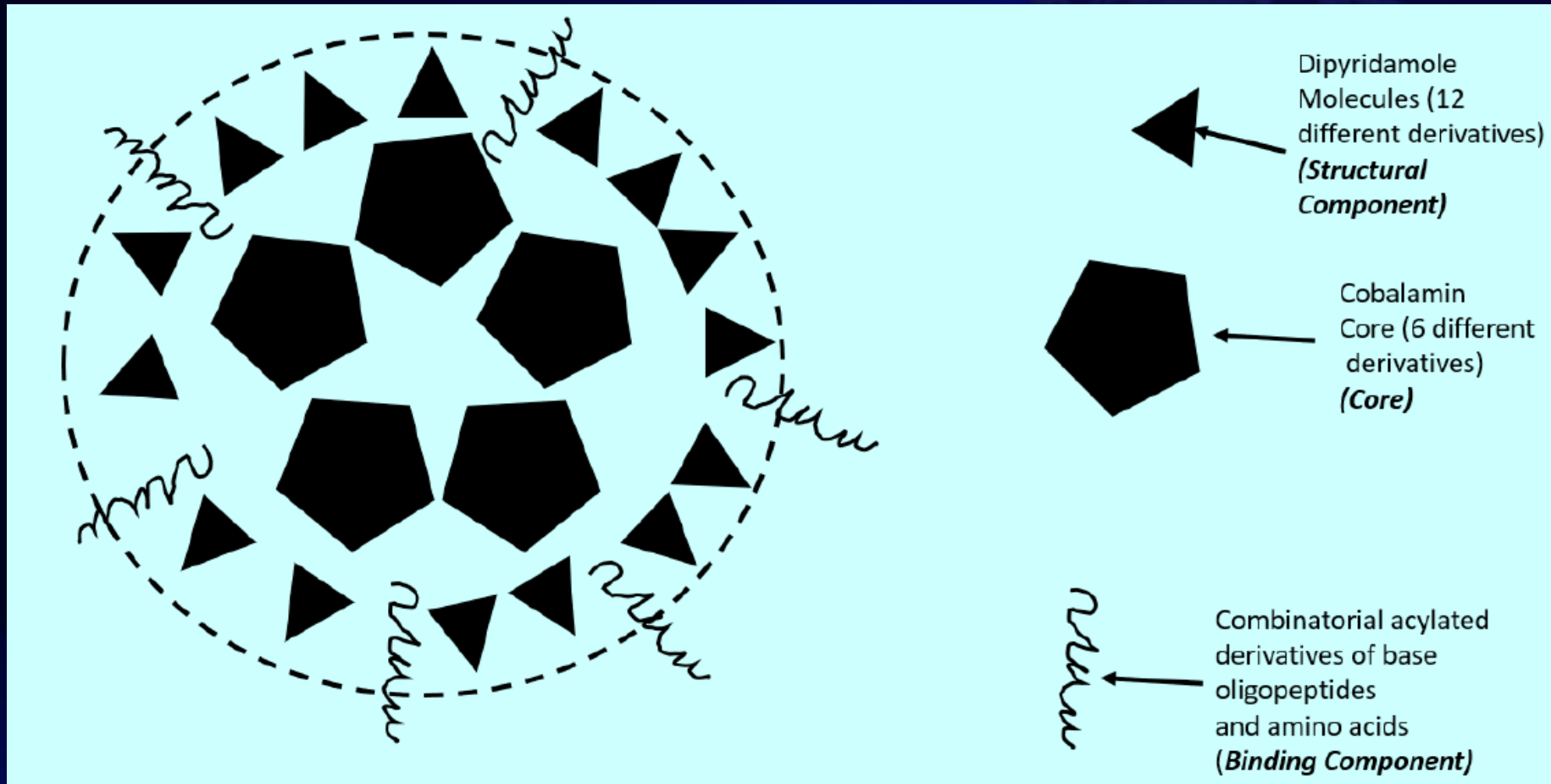
ИВЛИЕВ Григорий Петрович  
Президент Евразийского патентного ведомства



