

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 035439

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.06.15

(21) Номер заявки  
201891417

(22) Дата подачи заявки  
2015.02.27

(51) Int. Cl. C07K 5/06 (2006.01)  
C07K 5/037 (2006.01)  
A61K 38/05 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)  
A61P 31/20 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)  
A61P 27/02 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)  
A61P 1/04 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)

(54) АМИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ РНК- И/ИЛИ ДНК-СОДЕРЖАЩИМИ ВИРУСАМИ, И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 2014109441

(32) 2014.03.12

(33) RU

(43) 2018.11.30

(62) 201691694; 2015.02.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ  
"ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ" (RU)

(72) Изобретатель:

Небольсин Владимир Евгеньевич,  
Кромова Татьяна Александровна (RU)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) RU-C1-2141483

EA-018127

EA-B1-007474

EA-B1-013057

База данных CA [он-лайн]  
CORTS, G.J.B. et al. "Tetracyclic  $\gamma$ -carboline derivatives. Synthesis of 2,8-substituted octahydroindolo [3,2-a] quinolizines. Recueil des Travaux, 1966, 85(7),

pp.744-52 (реферат) Найдено в STN, AN 65:73402, RN 7088-90-6

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1492065-79-8, 10.12.2013 Найдено в STN

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1319066-64-2, 17.08.2011 Найдено в STN

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1322564-61-3, 24.08.2011 Найдено в STN

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1321930-55-5, 23.08.2011 Найдено в STN

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1321751-70-5, 23.08.2011 Найдено в STN

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1480462-48-3, 25.11.2013 Найдено в STN

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1317986-17-6, 15.08.2011, Найдено в STN

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1317809-56-5, 15.08.2011, Найдено в STN

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1317809-52-1, 15.08.2011, Найдено в STN

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1317743-10-4, 15.08.2011, Найдено в STN

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1317638-10-0, 14.08.2011, Найдено в STN

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1316373-86-0, 12.08.2011, Найдено в STN

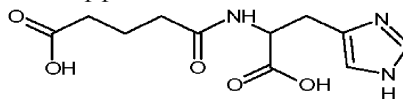
База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1288861-26-6, 02.05.2011, Найдено в STN

База данных REGISTRY [он-лайн], RN

1271646-06-0, 29.03.2011, Найдено в STN

(57) Изобретение относится к медицине и включает способ профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК- и ДНК-содержащими вирусами, и сопутствующих заболеваний, предусматривающий использование эффективного количества соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК- и ДНК-содержащими вирусами, содержащим эффективное количество указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Посредством данного изобретения решена задача предоставления нового средства, эффективного в лечении заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами,

B1

035439

035439 B1

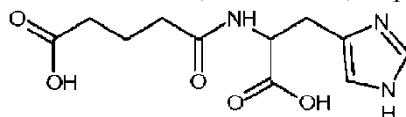
принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и семейству герпесвирусов, а также в профилактике и лечении обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита; в профилактике и лечении ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей.

035439 B1

035439 B1

---

Настоящее изобретение относится к медицине, в частности, к применению



или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых РНК- и/или ДНК-содержащими вирусами, и сопутствующих заболеваний.

#### Уровень техники

Вирусные инфекции являются огромной проблемой для здравоохранения. Антивирусные препараты в отношении большинства опасных и особо опасных вирусных инфекций не разработаны, а существующие нередко являются токсичными для человека или обладают недостаточной эффективностью. Большинство существующих или находящихся в разработке препаратов действуют через специфическое взаимодействие с определенными вирусными белками. Такие препараты имеют ограниченный спектр действия и способствуют быстрому появлению резистентных вариантов вирусов. В системе классификации вирусов по Балтимору к I классу относятся вирусы, геном которых представлен двухцепочечной ДНК, а к IV и V классам относятся вирусы, содержащие одноцепочечную (+) или (-) РНК. Одним из семейств I класса является семейство аденовирусы, включающее род мастаденовирус, для которого известно 7 групп от А до G. Аденовирусы человека вызывают целый ряд заболеваний, включая конъюнктивит, гастроэнтерит, гепатит, миокардит и пневмонию. Наиболее подвержены инфекции аденовирусом дети в возрасте до 5 лет. В мире от 5 до 7% всех респираторных инфекций у детей вызываются аденовирусами. Некоторые серотипы (например, 14) вызывают тяжелые потенциально смертельные пневмонии. Вирусы подгруппы А вызывают заболевания желудочно-кишечного тракта, тогда как вирусы подгрупп В и С связаны с инфекцией респираторного тракта. Вирусы подгрупп В (тип 3), D и E вызывают конъюнктивит. Вирусы подгруппы E также связаны с инфекцией респираторного тракта. Вирусы подгрупп F и G вызывают гастроэнтериты.

Еще одним семейством I класса является семейство герпесвирусы, включающее род симплексвирусы, к которому принадлежат вирусы герпеса простого 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПП-2). После первичного инфицирования эти вирусы вызывают латентную инфекцию, которая сохраняется на протяжении всей жизни с периодической активацией. Инфекция детей может быть как бессимптомной, так и тяжелой, с вовлечением центральной нервной системы. Особенно опасна инфекция ВПП новорожденных до родов или в момент родов, которая может вызвать заболевание глаз, кожи, центральной нервной системы или даже привести к диссеминированной инфекции. Инфицирование центральной нервной системы детей в возрасте до 3 месяцев приводит к герпетическому энцефалиту, который в большинстве случаев вызывается ВПП-1. ВПП-2 вызывает генитальную инфекцию, в основном, передающуюся половым путем. Подсчитано, что в 2012 году в мире 417 млн людей в возрасте 15-49 лет инфицированы вирусом ВПП-2, что составляет 11,3%. 267 млн из этого числа составляют женщины. При этом 19,2 млн из общего числа зараженных были инфицированы в 2012 году, что составляет 0,5%. Инфекция ВПП-2 характеризуется периодическим симптоматическим или асимптоматическим выделением вируса и появлением болезненных генитальных язв. Кроме того, было показано, что ВПП-2 в три раза повышает вероятность заражения вирусом иммунодефицита человека и ускоряет прогрессирование заболевания.

К классу IV принадлежат представители рода энтеровирусов из семейства пикорнавирусов и семейство коронавирусов, а к классу V относятся респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и метапневмовирус семейства парамиксовирусов.

Перечисленные группы вирусов выработали эффективную стратегию подавления антивирусных программ клетки. Столь агрессивная стратегия подавления системы клеточной противовирусной защиты приводит к высокой контагиозности и патогенности данных групп вирусов.

Инфекция, обусловленная коронавирусом человека (CoV) (семейство коронавирусов), традиционно составляет низкий годовой процент инфекций верхних и нижних дыхательных путей. У пожилых людей, с ослабленным иммунитетом и детей наблюдается более тяжелое течение заболевания. Вирусы HCoV-OC43 (OC43) и HCoV-229E (229E) относятся к числу первых зарегистрированных коронавирусом человека. В последние годы отмечено появление еще двух вирусов HCoV-NL63 (NL63) и HCoV-NKU1 (NKU1). Эти четыре вируса обычно вызывают острую инфекцию верхних дыхательных путей и редко связаны с поражением нижних дыхательных путей. Тяжелые заболевания редки и, как правило, связаны с наличием сопутствующих заболеваний и/или иммуносупрессивных состояний.

Среди представителей рода энтеровирусов в настоящее время наибольшую проблему составляют человеческие риновирусы. Риновирусы вызывают у человека и животных воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, размножаясь в клетках слизистой оболочки носоглотки. Риновирусы ответственны за как минимум 80% простудных заболеваний. Помимо огромного экономического ущерба (20 млн человеко-часов в США ежегодно), риновирусные инфекции вызывают большое количество осложнений, таких как синусит и воспаление среднего уха, и часто обнаруживаются при вирусологическом обследовании детей, больных пневмонией. Также у детей-астматиков риновирусная инфекция является причиной обострения в 80% случаев. У взрослых риновирусы могут вызывать как обострение астмы, так и хрониче-

ской обструктивной болезни легких, хронического бронхита, муковисцидоза. Риновирусы были изолированы у больных пневмонией при иммунодефицитных состояниях.

В связи с тем, что существует более 100 антигенных разновидностей риновирусов, создание эффективной вакцины не представляется возможным (Palmenberg, A.C.; Spiro, D.; Kuzmickas, R.; Wang, S.; Djikeng, A.; Rathe, J.A.; Fraser-Liggett, C.M.; Liggett, S.B. (2009). "Sequencing and Analyses of All Known Human rhinovirus Genomes Reveals Structure and Evolution". *Science* 324 (5923): 55-9. doi:10.1126/science.1165557. PMID 19213880). Кроме того, не существует эффективного химиотерапевтического средства для лечения риновирусной инфекции.

Энтеровирус типа 71 (EV71) был впервые выделен в 1970-1972 гг. от больных асептическим менингитом и большого энцефалитом в Калифорнии. Важно отметить, что в тяжелых случаях вирус приводит к развитию неврологических нарушений, таких как менингит, паралич и энцефалит. Вирус распространяется в условиях антисанитарии. При заражении вирусом EV71 поднимается температура, появляется сыпь на коже рук и ног, на ладонях, стопах, отек конечностей, возникают язвы в ротовой полости. В тяжелой форме энтеровирус может привести к летальному исходу. Как отмечается, энтеровирус-71 - один из наиболее "тяжелых" из общего числа энтеровирусов человека. Этот вирус может вызывать крупные вспышки с летальными исходами. Вакцины против энтеровируса-71 не существует, а неспецифическая терапия не разработана.

