

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291168** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.09.07(22) Дата подачи заявки
2020.10.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/16* (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 38/55 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(54) РАННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ, МИНИМИЗАЦИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ И ПРОФИЛАКТИКА СЕПСИСА И СЕПСИСОПОДОБНЫХ СИНДРОМОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ОРДС, ВЫЗВАННЫХ ИНФЕКЦИЕЙ, ТРАВМОЙ ИЛИ ЯТРОГЕНЕЗОМ

(31) **62/915,209; 62/990,020; 63/017,966**(32) **2019.10.15; 2020.03.16; 2020.04.30**(33) **US**(86) **PCT/US2020/055709**(87) **WO 2021/076712 2021.04.22**

(71) Заявитель:

ОФИРЕКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Левин Мэтью Р., Каргер Ребекка (US)

(74) Представитель:

Виноградов С.Г. (BY)

(57) Изобретение относится к раннему лечению, включая преддиагностическое лечение сепсиса и острых воспалительных синдромов, таких как синдром системного воспалительного ответа (ССВР), с применением ингибиторов PLA2 и металлопротеиназы для повышения эффективности антибиотиков и исходов лечения до и после подтверждения диагноза сепсиса и/или ССВР у пациента или субъекта. Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают способы лечения сепсиса, сибирской язвы, тяжелого острого респираторного синдрома и тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS и SARS-CoV2), вызванного коронавирусом, и связанных с ними воспалительных синдромов, а также включают композиции, содержащие фармацевтические композиции и композиции образцов крови. В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает варианты осуществления, свидетельствующие о том, что LY315920, LY333013 и родственные ингибиторы sPLA2 являются исключительно эффективными терапевтическими средствами терапии и профилактики COVID-19/синдрома высвобождения цитокинов. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD271 6-R,S(3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту (в виде рацемической смеси или отдельно, в виде энантиомера "R") и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил)оксиуксусную кислоту), их фармацевтически приемлемую соль или их смесь. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор металлопротеиназы представляет собой приномастат, батимастат, маримастат или вориностат, дозируемый отдельно или в комбинации с предпочтительными ингибиторами sPLA2 для лечения инфекционных, воспалительных и раневых состояний, возникающих по различным причинам. Кроме того, в настоящем изобретении раскрыты способы и композиции для ускоренного лечения ран и ожогов, осложнений, вызванных токсином металлопротеиназы, сибирской язвы (летальный фактор), ОРДС, неонатального и педиатрического острого респираторного дистресс-синдрома (неонатальный/педиатрический ОРДС), включая синдром аспирации мекония.

A1**202291168****202291168****A1**

Таблица 1

Параметр	Балльная оценка в расчете на одно поле зрения микроскопа		
	0	1	2
Нейтрофилы в альвеолярном пространстве	Отсутств.	1-5	>5
Нейтрофилы в интерстициальном пространстве	Отсутств.	1-5	>5
Белковоподобные продукты распада, заполняющие воздушное пространство легочной ткани	Отсутств.	1	>1
Утолщение межальвеолярных перегородок	<2×	2×-4×	>4×

202291168A1A1202291168
891167207

РАННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ, МИНИМИЗАЦИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ И ПРОФИЛАКТИКА
СЕПСИСА И СЕПСИСОПОДОБНЫХ СИНДРОМОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ
НЕОНАТАЛЬНОГО ОРДС, ВЫЗВАННЫХ ИНФЕКЦИЕЙ, ТРАВМОЙ ИЛИ
ЯТРОГЕНЕЗОМ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По данной заявке испрашивается приоритет на основе предварительных заявок США с порядковыми номерами: 62/915,209 от 15 октября 2019 года; 62/990,020 от 16 марта 2020 года; и 63/017,966 от 30 апреля 2020 года, при этом содержание всех трех заявок во всей своей полноте включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к раннему лечению, включая предварительную диагностику сепсиса и острых воспалительных синдромов, таких как синдром системного воспалительного ответа (ССВР), с применением ингибиторов PLA2 и металлопротеиназы для повышения эффективности антибиотиков и улучшения результатов лечения до и после подтверждения диагноза сепсиса и/или ССВР у пациента или субъекта. Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают способы и композиции для лечения ран и повреждений, вызванных токсинами, травмами или медленным заживлением ран из-за повреждения базальной мембраны или других повреждений. Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения предусматривают создание композиций, включая фармацевтические композиции и композиции образцов крови. В рамках дополнительных вариантов осуществления настоящее изобретение включает варианты, свидетельствующие о том, что LY315920, LY333013 и родственные ингибиторы sPLA2 являются исключительно эффективными терапевтическими средствами лечения и профилактики COVID-19/синдрома высвобождения цитокинов. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R, S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту - в виде рацемической смеси) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил)оксиуксусную кислоту), их фармацевтически приемлемую соль или их смесь. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор металлопротеиназы представляет собой приномастат, батимастат, маримастат или воринонат, дозируемый отдельно или в

комбинации (приномастат зачастую является предпочтительным для ингибирования металлопротеиназы) с предпочтительными ингибиторами sPLA2 для лечения инфекционных, воспалительных заболеваний и заболеваний, вызванных ранами, в том числе ранами, возникшими в результате воздействия бактериальных, вирусных агентов, ядов, ожогов и травм, обусловленных различными причинами на макро- и микроскопическом уровнях. В настоящем документе раскрываются способы ускоренного лечения ран, острого почечного повреждения (ОПП), осложнений, связанных с токсином летального фактора сибирской язвы, ОРДС, неонатального и педиатрического острого респираторного дистресс-синдрома (неонатального/педиатрического ОРДС), включая синдром аспирации мекония, при этом особое внимание уделяется AZD2716-R,S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановой кислоты в виде ее рацемической смеси или стереоизомера, зачастую энантиомера «R» рацемической смеси в отдельности или в комбинации с ингибитором металлопротеиназы (например, приномастатом), либо в виде композиции для ускорения заживления ран, например, возникающих в результате травмы или воздействия токсинов на соединительные ткани, связанные с эпителием.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ И ОБЗОР ИЗОБРЕТЕНИЯ

Сохранение и/или ускоренное заживление базальной мембраны базального слоя, эпителия и эндотелия является основополагающим фактором обеспечения здоровья практически всех органов и тканевых систем организма. Указанные слои образуют основную структуру практически всех тканей и органов. Разрушение указанных слоев или утрата их функции приводит к патогенезу иммунной функции, легочной системы, желудочно-кишечного тракта, почечной системы, системы кожного покрова и системы кровообращения. В целом, проводимые эксперименты указывают на то, что сохранение этой исключительно важной структуры, охватывающей как эпителиальный, так и эндотелиальный слои, приводит к значительному улучшению функционирования на клеточном и системном уровне, а также организма в целом, защиту и лечение которых вполне закономерно и однозначно обеспечивают композиции и наборы, относящиеся к комбинациям ингибиторов sPLA2 и металлопротеиназы, применяемым как по отдельности, так и в сочетании.

При оказании догоспитальной неотложной медицинской помощи, а также при проведении ранней целенаправленной терапии для лечения сепсиса в последнее время

наблюдается тенденция назначать как можно раньше прием антибиотиков пациенту или субъекту с тяжелыми ожогами и/или травматическим поражением с целью минимизации последствий и/или предотвращения сепсиса и острых воспалительных синдромов. Основные проблемы данного подхода заключаются в том, что эффективность такого подхода является спорной, и существуют сложности с ограничением его масштабов даже несмотря на то, что парамедики и сотрудники скорой помощи могут обладать опытом определения признаков и/или симптомов, связанных с сепсисом и с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР), их близость к современным диагностическим и лечебным учреждениям ограничивает точность и ставит под угрозу правильный забор лабораторных проб (например, культуры крови) и правильный выбор антибиотиков. Подход к ослаблению последствий физиологических нарушений, связанных с сепсисом/ССВР, был бы полезен для начальной стабилизации, лечения и окончательного прогноза для указанных пациентов, в частности, если бы такой подход мог бы быть применен на самой ранней стадии развития заболевания. Кроме того, такой подход был бы особенно эффективен в условиях удаленных районов и районов с ограниченными ресурсами, а также на театрах военных действий и при лечении военнослужащих, которые часто получают тяжелые ожоги и/или травмы, что приводит к высокому риску инфекции, сепсиса и ССВР.

Раненые военнослужащие чаще всего подвергаются риску развития сепсиса и/или ССВР в результате затянувшейся медицинской помощи в полевых условиях (PFC), которая представляет является проблемой, вызывающей озабоченность военных, ухаживающих за пациентом, зачастую раненым пациентом, в догоспитальных условиях в ожидании эвакуации в медицинское учреждение, подходящее для дальнейшего лечения раненого пациента. Эффективный вариант предварительной диагностики имеет существенное значение с военной точки зрения.

Военные медицинские системы организованы по пяти (5) эшелонам или уровням оказания медицинской помощи при лечении раненых пациентов:

Уровень 1 предусматривает оказание медицинской помощи на передней линии фронта, как правило, самопомощь/помощь товарищам и тактический уход за ранеными в боевых действиях (ТССС - Tactical Combat Casualty Care). На этом уровне также оказывают помощь санитары небольших медицинских подразделений;

Уровень 2 предусматривает небольшой медицинский пункт, экстренную помощь пациентам с травмами и первую медицинскую помощь, включая дальнейшее

проведение реанимационных мероприятий, начатых на уровне 1; стабилизацию состояния пациентов;

Уровень 3 предусматривает наличие военно-медицинских учреждений (ВМУ) в пределах театра военных действий (например, госпиталь в г. Кандагар, Афганистан); укомплектованных штатом и оборудованных для оказания помощи всем категориям пациентов, включая дальнейшее проведение реанимационных мероприятий, первичную хирургическую обработку ран, специализированную хирургию (общую, ортопедическую, урогенитальную, торакальную, ЛОР, нейрохирургическую) и послеоперационное лечение.

Уровень 4 предусматривает наличие регионального госпиталя США или крупного военного госпиталя за пределами континентальных США, укомплектованного большим количеством специалистов (например, Региональный медицинский центр Ландштуль в Германии).

Уровень 5 предусматривает наличие крупного госпиталя Министерства обороны США или госпиталя администрации ветеранов.

Вероятно, не вызывает удивления тот факт, что исход лечения травмы в военных/боевых условиях в значительной степени зависит от времени транспортировки пациента на более высокие уровни оказания медицинской помощи. В последнее время с целью организации своевременного лечения военнослужащих войск, оснащённых обычными средствами ведения войны, военные в значительной степени повысили эффективность в плане существенного сокращения времени транспортировки пациентов на уровень 3 с уровня 1. В результате этого был достигнут положительный результат, заключающийся в более благоприятном исходе лечения и снижении заболеваемости/смертности. Но даже при таком наиболее благоприятном сценарии сепсис, приводящий к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) и другим последствиям, создает высокий риск развития посттравматических осложнений. Нормой является длительное лечение специфическими антибиотиками.