# 7. SUPRAMOLECULAR SYSTEMS BASED ON **DYNAMIC** SELF-ORGANIZING NANOSTRUCTURES WITH ANTIVIRAL PROPERTIES

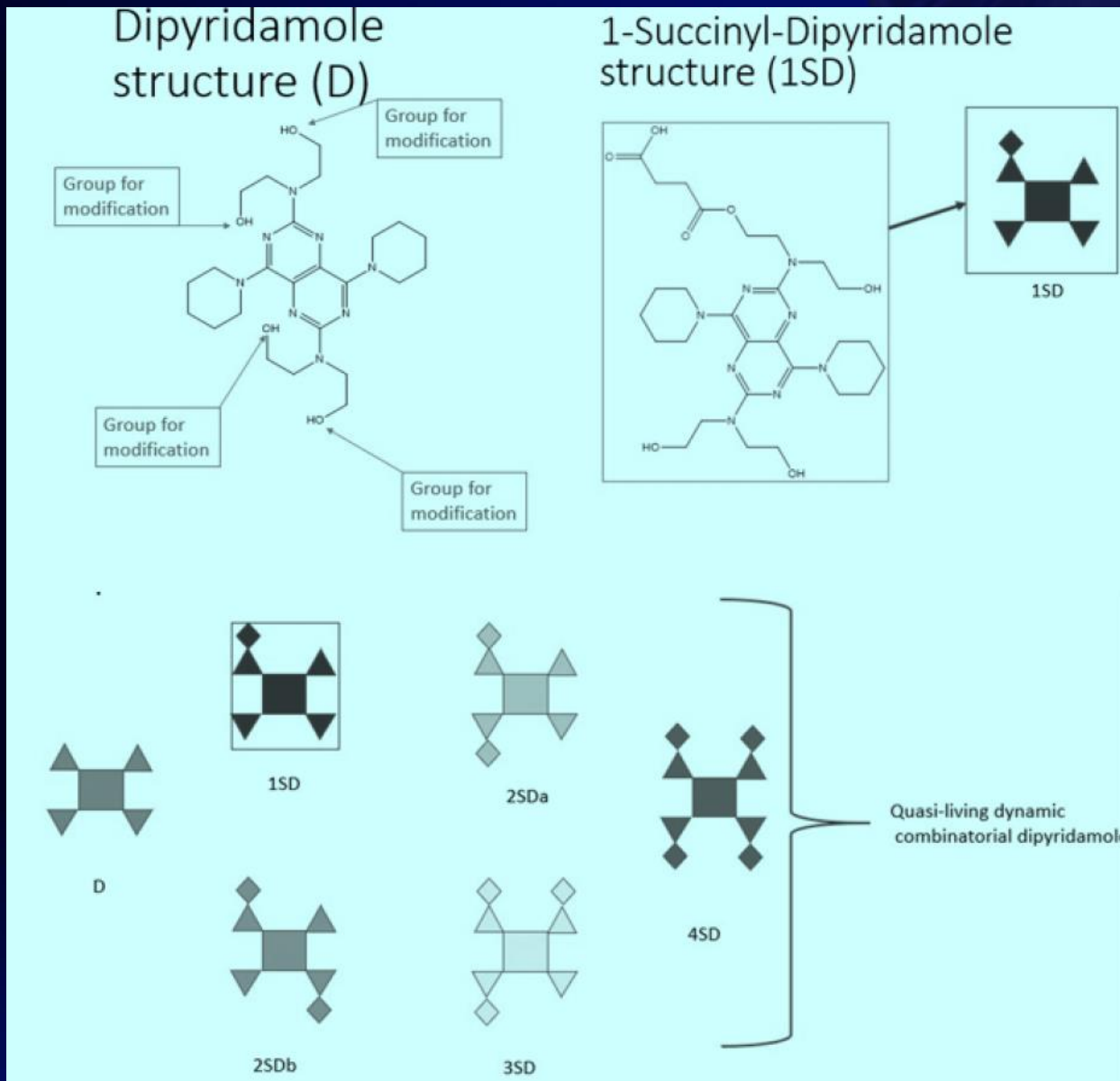


# SUPRAMOLECULAR SYSTEMS BASED ON DYNAMIC SELF-ORGANIZING NANOSTRUCTURES WITH