

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291097 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.28

(22) Дата подачи заявки
2021.03.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/57* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/994,803; 62/994,805; 63/000,418;
63/000,415; 63/006,672; 63/006,671;
63/063,803; 63/063,780

(32) 2020.03.25; 2020.03.25; 2020.03.26;
2020.03.26; 2020.04.07; 2020.04.07;
2020.08.10; 2020.08.10

(33) US

(86) PCT/US2021/024010

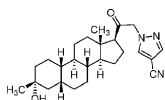
(87) WO 2021/195297 2021.09.30

(71) Заявитель:
СЕЙДЖ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

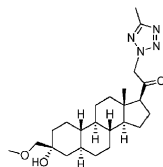
(72) Изобретатель:
Кейнз Стефен Джей (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения симптома респираторного состояния или заболевания, связанного с коронавирусом, у индивидуума, включающим введение индивидууму эффективного количества средства, выбранного из группы, состоящей из соединения (1) и соединения (2) или их фармацевтически приемлемой соли.



(1)



(2)

A1

202291097

202291097

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574318EA/032

ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/994805, поданной 25 марта 2020 года; предварительной заявке США № 62/994803, поданной 25 марта 2020 года; предварительной заявке США № 63/000415, поданной 26 марта 2020 года; предварительной заявке США № 63/000418, поданной 26 марта 2020 года; предварительной заявке США № 63/006671, поданной 7 апреля 2020 года; предварительной заявке США № 63/006672, поданной 7 апреля 2020 года; предварительной заявке США № 63/063780, поданной 8 октября 2020 года; и предварительной заявке США № 63/063803, поданной 8 октября 2020 года. Эти заявки включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к способам лечения одного или более симптомов респираторного состояния или заболевания, связанного с коронавирусом, посредством введения средств, как представлено в настоящем описании.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] SARS-CoV-2 является коронавирусом (CoV) семейства *Coronaviridae*, подсемейства *Coronavirinae*. Эти вирусы являются оболочечными вирусами с одноцепочечным, положительно-полярным РНК-геномом. Родственные коронавирусы включают коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). По сравнению с SARS-CoV и MERS-CoV, SARS-CoV-2 демонстрирует более высокую скорость передачи между людьми (Huang et al., Lancet 2020, 395, 497), что делает особенно трудным для хранения и опасным.

[0004] CoV часто возникают как энзоотические инфекции, пересекающие межвидовой барьер животное-человек и прогрессирующие до развития зоонозных заболеваний у людей (Lau et al., PNAS 2005, 102, 14040-5; Rest et al., Infect Genet Evol. 2003, 3, 219-25). Пересечение межвидового барьера позволяет CoV, таким как SARS-CoV и CoV ближневосточного респираторного синдрома (MERS), манифестировать как вирулентные вирусы человека (Schoeman and Fielding, Virology 2019, 16, 69).

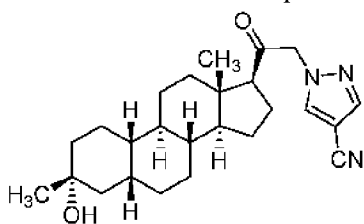
[0005] История создания терапевтических средств против коронавирусных заболеваний человека демонстрирует сложность и затруднения.

[0006] Таким образом, существует потребность в разработке эффективного лечения COVID-19.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

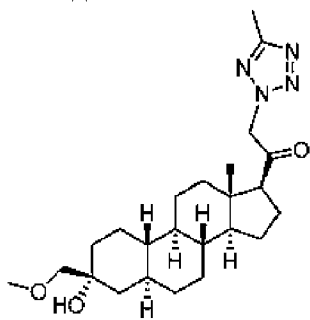
[0007] Один из аспектов настоящего изобретения относится к способу лечения респираторного заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или

состояния у индивидуума, включающему введение индивидууму терапевтически эффективного количества средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1



Соединение 1

и соединения 2



Соединение 2,

или их фармацевтически приемлемой соли.

[0008] Варианты осуществления этого аспекта изобретения могут включать один или более из следующих необязательных признаков. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 1. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления респираторное состояние представляет собой нарушение дыхания. В некоторых вариантах осуществления респираторное состояние представляет собой острый респираторный дистресс-синдром. В некоторых вариантах осуществления индивидуум демонстрирует симптом респираторного состояния, где симптом выбран из группы, состоящей из гиперреактивности дыхательных путей, воспаления ткани легких, гиперчувствительности легких и связанной с воспалением болью в легких. В некоторых вариантах осуществления воспаление ткани легких представляет собой бронхит или бронхоэктазию. В некоторых вариантах осуществления воспаление ткани легких представляет собой пневмонию. В некоторых вариантах осуществления пневмония представляет собой вентиляторно-ассоциированную пневмонию или госпитальную пневмонию. В некоторых вариантах осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению инфекции, фиброза, эпизода фиброза, хронической обструктивной болезни легких, саркоидоза (или саркоидоза легких) или астмы/связанного с астмой воспаления. В некоторых вариантах осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению инфекции. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса, выбранного из группы, состоящей из коронавируса, вируса гриппа, риновируса человека, вируса парагриппа человека,

метапневмовируса человека и хантавируса. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечили или лечат от заболевания, выбранного из SARS, COVID-19 или MERS. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой COVID-19. В некоторых вариантах осуществления инфекция является бактериальной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления бактериальная инфекция выбрана из группы, состоящей из *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*. В некоторых вариантах осуществления *Staphylococcus aureus* является метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*. В некоторых вариантах осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению фиброза или эпизода фиброза. В некоторых вариантах осуществления фиброз является кистозным фиброзом. В некоторых вариантах осуществления индивидууму ранее вводили другое средство, выбранное из группы, состоящей из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода, антитела и антибактериального средства. В некоторых вариантах осуществления индивидууму ранее вводили средство, представленное в настоящем описании, и дополнительно вводили второе средство, выбранное из группы, состоящей из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода и антибактериального средства. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводили средство совместно со вторым средством, выбранным из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода и антибактериального средства. В некоторых вариантах осуществления противовирусное средство выбрано из группы, состоящей из ремдесивира, калетры, лопинавира и ритонавира. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой сарилумаб или тоцилизумаб. В некоторых вариантах осуществления антибактериальное средство представляет собой азитромицин. В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием искусственной вентиляции легких. В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием кислородной маски. В некоторых вариантах осуществления средство вводят посредством ингаляции, внутривенно, посредством инъекции (например, внутримышечно), подкожно или перорально. В некоторых вариантах осуществления средство вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления средство вводят перорально.

[0009] Другой аспект изобретения относится к способу лечения респираторного заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или состояния у индивидуума, подвергаемого или подвергнутого лечению инфекции, включающему введение индивидууму средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1 и соединения 2 или их фармацевтически приемлемой соли.

[0010] Варианты осуществления этого аспекта изобретения могут включать один или более из следующих необязательных признаков. В некоторых вариантах осуществления инфекция является инфекцией вируса, выбранного из группы, состоящей из коронавируса, вируса гриппа, риновируса человека, вируса парагриппа человека, метапневмовируса человека и хантавируса. В некоторых вариантах осуществления вирус является коронавирусом, выбранным из группы, состоящей из SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечили или лечат от заболевания, выбранного из SARS, COVID-19 или MERS. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой COVID-19. В некоторых вариантах осуществления инфекция является бактериальной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления бактериальная инфекция выбрана из группы, состоящей из *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*. В некоторых вариантах осуществления *Staphylococcus aureus* является метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 1. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления средство вводят посредством ингаляции, внутривенно, посредством инъекции (например, внутримышечно), подкожно или перорально. В некоторых вариантах осуществления средство вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления средство вводят перорально.

[0011] Другой аспект изобретения относится к способу лечения респираторного заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или состояния у индивидуума, включающему введение индивидууму средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1 и соединения 2 или их фармацевтически приемлемой соли, где индивидуума лечили или лечат с использованием искусственной вентиляции легких.

[0012] Варианты осуществления этого аспекта изобретения могут включать один или более из следующих необязательных признаков. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет острый респираторный дистресс-синдром. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 1. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления средство вводят посредством ингаляции, внутривенно, посредством инъекции (например, внутримышечно), подкожно или перорально. В некоторых вариантах осуществления средство вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления средство вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению инфекции, включающему введение индивидууму

средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1 и соединения 2 или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию, включающую инфекцию вируса, выбранного из группы, состоящей из коронавируса, вируса гриппа, риновируса человека, вируса парагриппа человека, метапневмовируса человека и хантавируса. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечили или лечат от заболевания, выбранного из SARS, COVID-19 или MERS. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой COVID-19.

[0013] Другой аспект изобретения относится к способу лечения респираторного заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или состояния у индивидуума, включающему введение средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1 и соединения 2 или их фармацевтически приемлемой соли индивидууму, где индивидуума лечили или лечат от заболевания или состояния, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из кистозного фиброза, астмы, вызванной курением ХОБЛ, хронического бронхита, риносинусита, запора, панкреатита, недостаточности поджелудочной железы, мужского бесплодия, вызванного врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока (CBAVD), легкой болезни легких, саркоидоза легких, идиопатического панкреатита, аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA), заболевания печени, наследственной эмфиземы, наследственного гемохроматоза, недостаточности свертывания-фибринолиза, такой как недостаточность протеина С, наследственного ангионевротического отека типа 1, недостаточности процессинга липидов, такой как семейная гиперхолестеринемия, хиломикронемия типа 1, абеталипопротеинемия, лизосомальных болезней накопления, таких как болезнь "I-клеток"/псевдополидистрофия Гурлер, мукополисахаридоз, болезнь Сандхоффа/болезнь Тея-Сакса, синдром Криглера-Найяра типа II, полиэндокринопатий/гиперинсулинемий, сахарного диабета, карликовости Ларона, недостаточности миелопероксидазы, первичного гипопаратиреоидизма, меланомы, гликаноза CDG типа 1, врожденного гипертиреоидизма, несовершенного остеогенеза, наследственной гипофибриногемии, недостаточности АСТ, несахарного диабета (DI), несахарного нейрогипофизарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, синдрома Шарко-Мари-Тута, болезни Пелицеуса-Мерцбахера, нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, болезни Пика, нескольких полиглутаминовых неврологических нарушений, таких как болезнь Гентингтона, спиноцеребеллярная атаксия типа I, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, дентато-рубро-паллидо-люйсовской атрофии и миотонической дистрофии, а также губчатых энцефалопатий, таких как наследственная болезнь Крейтцфельда-Якоба (из-за дефекта процессинга прионных белков), болезни Фабри, синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, ХОБЛ, синдрома сухого глаза или синдрома Шегрена.

[0014] Варианты осуществления этого аспекта изобретения могут включать один или более из следующих необязательных признаков. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 1. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления средство вводят посредством ингаляции, внутривенно, посредством инъекции (например, внутримышечно), подкожно или перорально. В некоторых вариантах осуществления средство вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления средство вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 90-160 мкг/кг/час в течение терапевтически достаточного периода времени. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 90-150 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 130-150 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 140-150 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 150 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 140 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 120 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 100 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 10-100 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 30-80 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 35-70 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 70 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 35 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 60-80 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 24 часа. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 48 часов. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 60 часов. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 3 дня. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 4 дня. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 5 дней. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 6 дней. В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием искусственной вентиляции легких. В некоторых вариантах осуществления средство вводят индивидууму до тех пор, пока индивидуум не перестает лечить с помощью искусственной вентиляции легких.

[0015] Другой аспект изобретения относится к способу лечения респираторного заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или состояния у

индивидуума, включающему введение индивидууму средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1 и соединения 2 или их фармацевтически приемлемой соли, где индивидуум имеет заболевание, ассоциированное с коронавирусом.

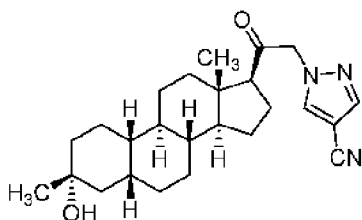
[0016] Варианты осуществления этого аспекта изобретения могут включать один или более из следующих необязательных признаков. В некоторых вариантах осуществления заболевание выбрано из SARS, MERS и COVID-19. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой COVID-19. В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает нарушением дыхания. В некоторых вариантах осуществления нарушение дыхания представляет собой острый респираторный дистресс-синдром. В некоторых вариантах осуществления индивидуум демонстрирует симптом, выбранный из группы, состоящей из гиперреактивности дыхательных путей, воспаления ткани легких, гиперчувствительности легких и связанной с воспалением болью в легких. В некоторых вариантах осуществления воспаление ткани легких представляет собой бронхит или бронхоэктазию. В некоторых вариантах осуществления воспаление ткани легких представляет собой пневмонию. В некоторых вариантах осуществления пневмония представляет собой вентиляторно-ассоциированную пневмонию или госпитальную пневмонию. В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием искусственной вентиляции легких или оксигенотерапии. В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием искусственной вентиляции легких. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 1. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления средство вводят посредством ингаляции, внутривенно, посредством инъекции (например, внутримышечно), подкожно или перорально. В некоторых вариантах осуществления средство вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления средство вводят перорально.

[0017] В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 90-160 мкг/кг/час в течение терапевтически достаточного периода времени. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 90-150 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 130-150 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 140-150 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 150 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 140 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 120 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 100 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 10-100 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 30-80 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 35-70 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство

вводят со скоростью 70 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 35 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления средство вводят со скоростью 60-80 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 24 часа. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 48 часов. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 60 часов. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 3 дня. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 4 дня. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 5 дней. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 6 дней. В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием искусственной вентиляции легких. В некоторых вариантах осуществления средство вводят индивидууму до тех пор, пока индивидуум не перестают лечить с помощью искусственной вентиляции легких. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет острый респираторный дистресс-синдром. В некоторых вариантах осуществления пациент интубирован. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет менее 70 лет.

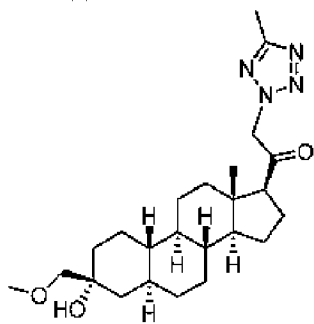
[0018] В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 70 лет или более в любом из аспектов настоящего изобретения.

[0019] В одном из аспектов изобретение относится к способу лечения индивидуума с респираторным состоянием, включающему введение средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1



Соединение 1

и соединения 2



Соединение 2,

или их фармацевтически приемлемой соли.

[0020] В одном из вариантов осуществления этого аспекта средство представляет собой соединение 1.

[0021] В другом варианте осуществления средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1.

[0022] В одном из вариантов осуществления средство представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0023] В одном из вариантов осуществления респираторное состояние представляет собой нарушение дыхания.

[0024] В дополнительном варианте осуществления респираторное состояние представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

[0025] В одном из вариантов осуществления индивидуум демонстрирует симптом респираторного состояния, где симптом выбран из группы, состоящей из гиперреактивности дыхательных путей, воспаления ткани легких, гиперчувствительности легких и связанной с воспалением боли в легких.

[0026] В другом варианте осуществления воспаление ткани легких представляет собой бронхит или бронхоэктазию.

[0027] В дополнительном варианте осуществления воспаление ткани легких представляет собой пневмонию.

[0028] В дополнительном варианте осуществления изобретения пневмония представляет собой вентиляторно-ассоциированную пневмонию или госпитальную пневмонию.

[0029] В одном из вариантов осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению инфекции, фиброза, эпизода фиброза, хронической обструктивной болезни легких, саркоидоза (или саркоидоза легких) или астмы/связанного с астмой воспаления.

[0030] В одном из вариантов осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению инфекции.

[0031] В другом варианте осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию.

[0032] В одном из вариантов осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса, выбранного из группы, состоящей из коронавируса, вируса гриппа, риновируса человека, вируса парагриппа человека, метапневмовируса человека и хантавируса.

[0033] В дополнительном варианте осуществления вирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV.

[0034] В дополнительном варианте осуществления изобретения коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

[0035] В одном из вариантов осуществления индивидуума лечили или лечат от заболевания, выбранного из SARS, COVID-19 или MERS.

[0036] В дополнительном варианте осуществления заболевание представляет собой COVID-19.

[0037] В одном из вариантов осуществления инфекция является бактериальной инфекцией.

[0038] В дополнительном варианте осуществления бактериальная инфекция выбрана из группы, состоящей из *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*.

[0039] В дополнительном варианте осуществления изобретения, *Staphylococcus aureus* является метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*.

[0040] В одном из вариантов осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению фиброза или эпизода фиброза.

[0041] В дополнительном варианте осуществления фиброз является кистозным фиброзом.

[0042] В одном из вариантов осуществления индивидууму ранее вводили средство, выбранное из группы, состоящей из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода, антитела и антибактериального средства.

[0043] В одном из вариантов осуществления индивидууму ранее вводили средство, дополнительно включающее введение индивидууму второго средства, выбранного из группы, состоящей из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода и антибактериального средства.

[0044] В одном из вариантов осуществления индивидууму совместно со средством вводят средство, выбранное из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода и антибактериального средства.

[0045] В другом варианте осуществления противовирусное средство выбрано из группы, состоящей из ремдесивира, калетры, лопинавира и ритонавира.

[0046] В другом варианте осуществления антитело представляет собой сарилумаб или тоцилизумаб.

[0047] В другом варианте осуществления антибактериальное средство представляет собой азитромицин.

[0048] В одном из вариантов осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием искусственной вентиляции легких.

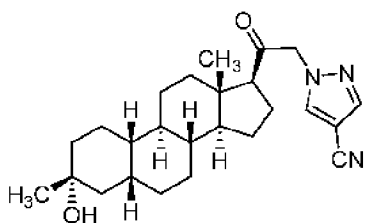
[0049] В одном из вариантов осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием кислородной маски.

[0050] В одном из вариантов осуществления средство вводят посредством ингаляции, внутривенно, посредством инъекции (например, внутримышечно), подкожно или перорально.

[0051] В дополнительном варианте осуществления средство вводят внутривенно.

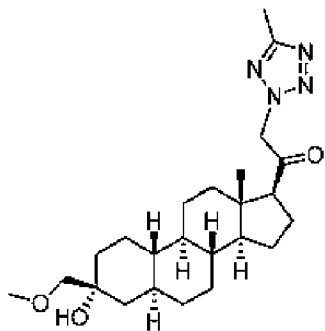
[0052] В другом варианте осуществления средство вводят перорально.

[0053] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения индивидуума, подвергаемого или подвергнутого лечению инфекции, включающему введение индивидууму средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1



Соединение 1

и соединения 2



Соединение 2,

или их фармацевтически приемлемой соли.

[0054] В одном из вариантов осуществления этого аспекта инфекция является инфекцией вируса, выбранного из группы, состоящей из коронавируса, вируса гриппа, риновируса человека, вируса парагриппа человека, метапневмовируса человека и хантавируса.

[0055] В другом варианте осуществления вирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV.