Однако Командование специальных операций США (USSOCOM) и другие подразделения медиков работают в эшелоне 1-го уровня медицинской помощи и оказывают медицинскую помощь в районах с недостаточным количеством транспортных средств, при этом эвакуация занимает до 72 часов (или гораздо больше) с момента вызова транспорта до вывоза пациента. Это увеличивает время, необходимое медикам для оказания помощи при травме на поле боя, что значительно повышает риск для пострадавшего пациента.

Одной из основных проблем, которая может возникнуть, является инфекция, приводящая к сепсису, в частности, с учетом тяжести полученных ранений. Военные медики ведут поиски методов лечения инфекций, однако при этом они вынуждены, как и ранее, диагностировать заболевание перед проведением лечения или общей антибиотикотерапии, т.е., использовать методы, которыми они располагают, в сочетании с очищением и обработкой ран. У медиков USSOCOM в полевых условиях недостаточно или практически отсутствуют диагностические средства, и они имеют при себе только антибиотики широкого спектра действия, зачастую являющиеся неэффективными против ряда инфекций, вызывающих сепсис.

Целью настоящего изобретения является дополнение к схеме лечения ингибиторов PLA2/MP, что позволило бы повысить эффективность приема антибиотиков для предотвращения или минимизации последствий воздействия токсинов, вызванных инфекцией, а также повысить уровень медицинской помощи и/или оказания помощи пациенту медиками на передней линии фронта.

Изобретатели разработали принципиально новое изобретение, относящееся к лечению воспалительных заболеваний, для конкретного применения при профилактике и купировании воспалительного процесса, обусловленного инфекцией, и для снижения вероятности развития сепсиса у пациентов. При оказании догоспитальной неотложной медицинской помощи в последнее время наблюдается тенденция назначать как можно раньше прием антибиотиков пациенту, вплоть до того, что санитары выполняют это предписание в полевых условиях. В связи с этим возникло множество важных вопросов о сроках лечения не только в догоспитальных условиях, но и в службах экстренной медицинской помощи. Настоящее изобретение может быть использовано для проведения преддиагностического лечения для минимизации последствий и/или снижения вероятности катастрофической терапевтической неудачи при лечении пациента, подверженного риску возникновения сепсиса, что отвечает давно неудовлетворенной потребности.

Настоящее изобретение относится к нижеизложенным идеям, наряду с некоторыми другими ингибиторами, описанными в настоящем документе. Ранее применение ингибиторов sPLA2, таких как вареспладиб (LY315920), метил-вареспладиб (LY333013), (AZD2716-R, S), рацемическая смесь изомеров R и S или AZD соединение 4 из той же серии и карбазолов, таких как LY433771, наряду с некоторыми другими ингибиторами, предотвращает и минимизирует повышение уровня sPLA2, стабилизируя при этом в достаточной степени состояние пациента, тем самым позволяя

улучшить и упростить уход за пациентами до постановки диагноза, ускорить заживление ран, стабилизировать состояние пациентов и сохранить целостность культур крови, уменьшить загрязнение культур крови перед применением антибиотиков и повысить эффективность действия антибиотиков.

Несмотря на большой объем литературы, в которой излагается необходимость раннего распознавания и лечения сепсиса и связанных с ним синдромов (например, ССВР), основное внимание уделялось раннему лечению антимикробными препаратами, в частности, ввиду того, что такое лечение относится к вмешательству, доступному персоналу, оказывающему догоспитальную помощь при травмах, и службам экстренной медицинской помощи. Нерешенным остается вопрос ранней целенаправленной терапии, заключающийся не только в том, какой антибиотик лучше всего использовать персоналу на начальном этапе до постановки диагноза, но и какие последствия связаны с:

1. неправильным/избыточным использованием и сроками проведения инфузионной терапии и применения антибиотиков; и
2. разрушением/пригодностью культур клеток крови/образцов крови, взятых на догоспитальном этапе.

Настоящее изобретение позволяет устранить ограничения, связанные с догоспитальным и преддиагностическим применением физрастворов и антибиотиков путем безопасной минимизации последствий воздействия подозреваемых или подтвержденных синдромов сепсиса в догоспитальных условиях или в условиях стационара с проведением раннего лечения и путем 1) устранения необходимости преждевременного выбора из группы доступных антибиотиков, при этом дополнительно минимизируя последствия неправильного или субоптимального выбора антибиотика; 2) сохранения целостности крови для культивирования и тестирования в службах экстренной медицинской помощи; 3) сохранения жизненно важных показателей, обеспечивающих более высокую гибкость в критически важных областях, таких как инфузионная терапия.

НЕДОСТАТКИ ИЗВЕСТНОГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ, УСТРАНЯЕМЫЕ НАСТОЯЩИМ ИЗОБРЕТЕНИЕМ

1. Раннее назначение антибиотиков является ключевым фактором, обуславливающим исход лечения от инфекции, острого воспаления и их последствий и:
 - a. выбор антибиотиков затруднен в условиях ограниченных ресурсов, при этом оптимальный выбор антибиотика или противовирусного препарата до постановки

диагноза может быть затруднен или невозможен даже в учреждениях экстренной медицинской помощи или в условиях стационара

b. неправильный/субоптимальный выбор антибиотика или противовирусного препарата может привести к неблагоприятному исходу лечения, чрезмерному использованию или порче культур клеток крови

c. антитоксинавая терапия с применением малых молекул для обеспечения лечения устойчивых к антибиотикам микроорганизмов для повышения эффективности антибиотикотерапии и сохранения ограниченной доступности антибиотиков

d. при наличии у персонала догоспитального уровня и у пациентов до госпитализации одного препарата, смеси препаратов или препаратов для совместного применения для улучшения физиологических параметров до начала усиления или приостановления прогрессирования воспалительной реакции на инфекцию или биологический агент могли бы быть упрощены и сделаны более безопасными протоколы лечения без возникновения осложнений или усложнения лечения.

e. профилактическое использование, раннее использование и предварительное применение ингибиторов sPLA2 и металлопротеиназы до применения антибиотиков могло бы повысить эффективность антибиотиков, минимизировать и уменьшить частоту ненадлежащего использования антибиотиков, способствуя при этом стабилизации состояния пациента, а также могло бы иметь полезность для здоровья в качестве агентов биозащиты для гражданского населения и персонала, подверженного профессиональному риску, например, во время военных действий, и как таковое способствовало бы терапевтической эффективности (например, вареспладиб/метилвареспладиб/AZD2716 и родственные соединения для ингибирования sPLA2 и/или, например, приномастат, батимастат, маримастат, вориностат для ингибирования металлопротеиназы)

f. Такие агенты можно было бы накапливать для обеспечения биозащиты, малозатратно хранить в машинах скорой помощи и в больницах в качестве составной части раннего реагирования на подозреваемые инфекции и ССВР, такие как инфекции и ССВР, индуцированные во внебольничных условиях:

i. Пневмонией, гемолитико-уремическим синдромом, энтеротоксигенной кишечной палочкой (*E.coli*), инфекцией мочевыводящих путей, раневой инфекцией, инфекцией, вызванной токсинами, такими как летальный фактор сибирской язвы, ботулизмом и другими видами бактериемии, например, индуцированными морскими инфекциями (например, *Vibrio* и *mycobacterium*), которые быстро распространяются, и

при этом пациенты зачастую получают неподходящие антибиотики, такие как цефалоспорины.

- ii. Вирусные инфекции до постановки диагноза, такие как лихорадка Эбола
- g. Повысить безопасность и пользу антибиотиков, ослабляющих соединительную ткань, таких как хинолоины (например, ципрофлоксацин, левофлоксацин)
- h. Повысить эффективность антибиотиков и эффективность инфузионной терапии и других элементов целенаправленной терапии до того момента, когда, как считается, sPLA2 достигает пика в прогрессировании воспалительных состояний, связанных с инфекцией или синдромами системного воспалительного ответа.
- i. Повысить эффективность обработки ран и их заживления после получения ожогов, травм, воздействия токсинов, ядов, а также приживления и заживления кожных трансплантатов.
- j. Уменьшить проявление осложнений, связанных с инфузией CAR-T терапии и других клеточных иммунотерапий на основе модифицированных клеток иммунной системы.
- k. Комбинировать с другими ингибиторами PLA2 (например, cPLA2, iPLA2, Lp-PLA2) и ингибиторами металлопротеиназ для снижения нежелательных воспалительных и тканеразрушающих реакций при проведении индивидуализированной терапии или профилактики.
- l. Комбинировать с антибиотиками, уже обладающими желательными свойствами, такими как внутреннее ингибирование sPLA2 или металлопротеиназы (например, доксициклин, приномастат, маримастат батимастат), что позволяет сократить список оптимальных антибиотиков для выбора на догоспитальном этапе и при ранней госпитализации для пациентов с риском воспалительных синдромов вследствие инфекции, травмы или в результате лечения, вызывающего воспаление, таких заболеваний, как рак крови (например, CAR-T терапии).
- m. Ингибиторы металлопротеиназ могут неожиданно иметь общее применение при ОРДС и заживлении ран как таковые в качестве отдельных агентов, в частности, при ОРДС и в комбинации с ингибиторами sPLA2.

Для лечения ОРДС легочный сурфактант, вырабатываемый эпителиальными клетками второго типа (Т2С), является ключевым защитным средством легких и механической смазкой, содержащей несколько классов липидов, включая фосфолипиды, триглицериды, холестерин и жирные кислоты, имеющие ключевое значение для функционирования сурфактанта. Он играет ключевую роль во врожденном

и адаптивном иммунном ответе легких и играет важную роль в функции легких путем снижения поверхностного натяжения. Иммуннозащитные свойства легочного сурфактанта включают прямое взаимодействие компонентов сурфактанта с патогенами (вирусами, бактериями) или их продуктами (например, эндотоксином, вирусными гликопротеинами); стимуляцию фагоцитоза компонентами сурфактанта (в качестве опсонина или активного лиганда); влияние хемотаксиса иммунокомпетентных клеток; регулирование высвобождения цитокинов и продуцирование реактивного кислорода макрофагами. Гидрофильные апопротеины сурфактанта SP-A и SP-D выполняют четко различимые функции во врожденном иммунном ответе на микробную нагрузку. Кроме того, липиды сурфактанта суппрессируют различные функции иммунных клеток, включая активацию, пролиферацию и иммунный ответ лимфоцитов, гранулоцитов и альвеолярных макрофагов, и даже могут способствовать бактериальному лизису. В случае неспособности легочного сурфактанта обеспечить защиту на первой линии защиты, активируется врожденная иммунная система, функционирование которой зависит от ряда рецепторов распознавания образов (PRR), кодируемых зародышевой линией, которые экспрессируются на эпителиальных и врожденных иммунных клетках. Толл-подобные рецепторы (TLR) образуют один из четырех основных классов PRR, и указанные PRR являются сенсорами для патоген-опосредованных, эволюционно-консервативных молекулярных структур. Большинство TLR экспрессированы на поверхности клетки, на которой они взаимодействуют с бактериальными компонентами и вирусными белками. (47) В тканях легких sPLA2 является медиатором нормальной воспалительной реакции посредством высвобождения липидных медиаторов и механической функции легких благодаря своей непосредственной роли в обороте легочного сурфактанта. Легочный sPLA2 является критически важным медиатором функции легких за счет своего метаболизма сурфактанта и играет ключевую роль в гомеостазе и рециркуляции белков сурфактанта, которые находятся в указанных тонких, но исключительно важных слоях жидкости. Весьма существенно, что повышение уровней sPLA2 в легочных альвеолах приводит к катаболизму сурфактанта и еще большему высвобождению факторов, включая TNF- α , TNF- β и IL-6. Указанные циклы воспаления и разрушения сурфактанта действуют синергически до момента, при котором врожденный иммунный ответ на повреждение становится летально дезадаптивным.