ANTIVIRAL PROPERTIES



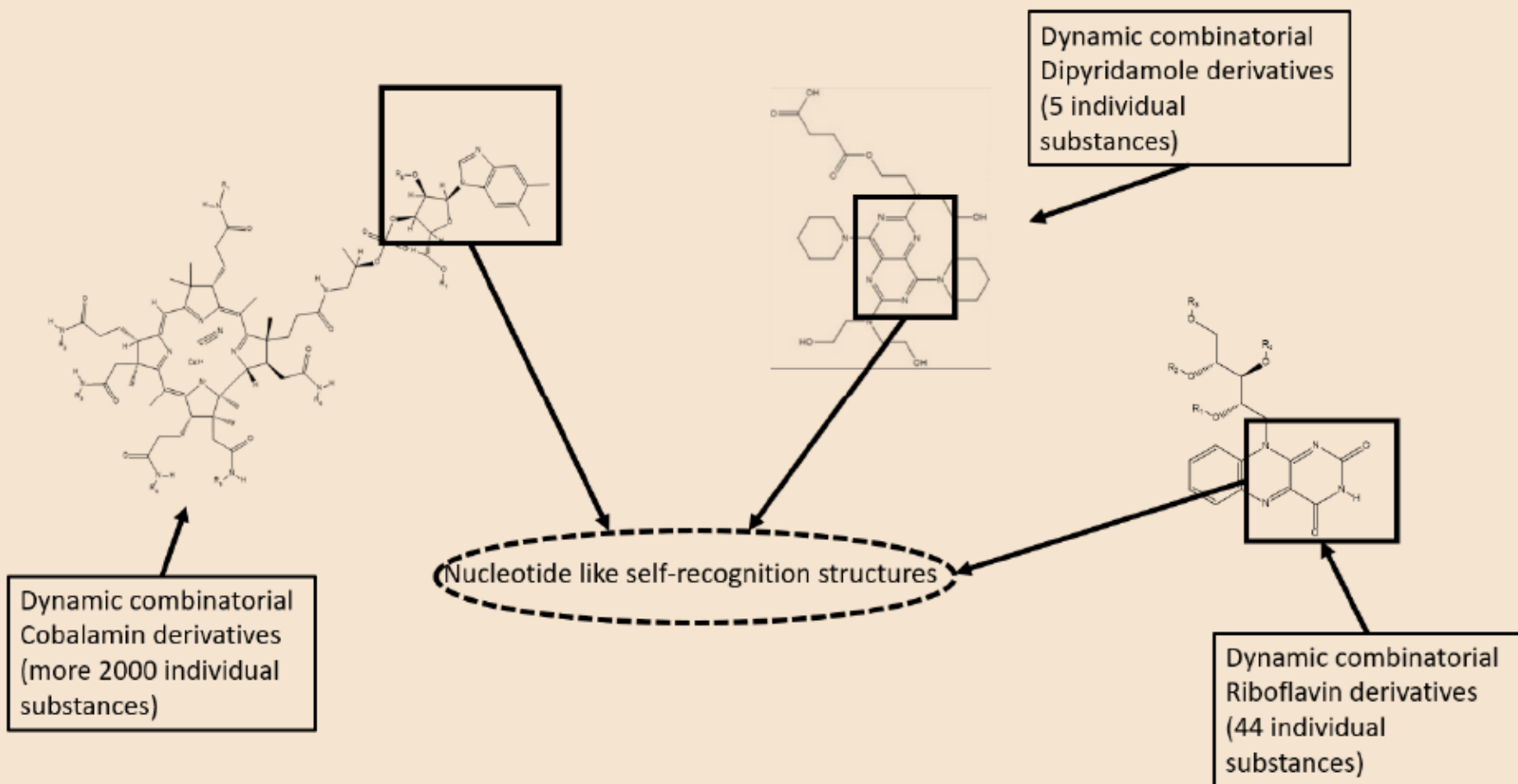


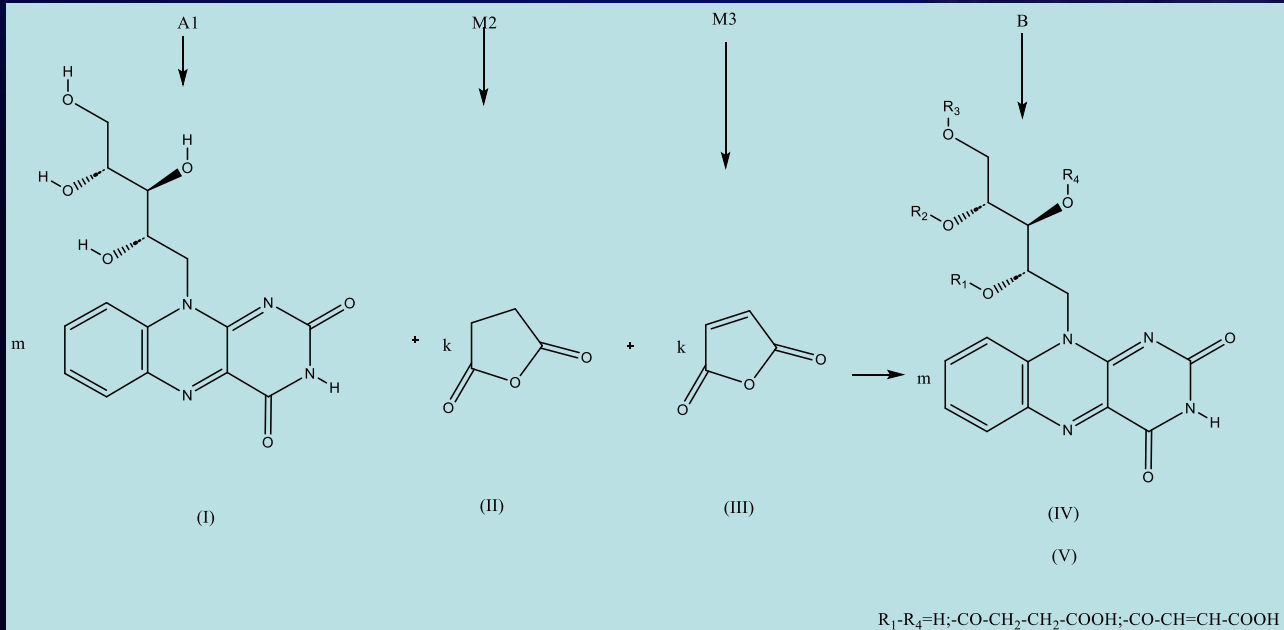
# Dynamization of dipyridamole





# Nucleotide-like self-recognition structures in nanoparticles





$$(1) k = n (d+1)^{n-1} = 108$$