Коксакивирусная инфекция (НСХV) представляет собой большую группу заболеваний, характеризующихся выраженным клиническим полиморфизмом. Манифестация Коксакивирусной инфекции может выражаться менингитом, параличами, острыми респираторными расстройствами, пневмонией, геморрагическим конъюнктивитом, миокардитом, гепатитом, диабетом и другими синдромами. В соответствии с современной классификацией вирусов, энтеровирусы человека в составе рода *Enterovirus* разделены на пять видов (14): 1) полиовирус; 2) энтеровирус человека А; 3) энтеровирус человека В; 4) энтеровирус человека С; 5) энтеровирус человека D. Различные серотипы вируса Коксаки вошли в следующие виды энтеровирусов: энтеровирус человека А (Коксаки А2-8, 10, 12, 14, 16); энтеровирус человека В (Коксаки А9, Коксаки В1-6); энтеровирус человека С (Коксаки А1, 11, 13, 15, 17-22, 24).

Вирусы Коксаки, как и другие энтеровирусы человека, распространены повсеместно на земном шаре. Для стран умеренного климата характерен максимум их циркуляции в летне-осенний сезон. Вирусы обладают высокой степенью инвазивности, что обуславливает их быстрое распространение в человеческой популяции. Вирусы Коксаки часто являются причиной "внезапного" возникновения вспышек в организованных детских коллективах, больницах, наблюдается также внутрисемейное распространение инфекции. В эпидемиологии Коксакивирусной и других энтеровирусных инфекций человека важную роль играет высокий уровень изменчивости вирусного генома. Следствием этого является способность тех или иных серотипов вызывать в определенных обстоятельствах различную патологию. С другой стороны, один и тот же клинический синдром может быть обусловлен разными серотипами и разными видами энтеровирусов. В результате генетической изменчивости, селекции и быстрого распространения измененных вирусов возникают крупные вспышки заболеваний, в этиологии которых ранее данные вирусы не принимали участия, либо их циркуляция не наблюдалась в течение длительного времени.

Первичное размножение вируса Коксаки происходит в лимфоидной ткани носоглотки и кишечника. Он вызывает локальные поражения, выражающиеся симптоматикой ОРЗ, герпангины, фарингита и др. В глотке вирус определяется до 7-х суток, а с фекалиями он экскретируется 3-4 недели (при иммунодефицитах - несколько лет). Вслед за первичным размножением наступает стадия виремии, в результате которой возбудитель проникает в органы-мишени. Для вирусов Коксаки это могут быть головной и спинной мозг, мягкие мозговые оболочки, верхние дыхательные пути, легкие, сердце, печень, кожа и др. Вирусы Коксаки В могут вызывать тяжелые генерализованные патологические процессы у новорожденных. При этом в сердце, головном и спинном мозге, печени, почках возникают очаги некрозов. Вирусы вызывают развитие следующих клинических синдромов: серозный менингит (Коксаки А2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, Коксаки В1-6); острое системное заболевание детей с миокардитом и менингоэнцефалитом (Коксаки В1-5); параличи (Коксаки А1, 2, 5, 7, 8, 9, 21, Коксаки В2-5); герпангина (Коксаки А2, 3, 4, 5, 6, 8, 10); острый фарингит (Коксаки А10, 21); контагиозный насморк (Коксаки А21, 24); поражение верхних дыхательных путей и пневмония (Коксаки А9, 16, Коксаки В2-5) (16); перикардит, миокардит (Коксаки В1-5); гепатит (Коксаки А4, 9, 20, Коксаки В5); диарея новорожденных и детей младшего возраста (Коксаки А18, 20, 21, 24); острый геморрагический конъюнктивит (Коксаки А24); ящуроподобное заболевание (Коксаки А5, 10, 16); экзантема (Коксаки А4, 5, 6, 9, 16); плевродиния (Коксаки В3, 5); сыпь (Коксаки В5); лихорадка (Коксаки В1-6). Для лечения коксакивирусной инфекции специфические химиотерапевтические препараты отсутствуют. Осуществляется патогенетическая и симптоматическая терапия, зависящая от клинической формы болезни.

К семейству парамиксовирусов относятся представители родов респировирусов (вирус парагриппа человека 1, 2, 3, 4 и 5 типов), пневмовирусов (респираторно-синтициальный вирус) и метапневмовирусов (метапневмовирус человека).

Парамиксовирусы являются важным классом вирусов, которые связаны с респираторными заболеваниями. Респираторно-синтициальный вирус (РСВ), как известно, является доминирующим патогеном

нижних дыхательных путей во всем мире.

РСВ является важным патогеном новорожденных и детей раннего возраста и ответственен за ~70% тяжелых вирусных бронхитов и/или пневмоний, большая часть из которых характеризуется свистящим дыханием и одышкой. Данные бронхиты являются наиболее распространенной причиной госпитализации в зимний сезон в течение первого года жизни ребенка. Также РСВ вызывает бронхит, пневмонию и хроническую обструктивную болезнь легких у людей всех возрастов и в значительной степени способствует избыточной смертности в зимний сезон.

РСВ занимает лидирующее место по количеству смертельных исходов среди вирусных инфекций. Только в США более 2,4 млрд долларов расходуется на лечение вирусных заболеваний нижнего респираторного тракта у детей. К первому году жизни 50-65% детей заражаются этим вирусом, и к двум годам заражаются почти 100% детей. К группе повышенного риска, помимо недоношенных новорожденных и пожилых, относятся люди, имеющие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем. Основываясь на опубликованных и неопубликованных данных было подсчитано, что в мире РСВ вызывает 33,8 млн случаев эпизодических острых инфекций нижнего респираторного тракта (ИНРТ), 3,4 млн тяжелых случаев ИНРТ, требующих госпитализации, и 66000-99000 смертельных случаев среди детей в возрасте до 5 лет (Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D., Dherani M., Madhi S.A., Singleton R.J., O'Brien K.L., Roca A., Wright P.F., Bruce N., Chandran A., Theodoratou E., Sutanto A., Sedyaningsih E.R., Ngama M., Munywoki P.K., Kartasasmita C., Simoes E.A., Rudan I., Weber M.W., Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 375:1545-55). Только в США ежегодно в лечении нуждаются 90000 недоношенных новорожденных, 125000 госпитализированных новорожденных, более 3,5 млн детей в возрасте до 2 лет и 175000 госпитализированных взрослых (Storey S. Respiratory syncytial virus market. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9:15-6.). Примерно у трети детей, госпитализированных с острым бронхитом в первый год жизни, возникает эпизодическая одышка и отмечается повышенная чувствительность к общим аллергенам (Schauer U., Hoffjan S., Bittscheidt J., Kochling A., Hemmis S., Bongartz S., Stephan V.. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J* 2002; 20:1277-83). Эти симптомы могут повторяться в последующие годы (Sigurs N., Gustafsson P.M., Bjarnason R., Lundberg F., Schmidt S., Sigurbergsson F., Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:137-41). Бронхит может быть вызван также риновирусом, коронавирусом, вирусом гриппа, парагриппа и аденовирусом, однако РСВ является наиболее частой причиной госпитализации по поводу бронхита среди всех перечисленных вирусов. Адаптивный иммунитет, формирующийся в результате перенесенной РСВ-инфекции, как у детей (с еще незрелой иммунной системой), так и у взрослых является краткосрочным и не обеспечивает полную противовирусную защиту. Этот факт приводит к появлению реинфекций, наблюдаемых на протяжении всей жизни. В крови новорожденных в первые месяцы жизни содержатся материнские анти-РСВ антитела.

Наиболее близко к респираторно-синцитиальному вирусу расположен метапневмовирус человека (HMPV). Этот вирус был впервые выявлен в 2001 году в Нидерландах у детей с бронхитом. HMPV также содержит геномную (-) ssРНК и относится к роду пневмовирусов. HMPV циркулирует по всему миру и вызывает почти универсальную инфекцию у детей. Подобно гриппу и респираторно-синцитиальному вирусу, активность HMPV наиболее высока в зимний период в умеренном климате. Большинство имеющихся данных о клинических проявлениях HMPV-инфекции свидетельствуют о том, что вирус вызывает инфекции верхних дыхательных путей, бронхит и пневмонию. Реинфекции с HMPV происходят на протяжении всей взрослой жизни. Болезнь, как правило, протекает мягко, а у молодых взрослых часто бессимптомно. К группе повышенного риска относятся престарелые, взрослые с заболеваниями легких и с неполноценной иммунной системой. Вспышки HMPV были зарегистрированы в стационарах, при этом смертность достигала 50% среди ослабленных пожилых людей. Кроме того, наблюдалось 6-12% обострений хронической обструктивной болезни легких. У реципиентов трансплантатов кровеносных стволовых клеток HMPV был связан с тяжелыми идиопатическими пневмониями.

В общем числе острых инфекций дыхательных путей вирусы парагриппа составляют около 20% у взрослого населения и 30-40% у детей раннего возраста, уступая по частоте только респираторно-синцитиальному вирусу. В настоящее время известно 4 типа вирусов парагриппа (1, 2, 3, 4а и 4b), выделенных от человека. Им не свойственна, как вирусам гриппа, вариабельность антигенной структуры. У большинства больных парагрипп протекает как кратковременное заболевание (не более 3-6 дней) без выраженной общей интоксикации. Однако у детей часто наблюдается гипоксия, инфекция нижних дыхательных путей и неврологические проявления, которые требуют госпитализации. Кроме того, заболевания могут протекать в форме крупа, бронхита и пневмонии. Вирусы парагриппа 1 и 2 типов чаще всего ассоциируются с крупом, тогда как наиболее патогенными считаются вирусы парагриппа 3 и 4 типов, которые чаще других вызывают бронхиты, бронхиты и пневмонии. (Frost H.M., Robinson C.C., Dominguez S.R. Epidemiology and clinical presentation of parainfluenza type 4 in children: a 3-year comparative study to parainfluenza types 1-3. *J Infect Dis*. 2014 Mar 1;209(5):695-702. doi: 10.1093/infdis/jit552. Epub 2013 Oct 16). Особенно уязвимы для парагриппа дети первого года жизни. В связи с этим необходимо отметить роль парагриппозной инфекции в смертности детей раннего возраста и иммуносупрессивных

взрослых пациентов, поскольку, осложняясь бактериальной инфекцией, парагрипп является причиной смертности от инфекций нижних дыхательных путей в 25-30% случаев в этих группах. Реинфекция парагриппа возможна на протяжении всей жизни.