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) представляет собой инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2

(SARS-CoV-2). Коронавирусы в основном распространяются между людьми, находящимися в непосредственной близости друг от друга, при кашле, чихании и разговоре. COVID-19 может поражать верхние (пазухи, нос и горло) и нижние (трахея и легкие) дыхательные пути. Легкие являются органом, наиболее поражаемым COVID 19, так как вирус проникает внутрь клетки-хозяина через служащий рецептором ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), который в большом количестве присутствует в легочных альвеолярных эпителиальных клетках II типа (T2C) и интенсивно экспрессируется в альвеолярных капиллярных эндотелиальных клетках. В настоящее время интерес большой представляет пандемическая инфекция SARS-CoV-2, которая привела к неожиданно высокому всплеску заболеваемости и смертности от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). ОРДС представляет собой крайне опасный, угрожающий жизни и трудно поддающийся лечению клинический комплекс легочной недостаточности, вызванной прямым или косвенным физиологическим или физическим воздействием. Пациенты с тяжелым COVID-19 часто имеют признаки и симптомы системного воспаления, которое может быть опосредовано Толл-подобными рецепторами и обусловлены дисрегулируемыми обратными связями, в которые вовлечены sPLA2, интерлейкин 6 (IL 6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Системная сверхэкспрессия sPLA2 может возникнуть при инфекции, которая может привести к деградации сурфактанта и сверхэкспрессии цитокинов, что приводит к развитию ОРДС. ОРДС ассоциирован с физическими, физиологическими и инфекционными воздействиями, такие как воздействия, вызванные тупой травмой, баротравмой и инфекциями, в том числе инфекциями SARS-CoV-2. Наиболее распространенными клиническими нарушениями, связанными с развитием ОРДС, являются бактериальная и вирусная пневмония. При повреждении легкого в результате инфекции, травмы или воспалительного процесса активируются воспалительные пути. В процессе развития инфекции SARS-CoV-2 в нижних дыхательных путях повреждение сурфактант-продуцирующих альвеолярных эпителиальных T2C может усугубить общую тяжесть возникшего заболевания COVID-19. Воспалительная реакция и врожденный иммунный барьер, создаваемый легочным сурфактантом, в сочетании с его функцией во врожденном и адаптивном иммунном ответе могут содействовать в клиренсе патогенов, однако избыточное воспаление может вызывать повреждение альвеол, потерю защитного сурфактанта, повышение эндотелиальной и эпителиальной проницаемости, что приводит к отеку легких и снижению легочного комплайенса. На молекулярном уровне sPLA2 играет ключевую роль в гомеостазе сурфактантов и уровне

белков в легких. При нарушениях, оказывающих повышенное патофизиологическое воздействие, таких как острая респираторная вирусная инфекция, повышенный уровень sPLA2 приводит к избыточному воспалению и ферментативной деградации фосфолипидов сурфактанта и ассоциированных белков с большей скоростью, превышающей скорость их образования. Это приводит к потере защитного слоя сурфактанта с последующим повреждением альвеол, к повышенной эндотелиальной и эпителиальной проницаемости, накоплению продуктов распада, снижению врожденной и адаптивной иммунной функции легких, обширной потере функционирующей легочной ткани, потере эластичности легочной ткани, и в тяжелых случаях – к возникновению ОРДС. Повышенный уровень sPLA2 или дерегулированная активность фосфолипазы могут привести к развитию полиорганной недостаточности (MOF) в результате прямого повреждения легких, либо посредством цитотоксического воздействия повышенного уровня sPLA2 на альвеолярные клетки, либо за счет способности sPLA2 разрушать сурфактант. sPLA2 также может индуцировать органную недостаточность путем продуцирования различных провоспалительных молекул (например, простагландин, тромбоксан A₂, лейкотриены). Возникающий в результате этого отек легких и пониженный легочный комплаинс далее приводят к повреждению альвеол и продуцирующих сурфактант клеток, необходимых для защиты указанных легочных альвеол. При накоплении отечной жидкости в интерстициальных и воздушных полостях в легких клинические исходы включают гипоксемию, нарушение газообмена, дисбаланс кислотно-основного состояния, снижение выделения углекислого газа и, в конечном итоге, дыхательную недостаточность. Дальнейшие циклы воспаления и потери легочной ткани приводят к каскаду дисфункциональных иммунных реакций, характерных для ОРДС. Дополнительно к нарушению микрососудистого и сурфактантного барьеров легких, повышенная проницаемость тканей также может привести к новому циклу избыточного воспаления, в результате чего возникает каскад повышенных и дисфункциональных иммунных ответов. ОРДС также ассоциируется с нарушениями коагуляции из-за повышенного уровня цитокинов и экспрессии тканевого фактора. Роль, которую sPLA2 играет в этом синдроме, вероятно, многофакторная, поскольку он может вызывать воспаление, а также повреждать сурфактант - вещество, покрывающее альвеолярный эпителий и предотвращающее коллапс альвеол ввиду снижения поверхностного натяжения.

Дисфункция сурфактанта у новорожденных и детей может играть определенную роль, так как секретирование легочного сурфактанта, как правило, синтезируемого по

очень сложному и регулируемому механизму, становится нерегулируемым.оборот сурфактанта регулируется клетками II типа, макрофагами и альвеолярной выстилкой. Секретируемые альвеолами и богатые апопротеином агрегаты активного сурфактанта конвертируются в бедные белком неактивные формы в результате циклических изменений альвеолярной поверхности и готовы к клиренсу клетками II типа и альвеолярными макрофагами. Белки сурфактанта повторно секретируются вместе с сурфактантом ламеллярными телами, в то время как эндоцитозированные фосфолипиды рециркулируются и повторно секретируются клетками II типа. У новорожденных (особенно недоношенных) этот процесс протекает медленнее, чем у взрослых или у людей с повреждением легких. Заболеваемость и смертность недоношенных и доношенных новорожденных обусловлена дефектами метаболизма сурфактанта, вторичными по отношению к ускоренному распаду комплекса сурфактанта в результате окисления, протеолитического распада и ингибирования.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) у недоношенных новорожденных проявляется непосредственно после рождения в виде апноэ, цианоза, хрипящего дыхания, инспираторного стридора, раздувания крыльев носа, вялого сосания новорожденного и учащенного дыхания. РДС является одной из самых распространенных причин заболеваемости, которая встречается во всем мире с небольшим преобладанием у лиц мужского пола. По сравнению с легкими доношенного новорожденного у недоношенного новорожденного РДС характеризуется низким объемом сурфактанта, содержащего меньший процент ненасыщенных фосфатидилхолинов, фосфатидилглицерина и белков сурфактанта. Результаты гистопатологического исследования легких при РДС показывают альвеолярный ателектаз, альвеолярный и интерстициальный отек и диффузные гиалиновые мембраны в деформированных малых дыхательных путях. Заболеваемость, степень тяжести заболевания и смертность, связанные с РДС, значительно снижаются благодаря пренатальным кортикостероидам и постнатальной заместительной терапии сурфактантом, и терапия сурфактантом стала стандартом оказания медицинской помощи при лечении недоношенных новорожденных с РДС.

Синдром аспирации мекония (САМ) является существенной причиной перинатального респираторного дистресс-синдрома, характеризующегося повышенной заболеваемостью и смертностью, который ежегодно по оценкам поражает 25000 новорожденных в США. На дистресс плода указывает окрашивание амниотической жидкости или плода меконием. Физиологически дыхание плода связано с движением

жидкости из дыхательных путей в амниотическую жидкость. Однако дистресс плода вызывает аспирацию амниотической жидкости и мекония в крупные дыхательные пути, что приводит к внутриутробной асфиксии. Было обнаружено, что меконий разрушает фибриллярную структуру сурфактанта и снижает скорость его поверхностной адсорбции. Также было обнаружено, что воспалительная реакция, характеризующаяся наличием повышенного количества клеток и провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-8, ассоциируется с САМ уже в первые 6 часов жизни. САМ, индуцированный острым повреждением легких, характеризуется обструкцией дыхательных путей, пневмонитом, легочной гипертензией, вентиляционно-перфузионным несоответствием, ацидозом и гипоксемией. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что содержащийся в меконии PLA2 вызывает опосредованное дозозависимое ингибирование активности сурфактанта посредством конкурентного вытеснения сурфактанта из альвеолярной пленки. Известно, что PLA2 также повреждает альвеолярно-капиллярную мембрану и вызывает внутрилегочную секвестрацию нейтрофилов свободными жирными кислотами и лизофосфатидилхолином (lyso-PC), высвобождающимися при гидролизе дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC). Было продемонстрировано, что замена болюсного или разведенного экзогенного сурфактанта способствует реверсированию гипоксемии, уменьшению риска развития пневмоторакса, сокращению продолжительности кислородной терапии и механической вентиляции легких, сокращению продолжительности пребывания в стационаре и снижению потребности в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Однако сравнительные исследования, в которых использовались различные схемы лечения, такие как: стандартная, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с разведенным сурфактантом или БАЛ с разведенным сурфактантом плюс ранний прием однократной дозы дексаметазона, не продемонстрировали преимущества одной формы терапии над другой, что может быть связано с гетерогенной природой этой формы повреждения легких. В другом рандомизированном исследовании у младенцев, получавших сурфактантный лаваж, наблюдалось значительное улучшение оксигенации, снижение среднего давления в дыхательных путях и градиентов артериально-альвеолярного напряжения кислорода по сравнению с болюсной группой. Однако исследование не выявило существенных различий в продолжительности применения оксида азота, искусственной вентиляции легких или госпитализации.