$$(2) m = (d+1)^n - 1 = \mathbf{80}$$

wherein:

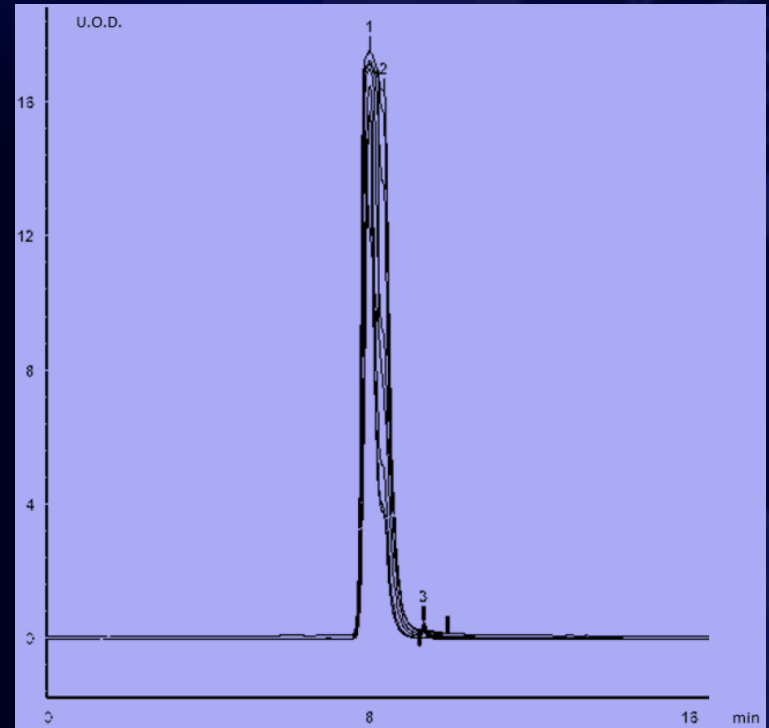
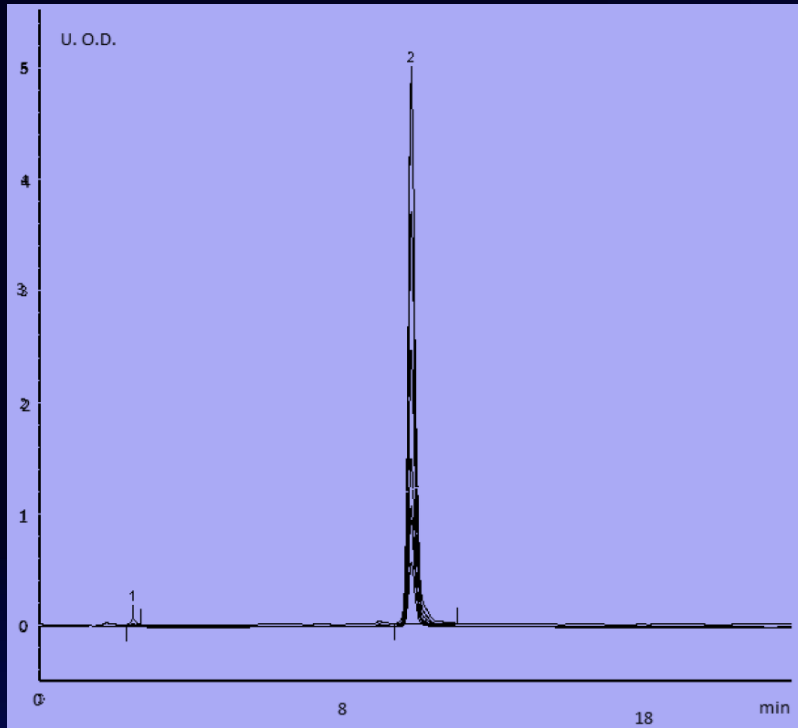
$n$  = a number of groups available for substitution in the riboflavin molecule;