[0056] В дополнительном варианте осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

[0057] В одном из вариантов осуществления индивидуума лечили или лечат от заболевания, выбранного из SARS, COVID-19 или MERS.

[0058] В дополнительном варианте осуществления заболевание представляет собой COVID-19.

[0059] В одном из вариантов осуществления инфекция является бактериальной инфекцией.

[0060] В дополнительном варианте осуществления бактериальная инфекция выбрана из группы, состоящей из *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*.

[0061] В дополнительном варианте осуществления изобретения, *Staphylococcus aureus* является метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*.

[0062] В одном из вариантов осуществления средство представляет собой соединение 1.

[0063] В другом варианте осуществления средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1.

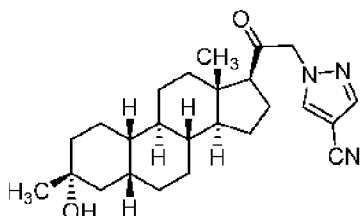
[0064] В другом варианте осуществления средство представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0065] В одном из вариантов осуществления средство вводят посредством ингаляции, внутривенно, посредством инъекции (например, внутримышечно), подкожно или перорально.

[0066] В одном из вариантов осуществления средство вводят внутривенно.

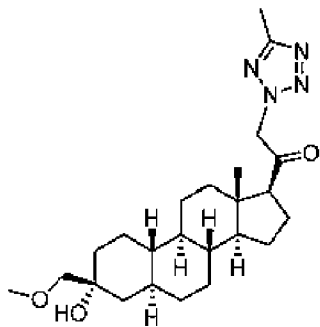
[0067] В другом варианте осуществления средство вводят перорально.

[0068] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения индивидуума, включающему введение индивидууму средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1



Соединение 1

и соединения 2



Соединение 2,

или их фармацевтически приемлемой соли, где индивидуума лечили или лечат с использованием искусственной вентиляции легких.

[0069] В одном из вариантов осуществления индивидуум имеет острый респираторный дистресс-синдром.

[0070] В одном из вариантов осуществления средство представляет собой соединение 1.

[0071] В другом варианте осуществления средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1.

[0072] В другом варианте осуществления средство представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0073] В одном из вариантов осуществления средство вводят посредством ингаляции, внутривенно, посредством инъекции (например, внутримышечно), подкожно или перорально.

[0074] В одном из вариантов осуществления средство вводят внутривенно.

[0075] В другом варианте осуществления средство вводят перорально.

[0076] В одном из вариантов осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению инфекции, включающему введение индивидууму средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1 и соединения 2 или их фармацевтически приемлемой соли.

[0077] В одном из вариантов осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию, включающую инфекцию вируса, выбранного из группы, состоящей из коронавируса, вируса гриппа, риновируса человека, вируса парагриппа человека, метапневмовируса человек и хантавируса.

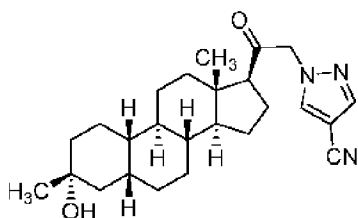
[0078] В одном из вариантов осуществления вирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV.

[0079] В дополнительном варианте осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

[0080] В другом варианте осуществления индивидуума лечили или лечат от заболевания, выбранного из SARS, COVID-19 или MERS.

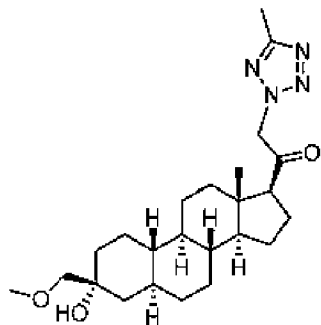
[0081] В дополнительном варианте осуществления заболевание представляет собой COVID-19.

[0082] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения индивидуума, включающему введение индивидууму средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1



Соединение 1

и соединения 2



Соединение 2,

или их фармацевтически приемлемой соли, где индивидуума лечили или лечат от заболевания или состояния,

где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из кистозного фиброза, астмы, вызванной курением ХОБЛ, хронического бронхита, риносинусита, запора, панкреатита, недостаточности поджелудочной железы, мужского бесплодия, вызванного врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока (CBAVD), легкой болезни легких, саркоидоза легких, идиопатического панкреатита, аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA), заболевания печени, наследственной эмфиземы, наследственного гемохроматоза, недостаточности свертывания-фибринолиза, такой как недостаточность протеина С, наследственного ангионевротического отека типа 1, недостаточности процессинга липидов, такой как семейная гиперхолестеринемия, хиломикронемия типа 1, абеталипопротеинемия, лизосомальных болезней накопления,

таких как болезнь "I-клеток"/псевдополидистрофия Гурлер, мукополисахаридоз, болезнь Сандхоффа/болезнь Тея-Сакса, синдром Криглера-Найяра типа II, полиэндокринопатий/гиперинсулинемий, сахарного диабета, карликовости Ларона, недостаточности миелопероксидазы, первичного гипопаратиреоидизма, меланомы, гликаноза CDG типа 1, врожденного гипертиреозидизма, несовершенного остеогенеза, наследственной гипофибриногенемии, недостаточности АСТ, несахарного диабета (DI), несахарного нейрогипофизарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, синдрома Шарко-Мари-Тута, болезни Пелицеуса-Мерцбахера, нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Пика, нескольких полиглутаминовых неврологических нарушений, таких как болезнь Гентингтона, спиноцеребеллярная атаксия типа I, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, дентато-рубро-паллидо-люйсовской атрофии и миотонической дистрофии, а также губчатых энцефалопатий, таких как наследственная болезнь Крейтцфельда-Якоба (из-за дефекта процессинга прионных белков), болезни Фабри, синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, ХОБЛ, синдрома сухого глаза или синдрома Шегрена.

[0083] В одном из вариантов осуществления средство представляет собой соединение 1.

[0084] В другом варианте осуществления средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1.

[0085] В другом варианте осуществления средство представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0086] В одном из вариантов осуществления средство вводят посредством ингаляции, внутривенно, посредством инъекции (например, внутримышечно), подкожно или перорально.

[0087] В одном из вариантов осуществления средство вводят внутривенно.

[0088] В другом варианте осуществления средство вводят перорально.

[0089] В одном из вариантов осуществления средство вводят со скоростью 90-160 мкг/кг/час в течение терапевтически достаточного периода времени.

[0090] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 90-150 мкг/кг/час.

[0091] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 130-150 мкг/кг/час.

[0092] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 140-150 мкг/кг/час.

[0093] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 150 мкг/кг/час.

[0094] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 140 мкг/кг/час.

[0095] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 120 мкг/кг/час.

[0096] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 100 мкг/кг/час.

[0097] В одном из вариантов осуществления средство вводят со скоростью 10-100 мкг/кг/час.

[0098] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 30-80 мкг/кг/час.

[0099] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 35-70 мкг/кг/час.

[0100] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 70 мкг/кг/час.

[0101] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 35 мкг/кг/час.

[0102] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 60-80 мкг/кг/час.

[0103] В одном из вариантов осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 24 часа.

[0104] В дополнительном варианте осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 48 часов.

[0105] В дополнительном варианте осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 60 часов.

[0106] В дополнительном варианте осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 3 дня.

[0107] В дополнительном варианте осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 4 дня.

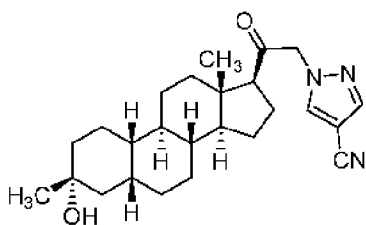
[0108] В дополнительном варианте осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 5 дней.

[0109] В дополнительном варианте осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 6 дней.

[0110] В дополнительном варианте осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием искусственной вентиляции легких.

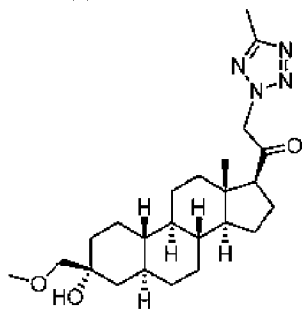
[0111] В дополнительном варианте осуществления средство вводят индивидууму до тех пор, пока индивидуума не перестают лечить с помощью искусственной вентиляции легких.

[0112] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения индивидуума, включающему введение индивидууму средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1



Соединение 1

и соединения 2



Соединение 2,

или их фармацевтически приемлемой соли, где индивидуум имеет заболевание, ассоциированное с коронавирусом.

[00113] В одном из вариантов осуществления заболевание выбрано из SARS, MERS и COVID-19.

[00114] В дополнительном варианте осуществления заболевание представляет собой COVID-19.

[00115] В одном из вариантов осуществления индивидуум страдает нарушением дыхания.

[00116] В одном из вариантов осуществления нарушение дыхания представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

[00117] В одном из вариантов осуществления индивидуум демонстрирует симптом, выбранный из группы, состоящей из гиперреактивности дыхательных путей, воспаления ткани легких, гиперчувствительности легких и связанной с воспалением болью в легких.

[00118] В одном из вариантов осуществления воспаление ткани легких представляет собой бронхит или бронхоэктазию.

[00119] В другом варианте осуществления воспаление ткани легких представляет собой пневмонию.

[00120] В дополнительном варианте осуществления пневмония представляет собой вентиляторно-ассоциированную пневмонию или госпитальную пневмонию.

[00121] В одном из вариантов осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием искусственной вентиляции легких или оксигенотерапии.

[00122] В дополнительном варианте осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием искусственной вентиляции легких.

[00123] В одном из вариантов осуществления средство представляет собой соединение 1.

[00124] В другом варианте осуществления средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1.

[00125] В другом варианте осуществления средство представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

[00126] В одном из вариантов осуществления средство вводят посредством ингаляции, внутривенно, посредством инъекции (например, внутримышечно), подкожно или перорально.

[00127] В одном из вариантов осуществления средство вводят внутривенно.

[00128] В другом варианте осуществления средство вводят перорально.

[00129] В одном из вариантов осуществления средство вводят со скоростью 90-160 мкг/кг/час в течение терапевтически достаточного периода времени.

[00130] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 90-150 мкг/кг/час.

[00131] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 130-150 мкг/кг/час.

[00132] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 140-150 мкг/кг/час.

[00133] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 150 мкг/кг/час.

[00134] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 140 мкг/кг/час.

[00135] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 120 мкг/кг/час.

[00136] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью приблизительно 100 мкг/кг/час.

[00137] В одном из вариантов осуществления средство вводят со скоростью 10-100 мкг/кг/час.

[00138] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 30-80 мкг/кг/час.

[00139] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 35-70 мкг/кг/час.

[00140] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 70 мкг/кг/час.

[00141] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 35 мкг/кг/час.

[00142] В дополнительном варианте осуществления средство вводят со скоростью 60-80 мкг/кг/час.

[00143] В одном из вариантов осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 24 часа.

[00144] В дополнительном варианте осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 48 часов.

[00145] В дополнительном варианте осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 60 часов.

[00146] В дополнительном варианте осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 3 дня.

[00147] В дополнительном варианте осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 4 дня.

[00148] В дополнительном варианте осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 5 дней.

[00149] В дополнительном варианте осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 6 дней.

[00150] В одном из вариантов осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием искусственной вентиляции легких.

[00151] В дополнительном варианте осуществления средство вводят индивидууму до тех пор, пока индивидуума не перестают лечить с помощью искусственной вентиляции легких.

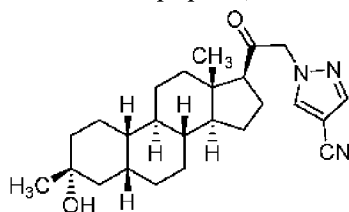
[00152] В одном из вариантов осуществления пациент имеет острый респираторный дистресс-синдром.

[00153] В другом варианте осуществления пациент интубирован.

[00154] В одном из вариантов осуществления возраст пациента составляет менее 70 лет.

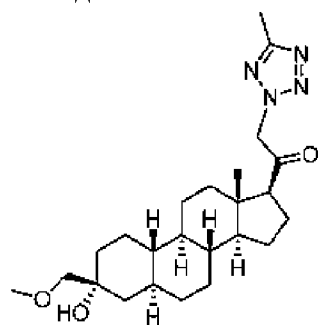
[00155] В другом варианте осуществления возраст пациента составляет 70 лет или более.

[00156] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения респираторного заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или состояния у индивидуума, включающему введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества РАМ ГАМК_A или ее фармацевтически приемлемой соли или кристаллической формы, где РАМ ГАМК_A выбран из группы, состоящей из соединения 1



Соединение 1

и соединения 2



Соединение 2.

[00157] В одном из вариантов осуществления респираторное состояние представляет собой нарушение дыхания.

[00158] В дополнительном варианте осуществления респираторное состояние представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

[00159] В одном из вариантов осуществления индивидуум демонстрирует симптом респираторного состояния, где симптом выбран из группы, состоящей из гиперреактивности дыхательных путей, воспаления ткани легких, гиперчувствительности легких и связанной с воспалением боли в легких.

[00160] В другом варианте осуществления воспаление ткани легких представляет собой бронхит или бронхоэктазию.

[00161] В одном из вариантов осуществления воспаление ткани легких представляет собой пневмонию.

[00162] В дополнительном варианте осуществления пневмония представляет собой вентиляторно-ассоциированную пневмонию или госпитальную пневмонию.

[00163] В одном из вариантов осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению инфекции, фиброза, эпизода фиброза, хронической обструктивной болезни легких, саркоидоза (или саркоидоза легких) или астмы/связанного с астмой воспаления.

[00164] В одном из вариантов осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению инфекции.

[00165] В дополнительном варианте осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию.

[00166] В другом варианте осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса, выбранного из группы, состоящей из коронавируса, вируса гриппа, риновируса человека, вируса парагриппа человека, метапневмовируса человек и хантавируса.

[00167] В дополнительном варианте осуществления вирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV.

[00168] В дополнительном варианте осуществления изобретения, коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

[00169] В одном из вариантов осуществления индивидуума лечили или лечат от заболевания, выбранного из SARS, COVID-19 или MERS.

[00170] В дополнительном варианте осуществления заболевание представляет собой COVID-19.

[00171] В одном из вариантов осуществления инфекция является бактериальной инфекцией.

[00172] В другом варианте осуществления бактериальная инфекция выбрана из группы, состоящей из *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*.

[00173] В дополнительном варианте осуществления *Staphylococcus aureus* является метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*.

[00174] В одном из вариантов осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению фиброза или эпизода фиброза.

[00175] В дополнительном варианте осуществления фиброз является кистозным фиброзом.

[00176] В одном из вариантов осуществления способ дополнительно включает введение индивидууму одного или более дополнительных средств, выбранных из группы, состоящей из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода, антитела и антибактериального средства.

[00177] В одном из вариантов осуществления одно или более дополнительных средств вводят индивидууму до, после или одновременно с РАМ ГАМК_A.

[00178] В одном из вариантов осуществления противовирусное средство выбрано из группы, состоящей из ремдесивира, калетры, лопинавира и ритонавира.

[00179] В другом варианте осуществления антитело представляет собой сарилумаб или тоцилизумаб.

[00180] В другом варианте осуществления антибактериальное средство представляет собой азитромицин.

[00181] В одном из вариантов осуществления индивидуума лечат или лечили с помощью кислородной маски.

[00182] В другом варианте осуществления индивидуума лечат или лечили с использованием искусственной вентиляции легких.

[00183] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_A вводят индивидууму до тех пор, пока индивидуума не перестают лечить с помощью искусственной вентиляции легких.

[00184] В одном из вариантов осуществления индивидуума лечили или лечат от заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из кистозного фиброза, астмы, вызванной курением ХОБЛ, хронического бронхита, риносинусита, запора, панкреатита, недостаточности поджелудочной железы, мужского бесплодия, вызванного врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока (CBAVD), легкой болезни легких, саркоидоза легких, идиопатического панкреатита, аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АВРА), заболевания печени, наследственной эмфиземы, наследственного гемохроматоза, недостаточности свертывания-фибринолиза, такой как недостаточность протеина С, наследственного ангионевротического отека типа 1, недостаточности процессинга липидов, такой как семейная гиперхолестеринемия, хиломикронемия типа 1, абеталипопротеинемия, лизосомальных болезней накопления, таких как болезнь "I-клеток"/псевдополидистрофия Гурлер, мукополисахаридоз, болезнь Сандхоффа/болезнь Тея-Сакса, синдром Криглера-Найяра типа II, полиэндокринопатий/гиперинсулинемий, сахарного диабета, карликовости Ларона, недостаточности миелопероксидазы, первичного гипопаратиреоидизма, меланомы,

гликаноза CDG типа 1, врожденного гипертиреозидизма, несовершенного остеогенеза, наследственной гипофибриногенемии, недостаточности АСТ, несахарного диабета (DI), несахарного нейрогипофизарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, синдрома Шарко-Мари-Тута, болезни Пелицеуса-Мерцбахера, нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Пика, нескольких полиглутаминовых неврологических нарушений, таких как болезнь Гентингтона, спиноцеребеллярная атаксия типа I, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, дентато-рубро-паллидо-люйсовской атрофии и миотонической дистрофии, а также губчатых энцефалопатий, таких как наследственная болезнь Крейтцфельда-Якоба (из-за дефекта процессинга прионных белков), болезни Фабри, синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, ХОБЛ, синдрома сухого глаза и синдрома Шегрена.

[00185] В одном из вариантов осуществления РАМ ГАМК_А вводят посредством ингаляции, внутривенно, внутримышечно, подкожно или перорально.

[00186] В другом варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят перорально.

[00187] В другом варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят внутривенно.

[00188] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят посредством непрерывной внутривенной инфузии/

[00189] В одном из вариантов осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 90-160 мкг/кг/час в течение терапевтически эффективного периода времени.

[00190] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 90-150 мкг/кг/час.

[00191] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 130-150 мкг/кг/час.

[00192] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 140-150 мкг/кг/час.

[00193] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью приблизительно 150 мкг/кг/час.

[00194] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью приблизительно 140 мкг/кг/час.

[00195] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью приблизительно 120 мкг/кг/час.

[00196] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью приблизительно 100 мкг/кг/час.

[00197] В другом варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 10-100 мкг/кг/час в течение терапевтически эффективного периода времени.

[00198] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 30-80 мкг/кг/час.

[00199] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 35-70 мкг/кг/час.

[00200] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 70 мкг/кг/час.

[00201] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 35 мкг/кг/час.

[00202] В дополнительном варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 60-80 мкг/кг/час.

[00203] В одном из вариантов осуществления терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 24 часа.

[00204] В дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 48 часов.

[00205] В дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 60 часов.

[00206] В дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 3 дня.

[00207] В дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 4 дня.

[00208] В дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 5 дней.

[00209] В дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 6 дней.

[00210] В одном из вариантов осуществления РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 150 мкг/кг/ч. в течение приблизительно 140 часов.