Наиболее частая причина катарального воспаления верхних дыхательных путей - бактериальная или вирусная инфекция (например, назофарингит, фарингит, ларингит, насморк), таким образом, воспаление слизистой оболочки носоглотки, чаще всего инфекционной этиологии. К данному заболеванию относят также острые и инфекционные риниты, а также ринорею (острый насморк).

Назофарингит является наиболее частым проявлением острой респираторной инфекции, связанным с ограничением активности и необходимостью получения консультативной помощи врача. 82% всех острых назофарингитов вызываются риновирусами.

За последние десятилетия идентифицированы вирусы, определяющие тяжелое течение острых респираторных заболеваний с обструкцией дыхательных путей, особенно у детей первых лет жизни. Особое внимание уделяется роли респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, коронавируса, бокавируса, риновируса, парагриппа в развитии обструктивного синдрома дыхательных путей. Их роль в развитии острого обструктивного синдрома дыхательных путей у детей неоспорима, вместе с этим существуют данные, свидетельствующие об их роли в развитии бронхиальной астмы у генетически предрасположенных лиц.

Респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, риновирус, парагрипп, коронавирусы, аденовирусы и вирус герпеса могут вызывать первичную пневмонию, бронхит, бронхолит. Вирусные заболевания респираторного тракта часто сопровождаются бактериальной инфекцией. Респираторные бактериальные патогены часто присутствуют в носоглотке у здоровых людей. Повреждение дыхательных путей в результате вирусной инфекции может привести к повышению бактериальной адгезии в инфицированном респираторном тракте и к вторичной бактериальной пневмонии, бронхиту, бронхолиту, тонзиллиту, которые являются тяжелыми осложнениями.

В подавляющем большинстве случаев ларинготрахеит имеет инфекционную природу: его вызывают вирусы (аденовирус, вирусы гриппа, парагриппа) или бактерии (стафилококк, стрептококк, пневмококк, микоплазма и т.д.). Ларинготрахеит может возникнуть как самостоятельное заболевание или как осложнение воспалительного процесса в других отделах дыхательных путей (ринит, тонзиллит, синусит и т.д.).

Определяющее значение в формировании хронического бронхита у детей придается инфекционным факторам. При воздействии вирусов на незрелые тканевые структуры развитие хронического воспаления в бронхах возможно уже в раннем детском возрасте. Острые респираторные вирусные инфекции способствуют присоединению бактериального воспаления. Размножение микроорганизмов способствует дальнейшему прогрессированию воспаления как за счет самостоятельного повреждения структуры бронха, так и вследствие активации энзимов воспалительных клеток. Следствием этого является нарушение мукоцилиарного очищения. Это приводит к развитию панбронхита и перибронхита, способствует формированию деформирующего бронхита.

Следует отметить, что единственным химиотерапевтическим средством, оказывающим некоторый положительный эффект при инфекциях, вызываемых (+) и (-) РНК-содержащими вирусами, является рибавирин. Однако рибавирин является относительно токсичным средством, часто вызывающим анемию. Основной его особенностью является длительное депонирование в эритроцитах. В результате следы рибавирина обнаруживаются даже через 6 месяцев после окончания курса терапии. Упоминается также о тератогенном действии рибавирина. Эффективных препаратов для лечения аденовирусной инфекции не существует. Для лечения ВГП используют лицензированный препарат ацикловир и другие дериваты нуклеозидных аналогов, однако есть острая необходимость в создании новых более эффективных противовирусных средств.

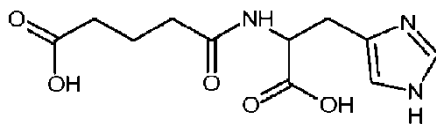
Часто респираторные заболевания могут вызываться смешанными инфекциями, то есть инфекционными процессами, развивающимися в организме при одновременном сочетанном воздействии двух и более возбудителей, например ассоциациями вирусов, что говорит о необходимости в разработке лекарственных средств, эффективных одновременно в отношении таких инфекций.

Этиологическими агентами смешанных инфекций могут быть микроорганизмы одного и того же семейства или более крупных таксонов и царств в сочетаниях типа "вирус-вирус", "вирус-бактерия" и т.д.

В последнее время часто выявляются смешанные респираторно-вирусные инфекции, обусловленные в том числе риновирусами, вирусом Коксаки, респираторно-синцитиальным вирусом, метапневмовирусом человека, парагриппом, коронавирусом, аденовирусом человека, вирусом герпеса простого 1-го или 2-го типов.

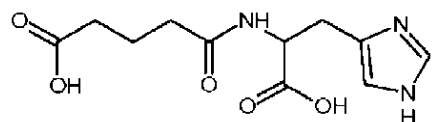
### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение относится к применению соединения



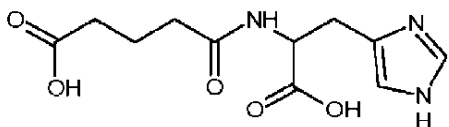
(соединение 251) или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых РНК- и/или ДНК-содержащими вирусами, и сопутствующих заболеваний.

Более конкретно изобретение относится к способу профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающему введение пациенту эффективного количества соединения



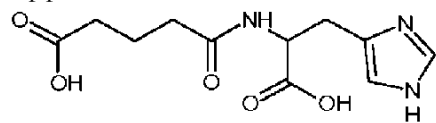
или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, изобретение относится к способу профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, включающему введение пациенту эффективного количества соединения



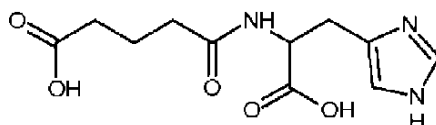
или его фармацевтически приемлемой соли.

Далее изобретение относится к способу профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающему введение пациенту эффективного количества соединения



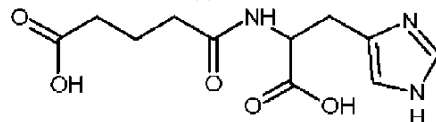
или его фармацевтически приемлемой соли.

Далее изобретение относится к способу профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, включающему введение пациенту эффективного количества соединения



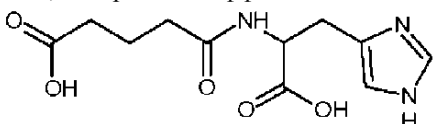
или его фармацевтически приемлемой соли.

Далее изобретение относится к применению фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, содержащей эффективное количество соединения

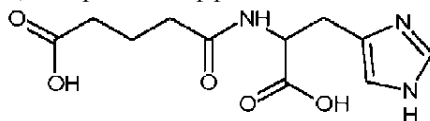


или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители.

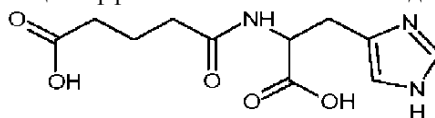
Далее изобретение относится к применению фармацевтической композиции для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, содержащей эффективное количество соединения



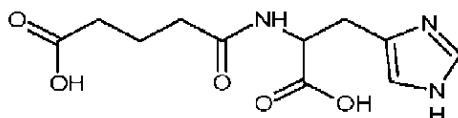
или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители. Далее изобретение относится к применению фармацевтической композиции для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, содержащей эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители. Далее изобретение относится к применению фармацевтической композиции для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, содержащей эффективное количество соединения

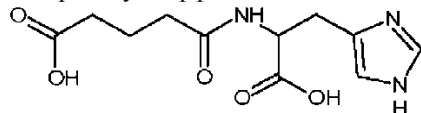


или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители. Далее изобретение относится к набору для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающему композицию, содержащую эффективное количество соединения



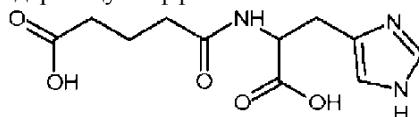
или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемые носители и наполнители, и инструкции по ее применению.

Далее изобретение относится к набору для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, включающему композицию, содержащую эффективное количество соединения



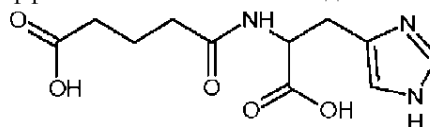
или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемые носители и наполнители, и инструкции по ее применению.

Далее изобретение относится к набору для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающему композицию, содержащую эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемые носители и наполнители, и инструкции по ее применению.

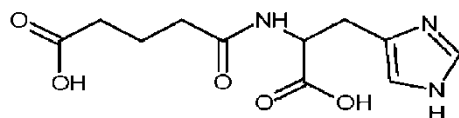
Далее изобретение относится к набору для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, включающему композицию, содержащую эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемые носители и наполнители, и инструкции по ее применению.

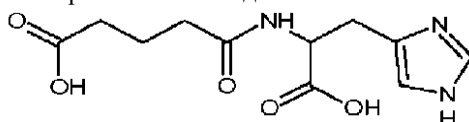


Далее изобретение относится к применению соединения



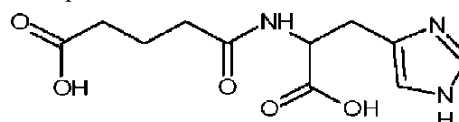
или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфако-ронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов.

Далее изобретение относится к применению соединения



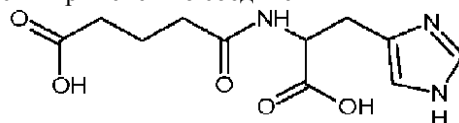
или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита.