ОРДС определяется как тяжелая форма острого повреждения легких (ОПЛ) и синдром острого воспаления легких, характеризующийся внезапным началом, нарушением газообмена, снижением статической эластичности и негидростатическим отеком легких. Заболеваемость педиатрическим ОРДС выше в странах с высоким уровнем дохода. Дети особенно уязвимы в первый год жизни, при этом инфекция является наиболее распространенной причиной ОРДС. В группу, в первую очередь подверженную риску, входят недоношенные новорожденные с хроническими заболеваниями легких, у которых развивается вирусная пневмония, дети старшего возраста с синдромами иммунодефицита и дети со злокачественными новообразованиями детского возраста. Отличительной чертой острого заболевания является повреждение альвеолярных клеток I типа и эндотелия с повышенной проницаемостью альвеолярно-капиллярного барьера, что приводит к поступлению в альвеолы отечной жидкости, богатой белками, и снижению клиренса жидкости из альвеолярного пространства. Бактериальные и хемотаксические факторы хозяина привлекают нейтрофилы в дыхательные пути, которые еще сильнее повреждают альвеолярные эпителиальные клетки посредством экспрессии ферментов и цитокинов. Повреждение эпителиальных клеток II типа приводит к снижению продуцирования сурфактанта, в результате чего наступает альвеолярный коллапс. Для постановки клинического диагноза ОРДС необходимо исходить из четырех клинических критериев: (i) острое начало заболевания, (ii) двусторонние легочные инфильтраты на рентгенограмме грудной клетки, (iii) давление заклинивания в легочных капиллярах < 18 мм рт. ст. или отсутствие клинических признаков гипертензии левого предсердия, и (iv) соотношение между артериальным парциальным давлением кислорода (P_{aO_2}) и фракцией вдыхаемого кислорода (F_{iO_2}) < 200 . (62) В противоположность этому пациенты, отвечающие первым трем критериям, но имеющие соотношение P_{aO_2}/F_{iO_2} от 200 до 300, определяются как пациенты с острым повреждением легких. Смертность от ОРДС в педиатрической возрастной группе, несмотря на внедрение новых методов лечения, до сих пор остается высокой. Попытки лечения сурфактантом SP-C оказались неэффективными, а использование кальфактанта (Infasurf®) у детей младшего возраста с острым повреждением легких было эффективным в плане сокращения дней использования аппарата искусственной вентиляции легких и увеличения выживаемости. Признана значимость повреждения/потери сурфактанта у пациентов с ОРДС, и замена сурфактанта, по-видимому, улучшает клинические исходы при педиатрическом первичном, прямом ОРДС, что подтверждается некоторыми клиническими

исследованиями. В соответствии с предварительными данными сети учреждений для лечения неонатального ОРДС заболеваемость и смертность при неонатальном ОРДС очень схожи с педиатрическим ОРДС.

Bacillus anthracis, этиологический агент сибирской язвы, был разработан в качестве биооружия странами и террористами в основном благодаря сочетанию стойкости спор и летальной токсемии вегетативной стадии. Указанная грамположительная бактерия образует споры, устойчивые к неблагоприятным условиям окружающей среды, и может десятилетиями сохраняться на пастбищах. При попадании в организм при проглатывании или вдыхании даже в небольшом количестве споры прорастают, вызывая взрывной вегетативный рост и, как следствие, токсемию, которая, как правило, является смертельной для организма-хозяина. Основным фактором вирулентности является секретируемый цинк-зависимый металлопротеиназный токсин, известный как летальный фактор (LF), который приводит к летальному исходу для организма-хозяина ввиду нарушения функционирования сигнальных путей, деструкции клеток и циркуляторного шока. В соответствии с классификацией цинк-металлопротеиназы подразделяются на пять четко определенных подгрупп, при этом каждое семейство основано на уникальной сигнатуре в пределах аминокислотных последовательностей вокруг мотива HEXXH: термолизин, астацин, серратин, матриксин и реплизин-металлопротеиназы, включающие ферменты, связанные со змеиным ядом, сибирской язвой и кишечной палочкой (*E. coli*). Последние четыре семейства имеют расширенный цинк-связывающий сайт, HEXHXXGXXH, где третий гистидин выступает в качестве третьего цинкового лиганда вместо более удаленной глутаминовой кислоты в термолизине. Следует отметить, что ключевой цинк-связывающий мотив имеет следующее: цинк-связывающий мотив, HEXXH (где H=his, E=glu, и x=любая аминокислота), обнаруженный во многих цинк-металлопротеиназах, включая летальный фактор сибирской язвы (ЛФ) и яды гремучих змей.

H E X X H - Общий мотив для цинк-связывающих металлопротеиназ

H E F G H - Консервативный цинк-связывающий сайт в летальном факторе сибирской язвы

H E M G H- В цинк-связывающих металлопротеиназах яда гремучей змеи

Таким образом, мы использовали яд гремучей змеи в качестве модели для ЛФ сибирской язвы. Единственным существующим терапевтическим методом лечения сибирской язвы, приобретенной естественным путем или при использовании сибирской язвы как оружие, является лечение антибиотиками, которое должно проводиться на

раннем этапе после заражения и в период, когда инфицированный пациент может испытывать лишь легкие гриппоподобные симптомы. Задержка лечения даже на несколько часов существенно снижает выживаемость инфицированных пациентов. В настоящее время врачи имеют возможность выбора антибиотиков для устранения инфекции сибирской язвы, но у них не располагают терапевтическими возможностями для борьбы с ЛФ-опосредованной токсемией и разрушением тканей во время продолжающейся инфекции или остаточной токсемии, которая сохраняется даже после уничтожения бактерий антибиотиками, в то время как предыдущие попытки исследовать гидроксаматные ингибиторы металлопротеиназы не дали удовлетворительных результатов, несмотря на благоприятные результаты в культуре клеток. *Bacillus anthracis*, возбудитель сибирской язвы, проявляет свой патогенез через действие двух секретируемых токсинов. *B. anthracis* продуцирует три белка, составляющие летальный токсин сибирской язвы (LT) и отечный токсин (ET). Двухкомпонентные LT и ET, представляющие собой комбинацию трех белков: белкового защитного антигена (РА), летального фактора (LF) и отечного фактора (EF), являются важными факторами вирулентности этой бактерии. Защитный антиген представляет собой рецептор-связывающий компонент, общий для обоих токсинов, который транслоцирует LF (протеиназу) или EF (аденилатциклазу) в клетки. Иммунизация против защитного антигена является достаточной для защиты от инфекции. Секретируемая фосфолипаза А2 группы ПА (sPLA2-ПА) вырабатывается, в частности, макрофагами и обладает мощной антибактериальной активностью, особенно против грамположительных бактерий. Ранее исследователи продемонстрировали *in vitro*, что sPLA2-ПА уничтожает как проросшие споры *B. anthracis*, так и инкапсулированные бациллы. Исследования показали, что sPLA2-ПА может играть важную роль в защите организма-хозяина от сибирской язвы. И наоборот, эта бактерия способна обезоружить иммунную систему организма-хозяина, по меньшей мере, частично путем ингибирования экспрессии sPLA2-ПА альвеолярными макрофагами. Таким образом, научная литература не содержит сведений об использовании sPLA2 отдельно и в комбинации с ингибиторами металлопротеиназы для лечения пациента при воздействии токсина сибирской язвы. Несмотря на то, что указанные гидроксаматы длинноцепочечных пептидов являются высокоактивными ингибиторами LF *in vitro*, их активность в ингибировании гибели макрофагов под воздействием летального токсина (LeTx) относительно слабая, требующая микромольных концентраций. Есть основания предполагать, что эффективность, наблюдаемая в культивируемых клетках, может быть,

по меньшей мере, частично обусловлена слабым ингибированием фурина последовательностью polyArg. Исследование показало, что гидроксаматная группа уязвима к гидролизу при продолжительной инкубации летальным фактором и преобразуется в результате этого в более слабый ингибитор LF, что в принципе объясняет низкую эффективность в клетках. Таким образом, изобретатели неожиданно для себя обнаружили, что ингибитор металлопротеиназы – приномастат – оказался эффективным при лечении (в отдельности или в комбинации с AZD2716) мышей, которым вводили дозы липополисахарида/олеиновой кислоты (ЛПС/ОК), достаточные для индуцирования тяжелого, острого повреждения легких и ОРДС, при этом результаты гистологических исследований и результаты эндотелиальных исследований являются общими при прямом индуцированном ОРДС, таком как индуцированный аспирационным синдромом и химическими раздражителями, а также при лечении таких заболеваний, как сибирская язва, во всех из которых наблюдается сложное взаимодействие между нормальными и разрегулированными процессами металлопротеиназ и sPLA2.

Предполагается, что в зависимости от способа и времени введения, либо ингибитор LF (LFI) способен блокировать протеолитическую защиту, обеспечиваемую LF в макрофаге, и позволить этой клетке уничтожить споры на ранней стадии инфекции (что может быть использовано профилактически при подозрении на преднамеренное выделение сибирской язвы), либо, что более вероятно, LFI будет использоваться для блокирования эффектов LF на более поздней стадии в период активной инфекции и повышения вероятности выживания организма-хозяина. Этот последний аспект, несомненно, будет использоваться во вспомогательной терапии с антибиотиком.

Важно отметить, что потенциал ингибиторов sPLA2, таких как вареспладиб (LY315920), метил-вареспладиб (LY333013), AZD2716-R,S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановая кислота - в виде рацемической смеси или их стереоизомера, предпочтительно энантиомер «R» рацемической смеси) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусная кислота), предназначенных для использования в качестве терапевтических агентов, на данный момент подтверждается настоящим изобретением. Ингибиторы металлопротеиназы также подтверждаются для использования в настоящем изобретении. Предпочтительные ингибиторы металлопротеиназ включают приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим, доксициклин, однако указанные агенты не были признаны или применены при лечении указанных угрожающих жизни заболеваний,

состояний или не были определены сроки их применения по отдельности или в комбинациях, которые могли бы предотвратить, минимизировать или реверсировать состояния, лечению которых могло бы безусловно способствовать применение указанных соединений по отдельности или в комбинации. Примеры включают состояния и/или заболевания типа ОРДС, поражающие как новорожденных, так и взрослых, и ингибиторы для профилактики и/или минимизации последствий повреждений легких и почек при заболевании сибирской язвой, а также для ускоренного заживления ран и незаживающих язв и устранения остаточных токсидромов (например, при укусе змей), обуславливаемых дезадаптивными реакциями организма-хозяина или остаточными токсинами.