[00211] В одном из вариантов осуществления способ дополнительно включает стадии:

a. снижения скорости введения до приблизительно 120 мкг/кг/ч. в течение одного часа;

b. дополнительного снижения скорости введения до приблизительно 90 мкг/кг/ч. в течение одного часа;

c. дополнительного снижения скорости введения до приблизительно 60 мкг/кг/ч. в течение одного часа; и

d. дополнительного снижения скорости введения до приблизительно 30 мкг/кг/ч. в течение одного часа.

[00212] В другом варианте осуществления ГАМК_А РАМ вводят со скоростью 70 мкг/кг/ч. в течение приблизительно 58 часов.

[00213] В одном из вариантов осуществления способ дополнительно включает снижение скорости введения РАМ ГАМК_А до приблизительно 35 мкг/кг/ч. в течение приблизительно 2 часов.

[00214] В одном из вариантов осуществления лечение респираторного заболевания или состояния у индивидуума включает улучшение одного или более симптомов респираторного заболевания или состояния.

[00215] В другом варианте осуществления способ включает улучшение одного или более симптомов острого респираторного дистресс-синдрома у индивидуума.

[00216] В другом варианте осуществления способ включает улучшение одного или более симптомов COVID-19 у индивидуума.

[00217] В одном из вариантов осуществления симптом выбран из группы, состоящей из гиперреактивности дыхательных путей, воспаления ткани легких, гиперчувствительности легких и связанной с воспалением боли в легких.

[00218] В другом варианте осуществления РАМ ГАМК_А вводят индивидууму в количестве, достаточном для повышения насыщения кислородом в крови индивидуума.

[00219] В дополнительном варианте осуществления насыщение кислородом в крови индивидуума измеряют с использованием пульсоксиметрии.

[00220] В одном из вариантов осуществления индивидуум также испытывает цитокиновый шторм (также известный как синдром выброса цитокинов).

[00221] В дополнительном варианте осуществления пациент имеет воспаление, являющееся результатом синдрома выброса цитокинов.

[00222] В дополнительном варианте осуществления изобретения, воспаление является воспалением в легких.

[00223] В одном из вариантов осуществления пациент имеет острый респираторный дистресс-синдром.

[00224] В одном из вариантов осуществления пациент интубирован.

[00225] В одном из вариантов осуществления возраст пациента составляет менее 70 лет.

[00226] В другом варианте осуществления возраст пациента составляет 70 лет или более.

[00227] В одном из вариантов осуществления РАМ ГАМК_А является соединением 1, где соединение 1 является свободным основанием.

[00228] В другом варианте осуществления РАМ ГАМК_А является фармацевтически приемлемой солью соединения 1.

[00229] В одном из вариантов осуществления РАМ ГАМК_А является соединением 2, где соединение 2 является свободным основанием.

[00230] В другом варианте осуществления РАМ ГАМК_А является фармацевтически приемлемой солью соединения 2.

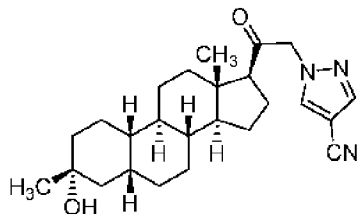
[00231] Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают значением, общепринятым понятным специалисту в области, к которой принадлежит изобретение. В настоящем описании представлены способы и материалы для использования в настоящем изобретении; также можно использовать другие подходящие способы и материалы, известный в этой области. Материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными, и не предназначены для ограничения. Все публикации, патентные заявки, патенты, последовательности, записи в базах данных и другие ссылки, упомянутые в настоящем

описании, в полном объеме включены в него в качестве ссылок. В случае противоречия настоящее описание, включая определения, будет обладать приоритетом.

[00232] Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и фигур, а также формулы изобретения.

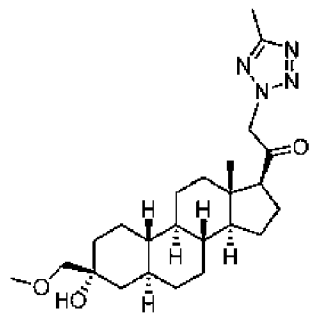
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00233] Настоящее изобретение относится к способам улучшения одного или более симптомов респираторного состояния у индивидуума, включающим введение индивидууму терапевтически эффективного количества средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1



Соединение 1

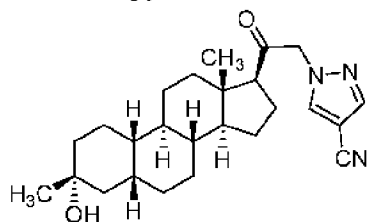
и соединения 2



Соединение 2,

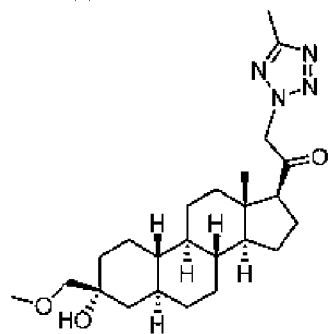
или их фармацевтически приемлемой соли.

[00234] Настоящее изобретение также относится к способам улучшения одного или более симптомов заболевания, ассоциированного с коронавирусом, у индивидуума, включающим введение индивидууму терапевтически эффективного количества средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1



Соединение 1

и соединения 2



Соединение 2,

или их фармацевтически приемлемой соли.

[00235] I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[00236] В рамках изобретения термин "стандартная лекарственная форма" относится к форме, в которой средство вводят индивидууму. В частности, стандартная лекарственная форма может представлять собой, например, пилюлю, капсулу или таблетку.

[00237] В рамках изобретения термин "твердая лекарственная форма" означает фармацевтические дозы в твердой форме, например, таблетки, капсулы, гранулы, порошки, саше, восстанавливаемые порошки, порошковые ингаляторы и жевательные таблетки.

[00238] При использовании термина "приблизительно" перед количественным значением настоящее описание также включает само конкретное количественное значение, если конкретно не указано иное. В рамках изобретения термин "приблизительно" относится к колебанию $\pm 10\%$ от номинального значения, если иное не указано или очевидно.

[00239] Определения конкретных функциональных групп и химические термины более подробно описаны ниже. Химические элементы определены по Периодической таблице элементов версии CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., внутренняя сторона обложки переплета, и конкретные функциональные группы, как правило, определяют, как описано там. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные остатки и химические активности описаны в Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; и Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[00240] В рамках изобретения термин "положительный аллостерический регулятор ГАМК_A" относится к соединению, усиливающему или повышающему функциональную активность рецептора ГАМК_A.

[00241] Термин "фармацевтически приемлемый" означает одобренный или находящийся на стадии одобрения органом государственного регулирования федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом государственного регулирования в иных странах, чем США, или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования на животных, и более конкретно, на людях.

[00242] Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по изобретению, являющейся фармацевтически приемлемой и обладающей желаемой фармакологической активностью родительского соединения. В частности, такие соли являются нетоксичными, могут являться солями присоединения неорганических или органических кислот и солями присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) кислые соли присоединения, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как

уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоная кислота, этансульфоная кислота, 1,2-этан-дисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоная кислота, бензолсульфоная кислота, 4-хлорбензолсульфоная кислота, 2-нафталинсульфоная кислота, 4-толуолсульфоная кислота, камфорсульфоная кислота, 4-метилбисцикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или (2) соли, образованные при замене кислого протона, присутствующего в родительском соединении, ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координационные соединения с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т.п. Соли дополнительно включают, исключительно в качестве примера, соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и т.п.; и, если соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, таких как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п. Термин "фармацевтически приемлемый катион" относится к приемлемому катионному противоиону кислой функциональной группы. Примерами таких катионов являются катионы натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония, и т.п. См., например, Berge, *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66(1): 1-79.

[00243] "Индивидуум", для которого предусмотрено введение, включает, в качестве неограничивающих примеров, людей (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, ребенка (например, грудного ребенка, малолетнего ребенка, подростка) или взрослого индивидуума (например, молодежь, взрослого среднего возраста или пожилого человека)), и/или не являющегося человеком животным, например, млекопитающего, такого как приматы (например, яванский макак, макак-резус), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является человеком. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является не являющимся человеком животным. Термины "человек", "пациент" и "индивидуум" в настоящем описании используют взаимозаменяемо.

[00244] Термины "заболевание", "нарушение" и "состояние" в настоящем описании используют взаимозаменяемо.

[00245] В рамках изобретения, и если не указано иначе, термины "лечить" и "лечение" предусматривают действие, выполняемое, когда индивидуум страдает указанным заболеванием, нарушением или состоянием, снижающее тяжесть заболевания и/или одного или более симптомов заболевания, нарушения или состояния или

задерживающее или замедляющее прогрессирование заболевания, нарушения или состояния ("терапевтическое лечение"), а также предусматривает действие, осуществляемое до того, как индивидуум начинает страдать указанным заболеванием, нарушением или состоянием ("профилактическое лечение").

[00246] В рамках изобретения, и если не указано иначе, "цикл лечения" включает введение первой дозы средства, введение второй дозы средства и введение третьей дозы средства, при этом указанные дозы средства являются достаточными для лечения указанного индивидуума.

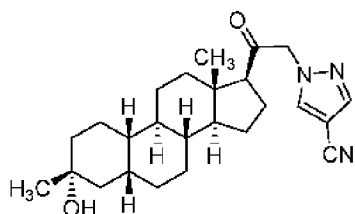
[00247] В рамках изобретения, и если не указано иначе, термин "терапевтически достаточный период времени" включает период времени, достаточный для вызывания измеримого или наблюдаемого улучшения состояния пациента после лечения по изобретению.

[00248] В основном, термин "эффективное количество" соединения относится к количеству, достаточному для вызывания желаемого биологического ответа, например, для лечения симптомов респираторного состояния. Как будет понятно специалистам в этой области, эффективное количество соединения по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, подвергаемое лечению, способ введения и возраст, масса тела, здоровье и состояние индивидуума. Термин "эффективное количество" касается терапевтического и профилактического лечения.

[00249] В рамках изобретения, и если не указано иначе, "терапевтически эффективное количество" соединения является количеством, достаточным для обеспечения терапевтической пользы при лечении заболевания, нарушения или состояния или для задержки или минимизации одного или более симптомов, ассоциированных с заболеванием, нарушением или состоянием. Термин "терапевтически эффективное количество" соединения означает количество терапевтического средства, в отдельности или в комбинации с другими способами терапии обеспечивающее терапевтическую пользу при лечении заболевания, нарушения или состояния. Термин "терапевтически эффективное количество" может включать количество, улучшающее общую терапию, снижающее или позволяющее избегать симптомов или причин заболевания или состояния или повышающее терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

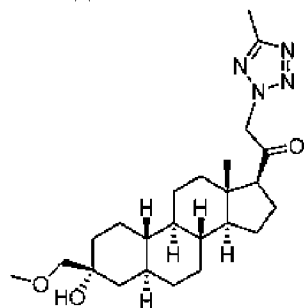
[00250] II. СРЕДСТВА

[00251] Настоящее изобретение относится к способам лечения индивидуума, где индивидуум демонстрирует один или более симптомов респираторного состояния, и/или у него диагностировано респираторное состояние, включающим введение указанному индивидууму средства по изобретению. В некоторых вариантах осуществления средство выбрано из группы, состоящей из соединения 1



Соединение 1

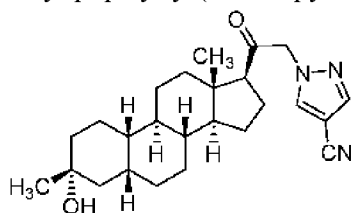
и соединения 2



Соединение 2,

или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 1. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 2.

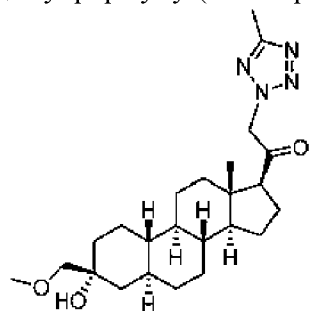
[00252] В рамках изобретения термин "соединение 1" относится к соединению, имеющему формулу (или структуру):



Соединение 1

[00253] Соединение 1 является средством, которое, как показано, является положительным аллостерическим регулятором рецепторов ГАМК_A (т.е. РАМ ГАМК_A), нацеленным на синаптические и внесинаптические рецепторы ГАМК_A. В качестве положительного аллостерического регулятора рецепторов ГАМК_A, соединение 1 служит терапевтическим средством для лечения связанных с ЦНС нарушений, например, депрессии, послеродовой депрессии и большого депрессивного расстройства. Соединение 1 также известно как SAGE-217. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 составлено как зуранолон.

[00254] В рамках изобретения термин "соединение 2" относится к соединению, имеющему формулу (или структуру):



Соединение 2

[00255] Соединение 2 является средством, которое, как показано, является положительным аллостерическим регулятором рецепторов ГАМК_A (т.е. РАМ ГАМК_A), нацеленным на синаптические и внесинаптические рецепторы ГАМК_A. В качестве положительного аллостерического регулятора рецепторов ГАМК_A, соединение 2 служит терапевтическим средством для лечения связанных с ЦНС нарушений, например, депрессии, послеродовой депрессии и большого депрессивного расстройства.

[00256] III. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00257] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению (также обозначаемое как "активный ингредиент"), например, соединение 1 или соединение 2, и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит эффективное количество активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит профилактически эффективное количество активного ингредиента.

[00258] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, можно вводить различными путями, включая, в качестве неограничивающих примеров, пероральное (энтеральное) введение, парентеральное (посредством инъекции) введение, ректальное введение, трансдермальное введение, интрадермальное введение, интратекальное введение, подкожное (SC) введение, внутривенное (IV) введение, внутримышечное (IM) введение и интраназальное введение. В некоторых вариантах осуществления средство вводят индивидууму внутривенно. В некоторых вариантах осуществления средство вводят индивидууму посредством непрерывной внутривенной инфузии.

[00259] Как правило, соединения, представленные в настоящем описании, вводят в эффективном количестве. Точно вводимое количество соединения, как правило, будет определять лечащий врач с учетом соответствующих обстоятельств, включая состояние, подвергаемое лечению, выбранный путь введения, конкретное вводимое соединение, возраст, масса тела и ответ отдельного индивидуума, тяжесть симптомов индивидуума и т.п.

[00260] При использовании для профилактики дебюта заболевания, ассоциированного с коронавирусом, соединения, представленные в настоящем описании, будут вводить индивидууму с риском развития состояния, как правило, по рекомендации и под наблюдением лечащего врача, на описанных выше уровнях доз.

[00261] Фармацевтические композиции по изобретению можно дополнительно вводить различными способами введения. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить в виде болюса, например, для повышения концентрации соединения в крови до эффективного уровня. Размещение болюсной дозы зависит от желаемых системных уровней активного ингредиента по всему

организму, например, внутримышечная или подкожная болюсная доза делает возможной медленное высвобождение активного ингредиента, в то время как болюс, введенный непосредственно в вены (например, с помощью капельного введения IV) делает возможной гораздо более быструю доставку, позволяющую быстро повысить концентрацию активного ингредиента в крови до эффективного уровня. В других вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить в виде непрерывной инфузии, например, с помощью капельного введения IV, для обеспечения поддержания равновесной концентрации активного ингредиента в организме индивидуума. Кроме того, в других вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить сначала в виде болюсной дозы с последующей непрерывной инфузией.

[00262] Композиции для перорального введения могут иметь форму нерасфасованных жидких растворов или суспензий или нерасфасованных порошков. Однако, более типично, композиции находятся в стандартных лекарственных формах для облегчения точного дозирования. Термин "стандартные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз для людей и других млекопитающих, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, вычисленное для достижения желаемого терапевтического эффекта, вместе с подходящим фармацевтическим эксципиентом. Типичные стандартные лекарственные формы включают заранее наполненные, заранее измеренные ампулы или шприцы с жидкими композициями или пилюли, таблетки, капсулы или т.п. в случае твердых композиций. В таких композициях соединение, как правило, является минорным компонентом (от приблизительно 0,1 до приблизительно 50% по массе или от приблизительно 1 до приблизительно 40% по массе), при этом остальное представляет собой различные носители или эксципиенты и технологические добавки, способствующие формированию желаемой лекарственной формы.

[00263] Описанные выше компоненты для вводимых перорально, инъектируемых или вводимый топически композиций являются исключительно иллюстративными. Другие материалы, а также способы обработки и т.п. приведены в Части 8 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, включенной в настоящее описание в качестве ссылки.

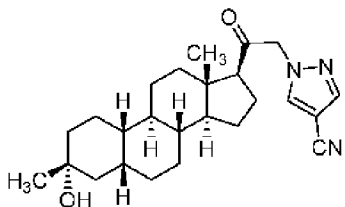
[00264] Соединения по изобретению также можно вводить в формах с замедленным высвобождением или из систем доставки лекарственных средств с замедленным высвобождением. Описание типичных материалов с замедленным высвобождением можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

[00265] Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемой кислой соли присоединения соединения по изобретению. Кислота, которую можно использовать для получения фармацевтически приемлемой соли, является кислотой, образующей нетоксичную кислую соль присоединения, т.е. соль, содержащую фармакологически приемлемые анионы, такую как гидрохлорид, йодогидрат, гидробромид,

нитрат, сульфат, бисульфаты, фосфат, ацетат, лактат, цитрат, тартрат, сукцинат, малеат, фумарат, бензоат, пара-толуолсульфонат и т.п.

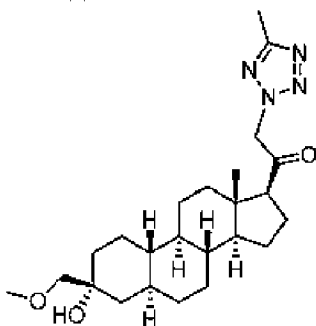
[00266] IV. СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[00267] Настоящее изобретение относится к способам лечения индивидуума, где индивидуум демонстрирует один или более симптомов респираторного состояния, и/или у которого диагностировано респираторное состояние, включающим введение указанному индивидууму средства, выбранного из группы, состоящей соединения 1



Соединение 1

и соединения 2



Соединение 2,

или их фармацевтически приемлемой соли.

[00268] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения респираторного заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или состояния у индивидуума, включающему введение указанному индивидууму средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1 и соединения 2 или их фармацевтически приемлемой соли, где индивидуум имеет респираторное состояние. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 1. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соединение составляют как зуранолон. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

[00269] В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1, соединения 2 или их фармацевтически приемлемой соли индивидууму, демонстрирующему симптомы респираторного состояния, может приводить к снижению тяжести одного или более симптомов респираторного состояния или задержке или замедлению прогрессирования одного или более симптомов респираторного состояния.

[00270] В некоторых вариантах осуществления индивидуума с респираторным состоянием лечили или лечат с использованием искусственной вентиляции легких или кислорода (например, с помощью кислородной маски). В некоторых вариантах осуществления индивидуума с респираторным состоянием лечили или лечат с

использованием искусственной вентиляции легких. В некоторых вариантах осуществления индивидуума с респираторным состоянием лечили или лечат с помощью кислорода (например, с помощью кислородной маски). В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет, или у него диагностирован, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS). В некоторых вариантах осуществления индивидуум демонстрирует симптом респираторного состояния, выбранный из группы, состоящей из гиперреактивности дыхательных путей, воспаления ткани легких, гиперчувствительности легких и связанной с воспалением боли в легких.