**$m$  = a number of moles of the riboflavin and the number of different derivatives after synthesis;**

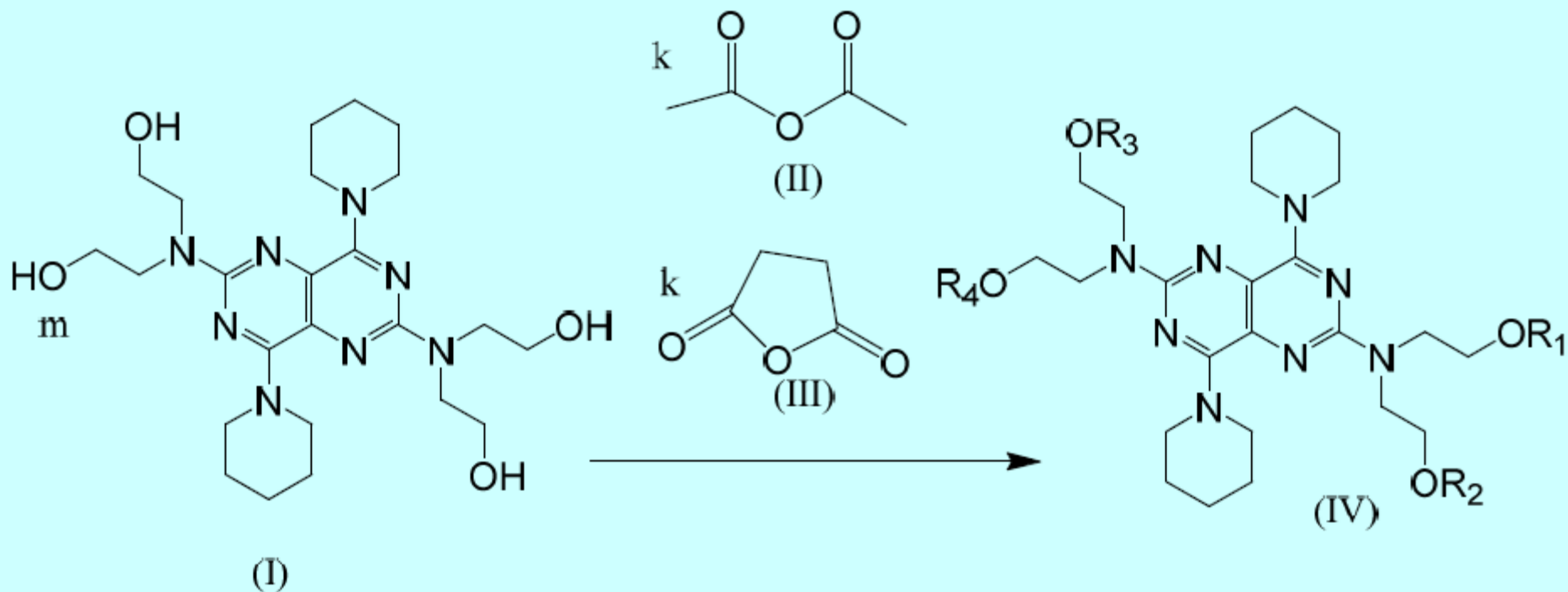
$k$  = a number of moles of each of  $d$  modifiers in the combinatorial synthesis reaction to obtain the maximum number of different derivatives;