Далее изобретение относится к применению соединения



или его фармацевтически приемлемой соли, для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфако-ронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов.

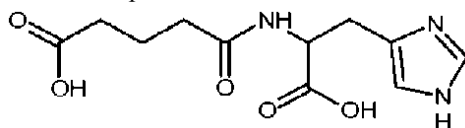
Далее изобретение относится к применению соединения



или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей.

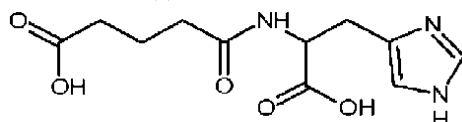
#### Осуществление изобретения

Настоящее изобретение относится к применению



или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых РНК- и/или ДНК-содержащими вирусами, и сопутствующих заболеваний.

Более конкретно изобретение относится к способу профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфако-ронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающему введение пациенту эффективного количества соединения



или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления вирус, принадлежащий роду энтеровирусов, выбран из группы, включающей риновирусы, вирусы Коксаки и энтеровирус типа 71.

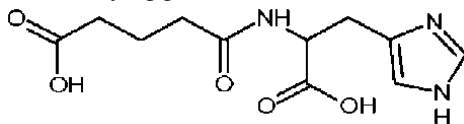
В другом варианте осуществления вирус, принадлежащий роду пневмовирусов, представляет собой респираторно-синцитиальный вирус, вирус, принадлежащий роду метапневмовирусов, представляет собой метапневмовирус человека, вирус, принадлежащий роду респировирусов, представляет собой пара-

грипп, вирус, принадлежащий к роду альфакоронавирусов, представляет собой коронавирус.

В одном варианте осуществления семейство аденовирусы включает род мастаденовируса, к которому относится аденовирус человека.

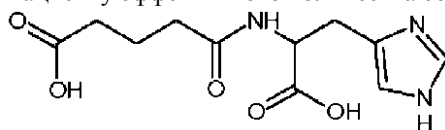
В одном варианте осуществления заболевание представляет собой заболевание, вызванное вирусом герпеса простого 1 или 2 типов.

Кроме того, изобретение относится к способу профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, включающему введение пациенту эффективного количества соединения



или его фармацевтически приемлемой соли.

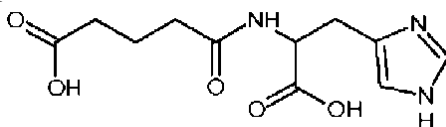
Кроме того, изобретение относится к способу профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающему введение пациенту эффективного количества соединения



или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления осложнение представляет собой фарингит, назофарингит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит, бронхит, бронхиолит, пневмонию или обструктивный синдром дыхательных путей.

Кроме того, изобретение относится к способу профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, включающему введение пациенту эффективного количества соединения



или его фармацевтически приемлемой соли.

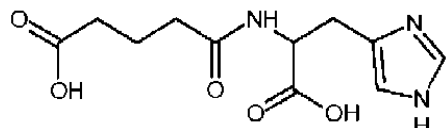
В одном варианте осуществления указанное соединение вводят в твердой лекарственной форме.

В другом варианте осуществления эффективное количество указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет 0,1-10 мг/кг массы тела.

В другом варианте осуществления эффективное количество представляет собой разовую дозу соединения общей формулы I, составляющую 2-300 мг.

В другом варианте осуществления указанное соединение вводят от 3 дней до 14 дней.

Кроме того, изобретение относится к применению фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, содержащей эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители.

В одном варианте осуществления вирус, принадлежащий роду энтеровирусов, выбран из группы, включающей риновирусы, вирусы Коксаки и энтеровирус типа 71.

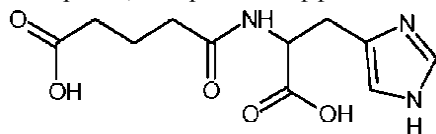
В другом варианте осуществления вирус, принадлежащий роду пневмовирусов, представляет собой респираторно-синцитиальный вирус, вирус, принадлежащий роду метапневмовирусов, представляет собой метапневмовирус человека, вирус, принадлежащий роду респировирусов, представляет собой парагрипп, вирус, принадлежащий к роду альфакоронавирусов, представляет собой коронавирус.

В другом варианте осуществления семейство аденовирусы включает род мастаденовируса, к которому относится аденовирус человека.

В другом варианте осуществления заболевание представляет собой заболевание, вызванное виру-

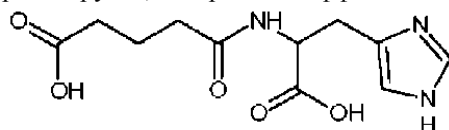
сом герпеса простого 1-го или 2-го типов.

Кроме того, изобретение относится к применению фармацевтической композиции для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, содержащей эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители.

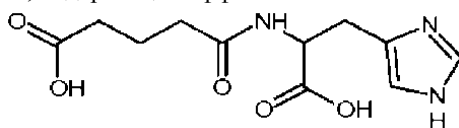
Кроме того, изобретение относится к применению фармацевтической композиции для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респиривирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, содержащей эффективное количество соединения



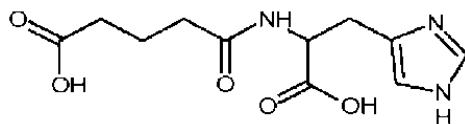
или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители.

В одном варианте осуществления осложнение представляет собой фарингит, назофарингит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит, бронхит, бронхиолит, пневмонию или обструктивный синдром дыхательных путей.

Кроме того, изобретение относится к применению фармацевтической композиции для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, содержащей эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители. Кроме того, изобретение относится к набору для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респиривирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающему композицию, содержащую эффективное количество соединения



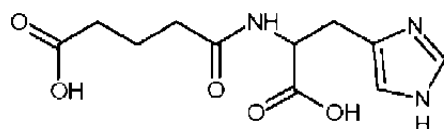
или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемые носители и наполнители, и инструкции по ее применению.

В одном варианте осуществления вирус, принадлежащий роду пневмовирусов, представляет собой респираторно-синцитиальный вирус, вирус, принадлежащий роду метапневмовирусов, представляет собой метапневмовирус человека, вирус, принадлежащий роду респиривирусов, представляет собой парагрипп, вирус, принадлежащий к роду альфакоронавирусов, представляет собой коронавирус.

В другом варианте осуществления семейство аденовирусы включает род мастаденовирус, к которому относится аденовирус человека.

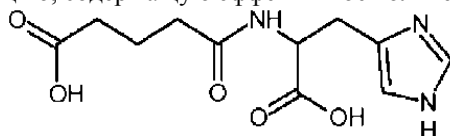
В другом варианте осуществления заболевание представляет собой заболевание, вызванное вирусом герпеса простого 1 или 2 типов.

Кроме того, изобретение относится к набору для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, включающему композицию, содержащую эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемые носители и наполнители, и инструкции по ее применению.

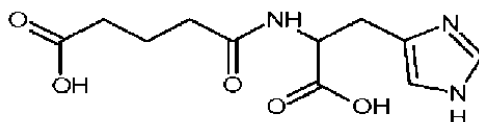
Кроме того, изобретение относится к набору для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающему композицию, содержащую эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемые носители и наполнители, и инструкции по ее применению.

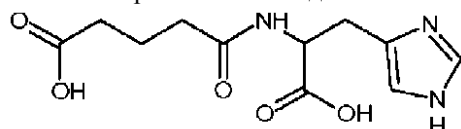
В одном варианте осуществления осложнение представляет собой фарингит, назофарингит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит, бронхит, бронхиолит, пневмонию или обструктивный синдром дыхательных путей.

Кроме того, изобретение относится к набору для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, включающему композицию, содержащую эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемые носители и наполнители, и инструкции по ее применению.

Кроме того, изобретение относится к применению соединения



или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов.

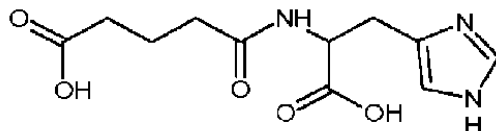
В одном варианте осуществления вирус, принадлежащий роду энтеровирусов, выбран из группы, включающей риновирусы, вирусы Коксаки и энтеровирус типа 71.

В другом варианте осуществления вирус, принадлежащий роду пневмовирусов, представляет собой респираторно-синцитиальный вирус, вирус, принадлежащий роду метапневмовирусов, представляет собой метапневмовирус человека, вирус, принадлежащий роду респировирусов, представляет собой парагрипп, вирус, принадлежащий к роду альфакоронавирусов, представляет собой коронавирус.

В другом варианте осуществления семейство аденовирусы включает род мастаденовирус, к которому относится аденовирус человека.

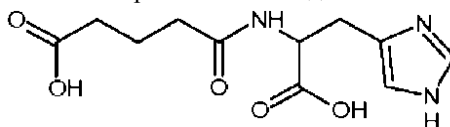
В другом варианте осуществления заболевание представляет собой заболевание, вызванное вирусом герпеса простого 1-го или 2-го типов.

Кроме того, изобретение относится к применению соединения



или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита.

Кроме того, изобретение относится к применению соединения

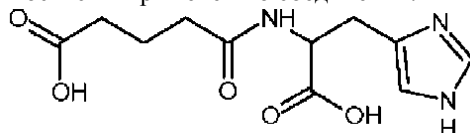


или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровиру-

сов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов.

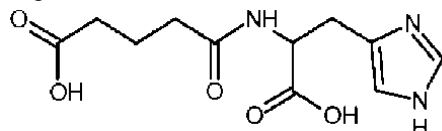
В одном варианте осуществления осложнение представляет собой фарингит, назофарингит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит, бронхит, бронхиолит, пневмонию или обструктивный синдром дыхательных путей.