[00271] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу лечения респираторного заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или состояния у индивидуума (например, человека), которого лечили или лечат с использованием искусственной вентиляции легких. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет острый респираторный дистресс-синдром. В некоторых вариантах осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению инфекции, лечение инфекции включает введение индивидууму средства.

[00272] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу лечения респираторного заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или состояния у индивидуума (например, человека), имеющего респираторное состояние, включающему введение первой дозы, например, ударной дозы, средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1 и соединения 2 или их фармацевтически приемлемой соли, например, индивидууму под общей анестезией; введение второй дозы, например, поддерживающей дозы, средства, являющейся меньшей, чем указанная первая доза; и введение третьей дозы, например, постепенно снижаемой дозы, средства, при этом указанные дозы являются достаточными для лечения указанного индивидуума (например, человека).

[00273] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения респираторного заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или состояния у индивидуума (например, человека), имеющего респираторное состояние, включающему введение первичной дозы средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1 и соединения 2 или их фармацевтически приемлемой соли, например, индивидууму под общей анестезией; и введение последующей дозы средства, являющейся меньшей, чем первая доза, например, постепенно снижаемая доза, при этом указанные дозы являются достаточными для лечения указанного индивидуума (например, человека).

[00274] В некоторых вариантах осуществления первичная доза имеет одну или более из характеристик первой дозы или ударной дозы, как представлено в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления первичная доза имеет одну или более из характеристик второй дозы или поддерживающей дозы, как представлено в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления последующая доза имеет одну или более из характеристик третьей дозы или постепенно снижаемой дозы, как представлено в настоящем описании.

[00275] В некоторых вариантах осуществления первичную дозу вводят посредством непрерывной IV инфузии в течение по меньшей мере 24 часов, по меньшей мере 48 часов или по меньшей мере 58 часов. В некоторых вариантах осуществления примирующую дозу вводят посредством непрерывной IV инфузии в течение 24-96 часов, или 48-72 часов, или приблизительно 58 часов.

[00276] В некоторых вариантах осуществления последующую дозу вводят после первичной дозы, например, непосредственно после. В некоторых вариантах осуществления первичную дозу вводят в течение 0,5-10 часов, или 1-5 часов, или приблизительно 2 часов.

[00277] В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза является ударной, например, болюсной, дозой. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 50 до 500 нМ, от 100 до 400 нМ или от 200 до 300 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 500 до 1000 нМ, от 600 до 900 нМ или от 700 до 800 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 1000 до 1500 нМ, от 1100 до 1400 нМ или 1200 до 1300 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 1500 до 2000 нМ, от 1600 до 1900 нМ или от 1700 до 1800 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 2000 до 2500 нМ, от 2100 до 2400 нМ или от 2200 до 2300 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 300 до 800 нМ, от 400 до 700 нМ или от 500 до 600 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 800 до 1300 нМ, от 900 до 1200 нМ или от 1000 до 1100 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 1300 до 1800 нМ, от 1400 до 1700 нМ или от 1500 до 1600 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 1800 до 2300 нМ, от 1900 до 2200 нМ или от 2000 до 2100 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 2300 до 2600 нМ, от 2400 до 2500 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 300 до 400 нМ, от 400 до 500 нМ, от 600 до 700 нМ, от 800 до 900 нМ, от 1100 до 1200 нМ, от 1300 до 1400 нМ, от 1400 до 1500 нМ, от 1600 до 1700 нМ, от 1800 до 1900 нМ, от 1900 до 2000 нМ, от 2100 до 2200 нМ, от 2300 до 2400 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 500 до 2500 нМ, от 500 до 1500 нМ, от 500 до 1000 нМ, от 500 до 800 или от 500 до 600 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 50 до 250 нМ, от 100 до 200 нМ или от 140 до 160 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме 150 ± 30 нМ, 150 ± 20 нМ, 150 ± 10 нМ или 150 нМ у индивидуума.

[00278] В некоторых вариантах осуществления концентрацию в плазме указанной первой дозы измеряют в заранее выбранное время, например, через 10, 15, 20, 30, 45, 60 минут, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 часа, 2, 3, 4 дня после начала введения указанной первой дозы.

[00279] В некоторых вариантах осуществления указанную первую дозу вводят за период времени не более 6, 5, 4, 3, 2 или 1 час. В некоторых вариантах осуществления указанную первую дозу вводят за период времени, составляющий по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 минут. В некоторых вариантах осуществления указанную первую дозу вводят за период времени, составляющий от 30 до 120 минут, от 45 до 100 минут или от 50 до 70 минут. В некоторых вариантах осуществления указанную первую дозу вводят за период времени, составляющий 60 ± 15 минут, 60 ± 10 минут, 60 ± 5 минут или 60 минут.

[00280] В некоторых вариантах осуществления указанную первую дозу вводят со скоростью введения 200-3500 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную первую дозу вводят со скоростью введения 200-350 мкг/кг/час, 250-300 мкг/кг/час, 280-290 мкг/кг/час, 286 мкг/кг/час, 287 мкг/кг/час, или 288 мкг/кг/час, например, в течение одного часа.

[00281] В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза является поддерживающей дозой. В некоторых вариантах осуществления введение указанной второй дозы начинают в пределах заранее выбранного периода времени, где указанный период времени начинают с введения указанного анестетика. В некоторых вариантах осуществления введение указанной второй дозы начинают в пределах заранее выбранного периода времени, где указанный период времени начинается с индукции общей анестезии. В некоторых вариантах осуществления введение указанной второй дозы начинают в пределах заранее выбранного периода времени, где указанный период времени начинается с началом введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления введение указанной второй дозы начинают в пределах заранее выбранного периода времени, где указанный период времени начинается с окончанием введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления введение указанной второй дозы начинают в пределах заранее выбранного периода времени, где указанный период времени начинается с достижением заранее определенного уровня средства, например, в плазме. В некоторых вариантах осуществления указанный период времени начинается с окончанием введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления указанный заранее выбранный период начинается с началом или окончанием введения первой дозы и составляет не более 240, 180, 120, 60, 30, 15 или 5 минут. В некоторых вариантах осуществления указанный заранее выбранный период времени начинается с началом или окончанием введения первой дозы и составляет не более 90, 80, 70 или 60 минут. В некоторых вариантах осуществления введение второй дозы начинают через не более 90, 80, 70, 60 или 30 минут после начала или окончания введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления введение второй дозы начинают через от 50 до 70, от 55 до 65, или 60 минут после начала или окончания введения

первой дозы. В некоторых вариантах осуществления введение второй дозы начинают через не более 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1 минуту после окончания введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления введение второй дозы начинают в конце введения первой дозы.

[00282] В некоторых вариантах осуществления введение первой дозы и начало введения второй дозы осуществляют с использованием одного и того же устройства для доставки, например, с использованием одной и той же канюли или резервуара.

[00283] В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят в течение периода времени, составляющего от 48 до 192 часов, от 60 до 144 часов, от 60 до 120 часов, от 80 до 110 часов и от 90 до 100 часов. В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят в течение 95 ± 5 часов. В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят в течение 95 часов. В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят в течение периода времени, составляющего от 24 до 72 часов, от 24 до 60 часов, от 48 до 72 часов, от 48 до 60 часов или приблизительно 58 часов.

[00284] В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме от 50 до 500 нМ, от 100 до 400 нМ или от 200 до 300 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме от 500 до 1000 нМ, от 600 до 900 нМ или от 700 до 800 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме от 1000 до 1500 нМ, от 1100 до 1400 нМ или от 1200 до 1300 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме от 1500 до 2000 нМ, от 1600 до 1900 нМ или от 1700 до 1800 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме от 2000 до 2500 нМ, от 2100 до 2400 нМ или от 2200 до 2300 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме от 300 до 800 нМ, от 400 до 700 нМ или от 500 до 600 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме от 800 до 1300 нМ, от 900 до 1200 нМ или от 1000 до 1100 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная первая доза приводит к концентрации в плазме от 1300 до 1800 нМ, от 1400 до 1700 нМ или от 1500 до 1600 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме от 1800 до 2300 нМ, от 1900 до 2200 нМ или от 2000 до 2100 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме от 2300 до 2600 нМ, от 2400 до 2500 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме от 300 до 400 нМ, от 400 до 500 нМ, от 600 до 700 нМ, от 800 до 900 нМ, от 1100 до 1200 нМ, от 1300 до 1400 нМ, от 1400 до 1500 нМ, от 1600 до 1700 нМ, от 1800 до 1900 нМ, от 1900 до 2000 нМ, от 2100 до 2200 нМ, от 2300 до 2400 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме от 500

до 2500 нМ, от 500 до 1500 нМ, от 500 до 1000 нМ, от 500 до 800 нМ или от 500 до 600 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме от 50 до 250 нМ, от 100 до 200 нМ или от 140 до 160 нМ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме 150 ± 30 нМ, 150 ± 20 нМ, 150 ± 10 нМ или 150 нМ у индивидуума.

[00285] В некоторых вариантах осуществления концентрацию в плазме указанной второй дозы измеряют в заранее выбранное время, например, через 10, 15, 20, 30, 45, 60 минут, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 часа, 2, 3, 4 дня после начала введения указанной второй дозы.

[00286] В некоторых вариантах осуществления указанная вторая доза приводит к концентрации в плазме 150 нМ, например, как измеряют в заранее выбранное время, например, через 10, 15, 20, 30, 45, 60 минут, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 часа, 2, 3, 4 дня после начала введения указанной второй дозы.

[00287] В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят с той же скоростью инфузии, например, количество средства/единицу времени, для всей второй дозы. В некоторых вариантах осуществления скорость инфузии, например, вводимое количество средства/единицу времени, варьируется во время введения второй дозы. В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят со скоростью инфузии, например количество средства/единицу времени 25-1500 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную вторую дозу вводят со скоростью инфузии, например, количество средства/единицу времени, 25-150 мкг/кг/час, 50-100 мкг/кг/час, 75-100 мкг/кг/час, 85 мкг/кг/час, 86 мкг/кг/час или 87 мкг/кг/час.

[00288] В некоторых вариантах осуществления указанная постепенно снижаемая доза включает введение непрерывно снижаемого количества соединения 1 или соединения 2. В некоторых вариантах осуществления указанная постепенно снижаемая доза включает введение непрерывно снижаемого количества соединения 1 или соединения 2 за единицу времени. В некоторых вариантах осуществления указанная постепенно снижаемая доза включает введение множество пошаговых доз, где каждая последующая пошаговая доза ниже предшествующей ей пошаговой дозе. В некоторых вариантах осуществления указанная постепенно снижаемая доза включает введение множества пошаговых доз, где с помощью каждой последующей пошаговой дозы вводят меньшее количество соединения 1 или соединения 2/единицу времени, чем в предшествующей ей пошаговой дозе. В некоторых вариантах осуществления указанную постепенно снижаемую дозу вводят с одинаковой скоростью инфузии, например, количество соединения 1 или соединения 2/единицу времени, для всей постепенно снижаемой дозы, где скорость инфузии постепенно снижаемой дозы меньше скорости инфузии предшествующей дозы (например, второй дозы). Например, постепенно снижаемую дозу можно вводить со скоростью от приблизительно одной четверти до приблизительно трех четвертей скорости инфузии предшествующей дозы, например, приблизительно половины скорости инфузии предшествующей дозы. В некоторых вариантах осуществления постепенно снижаемую

дозу вводят в течение периода времени от приблизительно получаса до приблизительно 10 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 5 часов или приблизительно 2 часов.

[00289] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение первой, второй и третьей пошаговой дозы. В некоторых вариантах осуществления указанная первая пошаговая доза составляет от 60 до 90% второй/поддерживающей дозы; указанная вторая пошаговая доза составляет от 40 до 70% второй/поддерживающей дозы; и указанная третья пошаговая доза составляет от 10 до 40% второй/поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления вводимое количество соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной первой пошаговой дозе составляет от 60 до 90% вводимого количества соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе; вводимое количество соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной второй пошаговой дозе составляет от 40 до 70% вводимого количества соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе; и вводимое количество соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной третьей пошаговой дозе составляет от 10 до 40% скорости инфузии, например, вводимого количества соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе. В некоторых вариантах осуществления указанная первая пошаговая доза составляет от 70 до 80% второй/поддерживающей дозы; указанная вторая пошаговая доза составляет от 40 до 60% второй/поддерживающей дозы; и указанная третья пошаговая доза составляет от 20 до 30% второй/поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления вводимое количество соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной первой пошаговой дозе составляет от 70 до 80% вводимого количества соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозы; вводимое количество соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной второй пошаговой дозе составляет от 40 до 60% вводимого количества соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе; и вводимое количество соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной третьей пошаговой дозе составляет от 20 до 30% вводимого количества соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе. В некоторых вариантах осуществления указанная первая пошаговая доза составляет 75% второй/поддерживающей дозы; указанная вторая пошаговая доза составляет 50% второй/поддерживающей дозы; и указанная третья пошаговая доза составляет 25% второй/поддерживающей дозы. В некоторых вариантах осуществления вводимое количество соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной первой пошаговой дозе составляет 75% вводимого количества соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе. В некоторых вариантах осуществления вводимое количество соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной второй пошаговой дозе составляет 50% вводимого количества соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе. В некоторых вариантах осуществления вводимое количество соединения 1 или

соединения 2/единицу времени в указанной третьей пошаговой дозе составляет 25% вводимого количества соединения 1 или соединения 2/единицу времени в указанной второй/поддерживающей дозе.

[00290] В некоторых вариантах осуществления после завершения указанной третьей пошаговой дозы, индивидууму (например, человеку) не вводят соединение 1 или соединение 2 в течение по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50 или 60 дней или пока индивидуум имеет последующий эпизод SRSE.

[00291] В некоторых вариантах осуществления указанную первую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 25-1000 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную первую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 25-100 мкг/кг/час, 50-75 мкг/кг/час, 60-70 мкг/кг/час, 63 мкг/кг/час, 64 мкг/кг/час или 65 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную вторую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 10-700 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную вторую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 10-70 мкг/кг/час, 25-55 мкг/кг/час, 40-50 мкг/кг/час, 42 мкг/кг/час, 43 мкг/кг/час или 44 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную третью пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 5-500 мкг/кг/час. В некоторых вариантах осуществления указанную третью пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 5-50 мкг/кг/час, 10-35 мкг/кг/час, 15-25 мкг/кг/час, 20 мкг/кг/час, 21 мкг/кг/час или 22 мкг/кг/час.

[00292] Настоящее изобретение относится к способам введения индивидууму, например, терапевтического средства (например, средства, представленного в настоящем описании) или композиции, содержащей терапевтическое средство, например, посредством IV инфузии.

[00293] В варианте осуществления инфузию осуществляют в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней. В варианте осуществления инфузию осуществляют в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней.

[00294] В варианте осуществления инфузия является болюсной инфузией (например, однократной дозой, однократной инфузией). В варианте осуществления инфузия представляет собой множество болюсных инфузий (например, многочисленные болюсные инфузии, например, более одной болюсной инфузии, например, 2, 3, 4, 5 или больше болюсных инфузий). В варианте осуществления множество болюсных инфузий вводят за 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев или более. В варианте осуществления инфузия является интермиттирующей инфузией (например, инфузией, осуществляемой с нерегулярными интервалами). В варианте осуществления инфузия является непрерывной инфузией. В варианте осуществления способ включает проведение множества инфузий. В варианте осуществления способ включает проведение первой, второй и третьей инфузии. В варианте осуществления проведение второй инфузии начинают не позднее 90, 60, 30, 10 или 5 минут после начала или окончания проведения первой инфузии. В варианте

осуществления вторую инфузию начинают через от 0 до 90, от 0 до 60, от 0 до 30, от 0 до 10 или от 0 до 5 минут после начала или окончания проведения первой инфузии. В варианте осуществления вторую инфузию начинают не более чем через 60, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 минуты после окончания проведения первой инфузии. В варианте осуществления вторую инфузию начинают в конце проведения первой инфузии. В варианте осуществления первую инфузию и начало второй инфузии осуществляют с использованием одного и того же устройства для доставки, например, с использованием одной и той же канюли или резервуара.

[00295] В варианте осуществления количество введенного средства/единицу времени варьируется во время первой инфузии. В варианте осуществления во время первой (пошагово повышаемой) инфузии вводят меньшее количество средства/единицу времени, чем во второй (поддерживающей) инфузии. В варианте осуществления первая (пошагово повышаемая) инфузия включает введение множества пошаговых доз, где в каждой последующей пошаговой дозе вводят большее количество средства/единицу времени, чем в предшествующей ей пошаговой дозе.

[00296] В варианте осуществления указанную третью инфузию проводят в течение периода времени, составляющего от 5 до 20 часов, от 8 до 16 часов, от 10 до 15 часов или от 10 до 13 часов. В варианте осуществления указанную первую инфузию проводят в течение 12 ± 2 часов. В варианте осуществления указанную первую инфузию проводят в течение 12 часов.

[00297] В варианте осуществления количество введенного средства/единицу времени варьируется во время первой инфузии.

[00298] В варианте осуществления введение указанной пошагово повышаемой дозы включает введение непрерывно повышаемого количества средства или композиции, содержащей средство, как представлено в настоящем описании. В варианте осуществления, введение указанная пошагово повышаемая доза включает введение непрерывно повышаемого количества средства/единицу времени.

[00299] В варианте осуществления способ включает первую, вторую и третью пошаговую дозу.

[00300] В варианте осуществления указанную первую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 5-50 мкг/кг/час (например, 21,5 мкг/кг/час). В варианте осуществления указанную первую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 5-50 мкг/кг/час, 10-40 мкг/кг/час, 20-30 мкг/кг/час, 20 мкг/кг/час, 21 мкг/кг/час, 22 мкг/кг/час или 21,5 мкг/кг/час. В варианте осуществления указанную первую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 30 мкг/кг/час. В варианте осуществления указанную вторую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 10-100 мкг/кг/час (например, 43 мкг/кг/час). В варианте осуществления указанную вторую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 10-100 мкг/кг/час, 20-70 мкг/кг/час, 30-50 мкг/кг/час, 42 мкг/кг/час, 43 мкг/кг/час или 44 мкг/кг/час. В варианте осуществления указанную вторую пошаговую дозу вводят в

количестве средства/единицу времени 60 мкг/кг/час. В варианте осуществления указанную третью пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 25-150 мкг/кг/час. В варианте осуществления указанную третью пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 25-150 мкг/кг/час, 40-100 мкг/кг/час, 60-70 мкг/кг/час, 63 мкг/кг/час, 64 мкг/кг/час, 65 мкг/кг/час или 64,5 мкг/кг/час. В варианте осуществления указанную третью пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 90 мкг/кг/час. В варианте осуществления, если средство представляет собой средство, первую пошаговую дозу, вторую пошаговую дозу и третью пошаговую дозу вводят посредством прерывистой инфузии, где указанную первую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 30 мкг/кг/час, указанную вторую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 60 мкг/кг/час и указанную третью пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 90 мкг/кг/час. В варианте осуществления, если средство представляет собой средство, первую пошаговую дозу и вторую пошаговую дозу вводят посредством прерывистой инфузии, где указанную первую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 30 мкг/кг/час и указанную вторую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 60 мкг/кг/час.