$d$  = a number of modifiers in combinatorial reaction;

# Initial riboflavin and dynamic riboflavin (RP-HPLC)

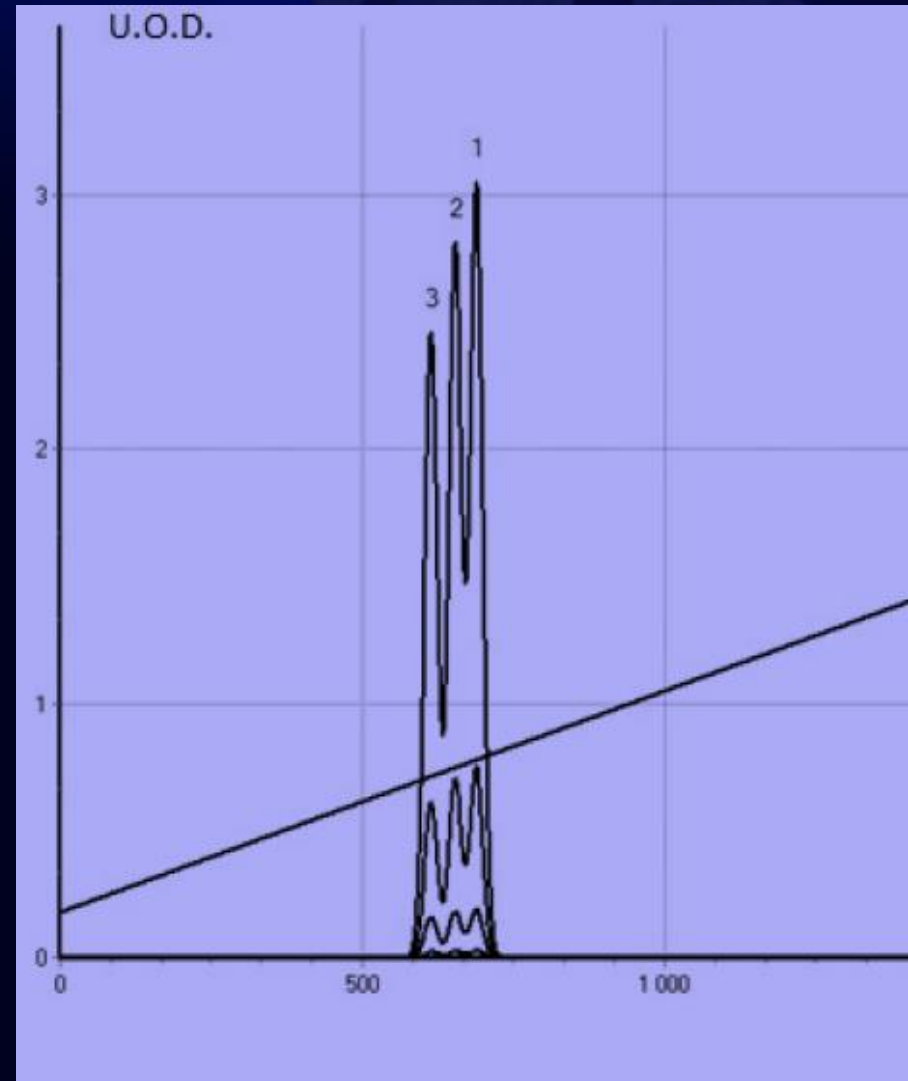
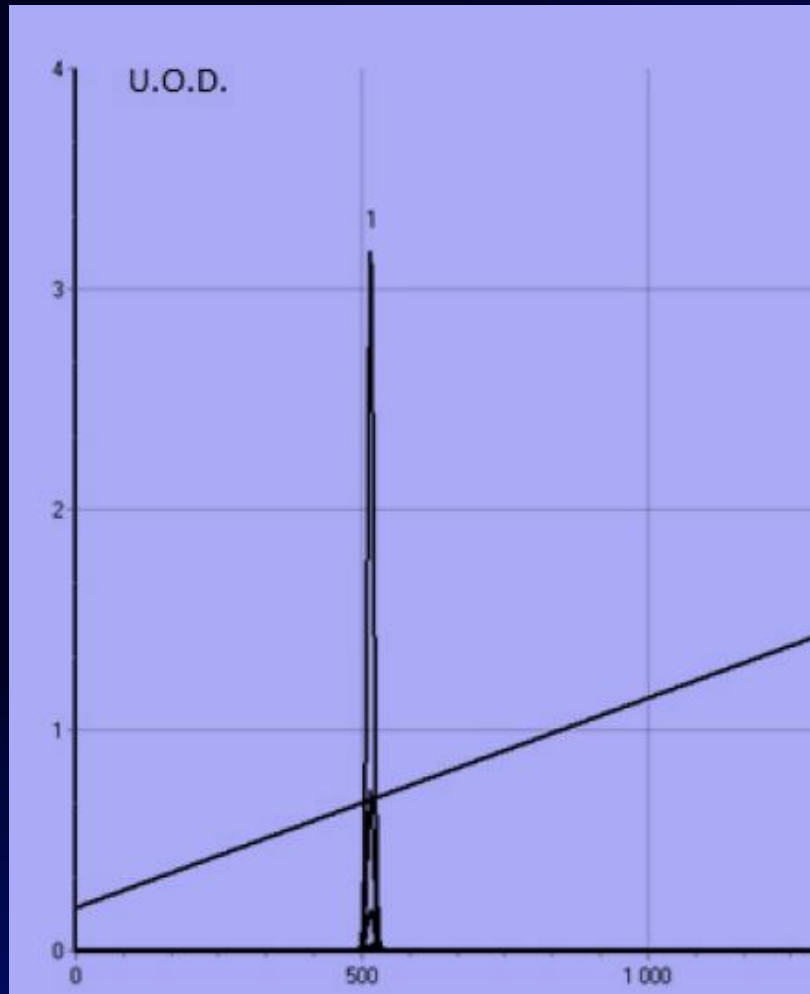