Кроме того, изобретение относится к применению соединения:



или его фармацевтически приемлемой соли, для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей.

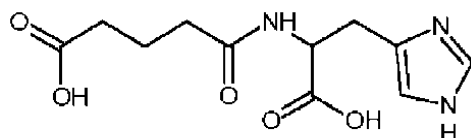
В качестве фармацевтически приемлемых солей соединения



в настоящем изобретении могут быть использованы его соли с щелочными и щелочноземельными металлами, предпочтительно натриевая, калиевая, литиевая соли.

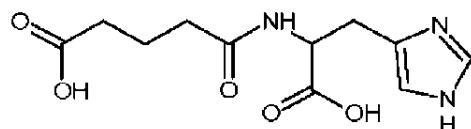
Кроме того, в качестве фармацевтически приемлемых солей соединений по настоящему изобретению могут быть использованы аддитивные соли органических кислот (например, формиат, ацетат, малеат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат и др.), аддитивные соли неорганических кислот (например, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и др.), соли с аминокислотами (например, соль аспарагиновой кислоты, соль глутаминовой кислоты и т.д.), предпочтительно хлоргидраты и ацетаты.

Соединение



или его соли вводят в эффективном количестве, которое обеспечивает желаемый терапевтический результат.

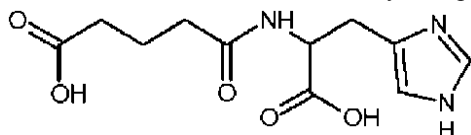
Соединение



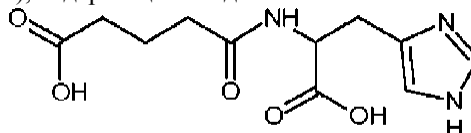
или его соли могут быть введены пациенту в дозах, составляющих от 0,1 до 30 мг/кг веса тела человека в день, предпочтительно в дозах от 0,3 до 1,5 мг/кг один или более раз в день.

При этом следует отметить, что конкретная доза для каждого конкретного пациента будет зависеть от многих факторов, таких как возраст, вес тела, пол, общее состояние здоровья и режим питания пациента, время и способ введения лекарственного средства, скорость его выведения из организма, а также тяжесть заболевания у данного индивида, подвергаемого лечению.

Применяемые фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат соединение



или их фармацевтически приемлемую соли в количестве, эффективном для достижения желаемого результата, и могут быть приготовлены в виде стандартных лекарственных форм (например, в твердой, полутвердой или жидкой формах), содержащих соединение



или его соли в качестве активного ингредиента в смеси с носителем или наполнителем, пригодным

для внутримышечного, внутривенного, перорального, сублингвального, ингаляционного, интраназального, интаректального и трансдермального применения. Активный ингредиент может быть включен в композицию вместе с обычно используемыми нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями, пригодными для изготовления растворов, таблеток, пилюль, капсул, драже, суппозиториев, эмульсий, суспензий, мазей, гелей, пластырей и любых других лекарственных форм.

В качестве наполнителей могут быть использованы различные вещества, такие как сахараиды, например глюкоза, лактоза или сахароза, маннит или сорбит, производные целлюлозы и/или фосфаты кальция, например трикальций фосфат или кислый фосфат кальция; в качестве связующего компонента могут быть использованы такие как крахмальная паста, например кукурузный, пшеничный, рисовый, картофельный крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидон. При необходимости могут быть использованы разрыхляющие агенты, такие как вышеупомянутые крахмалы и карбоксиметилкрахмал, попеременно сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Могут быть использованы необязательные добавки, такие как агенты, регулирующие текучесть, и смазывающие агенты, такие как диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота и ее соли, такие как стеарат магния или стеарат кальция, и/или пропиленгликоль.

В качестве добавок могут быть также использованы стабилизаторы, загустители, красители и отдушки.

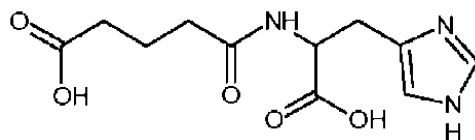
В качестве мазевой основы могут быть использованы углеводородные мазевые основы, такие как вазелин белый и желтый (Vaselinum album, Vaselinum flavum), вазелиновое масло (Oleum Vaselini), мазь белая и жидкая (Unguentum album, Unguentum flavum), а в качестве добавок для придания более плотной консистенции такие как твердый парафин и воск; абсорбтивные мазевые основы, такие как гидрофильный вазелин (Vaselinum hydrophylicum), ланолин (Lanolinum), кольдкрем (Unguentum leniens); мазевые основы, смываемые водой, такие как гидрофильная мазь (Unguentum hydrophylum); водорастворимые мазевые основы, такие как полиэтиленгликолевая мазь (Unguentum Glycolis Polyaethyleni), бентонитовые основы и другие.

В качестве основы для гелей могут быть использованы метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, оксипропилцеллюлоза, полиэтиленгликоль или полиэтиленоксид, карбопол.

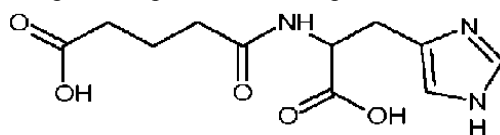
В качестве основы для суппозитория могут быть использованы основы, не растворимые в воде, такие как масло какао; основы, растворимые в воде или смешиваемые с водой, такие как желатино-глицериновые или полиэтиленоксидные; комбинированные основы мыльно-глицериновые.

При приготовлении стандартной лекарственной формы количество активного ингредиента, используемого в комбинации с носителем, может варьироваться в зависимости от реципиента, подвергающегося лечению, от конкретного способа введения лекарственного средства.

Так, например, при использовании соединения



или его фармацевтически приемлемой соли в виде растворов для инъекций содержание активного агента в них составляет 0,1-5%. В качестве разбавителей могут быть использованы 0,9% раствор хлорида натрия, дистиллированная вода, раствор новокаина для инъекций, раствор Рингера, раствор глюкозы, специфические добавки для растворения. При введении в организм соединения



или его фармацевтически приемлемой соли в виде таблеток и суппозиториев их количество составляет 10-300 мг на стандартную лекарственную форму.

Лекарственные формы настоящего изобретения получают по стандартным методикам, таким как, например, процессы смешивания, гранулирования, формирования драже, растворения и лиофилизации.

#### Экспериментальная часть

##### Тесты на биологическую активность

Далее приведено детальное описание экспериментальных примеров, подтверждающих эффективность соединения 251 для профилактики и лечения заболеваний в соответствии с данным изобретением, где приведенные примеры не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1. Противовирусное действие соединения 251 в отношении вируса Коксаки in vivo.

Для проведения исследований был использован трипсинзависимый штамм HCV A2, предварительно адаптированный и вызывающий гибель мышей от Коксаки вирусной инфекции.

Эксперимент проводили на белых мышах-самцах весом 6-7 г. Животных инфицировали вирусом внутримышечно в объеме 0,1 мл/мышь. В опыте использовали дозу для заражения 10LD50, вызывающую летальность у мышей.

О способности соединений оказывать лечебный эффект судили по гибели инфицированных вирусом НСХV А2 мышей в опытной группе по сравнению с группой животных, не получавших лечение.

Исследуемые соединения и плацебо вводили животным перорально по лечебной схеме. В качестве плацебо мышам вводили физиологический раствор. Отрицательным контролем служили интактные животные, которые содержались в тех же условиях, что и опытные группы в отдельном помещении.

Для проведения эксперимента были сформированы группы по 14-15 мышей в каждой. Соединение вводили в дозе 30 мг/кг массы тела. Исследуемое вещество вводили перорально 1 раз в сутки в течение 7 дней (первое введение - через 24 ч после инфицирования). Наблюдение за животными осуществляли на протяжении 15 дней, ежедневно взвешивая и регистрируя смертность животных.

Соединение 251 оказало защитное действие в отношении экспериментальной Коксаки вирусной инфекции, снижая гибель животных и увеличивая среднюю продолжительность жизни животных. Данные по соединению 251 представлены в табл. 1.

Противовирусная активность исследованного соединения, описанная в примере, свидетельствует о том, что данное химическое соединение может быть использовано в качестве эффективного лекарственного средства при Коксаки энтеровирусной инфекции.

Таблица 1. Эффективность соединения 251 в отношении Коксаки А2-вирусной инфекции на модели у мышей

Исследуемое соединение	Доза исследуемых соединений и препарата сравнения мг/кг	Всего животных в группе	Общая летальность, %	Средняя продолжительность жизни (сутки)		Индекс защиты (%)
				Относительная	По сравнению с контролем	
Соединение 251	30	14	42,9	22,2	110,0	33,3
Контроль вируса		15	73,3	10,7		

Пример 2. Противовирусное действие соединения 251 в отношении РС-вируса на модели у мышей с угнетенной иммунной системой.

Противовирусную активность химического соединения в отношении респираторно-синцитиального вируса человека (штамм А2, с инфекционным титром  $5 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/мл) оценивали на модели вирусной пневмонии у мышей линии Balb/c. Вирус вводили животным интраназально в объеме 50 мкл под легким эфирным наркозом. Для угнетения иммунной реакции против РС-вируса за 5 дней до инфицирования животным вводили внутривентриально циклофосфан в дозе 100 мг/кг. Изучаемые соединения применяли по лечебной схеме 1 раз в сутки в дозе 30 мг/кг в течение 5 дней, начиная через 24 ч после инфицирования. Активность соединения оценивали по снижению отека инфицированного респираторно-синцитиальным вирусом легкого по сравнению с контролем на пятый день после инфицирования.

Как видно из приведенных результатов по соединению 251 в табл. 2, инфицирование животных вирусом приводило к формированию тяжелого отека легких (3,15-2,05 балла из 4 возможных). Исследуемое соединение 251 оказывало нормализующее воздействие на структуру легочной ткани.