[00301] В варианте осуществления в третью (пошагово снижаемую/постепенно снижаемую) инфузию вводят меньшее количество средства/единицу времени, чем во вторую (поддерживающую) инфузию. В варианте осуществления третья (пошагово снижаемая/постепенно снижаемая) инфузия включает введение множества пошаговых доз, где в каждой последующей пошаговой дозе вводят меньшее количество средства/единицу времени, чем в предшествующей ей пошаговой дозе. В варианте осуществления указанную третью инфузию проводят в течение периода времени, составляющего от 5 до 20 часов, от 8 до 16 часов, от 10 до 15 часов или от 10 до 13 часов. В варианте осуществления указанную третью инфузию проводят в течение 12±2 часов. В варианте осуществления указанную третью инфузию проводят в течение 12 часов.

[00302] В варианте осуществления введение указанная постепенно снижаемая доза включает введение непрерывно снижаемого количества средства, как представлено в настоящем описании. В варианте осуществления введение указанной постепенно снижаемой дозы включает введение непрерывно снижаемого количества средства/единицу времени.

[00303] В варианте осуществления способ включает первую, вторую и третью пошаговую дозу.

[00304] В варианте осуществления указанную первую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 25-150 мкг/кг/час (например, 30 мкг/кг/час). В варианте осуществления указанную первую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 25-150 мкг/кг/час, 40-100 мкг/кг/час, 60-70 мкг/кг/час, 63 мкг/кг/час, 64 мкг/кг/час, 65 мкг/кг/час или 64,5 мкг/кг/час. В варианте осуществления указанную вторую пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 10-100 мкг/кг/час (например, 43 мкг/кг/час). В варианте осуществления указанную вторую

пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 10-100 мкг/кг/час, 20-70 мкг/кг/час, 30-50 мкг/кг/час, 42 мкг/кг/час, 43 мкг/кг/час или 44 мкг/кг/час. В варианте осуществления указанную третью пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 5-50 мкг/кг/час (например, 21,5 мкг/кг/час). В варианте осуществления указанную третью пошаговую дозу вводят в количестве средства/единицу времени 5-50 мкг/кг/час, 10-40 мкг/кг/час, 20-30 мкг/кг/час, 20 мкг/кг/час, 21 мкг/кг/час, 22 мкг/кг/час или 21,5 мкг/кг/час.

[00305] В варианте осуществления способ включает проведение второй/поддерживающей инфузии 50-150 мкг/кг/час (например, 86 мкг/кг/час или 60 мкг/кг/час) средства. В варианте осуществления вторая/поддерживающая инфузия представляет собой 50-150 мкг/кг/час, 60-100 мкг/кг/час, 70-90 мкг/кг/час, 85 мкг/кг/час, 86 мкг/кг/час, или 87 мкг/кг/час. В варианте осуществления указанную вторую/поддерживающую инфузию проводят в течение периода времени, составляющего от 5 до 80 часов, от 10 до 70 часов, от 20 до 50 часов или от 30 до 40 часов. В варианте осуществления указанную вторую/поддерживающую инфузию проводят в течение 36±5 часов. В варианте осуществления указанную вторую/поддерживающую инфузию проводят в течение 36 часов. В варианте осуществления концентрацию в плазме при указанной второй/поддерживающей инфузии измеряют в заранее выбранное время, например, через 10, 15, 20, 30, 45, 60 минут, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 часа, 2, 3, 4 дня после начала указанной второй/поддерживающей инфузии. В варианте осуществления указанная вторая/поддерживающая инфузия приводит к концентрации в плазме 150 нМ, например, как измеряют в заранее выбранное время, например, через 10, 15, 20, 30, 45, 60 минут, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 часа, 2, 3, 4 дня после начала указанной второй/поддерживающей инфузии. В варианте осуществления указанную вторую/поддерживающую инфузию проводят в одинаковом количестве средства/единицу времени во время всей второй/поддерживающей инфузии.

[00306] В варианте осуществления указанная первая пошаговая доза составляет от 10 до 40% (например, 25%) второй/поддерживающей инфузии; указанная вторая пошаговая доза составляет от 30 до 70% (например, 50%) второй/поддерживающей инфузии; и указанная третья пошаговая доза составляет от 60 до 90% (например, 75%) второй/поддерживающей инфузии. В варианте осуществления указанная первая пошаговая доза составляет от 60 до 90% (например, 75%) второй/поддерживающей инфузии; указанная вторая пошаговая доза составляет от 30 до 70% (например, 50%) второй/поддерживающей инфузии; и указанная третья пошаговая доза составляет от 10 до 40% (например, 25%) второй/поддерживающей инфузии. В варианте осуществления количество введенного средства/единицу времени в указанной первой пошаговой дозе составляет от 10 до 40% (например, 25%) количества введенного средства/единицу времени в указанной второй/поддерживающей инфузии; количество введенного средства/единицу времени в указанной второй пошаговой дозе составляет от 30 до 70% (например, 50%) количества введенного средства/единицу времени в указанной второй/поддерживающей

инфузии; и количество введенного средства/единицу времени в указанной третьей пошаговой дозе составляет от 60 до 90% (например, 75%) количества введенного средства/единицу времени в указанной второй/поддерживающей инфузии. В варианте осуществления количество введенного средства/единицу времени в указанной первой пошаговой дозе составляет от 60 до 90% (например, 75%) количества введенного средства/единицу времени в указанной второй/поддерживающей инфузии; количество введенного средства/единицу времени в указанной второй пошаговой дозе составляет от 30 до 70% (например, 50%) количества введенного средства/единицу времени в указанной второй/поддерживающей инфузии; и количество введенного средства/единицу времени в указанной третьей пошаговой дозе составляет от 10 до 40% (например, 25%) количества введенного средства/единицу времени в указанной второй/поддерживающей инфузии.

[00307] В некоторых вариантах осуществления средство вводят индивидууму по схеме введения, включающей непрерывную внутривенную инфузию. В некоторых вариантах осуществления средство вводят индивидууму по схеме введения за период времени приблизительно 60 часов. В некоторых вариантах осуществления схема введения включает непрерывную внутривенную инфузию 70 мкг/кг/час соединения 1 или соединения 2 от приблизительно часа 0 до приблизительно часа 58; и 35 мкг/кг/час соединения 1 или соединения 2 от приблизительно часа 58 до приблизительно часа 60.

[00308] В некоторых вариантах осуществления средство вводят индивидууму по схеме введения, включающей непрерывную внутривенную инфузию. В некоторых вариантах осуществления средство вводят индивидууму по схеме введения за период времени приблизительно 60 часов, где схема введения включает непрерывную внутривенную инфузию 30 мкг/кг/час средства от приблизительно часа 0 до приблизительно часа 4; 60 мкг/кг/час средства от приблизительно часа 4 до приблизительно часа 24; 90 мкг/кг/час средства от приблизительно часа 24 до приблизительно часа 52; 60 мкг/кг/час средства от приблизительно часа 52 до приблизительно часа 56; и 30 мкг/кг/час средства от приблизительно часа 56 до приблизительно часа 60.

[00309] В некоторых вариантах осуществления средство вводят индивидууму по схеме введения, включающей непрерывную внутривенную инфузию. В некоторых вариантах осуществления средство вводят индивидууму по схеме введения за период времени приблизительно 60 часов, где схема введения включает непрерывную внутривенную инфузию 30 мкг/кг/час средства от приблизительно часа 0 до приблизительно часа 4; 60 мкг/кг/час средства от приблизительно часа 4 до приблизительно часа 24; 90 мкг/кг/час средства от приблизительно часа 24 до приблизительно часа 52; 60 мкг/кг/час средства от приблизительно часа 52 до приблизительно часа 56; и 30 мкг/кг/час средства от приблизительно часа 56 до приблизительно часа 60.

[00310] В некоторых вариантах осуществления средство (т.е. РАМ ГАМК_A) вводят индивидууму со скоростью 10-100 мкг/кг/час в течение терапевтически достаточного периода времени. В некоторых вариантах осуществления средство вводят индивидууму со скоростью 20-100 мкг/кг/час в течение терапевтически достаточного периода времени. В

[illegible]

скоростью приблизительно 90 мкг/кг/час в течение терапевтически достаточного периода времени.

[00312] В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 1 день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 2 дня. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 3 дня. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 4 дня. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 5 дней. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 6 дней. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 7 дней. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 8 дней. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 9 дней. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет приблизительно 144 часа. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет приблизительно 140 часов. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 24 часа. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 48 часов. В некоторых вариантах осуществления терапевтически достаточный период времени составляет по меньшей мере 60 часов.

[00313] В некоторых вариантах осуществления лечение включает пошаговое снижение скорости введения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает стадии:

1. Скорость снижают до приблизительно 120 мкг/кг/ч. в течение одного часа;
2. Скорость дополнительно снижают до приблизительно 90 мкг/кг/ч. в течение одного часа;
3. Скорость дополнительно снижают до приблизительно 60 мкг/кг/ч. в течение одного часа; и
4. Скорость дополнительно снижают до приблизительно 30 мкг/кг/ч. в течение одного часа.

[00314] В некоторых вариантах осуществления лечение включает снижение скорости введения. В некоторых вариантах осуществления скорость введения снижают с 70 мкг/кг/ч. до 35 мкг/кг/ч.

[00315] В некоторых вариантах осуществления средство вводят индивидууму, которого лечат или лечили с использованием искусственной вентиляции легких. В некоторых вариантах осуществления введение средства (например, соединения 1 или соединения 2) продолжают на всем протяжении лечения индивидуума с использованием искусственной вентиляции легких. В некоторых вариантах осуществления введение

средства (например, соединения 1 или соединения 2) продолжают после завершения лечения с использованием искусственной вентиляции легких. В некоторых вариантах осуществления пациент интубирован.

[00316] В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или соединения 2 вводят индивидууму, которого лечат или лечили с использованием седативного средства. В некоторых вариантах осуществления седативное средство представляет собой пропофол или бензодиазепин.

[00317] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает введение нуждающемуся в этом индивидууму соединения 1 или соединения 2 в количестве, достаточном для повышения насыщения кислородом в крови. В некоторых вариантах осуществления насыщение кислородом в крови измеряют с использованием пульсоксиметрии.

[00318] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения респираторного заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или состояния у пациента, где пациент также испытывает цитокиновый шторм (также известный как синдром выброса цитокинов). В некоторых вариантах осуществления способ лечения респираторного заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или состояния у пациента, где пациент также испытывает цитокиновый шторм, включает стадию введения пациенту соединения 1 или соединения 2 или их фармацевтически приемлемой соли или состава. В некоторых вариантах осуществления симптомом цитокинового шторма является воспаление в легких. В некоторых вариантах осуществления пациент, испытывающий цитокиновый шторм, имеет острый респираторный дистресс-синдром (ARDS). В некоторых вариантах осуществления симптомом цитокинового шторма является полиорганная недостаточность. В некоторых вариантах осуществления пациент, подвергаемый лечению, как представлено в настоящем описании, имеет повышенные уровни цитокинов в крови. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет повышенные уровни ИЛ-6, ИЛ-1 и/или ФНО α в крови. В некоторых вариантах осуществления введение средства приводит к снижению уровней цитокинов, например, ИЛ-6, ИЛ-1 и/или ФНО α , в крови. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента, подвергаемого лечению, как представлено в настоящем описании, составляет менее 70 лет; в других вариантах осуществления возраст пациента составляет 70 лет или более.

[00319] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения цитокинового шторма у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ лечения цитокинового шторма включает стадию введения пациенту соединения 1 или соединения 2 или их фармацевтически приемлемой соли или состава. В некоторых вариантах осуществления симптомом цитокинового шторма является воспаление в легких. В некоторых вариантах осуществления пациент, испытывающий цитокиновый шторм, имеет острый респираторный дистресс-синдром (ARDS). В некоторых вариантах осуществления симптомом цитокинового шторма является полиорганная недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления пациент, подвергаемый лечению, как представлено в настоящем описании, имеет повышенные уровни цитокинов в крови. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет повышенные уровни ИЛ-6, ИЛ-1 и/или ФНО α в крови. В некоторых вариантах осуществления введение средства приводит к снижению уровней цитокинов, например, ИЛ-6, ИЛ-1 и/или ФНО α , в крови. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента, подвергаемого лечению, как представлено в настоящем описании, составляет менее 70 лет; в других вариантах осуществления возраст пациента составляет 70 лет или более.

[00320] *Инфекции*

[00321] Другой аспект настоящего изобретения относится, в частности, к лечению индивидуума, имеющего инфекцию. Настоящее изобретение относится, в частности, к лечению индивидуума, имеющего заболевание, ассоциированное с инфекцией. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию, или бактериальную инфекцию, или и ту, и другую. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой бактериальную инфекцию.

[00322] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса, выбранного из группы, состоящей из коронавируса, вируса гриппа, риновируса человека, вируса парагриппа человека, метапневмовируса человека и хантавируса. В некоторых вариантах осуществления вирус является коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления коронавирус выбран из группы, состоящей из SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV.

[00323] В некоторых вариантах осуществления бактериальная инфекция является инфекцией бактерий, выбранных из группы, состоящей из *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*. В некоторых вариантах осуществления *Staphylococcus aureus* является метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*.

[00324] *Респираторное состояние*

[00325] В некоторых вариантах осуществления индивидуум с респираторным состоянием страдает нарушением дыхания. В некоторых вариантах осуществления нарушение дыхания включает острый респираторный дистресс-синдром.

[00326] В некоторых вариантах осуществления индивидуум с респираторным состоянием может демонстрировать один или более симптомов, выбранных из группы, состоящей из гиперреактивности дыхательных путей, воспаления ткани легких, гиперчувствительности легких и связанной с воспалением боли в легких.

[00327] В некоторых вариантах осуществления индивидуум с респираторным состоянием может демонстрировать воспаление ткани легких. В некоторых вариантах осуществления воспаление ткани легких представляет собой бронхит или бронхоэктазию. В некоторых вариантах осуществления воспаление ткани легких представляет собой пневмонию. В некоторых вариантах осуществления пневмония представляет собой

вентиляторно-ассоциированную пневмонию или госпитальную пневмонию. В некоторых вариантах осуществления пневмония представляет собой вентиляторно-ассоциированную пневмонию.

[00328] В некоторых вариантах осуществления введение средства индивидууму, демонстрирующему симптомы респираторного состояния, приводит к снижению тяжести нарушения дыхания у индивидуума с респираторным состоянием или задержке или замедлению прогрессирования нарушения дыхания у индивидуума с респираторным состоянием.

[00329] В некоторых вариантах осуществления введение средства индивидууму, демонстрирующему симптомы респираторного состояния, приводит к снижению тяжести гиперреактивности дыхательных путей у индивидуума с заболеванием, ассоциированным с коронавирусом, или задержке или замедлению прогрессирования гиперреактивности дыхательных путей у индивидуума с респираторным состоянием.

[00330] В некоторых вариантах осуществления введение средства индивидууму, демонстрирующему симптомы респираторного состояния, приводит к снижению тяжести воспаления ткани легких у индивидуума с респираторным состоянием или задержке или замедлению прогрессирования воспаления ткани легких у индивидуума с респираторным состоянием. В некоторых вариантах осуществления введение средства индивидууму, демонстрирующему симптомы респираторного состояния, приводит к снижению тяжести пневмонии у индивидуума с респираторным состоянием или задержке или замедлению прогрессирования пневмонии у индивидуума с респираторным состоянием.

[00331] В некоторых вариантах осуществления введение средства индивидууму, демонстрирующему симптомы респираторного состояния, приводит к снижению тяжести гиперчувствительности легких у индивидуума с респираторным состоянием или задержке или замедлению прогрессирования гиперчувствительности легких у индивидуума с респираторным состоянием.

[00332] В некоторых вариантах осуществления введение средства индивидууму, демонстрирующему симптомы респираторного состояния, приводит к снижению тяжести связанной с воспалением боли в легких у индивидуума с респираторным состоянием или задержке или замедлению прогрессирования связанной с воспалением боли в легких у индивидуума с респираторным состоянием.

[00333] В некоторых вариантах осуществления введение средства индивидууму, демонстрирующему симптомы респираторного состояния, приводит к улучшению одной или более конечных точек, как представлено в настоящем описании, например, как описано в примерах.

[00334] В некоторых вариантах осуществления индивидуума с респираторным состоянием подвергают или подвергали лечению инфекции, фиброза, эпизода фиброза, хронической обструктивной болезни легких, саркоидоза (или саркоидоза легких) или астмы/связанного с астмой воспаления.

[00335] В некоторых вариантах осуществления индивидуум демонстрирует симптомы астмы, и/или у него диагностирована астма. В некоторых вариантах осуществления индивидуум испытывает или испытывал приступ астмы.

[00336] В некоторых вариантах осуществления индивидуума подвергают или подвергали лечению фиброза или эпизода фиброза. В некоторых вариантах осуществления фиброз является кистозным фиброзом.

[00337] Другой аспект настоящего изобретения относится, в частности, к способу лечения индивидуума, которого лечили или лечат от заболевания или состояния выбранного из группы, состоящей из кистозного фиброза, астмы, вызванной курением ХОБЛ, хронического бронхита, риносинусита, запора, панкреатита, недостаточности поджелудочной железы, мужского бесплодия, вызванного врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока (CBAVD), легкой болезни легких, саркоидоза легких, идиопатического панкреатита, аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA), заболевания печени, наследственной эмфиземы, наследственного гемохроматоза, недостаточности свертывания-фибринолиза, такой как недостаточность протеина С, наследственного ангионевротического отека типа 1, недостаточности процессинга липидов, такой как семейная гиперхолестеринемия, хиломикронемия типа 1, абеталипопротеинемия, лизосомальных болезней накопления, таких как болезнь "I-клеток"/псевдополидистрофия Гурлер, мукополисахаридоз, болезнь Сандхоффа/болезнь Тея-Сакса, синдром Криглера-Найяра типа II, полиэндокринопатий/гиперинсулинемий, сахарного диабета, карликовости Ларона, недостаточности миелопероксидазы, первичного гипопаратиреоидизма, меланомы, гликаноза CDG типа 1, врожденного гипертиреозидизма, несовершенного остеогенеза, наследственной гипофибриногенемии, недостаточности АСТ, несахарного диабета (DI), несахарного нейрогипофизарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, синдрома Шарко-Мари-Тута, болезни Пелицеуса-Мерцбахера, нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Пика, нескольких полиглутаминовых неврологических нарушений, таких как болезнь Гентингтона, спиноцеребеллярная атаксия типа I, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, дентато-рубро-паллидо-люйсовской атрофии и миотонической дистрофии, а также губчатых энцефалопатий, таких как наследственная болезнь Крейтцфельда-Якоба (из-за дефекта процессинга прионных белков), болезни Фабри, синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, ХОБЛ, синдрома сухого глаза или синдрома Шегрена.