# Dynamization of dipyridamole (DDD)



$R_1; R_2; R_3; R_4 = \text{H}; -\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}; -\text{CO}-\text{CH}_3;$

# Initial dipyridamole and dynamic derivative (DDD) (RP-HPLC)





# Antiviral DDD effectivity *in ovo* for influenza H1N1

Group	The concentration of the DDD drug (mcg / mL)	Viruses titer (lg TCA <sub>50/мл</sub> )		Minimum* effective concentration (IEC mcg / ml)
		experiment	control	
Control (0.9% sodium chloride solution was injected)	-	12	12	-
Experienced	50±5	<b>0</b>	12	0,005
	5±1	<b>0</b>	12	
	0,5±0,05	<b>1</b>	12	
	0,05±0,005	<b>2</b>	12	
	0,005±0,0005	<b>5</b>	12	
	0,0005±0,00005	10	12	

\*Effective DDD concentration in the *in Ovo* influenza infection model

Patent US11160878  
Patent EA 043514



US011160878B1

(12) **United States Patent**  
Farber et al.

(10) **Patent No.:** US 11,160,878 B1  
(45) **Date of Patent:** Nov. 2, 2021

(54) **SUPRAMOLECULAR SYSTEMS BASED ON DYNAMIC SELF-ORGANIZING NANOSTRUCTURES WITH ANTIVIRAL PROPERTIES**

(56) **References Cited**  
FOREIGN PATENT DOCUMENTS  
WO WO-2011130716 A2 \* 10/2011 ..... A61K 45/06



**Евразийское патентное ведомство**

(11) **043514**

(13) **B1**

er, Brooklyn, NY (US);  
orovich Martynov, Kharkov

er, Brooklyn, NY (US);  
orovich Martynov, Kharkov

(19)

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента **(51) Int. Cl.** *A61K 31/714* (2006.01)  
*A61K 31/7064* (2006.01)  
*A61K 38/02* (2006.01)  
(21) Номер заявки *A61P 31/12* (2006.01)  
*C40B 50/00* (2006.01)  
*C12N 15/87* (2006.01)  
(22) Дата подачи заявки *A61K 48/00* (2006.01)  
*B82Y 5/00* (2006.01)  
2020.08.28

(54) **СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ДИНАМИЧЕСКИХ САМООРГАНИЗУЮЩИХСЯ НАНОСТРУКТУР С ПРОТИВОВИРУСНЫМИ СВОЙСТВАМИ**

(31) 16/936,667 (56) WO-A1-2018231093  
(32) 2020.07.23 WO-A1-2019212377  
(33) US WO-A1-2019098869  
(43) 2022.01.31 US-B1-7094378  
(71)(73) Заявитель и патентовладелец RU-C1-2127125  
**ФАРБЕР БОРИС СЛАВИНОВИЧ**  
(RU)  
QIANG Ma et al. Enhancement of the direct antimicrobial activity of Lysep3 against "Escherichia coli by inserting cationic peptides into its C terminus. Antonie Van" Leeuwenhoek, 110 (3), 2017, реферат