Краткое изложение сущности настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к использованию эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или, по меньшей мере, одного ингибитора металлопротеиназы отдельно или предпочтительно в комбинации, по меньшей мере, с одним антибиотиком для снижения вероятности инфицирования травмированного пациента или субъекта, подверженного риску угрожающего жизни воспалительного синдрома, в результате чего инфекция вызовет одно или более из таких заболеваний, как сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром, такой как синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и/или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Указанные композиции и способы также являются эффективными при лечении болезненных состояний и расстройств, ассоциирующихся с воспалительным синдромом или характеризующихся побочными эффектами, таких как сибирская язва (*Bacillus anthracis*) и коронавирус (в частности, включая коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (например, SARS или SARS-CoV2)). В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил-вареспладиб (LY333013), AZD2716-R,S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту) (в виде ее рацемической смеси) или стереоизомера, предпочтительно энантиомера «R» рацемической смеси) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), их фармацевтически приемлемую соль или их смесь. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор металлопротеиназы представляет собой приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемую их соль или их смесь, наряду с некоторыми другими ингибиторами.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу снижения вероятности того, что у травмированного пациента или субъекта, подверженного риску угрожающего жизни воспалительного синдрома (в частности, в результате инфекции), возникнет одно или более таких заболеваний как сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром (либо ятрогенный, либо нет) или острый респираторный дистресс-синдром, включающему введение указанному пациенту или субъекту эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или, по меньшей мере, одного ингибитора металлопротеиназы отдельно или в комбинации, по меньшей мере, с одним антибиотиком. Настоящее изобретение особенно эффективно для лечения тяжелых травм и инфекций, которые могут привести к воспалительному синдрому, включая сибирскую язву и инфекции SARS/SARS-CoV2.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к введению пациенту или субъекту, получившему тяжелую травму или ожог, при которых пациент или субъект подвержен риску возникновения сепсиса, септического шока, медленного или плохого заживления ран, включая кожные трансплантаты, острого воспалительного синдрома, включая синдром воспалительной реакции (CCBP) и/или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), эффективного количества антибиотика для лечения инфекции в комбинации с эффективным количеством, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или ингибитора металлопротеиназы. В вариантах осуществления настоящего изобретения способ включает введение, по меньшей мере, двух антибиотиков и, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или, по меньшей мере, одного ингибитора металлопротеиназы. В соответствии с настоящим изобретением было обнаружено, что совместное введение эффективных количеств, по меньшей мере, одного антибиотика и, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или, по меньшей мере, одного ингибитора металлопротеиназы обеспечивает неожиданное ингибирование, облегчение или предотвращение сепсиса, септического шока, острого воспалительного синдрома, включая синдром воспалительной реакции (CCBP) и/или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациента или субъекта, подверженного риску. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R,S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту- (в виде ее рацемической смеси или стереоизомера, предпочтительно энантиомер «R» рацемической смеси) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), их фармацевтически приемлемую соль или их смесь. В

вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор металлопротеиназы представляет собой приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемую их соль или их смесь, наряду с некоторыми другими ингибиторами.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к лечению пациента или субъекта с подозрением на сепсис, включая ранний сепсис или другой воспалительный синдром, или включает введение указанному пациенту или субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества, по меньшей мере, одного антибиотика и эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или ингибитора металлопротеиназы. В вариантах осуществления настоящего изобретения способ включает введение, по меньшей мере, двух антибиотиков и, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или, по меньшей мере, одного ингибитора металлопротеиназы. В соответствии с настоящим изобретением было обнаружено, что совместное введение эффективных количеств, по меньшей мере, одного антибиотика и, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или, по меньшей мере, одного ингибитора металлопротеиназы обеспечивает безопасную профилактику, ингибирование, смягчение или предотвращение сепсиса, септического шока, острого воспалительного синдрома, включая синдром воспалительной реакции (ССВР) и/или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациента или субъекта, подверженного риску. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-RS (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту (в виде ее рацемической смеси или в виде стереоизомера, предпочтительно в виде энантиомера «R» рацемической смеси) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), их фармацевтически приемлемую соль или их смесь. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор металлопротеиназы представляет собой приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемую соль или их смесь, наряду с некоторыми другими ингибиторами.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает лечение пациента с инфекцией сибирской язвы или инфекцией коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS и SARS-CoV2), включающее введение указанному пациенту или субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или ингибитора

металлопротеиназы, при необходимости в комбинации с, по меньшей мере, одним антибиотиком или другим терапевтическим агентом для снижения вероятности и/или минимизации последствий или подавления воздействия любого одного или более из таких заболеваний, как сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром, включая синдром воспалительной реакции (ССВР) и/или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у пациента или субъекта, нуждающегося в лечении.

В вариантах осуществления настоящее изобретение также предусматривает создание способа сохранения образца (-ов) крови, взятого (-ых) у пациента или субъекта, имеющего травмы или ожоги, подвергающие пациента или субъекта риску развития одного или более таких заболеваний как сепсисы, септический шок, острый воспалительный синдром, включая синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и/или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), при этом способ включает комбинирование указанного образца крови с эффективным количеством, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или, по меньшей мере, одного ингибитора металлопротеиназы каждого по отдельности, вместе или в комбинации с эффективным количеством, по меньшей мере, одного антибиотика. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R,S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропаноиновою кислоту- (в виде ее рацемической смеси или ее стереоизомера, предпочтительно в виде энантиомера «R» рацемической смеси) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), их фармацевтически приемлемую соль или их смесь. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор металлопротеиназы представляет собой приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемую соль или их смесь, наряду с некоторыми другими ингибиторами.

В вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает создание фармацевтической композиции для минимизации последствий, ингибирования или снижения вероятности возникновения одного или более таких заболеваний как сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром, включая синдром воспалительной реакции (ССВР), гемолитико-уремический синдром (HUS) и/или острый респираторного дистресс-синдром (ОРДС) у пациента или субъекта, нуждающегося в лечении, при этом композиция включает эффективное количество, по меньшей мере, одного антибиотика в комбинации с, по меньшей мере, одним ингибитором PLA2 и/или,

по меньшей мере, с одним ингибитором металлопротеиназы. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R,S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту- (в виде ее рацемической смеси или стереоизомера, предпочтительно в виде энантиомера «R» рацемической смеси) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), их фармацевтически приемлемую соль, их стереоизомер или их смесь. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор металлопротеиназы представляет собой приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемую соль или их смесь, наряду с некоторыми другими ингибиторами. В случаях, связанных с сибирской язвой, антибиотиком является ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, пенициллин g, доксициклин, хлорамфеникол, офлоксацин и их смеси.

В вариантах осуществления настоящее изобретение также предусматривает создание композиции, включающей образец (-цы) крови, взятый (-ые) у пациента или субъекта, имеющего травмы или ожоги, подвергающие пациента или субъекта риску возникновения одного или более таких заболеваний как сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром, включая синдром воспалительной реакции (ССВР) и/или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) в комбинации с эффективным количеством, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или, по меньшей мере, одной металлопротеиназы каждого по отдельности, вместе или в комбинации с эффективным количеством, по меньшей мере, одного антибиотика. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R,S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропаноиную кислоту- (в виде ее рацемической смеси или стереоизомера, предпочтительно в виде энантиомера «R» рацемической смеси), и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или смесь. В вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор металлопротеиназы представляет собой приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемую соль или их смесь, наряду с некоторыми другими ингибиторами.

Настоящее изобретение позволяет реализовать давно назревшую необходимость в данной области техники, поскольку способы и композиции могут быть использованы

для лечения пациентов или субъектов с тяжелыми ожогами или травмами (без дальнейшей диагностики) с целью существенного облегчения, подавления или снижения вероятности возникновения одного или более таких заболеваний, как сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром, включая синдром воспалительной реакции (ССВР) и/или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у пациента или субъекта, нуждающегося в лечении.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение также относится к лечению неонатального ОРДС, включая синдром аспирации мекония (САМ), который является опасным для жизни типом неонатального ОРДС с высоким уровнем смертности и отсутствием утвержденных методов лечения. Известно, что синдром аспирации мекония (САМ) повреждает сурфактант. Известно, что происходит нарушение функции сурфактанта, при этом функция коррелирует с аэрацией легких, и, как следствие этих изменений, также происходит повреждение наноструктуры сурфактанта. Неонатальный ОРДС имеет некоторые общие черты с другими формами взрослого и педиатрического ОРДС и способствует разработке новых стратегий защиты сурфактанта и противовоспалительных стратегий, таких как комбинации сурфактанта (свиного и синтетического) или предварительное лечение пациента ингибиторами sPLA2 внутривенно, такими как LY315920, AZD2716 (в виде их рацемической смеси или стереоизомера, предпочтительно энантиомера «R» рацемической смеси) или их смесей. В альтернативном варианте в предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения указанные препараты могли бы быть введены интратрахеально или через орогастральный зонд (LY333013, AZD2716 (в виде их рацемической смеси или стереоизомера, предпочтительно энантиомера «R» рацемической смеси), см. «Compound 9» в Giordanetto et al., *Med. Chem. Lett.* 2016, 7, 884-889, который включен в настоящий документ посредством ссылки. Внецелевые эффекты могут быть минимизированы путем хирального разделения LY315920 или LY333013. Уникальные особенности указанной стратегии включают комбинацию пониженного продуцирования цитокинов и сохранения сурфактанта. Никакая другая лекарственная стратегия не может одновременно вызвать указанные ключевые клинические эффекты при САМ или неонатальном ОРДС.

В дополнение к неонатальному и педиатрическому применению данную стратегию, включающую дозировку, лекарственные формы, носители (например, сурфактант-переносящие ингибиторы sPLA2), все пути доставки, сроки и дозировку в зависимости от веса, можно применять для лечения взрослых пациентов с ОРДС,

возникшего по любой причине и в комбинации с противовирусными, антибиотиками и антикоагулянтами, такими как гепарин, низкомолекулярный гепарин или стероиды. В отличие от модификаторов биологического ответа, основанных на антителах, малые синтетические молекулы-ингибиторы обладают исключительно высокой способностью проникновения в ткани и предотвращают увеличение жесткости [мембраны] нейтрофилов.

В предпочтительных вариантах осуществления LY315920 и AZD2716 в виде стереоизомера или рацемической смеси комбинируют. В альтернативном случае в предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения указанные препараты можно вводить интратрахеально или через орогастральный зонд (LY333013, AZD2716 (в виде их рацемической смеси или стереоизомера, предпочтительно в виде энантиомера «R» рацемической смеси), см. «Compound 9» в Giordanetto et al, Med. Chem. Lett. 2016, 7, 884-889, при этом они обладают исключительно высокой способностью проникновения в ткани и более короткий период полураспада, в результате чего риск реактивации туберкулеза или гепатита ниже, чем при терапии антителами с длительным периодом полураспада, подвергающей пациентов и население в целом риску легочных и системных заболеваний, характеризующихся проявлением среднесрочной и хронической иммунной супрессии.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения LY315920, AZD2716 (в виде их рацемической смеси или стереоизомера) комбинируют. В альтернативном случае в предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения указанные препараты можно вводить внутритрахеально или через орогастральный зонд (LY333013, AZD2716 (в виде их рацемической смеси или стереоизомера, предпочтительно в виде энантиомера «R» рацемической смеси), «Compound 9» в Giordanetto et al., при этом они обладают уникальными характеристиками, позволяющими ему являться средством лечения сразу нескольких заболеваний, поражающих малообеспеченные категории населения, членов полевых военных и экспедиционных операций, выполняющих по роду своей службы чисто военные, научные или военные/научные/гражданские задачи в странах с низким и средним уровнем дохода.