[00338] *Заболевания, ассоциированные с коронавирусом*

[00339] Настоящее изобретение также относится к способам лечения индивидуума, где индивидуум демонстрирует один или более симптомов заболевания, ассоциированного с коронавирусом, и/или у которого диагностировано заболевание, ассоциированное с коронавирусом, включающим введение указанному индивидууму средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1, или соединения 2, или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение

относится к способу лечения индивидуума, включающему введение указанному индивидууму средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1, или соединения 2, или их фармацевтически приемлемой соли, где индивидуум имеет заболевание, ассоциированное с коронавирусом.

[00340] В некоторых вариантах осуществления заболевание, ассоциированное с коронавирусом, выбрано из группы, состоящей из коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19), тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS). В некоторых вариантах осуществления заболевание, ассоциированное с коронавирусом, выбрано из группы, состоящей из COVID-19. В некоторых вариантах осуществления коронавирус выбран из группы, состоящей из SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и 2012-nCoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус является SARS-CoV-2.

[00341] В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1, или соединения 2, или их фармацевтически приемлемой соли, индивидууму, демонстрирующему симптомы заболевания, ассоциированного с коронавирусом, может приводить к снижению тяжести одного или более симптомов заболевания, ассоциированного с коронавирусом, или задержке или замедлению прогрессирования одного или более симптомов заболевания, ассоциированного с коронавирусом.

[00342] В некоторых вариантах осуществления индивидуум с заболеванием, ассоциированным с коронавирусом, страдает нарушением дыхания. В некоторых вариантах осуществления нарушение дыхания представляет собой острый респираторный дистресс-синдром. В некоторых вариантах осуществления индивидуум демонстрирует симптом, выбранный из группы, состоящей из гиперреактивности дыхательных путей, воспаления ткани легких, гиперчувствительности легких и связанной с воспалением боли в легких. В некоторых вариантах осуществления воспаление ткани легких представляет собой бронхит или бронхоэктазию. В некоторых вариантах осуществления воспаление ткани легких представляет собой пневмонию. В некоторых вариантах осуществления пневмония представляет собой вентиляторно-ассоциированную пневмонию или госпитальную пневмонию.

[00343] В некоторых вариантах осуществления индивидуума с заболеванием, ассоциированным с коронавирусом, лечили или лечат с использованием искусственной вентиляции легких или кислорода. В некоторых вариантах осуществления индивидуума с заболеванием, ассоциированным с коронавирусом, лечили или лечат с использованием искусственной вентиляции легких. В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), или у него диагностирован острый респираторный дистресс-синдром (ARDS).

[00344] В одном из аспектов, настоящее изобретение относится к способу лечения индивидуума (например, человека), имеющего заболевание, ассоциированное с коронавирусом, включающему введение первой дозы, например, ударной дозы соединения 1 или соединения 2, например, индивидууму под общей анестезией; введение второй дозы,

например, поддерживающей дозы соединения 1 или соединения 2, являющейся меньшей, чем указанная первая доза; и введение третьей дозы, например, постепенно снижаемой дозы соединения 1 или соединения 2, при этом доза указанного соединения 1 или соединения 2 является достаточной для лечения указанного индивидуума (например, человека). В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза содержит соединение 1. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза содержит соединение 2.

[00345] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу лечения индивидуума (например, человека), имеющего заболевание, ассоциированное с коронавирусом, включающему введение первичной дозы средства, выбранного из группы, состоящей из соединения 1, или соединения 2, или их фармацевтически приемлемой соли; и введение последующей дозы средства, являющейся меньшей, чем первая доза, например, постепенно снижаемой дозы, при этом указанные дозы являются достаточными для лечения указанного индивидуума (например, человека).

[00346] В некоторых вариантах осуществления первичная доза имеет одну или более из характеристик первой дозы или ударной дозы, как представлено в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления первичная доза имеет одну или более из характеристик второй дозы или поддерживающей дозы, как представлено в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления последующая доза имеет одну или более из характеристик третьей дозы или постепенно снижаемой дозы, как представлено в настоящем описании.

[00347] *Симптомы заболевания, ассоциированного с коронавирусом*

[00348] В некоторых вариантах осуществления индивидуум с заболеванием, ассоциированным с коронавирусом, страдает нарушением дыхания. В некоторых вариантах осуществления нарушение дыхания включает острый респираторный дистресс-синдром. В некоторых вариантах осуществления индивидуум с заболеванием, ассоциированным с коронавирусом, может демонстрировать один или более симптомов, выбранных из группы, состоящей из гиперреактивности дыхательных путей, воспаления ткани легких, гиперчувствительности легких и связанной с воспалением боли в легких.

[00349] В некоторых вариантах осуществления индивидуум с заболеванием, связанным с коронавирусом, может демонстрировать воспаление ткани легких. В некоторых вариантах осуществления воспаление ткани легких представляет собой бронхит. В некоторых вариантах осуществления воспаление ткани легких представляет собой пневмонию. В некоторых вариантах осуществления пневмония представляет собой вентиляторно-ассоциированную пневмонию или госпитальную пневмонию. В некоторых вариантах осуществления пневмония представляет собой вентиляторно-ассоциированную пневмонию.

[00350] В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или соединения 2 индивидууму, демонстрирующему симптомы заболевания, связанного с коронавирусом, приводит к снижению тяжести нарушения дыхания у индивидуума с заболеванием, связанным с коронавирусом, или задержке или замедлению

прогрессирования нарушения дыхания у индивидуума с заболеванием, связанным с коронавирусом.

[00351] В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или соединения 2 индивидууму, демонстрирующему симптомы респираторного состояния, приводит к улучшению одной или более конечных точек, как представлено в настоящем описании, например, как описано в примерах.

[00352] В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или соединения 2 индивидууму, демонстрирующему симптомы заболевания, ассоциированного с коронавирусом, приводит к снижению тяжести гиперреактивности дыхательных путей у индивидуума с заболеванием, связанным с коронавирусом, или задержке или замедлению прогрессирования гиперреактивности дыхательных путей у индивидуума с заболеванием, связанным с коронавирусом.

[00353] В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или соединения 2 индивидууму, демонстрирующему симптомы заболевания, связанного с коронавирусом, приводит к снижению тяжести воспаления ткани легких у индивидуума с заболеванием, связанным с коронавирусом, или задержке или замедлению прогрессирования воспаления ткани легких у индивидуума с заболеванием, связанным с коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или соединения 2 индивидууму, демонстрирующему симптомы заболевания, связанного с коронавирусом, приводит к снижению тяжести пневмонии у индивидуума с заболеванием, связанным с коронавирусом, или задержке или замедлению прогрессирования пневмонии у индивидуума с заболеванием, связанным с коронавирусом.

[00354] В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или соединения 2 индивидууму, демонстрирующему симптомы заболевания, связанного с коронавирусом, приводит к снижению тяжести гиперчувствительности легких у индивидуума с заболеванием, связанным с коронавирусом, или задержке или замедлению прогрессирования гиперчувствительности легких у индивидуума с заболеванием, связанным с коронавирусом.

[00355] В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или соединения 2 индивидууму, демонстрирующему симптомы заболевания, связанного с коронавирусом, приводит к снижению тяжести связанной с воспалением боли в легких у индивидуума с заболеванием, связанным с коронавирусом, или задержке или замедлению прогрессирования связанной с воспалением боли в легких у индивидуума с заболеванием, связанным с коронавирусом.

[00356] *Дополнительные терапевтические средства*

[00357] Настоящее изобретение относится, в частности, к введению средства индивидууму, которому ранее вводили второе средство, выбранное из группы, состоящей из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода, антитела и антибактериального средства. В некоторых вариантах осуществления второе средство вводят индивидууму до введения средства, как

представлено в настоящем описании, второе средство выбрано из группы, состоящей из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода, антитела и антибактериального средства. В некоторых вариантах осуществления средство, как представлено в настоящем описании, вводят индивидууму совместно со вторым средством, выбранным из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода и антибактериального средства.

[00358] В некоторых вариантах осуществления противовирусное средство выбрано из группы, состоящей из ремдесивира, калетры, лопинавира и ритонавира. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой сарилумаб или тоцилизумаб. В некоторых вариантах осуществления антибактериальное средство представляет собой азитромицин.

ПРИМЕРЫ

[00359] **Пример 1 - Исследование брексанолона для острого респираторного дистресс-синдрома по причине Covid-19 с использованием инфузии 150 мг/кг/ч.**

[00360] Первичная цель

- Оценка эффекта брексанолона в отношении длительности поддержка дыхания с помощью ИВЛ у участников с острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS) по причине COVID-19. Подобно соединению 1 и соединению 2, брексанолон является РАМ ГАМК_A.

[00361] Вторичная цель

- Оценка безопасности брексанолона у участников с поддержкой дыхания с помощью ИВЛ в случае ARDS по причине COVID-19.

[00362] Другие цели

- Оценка эффекта брексанолона в отношении интенсивности поддержки дыхания с помощью ИВЛ у участников с ARDS по причине COVID-19.

- Оценка эффекта брексанолона в отношении легочных показателей исхода.

[00363] Первичная конечная точка

- Время до успешной экстубации (определяемое как >48 часов без необходимости реинтубации или неинвазивной вентиляции).

[00364] Вторичная конечная точка

- Частота возникновения серьезных нежелательных явлений.

[00365] Другие конечные точки

- Изменение индекса насыщения кислородом (OSI) от начального уровня до окончания инфузии.

- Изменение индекса оксигенации (OI) от начального уровня до окончания инфузии.

- Количество дней до улучшения определенной по Берлинским критериям категории тяжести соотношения парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO₂) и процентной доли инспираторного кислорода (FiO₂) (соотношения PF).

- Общая смертность.

- Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии (ICU) или эквивалентных условиях, количество дней на искусственной вентиляции легких.
- Давление в легочной артерии (если доступно).
- Доля участников, прогрессирующих до использования экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).
- Доля участников, которым потребовалась трахеостомия.

[00366] *Описание исследования*

[00367] В исследование будут включать приблизительно 50 участников с ARDS и инфекцией SARS-CoV-2, в настоящее время интубированных и подвергаемых искусственной вентиляции легких как части стандарта лечения или входящих в срочный клинический план для получения такого лечения. Этим участникам будут вводить брексанолон (также известный как аллопрегнанолон), и они будут включать когорту нулевых пациентов, и их будут обозначать как нулевых участников.

[00368] Кроме того, будут включать участников для исследования "случай-контроль" с инфекцией SARS-CoV-2, совпадающих 1:1 с нулевыми участниками по возрасту, полу, исследовательскому центру и тяжести ARDS на момент диагностики. Этим участникам не будут вводить брексанолон, и они будут включать контрольную когорту, и их будут обозначать как контрольных участников. Контрольных участников можно идентифицировать ретроспективно с помощью анализа амбулаторных карт, или они могут являться пациентами, в настоящее время находящимися в месте оказания медицинской помощи, которых в ином случае не квалифицируют для участия в когорте нулевых пациентов (например, они находились на ИВЛ более 48 часов).

[00369] Нулевым участникам будут проводить непрерывную IV инфузию брексанолона в течение 6 дней (144 часов). Для участников, не находящихся на ИВЛ на момент скрининга, введение будут начинать только после интубации и размещения и стабилизации искусственной вентиляции легких. Брексанолон будут вводить в дозе 150 мкг/кг/ч.; в течение последних 4 часов инфузии будут использовать постепенное снижение следующим образом: 120 мкг/кг/ч. в течение 1 ч., 90 мкг/кг/ч. в течение 1 ч., 60 мкг/кг/ч. в течение 1 ч., 30 мкг/кг/ч. в течение 1 ч. Постепенное снижение следует начинать после 140 часов инфузии.

[00370] Оценки при последующем наблюдении после введения будут осуществлять, как показано в таблице 2; ограниченные оценки будут осуществлять с помощью обзвона по телефону, если участник уже выписан из медицинского учреждения. Все участники будут иметь показатели функции легких, оцениваемые на всем протяжении исследования.

[00371] Если клиническое состояние участника не требует иного, необходимо следовать руководствам по вентиляции легких при ARDS (Howell, 2018), как указано далее:

- Целевой дыхательный объем 4-8 мл/кг прогнозируемой массы тела
- Давление плато <30 см H₂O
- Умеренные значения РЕЕР (пиковое давление конца выдоха)
- Необязательный поворот в прон-позицию в течение 12 часов за 24-часовой период

[00372] *Критерии включения участников*

[00373] Каждый подходящий участник должен:

1. иметь подтвержденный положительный результат анализа на инфекцию SARS-CoV-2, определяемый посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) или другого коммерческого или медицинского анализа при скрининге, или предположительно быть положительным с ожидаемым подтверждением в пределах 14 дней после скрининга.
2. иметь возраст 2 года или более.
3. быть способен предоставить письменное информированное согласие, подписанное участником или по доверенности (законным представителем) или быть включенным в соответствии с Положениями об использовании в чрезвычайных ситуациях Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для медицинского использования (ICH) E6(R2) 4.8.15 по усмотрению исследователя (для участников возрастом ≥ 18 лет).
4. иметь диагноз ARDS, подтвержденный по Берлинским критериям.
5. быть интубированным и подвергаться (или, в случае контрольных участников, ранее подвергаться) искусственной вентиляции легких. Необходимо отметить, что нулевым участникам необходимо начать искусственную вентиляцию легких в пределах 48 часов перед скринингом, или они должны быть включены в срочный клинический план для такого вмешательства на момент скрининга.
6. у нулевых участников должна быть вероятность выжить по мнению исследователя в течение по меньшей мере 72 часов от времени скрининга. Контрольные участники должны выжить в течение по меньшей мере 72 часов от начала искусственной вентиляции легких.

[00374] *Критерии исключения участников*

[00375] Каждый подходящий участник не должен:

1. быть беременной по собственному заявлению, заявлению члена семьи или результатам теста на беременность, если он доступен.
2. иметь фульминантную печеночную недостаточность.
3. иметь терминальную стадию печеночной недостаточности.
4. являться участником любого другого клинического испытания экспериментального лечения с той же или схожей первичной конечной точкой.
5. иметь известную аллергию на прогестерон, аллопрегнанолаон или любые эксципиенты в инъекции брексанолона.

[00376] *Дополнительные лекарственные средства и/или добавки*

[00377] Участников необходимо подвергать стандарту лечения ARDS и все сопутствующие лекарственные средства, вводимые со времени получения информированного согласия до конца исследования, необходимо регистрировать в соответствующей CRF.

[00378] Брексанолол может потенцировать седативное действие лекарственных средств, используемых для поддержки дыхания с помощью ИВЛ, таких как пропофол и

мидазолам; дозы этих лекарственных средств следует титровать до желаемого уровня седации во время инфузии брексанолона.

[00379] *Оценки эффективности*

[00380] Интенсивность поддержки дыхания с помощью ИВЛ, необходимой для поддержания адекватной оксигенации, будут оценивать с использованием следующих контрольных точек, полученных из концентрации инспираторного кислорода и среднего давления в дыхательных путях с использованием следующих уравнений:

- Индекс насыщения кислородом (OSI) представляет собой $(\text{FiO}_2 \times \text{MAP} \times 100) / \text{SpO}_2$
- Индекс оксигенации (OI) представляет собой $(\text{FiO}_2 / \text{PaO}_2) \times \text{MAP} \times 100$
- Соотношение PF представляет собой $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$

[00381] Насыщение кислородом (SpO_2) представляет собой процент участков связывания кислорода на гемоглобине, связанных кислородом, и его будут оценивать посредством пульсоксиметрии.

[00382] Термин "среднее давление в дыхательных путях (MAP)" относится к среднему давлению, прилагаемому во время вентиляции с положительным давлением. Этот показатель будут считывать с устройства для искусственной вентиляции легких или вычислять на месте.

[00383] Фракция инспираторного кислорода (FiO_2) представляет собой процент кислорода в воздушной смеси, подаваемой индивидууму. Этот показатель будут считывать с устройства для искусственной вентиляции легких.

[00384] В случае участников с постоянным артериальным катетером будут регистрировать парциальное давление кислорода (PaO_2). PaO_2 представляет собой измерение давления кислорода в артериальной крови, отражающее то, как хорошо кислород может перемещаться из легких в кровь.

[00385] Давление в легочной артерии представляет собой прямое или косвенное измерение давления крови в легочной артерии. Его будут измерять только у участников с постоянными катетерами правых отделов сердца или посредством эхокардиографии при осуществлении в качестве стандарта лечения.

[00386] Тяжесть соотношения PF будет основана на пороговых значениях $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, установленных по Берлинским критериям, где слабое=от 200 мм рт.ст. до ≤ 300 мм рт.ст., умеренное=от 100 мм рт.ст. до ≤ 200 мм рт.ст., и тяжелое= ≤ 100 мм рт.ст.

Таблица 2: Схема оценок

[illegible]

Насыщение кислородом (% SpO ₂) ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X ⁶	
Среднее давление в дыхательных путях (MAP) ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X ⁶	
Фракция инспираторного кислорода (FiO ₂) ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X ⁶	
Парциальное давление кислорода (PaO ₂) ^{5,7}	X	X	X	X	X	X	X	X	X ⁶	
Давление в легочной артерии (если доступно)	X	X							X ⁶	
Поворот в прон-позицию ⁸		X	X	X	X	X	X	X	X ⁶	
Введение исследуемого лекарственного средства		I ⁹								
Сбор данных при выписке ¹⁰									X ⁶	X
Серьезные нежелательные явления	X									
Сопутствующие лекарственные средства	X									

[00387] СОКРАЩЕНИЯ: ARDS=острый респираторный дистресс-синдром; ЭКГ=электрокардиография; ЭКМО=экстракорпоральная мембранная оксигенация; ET=раннее прекращение участия; FiO_2 =фракция инспираторного кислорода; I=только нулевые участники; ICU=отделение интенсивной терапии; MAP=среднее давление в дыхательных путях; PaO_2 =парциальное давление кислорода; соотношение $\text{PF}=\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; SpO_2 =насыщение кислородом; V=визит.

¹Последующее наблюдение с помощью обзвона по телефону, если участника выписали из стационара

²В случае контрольных участников демографические данные будут ограничены возрастом и полом.

³При скрининге можно регистрировать показатели жизнедеятельности, ЭКГ и биохимического/общего анализа крови из оценок, осуществляемых в рамках стандарта лечения в день скрининга, если доступно, только для нулевых участников. После скрининга показатели жизнедеятельности, ЭКГ и биохимического/общего анализа крови будут собирать по стандарту лечения и регистрировать, только если они имеют отношение к SAE.