(72) Изобретатель:  
**Фарбер Борис Славинвич (RU),  
Мартынов Артур Викторович (UA)**

(74) Представитель:  
**Васильева Г.С. (RU)**

(57) Противовирусные супрамолекулярные наночастицы могут быть получены с использованием свойств молекулярного распознавания комбинаторных химических строительных блоков для самосборки в наночастицы. Супрамолекулярные наночастицы могут включать комбинаторные карбоксиллированные кобаламины, полученные в результате первого комбинаторного синтеза; комбинаторные карбоксиллированные дипиридамолы, полученные вторым комбинаторным синтезом; карбоксиллированные основные аминокислоты, полученные в результате третьего комбинаторного синтеза, и их комбинации. Супрамолекулярные наночастицы представляют собой динамические самоорганизующиеся растворимые наноструктуры, которые имеют множество связывающих компонентов, органических ядер и терминальных компонентов. Связывающие компоненты включают комбинаторные карбоксиллированные кобаламины с участками связывания. Органические ядра включают комбинаторный карбоксиллированный дипиридамола, адаптированный для связывания с комбинаторными карбоксиллированными кобаламинами, так что органические ядра могут обеспечивать механическую структуру для самоорганизующихся растворимых наноструктур и первого типа комплексов включения. Супрамолекулярные наночастицы включают терминальные компоненты по меньшей мере с одним терминальным связывающим элементом, способным связываться с остаточной связывающей областью связывающих компонентов, и как таковые могут обеспечивать второй тип комплексов включения.

ny disclaimer, the term of this  
ended or adjusted under 35  
b) by 0 days.

20

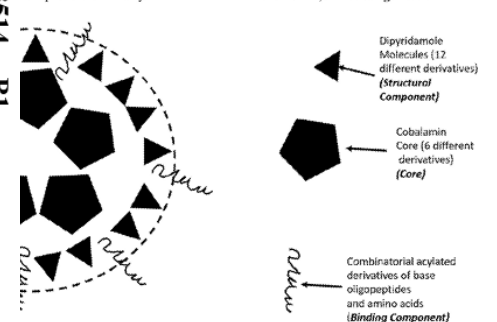
**Application Data**  
No. 63/037,577, filed on Jun.

(2006.01)  
(2017.01)  
nued)

7/6949 (2017.08); *A61K 8/64*  
01; *A61K 9/S123* (2013.01);  
nued)

**Search**  
A61K 47/6949; A61K 31/714  
complete search history.

043514 B1



043514 B1

# Dynamic Systems-patterns of a System Evolutions



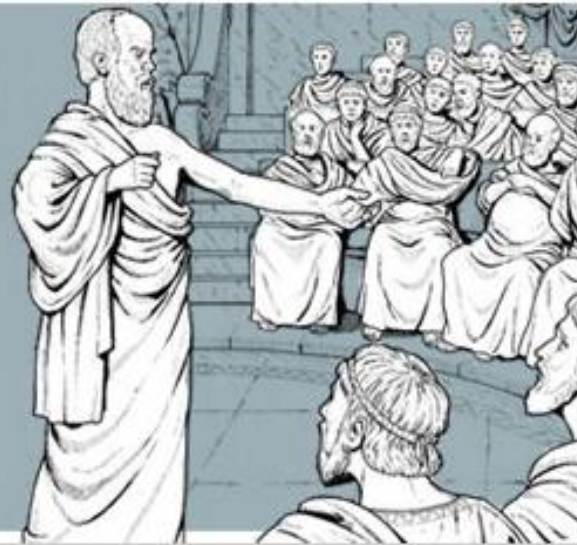
To survive, the rate of Patogen Microorganisms “innovations” is faster than the rate of new classical drug development.

This is time to find another Dynamic way to fight Patogen Microorganisms



# Q & A

Sorry no one had any questions after your presentation.





# **Optimistic vision of a new approach to the design and synthesis of drugs**

It will help millions people to survive

**Dr. Boris Farber CEO**

**Dr. Artur Martynov**

**[drfarber@nanoigel.com](mailto:drfarber@nanoigel.com)**

**Noigel, LLC**

**TRIZ Biopharma, LLC**

**Farber's Center for Academic Success**