Таблица 2. Степень отека легких при РС-вирусной пневмонии у мышей Balb/c на 5 сутки после инфицирования (M±SD, n=5)

Исследуемое соединение и препарат сравнения	Доза, мг/кг	Степень отека легких на 5 сутки после инфицирования, баллы
Контроль вируса	-	2,05±0,23
Соединение 251	30	0,90±0,21*
Рибавирин	50	1,24±0,18*

\* Отмечены значения, отличающиеся от контрольных в каждом опыте по t-критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

Пример 3. Противовирусное действие соединения 251 в отношении риновируса.

Для проведения исследований был использован авторский штамм hRV. Животных инфицировали вирусом интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 0,05 мл/мышь.

Для определения эффективности соединения в отношении hRV на экспериментальной модели in vivo вирус предварительно титровали на мышах, затем проводили заражение мышей и перорально вводили

исследуемое соединение. На 4-е сутки после инфицирования проводили оценку инфекционного титра вируса титрованием легочной суспензии в культуре клеток Hela. Инфекционный титр hRV-вируса в легких животных опытной группы по сравнению с группой животных, не получавших лечение, определяли по ЦПД.

Исследуемое соединение и плацебо (физиологический раствор) вводили животным перорально 1 раз в сутки, в течение 4 дней, начиная через 12 ч после инфицирования. Соединение вводили в дозе 30 мг/кг массы тела животного. В качестве отрицательного контроля использовали интактных животных, которые содержались в отдельном помещении в тех же условиях, что и опытные группы.

Через 4 суток после инфицирования проводили оценку противовирусной активности исследуемого соединения по снижению инфекционной активности вируса, определяемой в культуре клеток Hela.

Развитие инфекционного процесса было связано с уменьшением массы тела животных в группе вирусного контроля, при этом масса тела мышей, леченых соединением 251, была выше массы контрольных животных на 3 и 4 сутки.

Исследование веса легких мышей показало, что в процессе эксперимента вес легких инфицированных мышей превышал вес легких интактных животных, свидетельствуя о активно текущем инфекционном процессе. Под влиянием исследуемого соединения 251 вес легких животных достоверно отличался (был ниже) от группы вирусного контроля и практически не отличался от веса легких у интактных мышей.

Результаты определения инфекционной активности hRV в суспензиях легких мышей в культуре клеток Hela после применения соединения 251 (без ограничения указанными) представлены в табл. 3.

Таблица 3. Подавление репродукции hRV в легких мышей

Препарат	Доза препарата, мг/кг	Инфекционный титр вируса в легких (г ТСП <sub>50</sub> (4 сутки после инфицирования))
Соединение 251	30	0±0
Контроль	-	2,3±0,3

Лечение соединением 251 приводило к снижению инфекционной активности hRV.

Изучение противовирусного действия соединения 251 на модели hRV-инфекции у мышей показало, что заявляемое соединение предотвращает снижение массы тела и увеличение массы легких до значений, наблюдаемых в группе интактных животных, а также снижает репродукцию вируса в легких у животных.

Пример 4. Противовирусное действие соединения 251 в отношении вируса парагриппа.

Для проведения исследований был использован штамм вируса парагриппа Sendai. Беспородных белых мышей самцов весом 10-12 г инфицировали интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 0,05 мл/мышь адаптированным к легким мышей штаммом парагриппа Sendai. Для заражения использовали дозу вируса 10LD<sub>50</sub>, вызывающую 70-80% летальности у мышей. В эксперименте использовали по 20 мышей в каждой группе. В качестве отрицательного контроля использовали интактных животных, которые содержались в тех же условиях, что и опытные группы в отдельном помещении. Изучение противовирусного действия соединения 251 осуществляли путем перорального введения веществ зараженным животным 1 раз в день в дозе 30 мг/кг/мышь через 24, 48, 72, 96 и 120 ч после инфицирования вирусом. Мышам контрольной группы вводили в тех же условиях плацебо (0,2 мл физиологического раствора). За животными наблюдали в течение 14 суток после заражения, учитывая гибель мышей в группах.

Каждое животное осматривалось ежедневно. Осмотр включал оценку общего поведения и состояния животных. В дни введения препаратов осмотр проводился до введения препарата в установленное время и примерно через 2 ч после введения. Обращение с животными осуществлялось в соответствии с международными стандартами.

Активность соединения оценивали, сравнивая летальность в группах животных, принимавших препарат и плацебо.

Показатель летальности для групп животных, получавших соединение 251, был снижен на 30-60%. Данные по соединению 251 представлены в табл. 4.

Таблица 4. Летальность в экспериментальных группах животных

Препарат	Доза препарата (мг/кг)	Летальность, %
Соединение 251	30	35,0
Контроль вируса	-	75,0
Интактные	-	0,0

Пример 5. Противовирусное действие соединения 251 на модели экспериментальной аденовирус-



ной инфекции.

В работе был использован аденовирус человека 5 типа. С целью воспроизведения аденовирусной инфекции были использованы новорожденные сирийские хомяки, у которых этот вирус вызывал диссеминированную вирусную инфекцию с поражением печени, легких и сердца. Исследование проводили на животных через 48 ч после рождения. В каждую группу включали по 5 хомяков. Вирус вводили животным подкожно в объеме 0,1 мл, в дозе  $10^5$  TCID<sub>50</sub>. Лечение осуществляли перорально соединением 251 в дозе 30 мг/кг веса животных через 12, 36 и 60 ч после инфицирования. Животным группы плацебо вводили физиологический фосфатный буфер. В качестве отрицательного контроля использовали интактных животных, которые содержались в тех же условиях, что и опытные группы. Через 72 ч после заражения животных из каждой группы эвтаназировали, вскрывали и изолировали печень. Лечебный эффект оценивали по действию на ультраструктурные особенности морфогенеза аденовирусной инфекции в печени при помощи электронной микроскопии.

В результате было показано, что лечение соединением 251 приводило к снижению интенсивности деструктивных процессов и воспалительных реакций в печени, нормализуя ее структуру как на уровне организации ткани в целом, так и на уровне отдельных гепатоцитов. Результаты интегральной оценки повреждений по соединению 251 представлены в табл. 5.

Таблица 5. Оценка интенсивности деструктивных процессов в печени

Препарат	Доза препарата (мг/кг)	Оценка повреждений
Соединение 251	30	Слабые повреждения
Интактные	-	Отсутствие повреждений
Контроль вируса	-	Интенсивные повреждения

Пример 6. Противовирусное действие соединения 251 на модели экспериментального герпетического менингоэнцефалита у мышей.

В исследовании использовали вирус простого герпеса 2-го антигенного типа. Беспородных белых мышей, самцов 7-8 г весом инфицировали i/c (внутричерепной путь введения) в объеме 30 мкл/мышь, содержащем дозу 10LD<sub>50</sub>. Для заражения использовали дозу 10LD<sub>50</sub>, вызывающую 100% летальность у мышей.

Экспериментальные группы содержали по 20 мышей. В качестве отрицательного контроля использовали интактных животных, которые содержались в тех же условиях, что и опытные группы в отдельном помещении. Изучение противовирусного действия соединения 251 осуществляли путем перорального введения вещества зараженным животным 1 раз в день в дозе 30 мг/кг/мышь через 24, 48, 72, 96 и 120 ч после инфицирования вирусом. Мышам контрольной группы вводили в тех же условиях плацебо (0,2 мл физиологического раствора). За животными наблюдали в течение 14 суток после заражения, учитывая гибель мышей в группах.

Каждое животное осматривалось ежедневно. Осмотр включал оценку общего поведения и состояния животных. Обращение с животными проводилось в соответствии с международными стандартами.

Активность соединения оценивали, сравнивая летальность в группах животных, принимавших препарат и плацебо.

Показатель летальности для групп животных, получавших соединение 251, был снижен на 25-50%. Данные по соединению 251 представлены в табл. 6.

Таблица 6. Летальность в экспериментальных группах животных

№ п/п	Препарат	Доза препарата (мг/кг)	Летальность, %
9	Соединение 251	30	65,0
26	Контроль вируса	-	100,0
27	Интактные	-	0,0

Пример 7. Противовирусное действие соединения 251 на модели экспериментальной коронавирусной инфекции у мышей.

В исследовании был использован авторский штамм HCoV, идентифицированный как вирус 2-ой группы, антигенно подобный прототипному штамму OC-43. Изучение эффективности соединения проводили на мышах линии C57BL/6 путем сравнения летальности леченых и контрольных животных в течение 14 дней после инфицирования. Экспериментальные группы содержали по 20 мышей. Животных инфицировали вирусом интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 0,03 мл/мышь.

Исследуемое соединение вводили животным перорально в дозе 30 мг/кг массы тела. Животные контрольной группы получали физиологический раствор. Препарат вводили перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней. Лечение животных начинали через 24 ч после инфицирования.

Показатель летальности для групп животных, получавших соединение 251, был снижен на 30-50%.

Данные по соединению 251 представлены в табл. 7.

Таблица 7. Летальность в экспериментальных группах животных

Препарат	Доза препарата (мг/кг)	Летальность, %
Соединение 251	30	30,0
Контроль вируса	-	60,0
Интактные	-	0,0

Пример 8. Оценка эффективности соединения на модели назофарингита у крыс.

Индукцию назофарингита проводили путем интраназального введения раствора формалина крысам в каждый носовой ход.

Введение формалина в носовые ходы крыс приводит к распространению воспаления на прилежащие ткани, в результате чего развивается клиническая картина, сходная с симптомами назофарингита у человека.

После акклиматизационного периода были сформированы следующие группы животных:

интактные животные, получавшие физиологический раствор внутрижелудочно в количестве 0,2 мл, индукция назофарингита не проводилась;

контрольная группа, животные, получавшие физиологический раствор внутрижелудочно в количестве 0,2 мл в течение 3 дней после индукции назофарингита;

животные, получавшие исследуемое вещество в дозе 18 мг/кг в течение 3 дней после индукции назофарингита.