Настоящее изобретение позволяет усовершенствовать предшествующий уровень техники, по меньшей мере, в отношении шести аспектов:

- 1) Сроки - исключительно важно применение перед разрегулированной или экзогенной активностью sPLA2 и МП у пациентов или субъектов для достижения положительного

- 2) Повышение уровня воздействия антибиотиков
- 3) Повышение гибкости выбора/биодоступности и эффективности антибиотиков и инфузионной терапии
- 4) Предотвращение воспалительных явлений при использовании технологии CAR-T (и других способов клеточной терапии)
- 5) Предотвращение повреждения клеток эндогенными и экзогенными токсинами, такими как летальный фактор сибирской язвы
- 6) Ускорение процесса заживления ран

Настоящее изобретение более подробно описано в представленных ниже разделах настоящего документа.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1, Таблица 1 – характеристики ОРДС и система оценки, смоделированные для сравнительного анализа повреждения легких у мышей, основанные на отчете семинара Американского торакального общества (ATS) (Aeffner et al. *Tox Path*, 43:1074-1092, 2015). Иллюстративные слайды, демонстрирующие особенности критериев ATS из таблицы 1, представлены в виде Фиг. 1 и 2.

Фиг. 1А – характеристики альвеолярной патологии, обобщенные в таблице 1, у мыши с ОРДС, индуцированным комбинацией ЛПС/ОК.

Фиг. 1В – характеристики нормальной альвеолярной и альвеолярной патологии, обобщенные в таблице 1, у мыши с ОРДС, индуцированной комбинацией ЛПС/ОК.

Фиг. 2 – на Фиг. проиллюстрировано, что интраназальный AZD2716 обеспечивает защиту и снижает степень повреждения альвеол от интраназально примененного ЛПС/ОК через 24 и 48 часов. Интраназальный AZD2716 защищает и уменьшает повреждение альвеол при интраназальном введении ЛПС/ОК при А) 24 (N=3 мыши/на группу) и при В) 48 часов (N=2 мыши/на группу); при большом увеличении, по меньшей мере, в 25 полях зрения микроскопа (HPF) на анализ. * означает $p < 0,05$. На основании системы оценки семинара ATS (Таблица 1), интраназальный AZD2716 защищал мышей Black-6 от комбинированного ЛПС/ОК-индуцированного повреждения легких и ОРДС. Получившие лечение животные были в сознании, активны, реагировали на раздражители по сравнению с вялыми, тахипноидными контрольными особями через 24 и 48 часов. Аудиозапись мышей через 24 часа однозначно демонстрирует снижение поверхностного натяжения легких и увеличение комплайенса легких, что указывает на сохранение легочного сурфактанта (см. ниже, Фиг. 3).

Фиг. 3 – полные аудиограммы легких мышей, демонстрирующие защиту от ОРДС интраназально введенной дозой AZD2716, указывают на разницу в ~10 дБ между прошедшими лечение (более тихие) и не прошедшими лечение (более шумные) мышами. Увеличение количества жидкости в легких мышей также приводит к тому, что легкие становятся тяжелыми и жесткими, что в свою очередь снижает способность легких расширяться и вызывает крепитацию, когда альвеолы внезапно расширяются при усилении работы дыхания. Это происходит в результате предотвращения деградации или восстановления сурфактанта с помощью эпителиальных клеток типа II, функция которых заключается в продуцировании сурфактанта. Измерение аудиофайлов показало разницу примерно в размере 10 дБ между не прошедшими лечение и прошедшими лечение популяциями мышей, подвергшихся воздействию интраназальных смесей ЛПС/ОК: -38,5 дБ (прошедшие лечение, более тихие) от максимума и -29,7 дБ (контроль, более шумные) от максимума между контрольными и прошедшими лечение животными.

Фиг. 4, Таблица 2 – на Фиг. проиллюстрировано, что приномастат превосходил по степени активности ингибитор летального фактора сибирской язвы. Несмотря на хорошие или отличные показатели маримастата и батимастата в тех же анализах по активности концентрация максимального ингибирования IC₅₀ представлены в виде микромолярных (мкМ) концентраций и выбраны в качестве испытуемого образца для последующих исследований. Приномастат был более активным, чем другие гидроксаматные ингибиторы металлопротеиназ, включая ингибитор летального фактора сибирской язвы. Ряд ядов может вызывать ОРДС и поражение почек, схожие клеточные изменения, наблюдаемые при легочной и системной сибирской язве. Цинк-связывающие металлопротеиназы подразделяются по классификации на пять различных семейных групп, основанных на уникальной сигнатуре в пределах аминокислотных последовательностей вокруг мотива HEXXH: металлопротеиназы термолизина, астацина, серратина, матриксина и реплизина. Последние четыре семейства имеют расширенный цинк-связывающий сайт – HEXXHXXGXXH -, где третий гистидин действует в качестве третьего цинкового лиганда вместо более удаленной глутаминовой кислоты в термолизине. Далее, мы подчеркиваем следующее:

H E X X H - Общий мотив для цинк-связывающих металлопротеиназ

H E F G H - Консервативный цинк-связывающий сайт в летальном факторе сибирской язвы

H E M G H- В цинк-связывающих металлопротеиназах яда гремучей змеи

Приномастат был выбран для проведения исследования поражения легких и ОРДС у мышей, а также при проведении последующих исследований по определению импеданса клеточного субстрата (ECIS) по этой причине, и для комбинирования с ингибитором sPLA2. До сих пор отсутствуют объяснения в отношении того, почему приномастат является более активным, чем указанные другие ингибиторы в вариантах осуществления настоящего изобретения, и он не рассматривался в качестве терапевтического средства для лечения нанесенных токсинами повреждений, вызываемых при воздействии летального фактора сибирской язвы, - токсичной металлопротеиназы. Ранее не сообщалось о том, что приномастат является более активным, чем ингибитор летального фактора сибирской язвы, но он заметно более активен, как видно из Таблицы 2. Яд *Sistrurus* был использован в качестве заменителя ингибитора летального фактора сибирской язвы ввиду высокой активности ингибитора летального фактора против активности металлопротеиназы яда *Sistrurus* (Таблица 2), которая аналогична активности нативного летального фактора сибирской язвы, который также был обозначен термином «металлопротеиназы класса «zincin» (Фиг. 6, 8).

Фиг. 5 – на Фиг. проиллюстрировано, что как пероральный приномастат, так и пероральный AZD2716 «спасают» от повреждения и уменьшают повреждения от ЛПС/ОК-индуцированного ОРДС у мышей через 48 часов. Неожиданно было обнаружено, что мыши, прошедшие лечение приномастатом, были в сознании, активны, реагировали на раздражители, что имеет существенное значение для лечения ОРДС и таких заболеваний, как сибирская язва. Приведенные результаты демонстрируют способность как AZD2716, так и приномастата улучшать клинические и гистопатологические показатели при спасении мышей от ОРДС, вызванного ЛПС/ОК. При этом выяснилось, что клинические показатели мышей, прошедших лечение приномастатом, были лучше, чем у мышей, прошедших лечение AZD2716 (Приномастат > AZD2716 = Приномастат + AZD2716 Контроль), что указывает на исключительно высокую активность при лечении сибирской язвы и других синцитийобразующих вирусных и бактериальных патогенов и выработанных ими токсинов (например, летальный фактор сибирской язвы, металлопротеиназа). Комбинация двух препаратов значительно улучшила результаты по двум ключевым компонентам ОРДС (внутриальвеолярные инфильтраты и отложение белка, связанное с отеком легких), демонстрируя потенциал указанных препаратов по отдельности и в комбинации для лечения таких смертельно опасных состояний, как SARS-CoV-2-ассоциированный ОРДС и ССВР, а также ОРДС, вызванный бактерией сибирской язвы,

например, которые зависят от металлопротеиназ и sPLA2 для того, чтобы проникнуть в ткани легких и вызвать обширное воспаление (ССВР). Существенное предотвращение повышенной проницаемости легочных капилляров, воспаления и кровоизлияния предполагает сохранение слоев как эндотелиальных, так и эпителиальных клеток.

Фиг. 6 – на Фиг. проиллюстрировано, что токсины яда вызывают повреждение и отделение клеток, поддающиеся количественному определению путем проведения ECIS (Фиг. 7-12), сравнимые с повреждениями, обнаруживаемыми в эпителиальных поверхностях всего организма, включая почки, легкие и кожу.

Фиг. 7 – «спасение» эпителиальной клетки от яда, содержащего сбалансированные металлопротеиназы/sPLA2- (токсин: цельный яд *A. contortrix laticinctus*)

Фиг. 8 – «спасение» эпителиальной клетки от яда со сбалансированными металлопротеиназой/сериновой протеазой, за исключением яда с низким содержанием sPLA2 (Токсин: цельный яд *Sistrurus*). Яд *Sistrurus* используется в качестве заменителя летального фактора сибирской язвы, и приномастат - в качестве гидроксаматного ингибитора компаратора.

Фиг. 9 – на Фиг. проиллюстрировано, что AZD2716, как и вареспладиб, сохраняет клеточную функцию и целостность межклеточных соединений в присутствии токсинов яда с высоким содержанием sPLA2, измеренным по сопротивлению (токсин: цельный яд *C. scutulatus*).

Фиг. 10 – На Фиг. проиллюстрировано, что вареспладиб, как и AZD2716 на предыдущей Фиг. 9 восстанавливает и стабилизирует эпителиальные клетки в отношении различных видов ядов и географических регионов (токсины: *C. scutulatus* и *Daboia russelli*-Пакистан). В результате, как показано, вареспладиб сохраняет и восстанавливает функции почек или сопоставимых структур в других системах органов, таких как легкие, кожа или желудочно-кишечный тракт, после повреждений, таких как вирусная инфекция, вызываемая микроорганизмами, такими как сибирская язва, а также вызываемых ядом. Верхний ряд: Предварительные данные приведены как функция сопротивления, и затем емкости (слева направо). Нижняя строка: Сводные данные, показывающие, что вареспладиб восстанавливает и стабилизирует межклеточные связи (сопротивление) и жизнеспособность клеток (емкость) слева направо. Яд *C. scutulatus* (Северная Америка), 4 дозы, N=2 каждая; *D. russelli* (пакистанский вариант) концентрации 2-х доз, N=2 каждая) Вареспладиб: 0,05 мг/мл и 0,01 мг/мл – отсутствовало существенно различие ответа между двумя дозами, таким образом, ответ

был объединен. Отрицательные контроли: N=2 почечные эпителиальные клетки (*vero*) только в среде.