Показатели жизнедеятельности включают систолическое и диастолическое артериальное давление, измеряемое в положении на спине, частоту сердечных сокращений, температуру и частоту дыхания (если пациент еще не находится на искусственной вентиляции легких).

Параметры ЭКГ включают HR, PR, интервалы QRS и QT с кратким текстовым описанием, если на осциллограмме есть отклонения.

Аналиты биохимического и общего анализа крови включают почечную панель (глюкозу, кальций, фосфор, азот мочевины крови, креатинин, натрий, калий, хлорид, бикарбонат), печеночную панель (альбумин, аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, щелочную фосфатазу, общий белок, лактатдегидрогеназу, гаммаглутамилтрансферазу), количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, лейкоцитарную формулу, количество тромбоцитов.

⁴Тест мочи или сыворотки на беременность для участниц с репродуктивным потенциалом, при необходимости. Если тест на беременность делали в рамках стандарта лечения, результат этого теста можно задокументировать.

⁵Необходимо на исходном уровне и в конце инфузии (для нулевых участники); в ином случае документируют при наличии данных.

⁶Если пациент все еще находится в стационаре.

⁷Для участников с постоянным артериальным катетером.

⁸Документируют наличие или отсутствие в течение по меньшей мере 12 часов после поворота в prone-позицию каждый день в течение периода интубации.

⁹Начало инфузии брексанолона в час 0. 4-часовое постепенное снижение следует начинать в час 140.

¹⁰Сбор данных при выписке должен включать документирование даты и времени следующего, в зависимости от обстоятельств: прекращение экстубации и искусственной вентиляции легких; неудача экстубации, требующая реинтубации и повторной инициации искусственной вентиляции легких; выписка из ICU или ее эквивалент. Также документируют, прогрессирует ли участник до ЭКМО и/или трахеостомии, и если да, дату и время соответствующей процедуры (т.е. ЭКМО или трахеостомии). Также документируют гибель участника, и в этом случае - дату и причину смерти.

[00388] **Пример 2 - Исследование брексанолона в случае острого респираторного дистресс-синдрома по причине Covid-19 с использованием инфузии 70 мкг/кг/ч.**

[00389] Первичная цель

- Оценка эффекта брексанолона у участников с поддержкой дыхания с помощью ИВЛ при ARDS по причине COVID-19. Подобно соединению 1 и соединению 2, брексанолон является РАМ ГАМК_A.

[00390] Вторичная цель

- Оценка безопасности брексанолона на участниках с поддержкой дыхания с помощью ИВЛ при ARDS по причине COVID-19.

[00391] Другие цели

- Оценка эффекта брексанолона в отношении легочных показателей исхода у участников с ARDS по причине COVID-19;

- Оценка потенциального седативное средство-сберегающего эффекта брексанолона к участникам с ARDS по причине COVID-19;

- Оценка эффекта брексанолона в отношении цитокинов и воспалительных маркеров у участников с ARDS по причине COVID-19;

- Оценка фармакокинетического (РК) профиля брексанолона в плазме у участников с ARDS по причине COVID-19.

[00392] Первичная конечная точка

- Доля участников, являющихся живыми и неимеющими дыхательной недостаточности ко дню 28.

[00393] Вторичная конечная точка

- Частота возникших во время лечения АЕ.

[00394] Другие конечные точки

- Время до успешной экстубации (определяемое как >48 часов без потребности в реинтубации или неинвазивной вентиляции);

- Изменение индекса насыщения кислородом (OSI) от исходного уровня до конца инфузии;

- Изменение индекса оксигенации (OI) от исходного уровня до конца инфузии;

- Изменение соотношения РаО₂ и фракции инспираторного кислорода (FiO₂) (соотношения PF) от исходного уровня до конца инфузии;

- Общая смертность ко дню 28;

- Длительность пребывания в ICU или эквивалентных условиях;
- Давление в легочной артерии (если доступно);
- Изменение ежедневной дозы мидазолама или пропофола от исходного уровня до конца инфузии;
- Изменения относительно исходного уровня цитокинов и воспалительные маркеры;
- Изменение показателей жизнедеятельности, насыщения кислородом, клинических лабораторных параметров и ЭКГ в 12 отведениях относительно исходного уровня;
- Параметры РК и оценка воздействия, полученные из концентрации брексанолона в плазме, оцениваемые способами популяционной РК.

[00395] *Описание исследования*

[00396] Это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, предназначенное для оценки лечения брексанолоном (также известным как аллопрегнанолон) на приблизительно 100 участниках с ARDS по причине COVID-19. Для скрининга будут подходить пациенты с ARDS и инфекцией SARS-CoV-2, в настоящее время интубированные и подвергаемые искусственной вентиляции легких в рамках стандарта лечения или входящие в срочный клинический план по такому вмешательству. Все участники должны находиться на искусственной вентиляции легких до рандомизации. Подходящих участников будут стратифицировать по возрасту (<70 или ≥ 70 лет) и рандомизировать 1:1 в каждую группу для введения брексанолона со стандартом лечения или плацебо со стандартом лечения.

[00397] Участников будут продолжать подвергать стандарту лечения в дополнение к непрерывной IV инфузии брексанолона или плацебо в течение 60 часов. Инфузию необходимо начинать в пределах 6 часов после рандомизации. Маскированную 60-часовую инфузию будут проводить в дозе 70 мкг/кг/ч. в течение 58 часов с последующим 2-часовым постепенным снижением до 35 мкг/кг/ч. Брексанолон представляет собой раствор для инъекций, где каждый мл раствора содержит 5 мг брексанолона, 250 мг бетадекса сульфобутилата натрия (солюбилизатор), лимонную кислоту и цитрат натрия (буферные средства) и воду, необязательно, с HCl или NaOH для корректировки pH. Раствор брексанолона подвергнут стерилизации фильтрацией и асептически помещен в одноразовые флаконы 20 мл из прозрачного стекла, и его хранят в условиях охлаждения (от 2 до 8°C). Дозу инфузии вычисляют с учетом массы участника (кг).

[00398] Брексанолон может потенцировать седативное действие совместно вводимых анестетиков (например, пропофола или мидазолама). Во время инфузии, если уровни седации глубже запланированных, дозу седативных анестетиков необходимо тировать до желаемого эффекта.

[00399] Коррекция дозы допустима в случае незапланированной седации/сонливости, когда участнику не вводили каких-либо седативных средств, и/или если участник испытывает непереносимое АЕ, определенное исследователем как связанное с инфузией брексанолона. Дозу можно корректировать с понижением до 35 мкг/кг/ч. или

можно прекращать инфузию. Если симптомы разрешаются, введение можно возобновлять со сниженной дозой (35 мкг/кг/ч.) или исходной дозой (70 мкг/кг/ч.).

[00400] Оценки будут осуществлять, как показано в таблице 3. Все участники будут иметь показатели функции легких, оцениваемые на всем протяжении исследования.

[00401] *Критерии включения участников*

[00402] Каждый подходящий участник должен:

1. иметь подтвержденный положительный результат анализа на инфекцию SARS-CoV-2, определяемый посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) при скрининге;
2. иметь возраст 18 лет или более;
3. быть способен предоставить письменное информированное согласие, подписанное участником или по доверенности (законным представителем);
4. иметь предварительный диагноз ARDS при скрининге и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (соотношении PF) <300 перед рандомизацией;
5. быть интубированным и подвергаться искусственной вентиляции легких перед рандомизацией. Необходимо отметить, что участникам необходимо начать искусственную вентиляцию легких в пределах 48 часов перед скринингом, или они должны быть включены в срочный клинический план для такого вмешательства на момент скрининга;
6. вероятно, выжить по мнению исследователя в течение по меньшей мере 72 часов после скрининга.

[00403] *Критерии исключения участников*

[00404] Каждый подходящий участник не должен:

1. быть беременной по результатам теста на беременность при скрининге.
2. иметь фульминантную печеночную недостаточность при скрининге.
3. иметь терминальную стадию печеночной недостаточности при скрининге.
4. иметь известную аллергию на прогестерон, аллопрегнанолон или любые эксципиенты в инъекции брексанолона.

[00405] *Дополнительные лекарственные средства и/или добавки*

[00406] Участников необходимо подвергать стандарту лечения ARDS по причине COVID-19, и любое сопутствующее лекарственное средство, которое считается необходимым с медицинской точки зрения для благополучия участника, можно вводить по решению исследователя в любой момент во время исследования. Необходимо регистрировать все сопутствующие лекарственные средства, включая депрессанты центральной нервной системы (ЦНС), средства, используемые для седации участников, и лекарственные средства, вводимые для лечения или профилактики бредового состояния в ICU, вводимые с момента получения информированного согласия до конца исследования. Фенитоин или пропофол, если их вводят, следует вводить через отдельную линию или через центральную линию/порт средней линии отдельно от брексанолона.

[00407] *Оценки эффективности*

[00408] Первичной конечной точкой является доля участников, являющихся живыми и неимеющими дыхательной недостаточности ко дню 28. Дыхательную

недостаточность определяют по использованию ресурсов, когда требуется по меньшей мере одно из следующего:

- эндотрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких;
- кислород, подаваемый с помощью высокопоточной назальной канюли (нагретый, увлажненный кислород, подаваемый через армированную назальную канюлю со скоростью потока >20 л/мин с фракцией подаваемого кислорода $\geq 0,5$;
- неинвазивная вентиляция с положительным давлением;
- экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

[00409] Функцию легких будут оценивать с использованием следующих конечных точек, полученных из фракции инспираторного кислорода (FiO_2) и среднего давления в дыхательных путях (MAP) с использованием следующих уравнений:

- Индекс насыщения кислородом (OSI) представляет собой $(FiO_2 \times MAP \times 100)/SpO_2$
- Индекс оксигенации (OI) представляет собой $(FiO_2/PaO_2) \times MAP \times 100$
- Соотношение PF представляет собой PaO_2/FiO_2

[00410] Все оценки будут регистрировать во временные точки по схеме оценок (таблица 3).

[00411] Насыщение кислородом (SpO_2) представляет собой процент участков связывания кислорода на гемоглобине, связанных кислородом, и его будут оценивать посредством пульсоксиметрии.

[00412] Термин "MAP" относится к среднему давлению, прилагаемому во время вентиляции с положительным давлением. Этот показатель будут считывать с устройства для искусственной вентиляции легких или вычислять на месте.

[00413] Фракция инспираторного кислорода (FiO_2) представляет собой процент кислорода в воздушной смеси, подаваемой индивидууму. При необходимости, FiO_2 можно оценивать при скрининге с учетом воздуха в помещении.

[00414] Будут регистрировать парциальное давление кислорода (PaO_2), оцениваемое при заборе артериальной крови. PaO_2 представляет собой измерение давления кислорода в артериальной крови, отражающее то, как хорошо кислород может перемещаться из легких в кровь.

[00415] Давление в легочной артерии представляет собой прямое или косвенное измерение давления крови в легочной артерии. Его будут измерять только у участников с постоянными катетерами правых отделов сердца или посредством эхокардиографии при осуществлении в качестве стандарта лечения.

[00416] Поворот в прон-позицию рекомендован в руководствах по лечению тяжелого ARDS. Персонал центра будет документировать, происходил ли поворот в прон-позицию на по меньшей мере 12 часов в сутки в период искусственной вентиляции легких, и если нет, будет задокументирована причина.

[00417] В зависимости от обстоятельств, во время визитов для последующего наблюдения будут документировать следующее:

- Даты и время экстубации и прекращения искусственной вентиляции легких

а. Будут вычислять продолжительность искусственной вентиляции легких

б. Будут вычислять время до успешной экстубации

- Даты и время реинтубации и повторной инициации искусственной вентиляции легких.

- Требуется ли участнику кислород, подаваемый через высокопоточную назальную канюлю - нагретый, увлажненный кислород, подаваемый через армированную назальную канюлю со скоростью потока >20 л/мин с фракцией подаваемого кислорода $\geq 0,5$), и в этом случае, будут регистрировать дату и время начала подачи кислорода через высокопоточную назальную канюлю.

- Требуется ли участнику неинвазивная вентиляция с положительным давлением, и в этом случае, будут регистрировать дату и время начала неинвазивной вентиляции с положительным давлением.

- Прогрессировал ли участник до ЭКМО, и в этом случае, будут регистрировать дату и время начала и (в зависимости от обстоятельств) завершения ЭКМО.

- Дата и время выписки из ICU или эквивалента.

○ Будут вычислять продолжительность пребывания в ICU или его эквиваленте

- Прогрессировал ли участник до трахеостомии, и в этом случае, будут регистрировать дату и время трахеостомии.

- Умер ли участник, и в этом случае, будут регистрировать дату и причину смерти.

[00418] Образцы крови будут собирать в моменты времени, указанные в таблице 3, и будут анализировать на цитокины и воспалительные маркеры.

[00419] Фармакокинетические параметры будут оценивать с помощью моделирования популяционной РК. Образцы крови для фармакокинетического исследования будут собирать и обрабатывать для анализа концентраций брексанолона. Образцы плазмы для анализа РК будут собирать по схеме забора образцов, приведенной в таблице 3. Незапланированные образцы плазмы для анализа РК также будут собирать для любого участника, имеющего нежелательное явление, представляющее особый интерес (AESI), как можно скорее после возникновения явления. В случае AESI незапланированный образец для анализа РК будут собирать как можно скорее после возникновения явления. Биологический анализ образцов плазмы для определения брексанолона будут осуществлять с использованием валидированного способа жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии.

[00420] *Оценки безопасности*

[00421] Все оценки безопасности будут осуществлять по схеме оценок (таблица 3). Отклонения показателей жизнедеятельности, ЭКГ, и значения за пределами допустимых диапазонов в результатах лабораторных анализов будет интерпретировать исследователь как (1) отклонение, клинически незначимое или (2) отклонение, клинически значимое.

Таблица 3: Схема оценок

Процедура исследования	Скрининг	Период лечения					Период последующего наблюдения				
Визит в рамках исследования	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11
	За ≤48h до V2	От 0 до 12 ч.	От 12 ч. до 24 ч.	От 24 ч. до 36 ч.	От 36 ч. до 48 ч.	От 48ч. до 60 ч.	От 60 ч. до 72 ч.	День 5	День 7	День 14 (V9+7 дней [±1 день] ¹⁾ и/или ЕТ	День 28 (V10+14 дней [±3 день] ¹ /Завершение исследования
Информированное согласие	X										
Включение/исключение	X										
Демографические данные	X										
Анамнез	X										
Масса тела/Рост	X										
Показатели жизнедеятельности ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹¹	
ЭКГ в 12 отведениях ³	X					X				X ¹¹	
Общий анализ крови/биохимический анализ крови ⁴	X					X ⁵				X ¹¹	

[illegible]

Введение исследовательского препарата		X ¹⁵									
Сбор данных последующего наблюдения ¹⁶										X	X
Нежелательные явления	X										
Сопутствующие лекарственные средства ¹⁷	X										

[00422] СОКРАЩЕНИЯ: AESI=нежелательное явление, представляющее особый интерес; ARDS=острый респираторный дистресс-синдром; CAM-ICU=способ оценки совместных инфузий для отделения интенсивной терапии; STCAE=Общие терминологические критерии нежелательных явлений; ЭКГ=электрокардиография; ЭКМО=экстракорпоральная мембранная оксигенация; ET=раннее прекращение участия; FiO_2 =фракция инспираторного кислорода; ICU=отделение интенсивной терапии; MAP=среднее давление в дыхательных путях; PaO_2 =парциальное давление кислорода; соотношение $PF=PaO_2/FiO_2$; SpO_2 =насыщение кислородом; RASS=Ричмондская шкала оценки ажитации и седации; V=визит

¹Последующее наблюдение с помощью обзвона по телефону, если участника выписали из стационара

²Показатели жизнедеятельности, подлежащие оценке однократно при скрининге, перед введением дозы, затем приблизительно каждые 12 часов до визита 7 и однократно во время визитов 8 и 9. Также получают однократно во время визита 10, если пациент все еще находится в стационаре. Показатели жизнедеятельности включают систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, температуру и частоту дыхания (если пациент еще не находится на искусственной вентиляции легких). Систолическое и диастолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений следует регистрировать в положении на спине или прон-позиции. Частоту дыхания и температуру регистрируют однократно в любом положении. Кроме того, частоту дыхания, частоту сердечных сокращений и артериальное давление следует регистрировать для любого участника, имеющего нежелательное явление, представляющее особый интерес, как можно скорее после возникновения явления.

³Параметры ЭКГ, подлежащие оценке раз в сутки в любое время дня в указанные визиты. Будут вычислять и регистрировать следующие параметры ЭКГ: HR, PR, интервалы QRS, QT и QTcF с кратким текстовым описанием, если на осциллограмме есть отклонения.

⁴Подлежат забору раз в сутки в указанные визиты. Во время визита 6 получают в пределах 30 минут до завершения инфузии.

⁵Образец подлежит забору в то же время, что и образец для анализа РК, полученный через 60 ч., в пределах 30 минут до завершения инфузии

⁶Подлежат забору через 24 ч. (± 30 минут), через 58 ч. в пределах 30 минут до начала постепенного снижения. Образцы, подлежащие получению однократно во время визита 9 в дополнение к однократному получению во время визита 10 и во время визита 11, если пациент все еще находится в стационаре. Образцы, получаемые через 24 ч. и 58 ч., следует получать в то же время, что и образцы для анализа РК. Образцы можно получать в любое время при скрининге и во время визита 9, 10 и 11.

⁷Образцы крови для анализа РК следует получать через 24 ч (± 30 минут) и 48 ч. (± 30 минут). Во время визита 6 следует получать два отдельных образца: через 58 ч. в пределах 30 минут до начала постепенного снижения и через 60 ч. в пределах 30 минут до завершения постепенного снижения. Образцы для анализа РК, получаемые через 24 ч. и 58 ч., следует

получать в то же время, что и образцы для анализа биомаркеров. Незапланированные образцы плазмы для анализа РК также будут собирать для любого участника, имеющего нежелательное явление, представляющее особый интерес, как можно скорее после возникновения явления; необходимо регистрировать время получения.

⁸Подлежат забору однократно при скрининге, перед введением дозы, затем приблизительно каждые 12 часов до визита 7, затем однократно во время визита 8 и визита 9. Также получают однократно во время визита 10, если пациент все еще находится в стационаре. Одну из оценок необходимо осуществлять в конце инфузии (60 ч. $\pm$ 30 минут). Если возможно, если они запланированы на один и тот же момент времени, образцы для оценки следует получать одновременно с MAP, PaO₂, и FiO₂ и давлением в легочной артерии (если доступно). Кроме того, SpO₂ следует регистрировать с показателями жизнедеятельности для любого участника, имеющего нежелательное явление, представляющее особый интерес, как можно скорее после возникновения явления.

⁹Подлежат получению перед введением дозы, затем приблизительно каждые 12 часов до визита 7, затем однократно во время визита 8 и визита 9. Также получают однократно во время визита 10, если пациент все еще находится в стационаре. Одну из оценок необходимо осуществлять в конце инфузии (60 ч. $\pm$ 30 минут). Если возможно, если они запланированы на один и тот же момент времени, образцы для оценки следует получать одновременно с PaO₂, FiO₂, SpO₂ и давлением в легочной артерии (если доступно).