Клинический осмотр каждого животного проводился ежедневно не менее 2 раз в день.

В эксперименте на крысах линии Wistar путем индукции назофарингита введением в носовые ходы раствора формалина были получены патологические изменения в контрольной группе животных, характеризующие развитие острого воспалительного процесса в верхних дыхательных путях. Вызванная патология характеризовалась гиперплазией, увеличением количества бокаловидных клеток, выраженной инфильтрацией мононуклеарами и лейкоцитами, гиперпродукцией слизи железами подслизистой оболочки.

После эвтаназии во всех группах крыс была изучена картина воспаления в носовых ходах и глотке. Носовые ходы промывали 5 мл физраствора, определяли количество клеточных элементов в 1 мкл.

Таблица 8. Макроскопическая характеристика изменений слизистой носовых ходов

Группа	n	Без изменений	Слизистые выделения из носовых ходов
Интактные	20	20	0
Контроль	20	0	20
Соединение 251	10	4	6

n - количество животных

Из представленной табл. 8 видно, что соединение 251 оказывает противовоспалительное действие и показывает свою терапевтическую эффективность на модели назофарингита.

Фармакологическое действие исследованного соединения выразилось в снижении притока клеток воспаления и гиперсекреции слизи. Соединение 251 снижало количество клеточных элементов в назальных смывах на 40-85% по сравнению с контролем.

Пример 9. Определение эффективности соединения 251 на модели стафилококковой пневмонии мышей.

Эффективность соединения проводили на беспородных мышках (самки), зараженных *Staphylococcus aureus* (штамм адаптированный к мышам). Введение соединения мышам начинали за 5 дней до заражения орально в дозах 15 и 30 мг/кг в объеме 0,2 мл. На пятый день мышам заражали под легким эфирным наркозом интраназально введением *Staphylococcus aureus* в дозе  $10^9$  КОЕ в объеме 0,05 мл. Через 1 ч после заражения мышам продолжали вводить соединение в вышеуказанных дозах еще 2 дня. В качестве препарата сравнения использовали ампициллин, вводимый однократно внутривенно в дозе 20 мг/кг. В качестве контроля служили мыши, зараженные интраназально *Staphylococcus aureus* и леченые PBS. Через двое суток мышам забивали, вскрывали грудную полость и делали отпечатки легких на чашки Петри с колумбийским агаром. После инкубирования в течение 24 ч при 36°C фиксировали наличие (или отсутствие) бактериального роста *Staphylococcus aureus* в сравнении с контролем. Интенсивность бактериального роста оценивали в баллах и выражали в %. Результаты представлены в табл. 9.

Из представленной табл. 9 видно, что соединение 251 оказывает антибактериальное действие и показывает свою эффективность на модели пневмонии.

Таблица 9. Эффективность соединения 251 на модели стафилококковой пневмонии мышей

Препарат	Оценка роста бактерий, в %	
	15 мг/кг	30 мг/кг
Соединение 251	55	20
Ампициллин	25	
Контроль	82,5	
Интактные	0	

0 - роста нет

25 - единичные колонии (до 10)

50 - единичные колонии (до 100)

75 - множественные колонии (больше 100)

100 - сплошной рост

Пример 10. Оценка эффективности соединения 251 на модели перибронхита у крыс.

Крысам-самцам линии Вистар однократно ингаляционно вводили сефадекс G-200 в дозе 5 мг/кг. Исследуемое соединение вводили животным внутривентрально четырехкратно: за 24 и 1 ч до, а также 24 и 45 ч после введения сефадекса. Через 48 ч после ингаляции сефадекса производили эвтаназию животных, легкие забирали на гистологический анализ. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Оценивали воспалительные изменения легких. Оценка проводилась по пятибалльной шкале:

1 балл - воспалительный инфильтрат занимает 0-20% площади исследуемого гистологического препарата;

2 балла - воспалительный инфильтрат занимает 21-40% площади исследуемого гистологического препарата;

3 балла - воспалительный инфильтрат занимает 41-60% площади исследуемого гистологического препарата;

4 балла - воспалительный инфильтрат занимает 61-80% площади исследуемого гистологического препарата;

5 баллов - воспалительный инфильтрат занимает 81-100% площади исследуемого гистологического препарата.

Количество крыс в группе - 7-10 шт.

Гистологический анализ легкого показал, что однократное ингаляционное введение сефадекса крысам вызывает выраженный приток клеток воспалительного инфильтрата, в основном лимфоцитов, в область бронхиол (перибронхит), табл. 10.

Внутрижелудочное введение исследуемого соединения крысам снизило признаки перибронхита. Исследуемое соединение 251 проявляло активность в диапазоне тестируемых доз.

Таблица 10. Гистологический анализ легкого на модели перибронхита у крыс (M±m, n=7-10)

Группа	Доза соединения (мг/кг)	Перибронхит (баллы)
Интактная	-	1,86±0,34
Контроль	-	3±0,31
Соединение 251	1,8	2,44±0,29
	18	2,0±0,31

Пример 11. Лекарственные формы соединения по изобретению.

Соединение по изобретению может быть введено перорально, интраназально, внутримышечно или внутривенно в виде стандартных лекарственных форм, содержащих нетоксичные фармацевтически приемлемые носители.

Данное соединение могут вводить пациенту в дозах, составляющих от 0,1 до 10 мг/кг веса тела в день, предпочтительно в дозах от 0,5 до 5 мг/кг, один или более раз в день.

При этом следует отметить, что конкретная доза для каждого конкретного пациента будет зависеть от многих факторов, включая возраст, вес тела, пол, общее состояние здоровья и режим питания пациента, время и способ введения лекарственного средства, скорость его выведения из организма, а также тяжести заболевания у данного пациента, проходящего лечение.

Фармацевтические композиции содержат соединение по изобретению в количестве, эффективном

для достижения положительного результата, и могут быть введены в виде стандартных лекарственных форм (например, в твердой, полутвердой или жидкой формах), содержащих данное соединение в качестве активного ингредиента в смеси с носителем или наполнителем, пригодным для перорального, внутримышечного или внутривенного введения. Активный ингредиент может быть включен в композицию вместе с обычно используемыми нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями, пригодными для изготовления растворов, таблеток, пилюль, капсул, драже и любых других лекарственных форм.

В качестве наполнителей могут быть использованы различные вещества, такие как сахараиды, например глюкоза, лактоза или сахароза, маннит или сорбит, производные целлюлозы и/или фосфаты кальция, например трикальций фосфат или кислый фосфат кальция, в качестве связующего компонента могут быть использованы такие как крахмальная паста, например кукурузный, пшеничный, рисовый, картофельный крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидон. При необходимости могут быть использованы разрыхляющие агенты, такие как вышеупомянутые крахмалы и карбоксиметилкрахмал, поперечносшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Также могут быть включены необязательные добавки, например агенты, регулирующие текучесть, и смазывающие агенты, такие как диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота и ее соли, такие как стеарат магния или стеарат кальция, и/или пропиленгликоль.

В качестве добавок могут быть также использованы стабилизаторы, загустители, красители и отдушки.

При приготовлении стандартной лекарственной формы количество активного ингредиента, используемого в комбинации с носителем, может варьироваться в зависимости от пациента, проходящего лечение, и от конкретного способа введения лекарственного средства.

Так, например, при использовании соединения в виде раствора для инъекций содержание активного агента в них составляет 0,01-5 мас.%. В качестве разбавителей могут быть использованы 0,9% раствор хлорида натрия, дистиллированная вода, раствор новокаина для инъекций, раствор Рингера, раствор глюкозы, специфические добавки для растворения. При введении в организм соединения в виде таблеток их количество составляет 5,0-500 мг на стандартную лекарственную форму.

Лекарственные формы соединения по изобретению для использования в соответствии с настоящим изобретением получают по стандартным методикам, таким как, например, процессы смешивания, гранулирования, формирование драже, растворение и лиофилизация.

Таблетированная форма.

Таблетированную форму получают, используя приведенные ниже ингредиенты.

<i>Активное вещество:</i>		
Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль	10 мг	100 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
микrokристаллическая целлюлоза	70,55 мг	95,90 мг
лактоза моногидрат	67,50 мг	99,00 мг
натрия гликолят крахмал	0,75 мг	1,50 мг
тальк	0,60 мг	1,20 мг
магния стеарат	0,60 мг	2,40 мг
<b>Масса ядра таблетки</b>	<b>150,00 мг</b>	<b>300,00 мг</b>
Оболочка	4,50 мг	9,00 мг
<b>Масса таблетки</b>	<b>154,50 мг</b>	<b>309,00 мг</b>

Компоненты смешивают и прессуют для образования таблеток.

Суппозитории.

Пример состава суппозитория:

Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль	1-100 мг	количество, необходимое для получения суппозитория
Масло какао		

При необходимости возможно изготовление ректальных, вагинальных и уретральных суппозитория с соответствующими наполнителями.

Раствор для инъекций.

## Пример состава раствора для инъекций:

Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль	1-50 мг
Вода для инъекций	2 мл

## Изготовление лекарственных форм.

Лекарственные формы соединения 251 для использования в соответствии с настоящим изобретением получают по стандартным методикам, таким как, например, процессы смешивания, гранулирования, формирование драже, растворение и лиофилизация.

## Таблетированная форма.

Таблетированную форму получают, используя приведенные ниже ингредиенты:

Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль	100 мг
Крахмал картофельный	20-50 мг
Магния стеарат	3 мг
Аэросил	1 мг
Лактоза	до 300 мг

Компоненты смешивают и прессуют для образования таблеток весом 300 мг каждая.

## Желатиновые капсулы:

соединение по изобретению или его соль - 100 мг;

лактоза (сахар молочный), крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат - до получения массы содержимого капсулы 220 мг.