Фиг. 11 – На Фиг. проиллюстрировано, что малая доза приномастата + вареспладиб предотвращает повреждение и ускоряет заживление ран при наличии яда гремучей змеи, содержащего подобные ферменты, действие которых является причиной возникновения хронических ран и длительно незаживающих язв. Раны, полученные при воздействии электрического тока во всех лунках. +Контрольные клетки (верхняя строка): Нестабильность заживления продемонстрирована значительными стандартными отклонениями и увеличением емкости, что свидетельствует о гибели клеток и отслоении от базальной мембраны. Клетки, обработанные более низкими дозами вареспладиба и приномастата, чем, как правило, при использовании одного из них, вызвали неожиданное заживление раны, сравнимое с неповрежденными контрольными клетками (средняя и нижняя линии, соответственно). В. При наличии быстродействующих токсических доз яда *Echis ocellatus*, как приномастат, так и комбинация низкой дозы приномастата плюс вареспладиб увеличивают плотность клеточных соединений даже при продолжающемся действии яда, что будет эффективным при устранении острой токсичности и заживлении ран от яда видов змей *Echis* и в целом при заживлении клеточных повреждений. В обоих исследованиях препараты применяли после воздействия яда. Подобные изменения эпителиальных клеток наблюдаются при ОРДС и эффектах инфекций на почки и легкие, таких как вызванных сибирской язвой, по путям опосредованных металлопротеиназой и/или sPLA2.

Фиг. 12 – На Фиг. проиллюстрировано, что низкие дозы вареспладиба + приномастата увеличивают скорость заживления ран даже в присутствии токсинов (Токсин: *Sistrurus miliarius barbouri*, цельный яд приобретен у Национальной группы по исследованию природных токсинов) даже при дальнейшем повреждении электрическим током после воздействия яда. Клетки, обработанные более низкими дозами вареспладиба и приномастата, чем, как правило, при использовании одного из них, обеспечили неожиданно высокие темпы заживления ран, обусловленные синергическим действием. При наличии быстродействующих токсических доз яда *S. miliarius* как приномастат, так и комбинация низкой дозы приномастата плюс вареспладиб увеличивают плотность клеточных соединений даже при продолжающемся действии яда, что является суррогатной системой при устранении острой токсичности и заживлении ран. Подобные изменения эпителиальных клеток наблюдаются при ОРДС и эффектах инфекций на почки и легкие, таких как вызванных сибирской язвой, по путям опосредованных

металлопротеиназой и/или sPLA2. Темпы заживления ран были исключительно высокими, как продемонстрировано при использовании комбинации вареспладиба и приномастата, обеспечившей А) ускоренное восстановление плотности межклеточных соединений (резистентности), а также В) восстановление жизнеспособности клеток. О= Приномастат. Данный фактор имеет существенную значимость для целого ряда терапевтических средств для заживления ран.

Подробное описание настоящего изобретения

Нижеприведенные термины используются по всему тексту для описания настоящего изобретения. В тех случаях, если термин не имеет конкретного определения в настоящем документе, то данный термин следует понимать в том значении, в котором он используется специалистами в данной области техники.

При указании диапазона значений подразумевается, что каждое промежуточное значение с точностью до десятых долей единицы нижнего предела, если контекст явно не указано иное, между верхним и нижним пределами этого диапазона и любым другим указанным или промежуточным значением в этом указанном диапазоне, включено в изобретение. Верхний и нижний пределы указанных меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньшие диапазоны, также охватываемые изобретением, с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключаящие оба указанных включенных предела, также включены в изобретение. В случаях, в которых заместитель является возможностью в одной или нескольких группах Маркуша, подразумевается, что должны использоваться только те заместители, которые образуют стабильные связи.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют аналогичное значение, как правило, понимаемое специалистами в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Несмотря на то, что в практике или при испытаниях настоящего изобретения также могут быть использованы любые способы и вещества, аналогичные или эквивалентные способам и веществам, описание которых приведено в настоящем документе, ниже приведено описание предпочтительных способов и веществ.

Следует отметить, что в соответствии со значением, используемом в контексте настоящего документа и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного

числа «a», «an» и «the» включают ссылки во множественном числе, если контекст явно не указано иное.

Далее по тексту изложены определения нижеприведенных терминов.

Термин «пациент» или «субъект» используется по всему контексту описания настоящего изобретения для описания животного, как правило, млекопитающего, в частности, в том числе одомашненного животного и предпочтительно человека, которому предоставляется лечение, включая профилактическое лечение (профилактика). Для лечения инфекций, расстройств или заболеваний, характерных для конкретного животного, такого как пациент-человек, термин пациент относится к данному конкретному животному. В большинстве случаев пациентом или субъектом является человек одного пола или обоих полов.

Термин «соединение» используется по всему контексту описания настоящего изобретения для описания любого конкретного соединения или биологически активного агента, раскрытого в настоящем документе, включая любые возможные стереоизомеры (в том числе, диастереомеры), отдельные оптические изомеры (энантиомеры, в том числе, относящиеся к соединению AZD2716) или рацемические смеси, фармацевтически приемлемые соли и пролекарственные формы. Термин «соединение», используемый по всему контексту настоящего документа, относится к стабильным соединениям. При использовании в контексте настоящего документа термин «соединение» может относиться к одному соединению или смеси соединений, далее указанных в настоящем документе.

Если не указано иное, термин «эффективный» используется по всему контексту описания настоящего изобретения для описания количества соединения или компонента, которое, в контексте его применения, производит или оказывает желаемый результат, независимо от того, относится ли этот результат к профилактике и/или терапии инфекции и/или болезненного состояния или как иначе описано в настоящем документе. Термин «эффективный» включает все другие термины эффективного количества или эффективной концентрации (в том числе, термин «терапевтически эффективный»), далее описанных или используемых в настоящей заявке.

Термин «фармацевтически приемлемый» в контексте настоящего документа означает, что соединение, композиция, включая солевую форму, является приемлемыми для введения субъекту для проведения лечения, описанного в настоящем документе, без излишне пагубных побочных эффектов с учетом тяжести заболевания и необходимости проведения лечения.

Термины «лечить», «проводить лечение», «лечение» и т.д., используемые в контексте настоящего документа, также относятся к любым действиям, обеспечивающим пользу для пациента, подверженного риску любого из состояний заболевания или состояний (которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением (например, купировать, подавлять, смягчать тяжесть, обеспечивать лечение и т.д.). Лечение, в соответствии со значением, используемым в контексте настоящего документа, в основном включает терапевтическое лечение, но также может включать как профилактическое, так и терапевтическое лечение, в зависимости от контекста лечения. Термин «профилактический» при использовании в контексте означает уменьшение вероятности возникновения заболевания или в некоторых случаях уменьшение тяжести заболевания в контексте лечения болезненного состояния или расстройства, далее описанных в настоящем документе.

Термин «одновременное введение» означает, что, по меньшей мере, два соединения или композиции одновременно вводят пациенту, таким образом, чтобы эффективные количества или концентрации каждого из двух или более соединений могли быть обнаружены в организме пациента в определенный момент времени. Несмотря на то, что соединения согласно настоящему изобретению, могут быть одновременно введены пациенту, данный термин охватывает введение двух или более агентов одновременно или в разное время, при условии, что эффективные концентрации всех одновременно вводимых соединений или композиций обнаруживаются у субъекта в определенный момент времени. Соединения согласно настоящему изобретению, можно вводить с одним или несколькими дополнительными биологически активными агентами для лечения конкретных болезненных состояний у пациента или субъекта.

Термин «профилактика» используется в контексте настоящего документа в значении «снижение вероятности» возникновения состояния или заболевания в результате введения или одновременного введения одного или нескольких соединений или композиций согласно настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с другим агентом. Таким образом, термин «профилактика» используется в смысле качественного показателя меры, при этом подразумевается, что применение соединения согласно настоящему изобретению для снижения вероятности возникновения состояния или конкретного заболевания, как описано далее в настоящем документе, не будет абсолютным, однако будет отражать способность соединения снижать вероятность возникновения заболевания в популяции пациентов или субъектов, нуждающихся в такой профилактике.

Термин «сепсис» используется для описания клинического синдрома, осложняющего инфекцию. Сепсис характеризуется признаками воспаления (расширение кровеносных сосудов, накопление лейкоцитов, повышение проницаемости микрососудов), возникающими в тканях, удаленных от очага инфекции. Синдром системного воспалительного ответа (ССВР) также является клиническим синдромом, осложняющим неинфекционное поражение (например, острый панкреатит, ушиб легких). В теориях возникновения и прогрессирования сепсиса и ССВР основное внимание уделяется дисрегуляции воспалительного ответа, в том числе возможности того, что массивный и неконтролируемый выброс провоспалительных медиаторов запускает цепь событий, приводящих к обширному повреждению тканей. Такой ответ может привести к возникновению синдрома полиорганной дисфункции (СПОД), являющегося причиной высокой смертности, связанной с указанными синдромами.

Сепсис, как правило, связан с бактериальной инфекцией и характеризуется воспалительным состоянием всего организма (ССВР) и наличием известной или подозреваемой инфекции. Иммунная система организма может развить такой воспалительный ответ на присутствие бактерий в крови, моче, легких, коже или других тканях. Сепсис также называют «заражением крови», или септициемией. Тяжелый сепсис представляет собой системный воспалительный ответ, плюс инфекция, плюс наличие, по меньшей мере, одной органной дисфункции. Септициемия (также иногда называемая бактериемией) предполагает наличие патогенных организмов в кровотоке, приводящих к возникновению сепсиса.

Сепсис - опасное для жизни состояние, при котором организм борется с тяжелой инфекцией, распространившейся с кровотоком. При возникновении септической инфекции у пациента у него (нее), вероятней всего, произойдет снижение кровяного давления, что в свою очередь приведет к нарушению циркуляции крови и недостаточной перфузии жизненно важных тканей и органов, в результате чего развивается шок. Такое состояние шока обычно называют септическим шоком, когда причиной шока является инфекция, для его отличия от шока, вызванного кровопотерей или другими причинами. Сепсис и септический шок могут развиваться либо в результате противодействия собственной защитной системы организма, либо из-за воздействия токсичных веществ, выделяемых возбудителем инфекции. Выживаемость при сепсисе зависит от фонового заболевания пациента, скорости постановки диагноза, микроорганизмов, вызвавших инфекцию, и возраста пациента.

В США сепсис является второй по значимости причиной смерти пациентов отделений интенсивной терапии не коронарного профиля и десятой наиболее распространенной причиной смерти в целом согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (при этом сердечно-сосудистые заболевания являются первой по значимости причиной смерти). Сепсис часто встречается у пожилых, иммунокомпроментированных и критически больных пациентов и представляет для них наибольшую опасность. Сепсис возникает у 1-2% от всех случаев поступивших в стационар пациентов, и на их долю приходится до 25% коэффициента использования коечного фонда отделениях интенсивной терапии (ОИТ). Сепсис является одной из основных причин смерти в отделениях интенсивной терапии во всем мире, причем показатели смертности находятся в пределах от 20% при сепсисе до 40% при тяжелом сепсисе и >60% при септическом шоке.