¹⁰Подлежат получению однократно при скрининге, перед введением дозы, затем приблизительно каждые 12 часов до визита 7, затем однократно во время визита 8 и визита 9. Также получают однократно во время визита 10, если пациент все еще находится в стационаре. Одну из оценок необходимо осуществлять в конце инфузии (60 ч. $\pm$ 30 минут). Если возможно, если они запланированы на один и тот же момент времени, образцы для оценки следует получать одновременно с MAP и SpO₂. Перед установкой и началом искусственной вентиляции легких можно оценивать FiO₂ с помощью воздуха в помещении при скрининге, при необходимости.

¹¹Если пациент все еще находится в стационаре.

¹²Документируют наличие или отсутствие в течение по меньшей мере 12 часов после поворота в про-позицию каждый день в течение периода искусственной вентиляции легких.

¹³RASS используют ежедневно и в пределах 2 часов после каждой экстубации для всех участников. Также используют каждый раз при принятии решения о прекращении IP инфузии или снижении дозы по причине AE. CAM-ICU используют совместно с RASS, когда баллы RASS составляют $\geq$ -3.

¹⁴Не осуществляют перед установкой и началом искусственной вентиляции легких.

¹⁵Начало инфузии в час 0; 2-часовое постепенное снижение следует начинать в час 58. Допустима коррекция дозы, если участник соответствует критериям.

¹⁶Информация, которую следует документировать во время визита 10, включает: "даты и время экстубации и прекращения искусственной вентиляции легких", "даты и время

реинтубации и повторной инициации искусственной вентиляции искусственная вентиляция легких", "требуется ли участнику кислород, подаваемый через высокопоточную назальную канюлю (нагретый, увлажненный кислород, подаваемый через армированную назальную канюлю со скоростью потока >20 л/мин с фракцией подаваемого кислорода $\geq 0,5$), и в этом случае, дата и время начала подачи кислорода через высокопоточную назальную канюлю", "требуется ли участнику неинвазивная вентиляция с положительным давлением, и в этом случае, дата и время начала неинвазивной вентиляции с положительным давлением", "прогрессировал ли участник до ЭКМО, и в этом случае, дата и время начала и (в зависимости от обстоятельств) завершения ЭКМО", "дата и время выписки из отделения интенсивной терапии или его эквивалента", "прогрессировал ли участник до трахеостомии, и в этом случае, дата и время трахеостомии", "умер ли участник, и в этом случае, дата и причина смерти". Всю информацию следует обновлять по мере необходимости во время визита 11.

¹⁷Будут регистрировать все лекарственные средства, вводимые с момента получения информированного согласия в течение исследования. Будут регистрировать такие подробности, как даты и время начала/прекращения, доза и показание. Кроме того, в случае седативных лекарственных средств, депрессантов ЦНС и лекарственных средств, вводимых для лечения или профилактики бредового состояния в ICU следует регистрировать любое изменение доз и дату и время каждого изменения дозы.

[00423] Пример 3 - Пример исследования положительных аллостерических регуляторов рецептора ГАМК_A (РАМ ГАМК_A), соединения 1 и соединения 2 в лечении заболевания или состояния или симптома респираторного заболевания или состояния у человека.

[00424] Соединение 1 или Соединение 2 можно вводить ряду людей, одновременно страдающих респираторным заболеванием или состоянием, таким как нарушение дыхания (например, острый респираторный дистресс-синдром), для определения эффективности при лечении заболевания. Например, соединение 1 или соединение 2 можно вводить половине индивидуумов, в то время как другой половине индивидуумов будут вводить плацебо, и затем можно сравнивать исследуемые эффекты лечения в отношении симптомов заболевания или состояния между двумя группами. Настоящее исследование будет включать руководства для обеспечения достоверности результатов, такие как критерии включения/исключения, конкретные цели, конкретные процедуры, анализ достоверных данных, оценки эффективности и оценки безопасности. Настоящее исследование можно использовать для оценки эффектов введения соединения 1 или соединения 2 в отношении симптомов нарушения дыхания, таких как гиперреактивность дыхательных путей, воспаление ткани легких (такое как бронхит, бронхоэктазия или пневмония), гиперчувствительность легких или связанная с воспалением боль в легких. Настоящее исследование также можно использовать для оценки эффектов введения соединения 1 или соединения 2 в отношении симптомов нарушения дыхания у индивидуумов, подвергаемых или подвергнутых лечению вирусной инфекции (такой как коронавирус (например, SARS-

CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV), вирус гриппа, риновирус человека, вирус парагриппа человека, метапневмовирус человека и хантавирус), бактериальной инфекции (такой как *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (например, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenza*), фиброза (такого как кистозный фиброз), эпизода фиброза, хронической обструктивной болезни легких, саркоидоза (или саркоидоза легких) или астмы/связанного с астмой воспаления. Настоящее исследование можно использовать для оценки того, будут ли участники, которым будут вводить соединение 1 или соединение 2, живы и лишены дыхательной недостаточности ко дню 28. Дыхательную недостаточность можно определять по использованию ресурсов, когда требуется по меньшей мере одно из следующего: эндотрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких; подаваемый с помощью высокопоточной назальной канюли (нагретый, увлажненный кислород, подаваемый через армированную назальную канюлю со скоростью потока >20 л/мин с фракцией подаваемого кислорода $\geq 0,5$; неинвазивная вентиляция с положительным давлением; экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

Эквиваленты и объем изобретения

[00425] В формуле изобретения термины в единственном числе могут означать один или более, если не указано иначе или иное не очевидно из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, включающие "или" между одним или более членами группы, считают удовлетворительными, если один, более одного или все из членов группы присутствуют, использованы или иначе относятся к указанному продукту или способу, если не указано иначе или иное не очевидно из контекста. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует, использован или иначе относится к указанному продукту или способу. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, использованы или иначе относятся к указанному продукту или способу.

[00426] Кроме того, настоящее изобретение включает все варианты, комбинации и пермутации, в которых одно или более ограничений, элементов, клаузулы и описательные термины из одного или более из указанных пунктов формулы изобретения включены в другой пункт формулы. Например, любой пункт, зависящий от другого пункта, можно модифицировать так, чтобы он включал одно или более ограничений, обнаруживаемых в любом другом пункте, зависящем от того же основного пункта формулы. Если элементы представлены в виде списков, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также описана, и из группы можно удалять любые элементы. Следует понимать, что, в основном, если настоящее изобретение или аспекты настоящего изобретения обозначают как содержащие конкретные элементы и/или признаки, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения или аспекты настоящего изобретения состоят или состоят, по существу, из таких элементов и/или признаков. В целях простоты эти варианты осуществления не приведены конкретно *in haec verba* в настоящем описании. Также необходимо отметить, что термин "содержащий" должен являться неограничивающим и

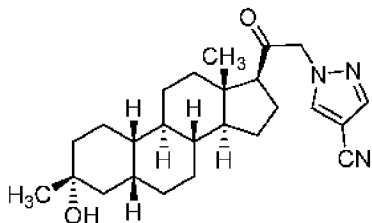
допускать включение дополнительных элементов или стадий. Если приведены диапазоны, они включают конечные точки. Кроме того, если не указано иначе или иное не очевидно из контекста и знаний специалиста в этой области, значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в указанных диапазонах в разных вариантах осуществления настоящего изобретения до десятых долей нижнего предела диапазона, если контекст четко не указывает на иное.

[00427] В настоящей заявке ссылаются на различные выданные патенты, опубликованные патентные заявки, журнальные статьи и другие публикации, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылки. Если есть противоречие между любыми из включенных ссылок и настоящим описанием, описание должно обладать приоритетом. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, попадающий в современный уровень техники можно однозначно исключать из любого одного или более из пунктов формулы изобретения. Т.к. такие варианты осуществления считают известными специалисту в этой области, их можно исключать, даже если исключение не указано конкретно в настоящем описании. Любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения можно исключать из любого пункта формулы по любой причине, относится ли он к существованию предшествующего уровня техники или нет.

[00428] Специалистам в этой области будут понятны, или они могут определить с использованием не более чем рутинного экспериментирования, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, представленных в настоящем описании. Объем вариантов осуществления настоящего изобретения, представленных в настоящем описании, не предназначен для ограничения приведенным выше описанием, но скорее является таким, как представлено в формуле изобретения. Специалистам в этой области будет понятно, что можно осуществлять различные изменения и модификации этого описания без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, определенного в следующей формуле изобретения.

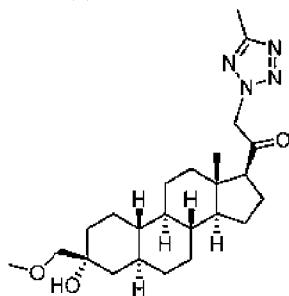
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения респираторного заболевания или состояния, или симптома респираторного заболевания или состояния у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества РАМ ГАМК_A или его фармацевтически приемлемой соли или кристаллической формы, где РАМ ГАМК_A выбран из группы, состоящей из соединения 1



соединение 1

и соединения 2



Соединение 2.

2. Способ по п.1, где респираторное состояние представляет собой нарушение дыхания.

3. Способ по п.1 или 2, где респираторное состояние представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

4. Способ по любому из пп.1-3, где индивидуум испытывает симптом респираторного состояния, где симптом выбран из группы, состоящей из гиперреактивности дыхательных путей, воспаления ткани легких, гиперчувствительности легких и связанной с воспалением боли в легких.

5. Способ по п.4, где воспаление ткани легких представляет собой бронхит или бронхоэктазию.

6. Способ по п.5, где воспаление ткани легких представляет собой пневмонию.

7. Способ по п.6, где пневмония представляет собой вентиляторно-ассоциированную пневмонию или госпитальную пневмонию.

8. Способ по любому из пп.1-7, где индивидуума подвергают или подвергали лечению инфекции, фиброза, эпизода фиброза, хронической обструктивной болезни легких, саркоидоза (или саркоидоза легких) или астмы/связанного с астмой воспаления.

9. Способ по п.8, где индивидуума подвергают или подвергали лечению инфекции.

10. Способ по п.9, где инфекция представляет собой вирусную инфекцию.

11. Способ по п.10, где вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса,

выбранного из группы, состоящей из коронавируса, вируса гриппа, риновируса человека, вируса парагриппа человека, метапневмовируса человека и хантавируса.

12. Способ по п.11, где вирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV.

13. Способ по п.12, где коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

14. Способ по любому из пп.1-13, где индивидуума лечили или лечат от заболевания, выбранного из SARS, COVID-19 или MERS.

15. Способ по п.14, где заболевание представляет собой COVID-19.

16. Способ по п.9, где инфекция является бактериальной инфекцией.

17. Способ по п.16, где бактериальная инфекция выбрана из группы, состоящей из *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*.

18. Способ по п.17, где *Staphylococcus aureus* является метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*.

19. Способ по п.8, где индивидуума подвергают или подвергали лечению фиброза или эпизода фиброза.

20. Способ по п.19, где фиброз является кистозным фиброзом.

21. Способ по любому из пп.1-20, дополнительно включающий введение индивидууму одного или более дополнительных средств, выбранных из группы, состоящей из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода, антитела и антибактериального средства.

22. Способ по п.21, где одно или более дополнительных средств вводят индивидууму до, после или одновременно с РАМ ГАМК_А.

23. Способ по любому из пп.21-22, где противовирусное средство выбрано из группы, состоящей из ремдесивира, калетры, лопинавира и ритонавира.

24. Способ по любому из пп.21-23, где антитело представляет собой сарилумаб или тоцилизумаб.

25. Способ по любому из пп.21-24, где антибактериальное средство представляет собой азитромицин.

26. Способ по любому из пп.1-25, где индивидуума лечат или лечили с помощью кислородной маски.

27. Способ по любому из пп.1-26, где индивидуума лечат или лечили с помощью искусственной вентиляции легких.

28. Способ по п.27, где РАМ ГАМК_А вводят индивидууму до тех пор, пока индивидуума не перестают лечить с помощью искусственной вентиляции легких.

29. Способ по любому из пп.1-28, где индивидуума лечили или лечат по причине заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из кистозного фиброза, астмы, вызванной курением ХОБЛ, хронического бронхита, риносинусита, запора, панкреатита, недостаточности поджелудочной железы, мужского бесплодия, вызванного врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока (CBAVD), легкой

болезни легких, саркоидоза легких, идиопатического панкреатита, аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АВРА), заболевания печени, наследственной эмфиземы, наследственного гемохроматоза, недостаточности свертывания-фибринолиза, такой как недостаточность протеина С, наследственного ангионевротического отека типа 1, недостаточности процессинга липидов, такой как семейная гиперхолестеринемия, хиломикронемия типа 1, абеталипопротеинемия, лизосомальных болезней накопления, таких как болезнь "I-клеток"/псевдополидистрофия Гурлер, мукополисахаридоз, болезнь Сандхоффа/болезнь Тея-Сакса, синдром Криглера-Найяра типа II, полиэндокринопатий/гиперинсулинемий, сахарного диабета, карликовости Ларона, недостаточности миелопероксидазы, первичного гипопаратиреоидизма, меланомы, гликаноза CDG типа 1, врожденного гипертиреозидизма, несовершенного остеогенеза, наследственной гипофибриногенемии, недостаточности АСТ, несахарного диабета (DI), несахарного нейрогипофизарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, синдрома Шарко-Мари-Тута, болезни Пелицеуса-Мерцбахера, нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Пика, нескольких полиглутаминовых неврологических нарушений, таких как болезнь Гентингтона, спиноцеребеллярная атаксия типа I, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, дентато-рубро-паллидо-люйсовской атрофии и миотонической дистрофии, а также губчатых энцефалопатий, таких как наследственная болезнь Крейтцфельда-Якоба (из-за дефекта процессинга прионных белков), болезни Фабри, синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, ХОБЛ, синдрома сухого глаза и синдрома Шегрена.

30. Способ по любому из пп.1-29, где РАМ ГАМК_A вводят посредством ингаляции, внутривенно, внутримышечно, подкожно или перорально.

31. Способ по п.30, где РАМ ГАМК_A вводят перорально.

32. Способ по п.30, где РАМ ГАМК_A вводят внутривенно.

33. Способ по п.32, где РАМ ГАМК_A вводят посредством непрерывной внутривенной инфузии.

34. Способ по п.33, где РАМ ГАМК_A вводят со скоростью 90-160 мкг/кг/час в течение терапевтически эффективного периода времени.

35. Способ по п.34, где РАМ ГАМК_A вводят со скоростью 90-150 мкг/кг/час.

36. Способ по п.35, где РАМ ГАМК_A вводят со скоростью 130-150 мкг/кг/час.

37. Способ по п.36, где РАМ ГАМК_A вводят со скоростью 140-150 мкг/кг/час.

38. Способ по п.34, где РАМ ГАМК_A вводят со скоростью приблизительно 150 мкг/кг/час.

39. Способ по п.34, где РАМ ГАМК_A вводят со скоростью приблизительно 140 мкг/кг/час.

40. Способ по п.34, где РАМ ГАМК_A вводят со скоростью приблизительно 120 мкг/кг/час.

41. Способ по п.34, где РАМ ГАМК_A вводят со скоростью приблизительно 100

мкг/кг/час.

42. Способ по п.33, где РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 10-100 мкг/кг/час в течение терапевтически эффективного периода времени.

43. Способ по п.42, где РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 30-80 мкг/кг/час.

44. Способ по п.43, где РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 35-70 мкг/кг/час.

45. способ по п.42, где РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 70 мкг/кг/час.

46. способ по п.42, где РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 35 мкг/кг/час.

47. Способ по п.42, где РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 60-80 мкг/кг/час.

48. Способ по любому из пп.34-47, где терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 24 часа.

49. Способ по п.48, где терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 48 часов.

50. Способ по п.49, где терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 60 часов.

51. Способ по п.50, где терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 3 дня.

52. Способ по п.51, где терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 4 дня.

53. Способ по п.52, где терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 5 дней.

54. Способ по п.53, где терапевтически эффективный период времени составляет по меньшей мере 6 дней.

55. Способ по п.34, где РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 150 мкг/кг/ч. в течение приблизительно 140 часов.

56. Способ по п.58, дополнительно включающий стадии:

а. снижения скорости введения до приблизительно 120 мкг/кг/ч. в течение одного часа;

б. дополнительного снижения скорости введения до приблизительно 90 мкг/кг/ч. в течение одного часа;

с. дополнительного снижения скорости введения до приблизительно 60 мкг/кг/ч. в течение одного часа; и

д. дополнительного снижения скорости введения до приблизительно 30 мкг/кг/ч. в течение одного часа.

57. Способ по п.42, где РАМ ГАМК_А вводят со скоростью 70 мкг/кг/ч. в течение приблизительно 58 часов.

58. Способ по п.57, дополнительно включающий снижение скорости введения РАМ ГАМК_А до приблизительно 35 мкг/кг/ч. в течение приблизительно 2 часов.

59. Способ по любому из пп.1-58, где лечение респираторного заболевания или состояния у индивидуума включает улучшение одного или более симптомов респираторного заболевания или состояния.

60. Способ по п.59, включающий улучшение одного или более симптомов острого респираторного дистресс-синдрома у индивидуума.

61. Способ по п.59, включающий улучшение одного или более симптомов COVID-19 у индивидуума.

62. Способ по любому из пп.59-61, где симптом выбран из группы, состоящей из гиперреактивности дыхательных путей, воспаления ткани легких, гиперчувствительности легких и связанной с воспалением боли в легких.

63. Способ по любому из пп.1-62, где РАМ ГАМК_А вводят индивидууму в количестве, достаточном для повышения насыщения кислородом в крови индивидуума.

64. Способ по п.63, где насыщение кислородом в крови индивидуума измеряют с использованием пульсоксиметрии.

65. Способ по любому из пп.1-64, где индивидуум также испытывает цитокиновый шторм (также известный как синдром выброса цитокинов).

66. Способ по п.65, где пациент имеет воспаление, являющееся результатом синдрома выброса цитокинов.

67. Способ по п.66, где воспаление является воспалением в легких.

68. Способ по любому из пп.65-67, где пациент имеет острый респираторный дистресс-синдром.

69. Способ по любому из пп.1-68, где пациент интубирован.

70. Способ по любому из пп.1-69, где возраст пациента составляет менее 70 лет.

71. Способ по любому из пп.1-69, где возраст пациента составляет 70 лет или более.

72. Способ по любому из пп.1-71, где РАМ ГАМК_А является соединением 1, где соединение 1 является свободным основанием.

73. Способ по любому из пп.1-71, где РАМ ГАМК_А является фармацевтически приемлемой солью соединения 1.

74. Способ по любому из пп.1-71, где РАМ ГАМК_А является соединением 2, где соединение 2 является свободным основанием.

75. Способ по любому из пп.1-71, где РАМ ГАМК_А является фармацевтически приемлемой солью соединения 2.

По доверенности