Указанные выше ингредиенты смешивают, гранулируют, гранулы помещают в твердые желатиновые капсулы в количестве 220 мг.

## Суппозитории.

## Пример состава суппозитория:

Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль	10-100 мг
Масло какао	количество, необходимое для получения суппозитория

При необходимости возможно изготовление ректальных, вагинальных и уретральных суппозитория с соответствующими наполнителями.

## Раствор для инъекций.

## Пример состава раствора для инъекций:

Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль	10-100 мг
Вода для инъекций	2 мл

В качестве растворителя при приготовлении раствора для инъекций могут быть использованы 0,9% раствор натрия хлорида, дистиллированная вода, раствор новокаина. Форма выпуска - ампулы, флаконы, шприц-тюбики, "insert".

## Состав 1 раствора для инъекций:

соединение по изобретению или его соль - 100 мг;

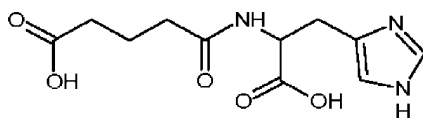
вода дистиллированная - 5 мл.

В качестве растворителя при приготовлении раствора для инъекций могут быть использованы 0,9% раствор натрия хлорида, изотонический фосфатный буфер. Форма выпуска - ампулы, флаконы, шприц-тюбики, "insert".

Возможно изготовление различных лекарственных форм для инъекций: стерильных растворов, стерильных порошков и таблеток.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающий введение пациенту эффективного количества соединения



или его фармацевтически приемлемой соли.

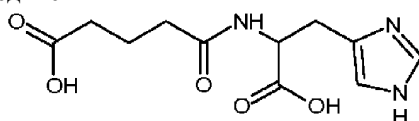
2. Способ по п.1, где вирус, принадлежащий роду энтеровирусов, выбран из группы, включающей риновирусы, вирусы Коксаки и энтеровирус типа 71.

3. Способ по п.1, где вирус, принадлежащий роду пневмовирусов, представляет собой респираторно-синцитиальный вирус, вирус, принадлежащий роду метапневмовирусов, представляет собой метапневмовирус человека, вирус, принадлежащий роду респировирусов, представляет собой парагрипп, вирус, принадлежащий к роду альфакоронавирусов, представляет собой коронавирус.

4. Способ по п.1, где семейство аденовирусы включает род мастаденовирус, к которому относится аденовирус человека.

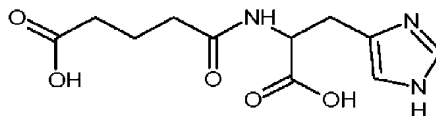
5. Способ по п.1, где заболевание представляет собой заболевание, вызванное вирусом герпеса простого 1-го или 2-го типа.

6. Способ профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, включающий введение пациенту эффективного количества соединения



или его фармацевтически приемлемой соли.

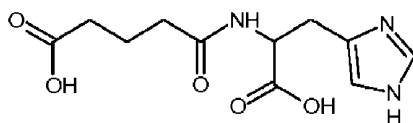
7. Способ профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающий введение пациенту эффективного количества соединения



или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ по п.7, где осложнение представляет собой фарингит, назофарингит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит, бронхит, бронхиолит, пневмонию или обструктивный синдром дыхательных путей.

9. Способ профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, включающий введение пациенту эффективного количества соединения



или его фармацевтически приемлемой соли.

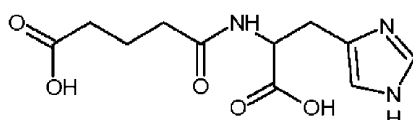
10. Способ по любому из пп.1-9, где указанное соединение вводят в твердой лекарственной форме.

11. Способ по любому из пп.1-9, где эффективное количество указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет 0,1-10 мг/кг массы тела.

12. Способ по любому из пп.1-9, где эффективное количество представляет собой разовую дозу соединения общей формулы I, составляющую 2-300 мг.

13. Способ по любому из пп.1-9, где указанное соединение вводят от 3 до 14 дней.

14. Применение фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, содержащей эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители.

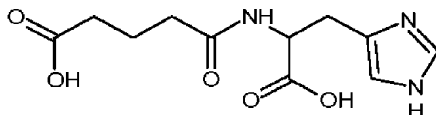
15. Применение по п.14, где вирус, принадлежащий роду энтеровирусов, выбран из группы, включающей риновирусы, вирусы Коксаки и энтеровирус типа 71.

16. Применение по п.14, где вирус, принадлежащий роду пневмовирусов, представляет собой респираторно-синцитиальный вирус, вирус, принадлежащий роду метапневмовирусов, представляет собой метапневмовирус человека, вирус, принадлежащий роду респировирусов, представляет собой парагрипп, вирус, принадлежащий к роду альфакоронавирусов, представляет собой коронавирусы.

17. Применение по п.14, где семейство аденовирусы включает род мастаденовирусы, к которому относится аденовирус человека.

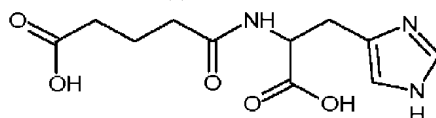
18. Применение по п.14, где заболевание представляет собой заболевание, вызванное вирусом герпеса простого 1-го или 2-го типа.

19. Применение фармацевтической композиции для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, содержащей эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители.

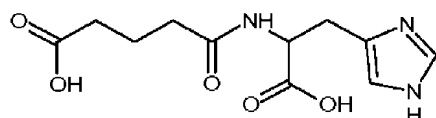
20. Применение фармацевтической композиции для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, содержащей эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители.

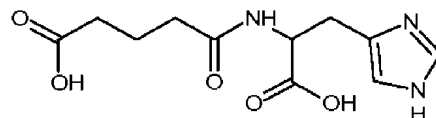
21. Применение по п.20, где осложнение представляет собой фарингит, назофарингит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит, бронхит, бронхиолит, пневмонию или обструктивный синдром дыхательных путей.

22. Применение фармацевтической композиции для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, содержащей эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители.

23. Набор для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающий композицию, содержащую эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемые носители и наполнители, и инструкции по ее применению.

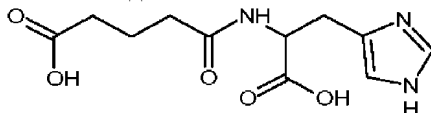
24. Набор по п.23, где вирус, принадлежащий роду пневмовирусов, представляет собой респираторно-синцитиальный вирус, вирус, принадлежащий роду метапневмовирусов, представляет собой метапневмовирус человека, вирус, принадлежащий роду респировирусов, представляет собой парагрипп, вирус, принадлежащий к роду альфакоронавирусов, представляет собой коронавирусы.

25. Набор по п.23, где семейство аденовирусы включает род мастаденовирусы, к которому относится аденовирус человека.

26. Набор по п.23, где заболевание представляет собой заболевание, вызванное вирусом герпеса простого 1-го или 2-го типа.

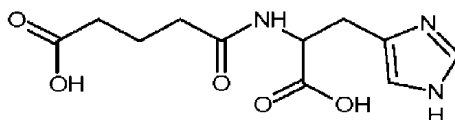
27. Набор для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, включающий компози-

цию, содержащую эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемые носители и наполнители, и инструкции по ее применению.

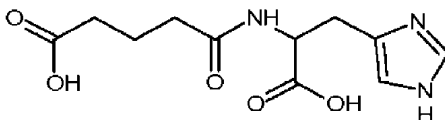
28. Набор для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающий композицию, содержащую эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемые носители и наполнители, и инструкции по ее применению.

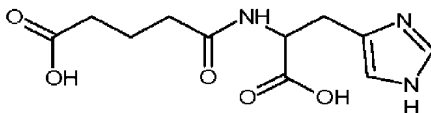
29. Набор по п.28, где осложнение представляет собой фарингит, назофарингит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит, бронхит, бронхиолит, пневмонию или обструктивный синдром дыхательных путей.

30. Набор для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, включающий композицию, содержащую эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемые носители и наполнители, и инструкции по ее применению.

31. Применение соединения



или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов.

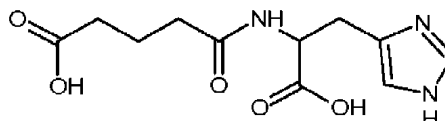
32. Применение по п.31, где вирус, принадлежащий роду энтеровирусов, выбран из группы, включающей риновирусы, вирусы Коксаки и энтеровирус типа 71.

33. Применение по п.31, где вирус, принадлежащий роду пневмовирусов, представляет собой респираторно-синцитиальный вирус, вирус, принадлежащий роду метапневмовирусов, представляет собой метапневмовирус человека, вирус, принадлежащий роду респировирусов, представляет собой парагрипп, вирус, принадлежащий к роду альфакоронавирусов, представляет собой коронавирус.

34. Применение по п.31, где семейство аденовирусы включает род мастаденовирус, к которому относится аденовирус человека.

35. Применение по п.31, где заболевание представляет собой заболевание, вызванное вирусом герпеса простого 1-го или 2-го типа.

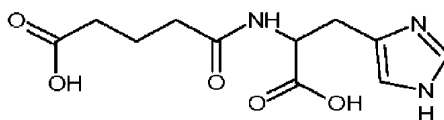
36. Применение соединения



или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита.

37. Применение соединения

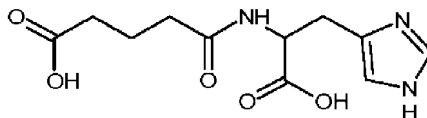




или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфакоронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов.

38. Применение по п.37, где осложнение представляет собой фарингит, назофарингит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит, бронхит, бронхиолит, пневмонию или обструктивный синдром дыхательных путей.

39. Применение соединения



или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей.