Септический шок требует экстренной медицинской помощи ввиду нарушения перфузии тканей и доставки кислорода в результате тяжелой инфекции и сепсиса несмотря на то, что микроорганизм может быть системным или локализованным на определенном участке. Септический шок может вызвать синдром полиорганной дисфункции (ранее известный как полиорганная недостаточность) и привести к смерти. Чаще всего жертвами септического шока становятся дети, люди с ослабленным иммунитетом и пожилые люди, поскольку их иммунная система не способна бороться с инфекцией настолько же эффективно, как иммунная система здоровых взрослых. Зачастую лечение пациентов, страдающих от септического шока, проводят в отделениях интенсивной терапии. Смертность от септического шока составляет приблизительно 25-50% (см. документ заявки на патент США № 20140162978). Многие детали оптимальной целенаправленной терапии остаются нерешенными и спорными. В настоящем изобретении предлагается решение или минимизация нескольких ключевых элементов, касающихся времени проведения целенаправленной терапии и гибкости протокола, что является инновационным и жизненно важным прорывом в лечении пациентов для удовлетворения данной давно существующей потребности сложных и тяжелобольных и травмированных пациентов.

Адекватное лечение септических пациентов зачастую осложняется задержкой в проведении лечения после распознавания сепсиса. Каждый час задержки в проведении соответствующей антибиотикотерапии ассоциируется со значительным ростом смертности.

«Сепсис» в контексте настоящего документа включает все из вышеуказанных септических состояний, расстройств и клинических симптомов, например, «сепсис» включает, в частности, синдром системного воспалительного ответа (ССВР), септицемию и септический шок.

Термин «ранний сепсис» используется для описания начальных стадий сепсиса до развития полного септического состояния. Важно распознать признаки раннего сепсиса и немедленно обратиться за медицинской помощью, если лечение еще не проводилось, поскольку инфекция может быстро распространиться по организму - зачастую в течение нескольких часов. Сепсис развивается при попадании проникшей в организм инфекции в кровоток и ее распространении по всему организму; это может привести к септическому шоку, т.е. потенциально смертельному состоянию. К наиболее ранним признакам сепсиса относятся высокая температура, чувство усталости, учащенное сердцебиение, учащенное дыхание или затрудненное дыхание. Как правило, медики стремятся определить, как минимум, два симптома, позволяющие им подозревать и диагностировать сепсис. Диагностированная инфекция также является одним из указанных симптомов.

В том случае, если первоначальный источник инфекции находится на поверхности тела, одним из наиболее характерных признаков раннего сепсиса является наличие красных полос, отходящих от участка поражения и поднимающихся вверх по инфицированной конечности. Однако инфицирование не всегда является поверхностными, поэтому важно распознать и другие признаки раннего сепсиса.

Инфекции часто сопровождаются лихорадкой, при которой температура неуклонно повышается, однако она может быть неочевидной без измерений внутренней температуры тела. По мере повышения температуры могут появиться мышечная боль и слабость, при этом некоторые люди также могут испытывать боль в суставах. Кроме того, лихорадка также может вызвать озноб, и некоторые люди отмечают головокружение и чувство дурноты при соответствующем падении артериального давления.

Признаки раннего сепсиса, сопровождаемые ознобом и лихорадкой, также часто включают учащенное сердцебиение и учащенное дыхание. Люди могут обнаружить, что они не в состоянии замедлить дыхание или сердцебиение, как бы они ни старались расслабиться и делать глубокие вдохи. Кроме того, наблюдается ухудшение указанных симптомов по мере распространения инфекции по организму. Признаки раннего сепсиса, как правило, носят кратковременный характер, и если их не устранить с путем

экстренного лечения антибиотиками, быстро проявятся другие, более серьезные симптомы.

У некоторых людей помимо красных полос на коже появляется сыпь. Эта сыпь может появиться на любом участке тела. Кроме того, как правило, значительно уменьшается диурез, который указывает на симптом снижения функции органов мочеобразования, что крайне опасно. Может измениться и психическое состояние; у некоторых людей наблюдается спутанность сознания, беспокойство и повышенная психомоторная активность. Не следует ждать и наблюдать за тем, улучшатся ли указанные ранние симптомы сепсиса - важно в максимально короткие сроки оказать пациенту неотложную помощь, в данном случае необходимо ввести, по меньшей мере, один антибиотик в сочетании с ингибитором PLA2 и/или ингибитором металлопротеиназы. Это еще один довод в пользу необходимости оказания помощи в части обработки любых травм и устранения инфекций в организме, тщательного промывания порезов и царапин и проведения полного курса приема антибиотиков по назначению врача, чтобы быть уверенным в том, что все возбудители инфекции уничтожены, прежде чем они смогут распространиться по организму.

Термин «вероятность возникновения сепсиса» используется для описания пациента или субъекта, имеющего обширные ожоги и/или тяжелую травму, в том числе, травму, вызванную инфекцией, которая, вероятно, приведет к возникновению сепсиса, и включает любого пациента или субъекта с несколькими ожогами и/или травмами, которые, вероятно, приведут к инфицированию организма.

Термин «тяжелые ожоги» или «обширные ожоги» используется для описания пациента или субъекта, у которого, скорее всего, возникнет инфекция или произойдет инфицирование организма с последующим проявлением сепсиса или острых воспалительных синдромов, таких как синдром системного воспалительного ответа (ССВР) или ассоциированный воспалительный синдром. Исключительно важно оценить перед планированием схемы лечения ожогов и проведением лечения в соответствии с настоящим изобретением как степень тяжести ожога, так и тип ожога. Степень тяжести ожога зачастую указывает на время, необходимое для выздоровления пациента, и на то, будут ли у пациента с ожогом наблюдаться стойкие эффекты, такие как рубцевание ран, интерференция или изменение физиологических функций. Более того, тяжесть ожога может указывать на то, что пациент или субъект будет инфицирован, вследствие чего существенно повышается вероятность развития сепсиса или острых воспалительных синдромов, таких как синдром системного воспалительного

ответа (ССВР). Тяжелые ожоги, как правило, классифицируются путем измерения общей площади поверхности тела ожоговой травмы. В соответствии с данной системой классификации определяют процент площади обожженной кожи от общей площади поверхности тела пострадавшего. При ожоговой травме одинакового размера у ребенка процент от общей площади поверхности тела будет выше, чем у взрослого ввиду меньшего размера тела ребенка. Американская ожоговая ассоциация разработала рекомендации по измерению общей площади поверхности тела и диагностике тяжелых ожогов.

Ожоговые травмы, как правило, классифицируются по трем основным категориям. У взрослых ожоги площадью 10 процентов или менее от общей площади поверхности тела классифицируются как незначительные ожоги. У детей незначительные ожоги составляют пять процентов от общей площади поверхности тела или менее. Площадь ожогов средней тяжести может составлять от десяти до двадцати процентов взрослых. У детей площадь умеренных ожогов составляет примерно пятьдесят процентов. Ожоги малой и средней степени тяжести зачастую не вызывают инфекцию, обуславливающую в конечном счете вероятное возникновение сепсиса и/или проявления острого воспалительного синдрома, тем не менее, пациент или субъект должен находиться под тщательным наблюдением и проходить курс лечения в соответствии с настоящим изобретением при наличии признаков риска инфекции. Обширные или тяжелые ожоги составляют более 20% от общей площади поверхности тела у взрослых и более 10% у детей. Обширные или тяжелые ожоги у пациента или субъекта являются *prima facie* признаком того, что пациенту или субъекту следует назначать лечение в соответствии с настоящим изобретением.

Тяжелые ожоги могут быть вызваны различными источниками, в частности, термическими, например, горячими жидкостями или газами, открытым пламенем и горячими поверхностями; химическими, например, сильными кислотами или щелочами, такими как серная кислота и отбеливатель; электрическими: воздействие высокого напряжения, электрической дуги и освещения; облучающими: ультрафиолетовым светом, микроволнами, ионизирующим излучением, таким как рентгеновские лучи или осадки радиоактивных элементов. Тяжелые ожоги могут быть случайными или преднамеренными (особенно у детей и/или пожилых людей).

Термин «травматическое повреждение» или «рана» используется для описания любого повреждения тяжелого или достаточного по своему характеру, представляющего определяемый риск инфицирования или неспособности раны к

заживлению по другим причинам. Травматическое повреждение может относиться к физическим повреждениям, характеризующимся внезапным началом боли и тяжестью и требующими оперативного медицинского вмешательства. Первоначально небольшие повреждения (например, царапина или ссадина), а также внезапные и тяжелые повреждения (например, столкновение автомобилей или повреждение взрывной волной) могут вызвать системный шок, называемый «шоковой травмой», и для спасения жизни и сохранения конечностей могут потребоваться проведение реанимации и медицинского вмешательства. Травматические повреждения являются результатом воздействия самых различных тупых, проникающих и ожоговых механизмов. Указанные повреждения включают повреждения, вызванные столкновением автотранспортных средств, спортивные травмы, повреждения от падения, стихийных бедствий и множество других физических повреждений, которые могут произойти дома, на улице или на работе. Микроскопические повреждения, если их не лечить, могут привести к серьезным повреждениям или заболеваниям (например, столбняк).

Что касается обширных травм, то многие травматические повреждения, полученные в результате несчастных случаев, можно надлежащим образом лечить в отделениях неотложной больничной помощи. Более тяжелые и множественные травматические повреждения могут быть оценены и отнесены к различным уровням сотрудниками службы неотложной медицинской помощи как оповещение о травме (Trauma Alert). Оповещение о травме первого уровня является решением, основанным на оперативной физической оценке пострадавшего, нуждающегося в неотложной медицинской помощи. На основании критериев оповещения о травме сотрудники скорой помощи доставляют пациента в наиболее подходящую больницу.

Методические рекомендации по оказанию травматологической помощи в США были впервые установлены в 1976 году, и в настоящее время эффективная современная сеть травматологических центров обслуживает всех граждан, где бы они не жили, работали или путешествовали. Больницы аккредитованы и отнесены к Травматологическим центрам I, II, III или IV уровня в зависимости от их возможностей оказания помощи, а также в зависимости от численности обслуживаемого ими населения в городских и сельских районах. Травматологическая система рассчитана на оказание помощи при массовых поражениях людей и в ситуациях стихийных бедствий. Центры I уровня обеспечивают наивысший уровень круглосуточной помощи, обладая оптимальными ресурсами и возможностями, персоналом и средствами оказания специализированной медицинской помощи, при этом они постоянно находятся под

контролем, позволяющим удостовериться в том, что указанные Центры соответствуют национальным стандартам или даже превосходят их. Травматологические центры тесно сотрудничают с соответствующими системами служб неотложной медицинской помощи (EMS) с целью оказания экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе.

Как правило, тяжелораненых пациентов, рассматриваемых как пациенты Trauma Alert, доставляют в отделение реанимации, которое скорее похоже на операционную, чем на традиционное отделение неотложной помощи. В такой обстановке высококвалифицированная профессиональная травматологическая бригада готова немедленно провести жизненно необходимое лечение в самых современных травматологических отделениях. Исследования показывают, что своевременное прибытие в требуемое место, известное как «золотой час», или в течение первых 60 минут после получения человеком обширной множественной травмы, имеет решающее значение. Взрослые и детские хирурги-травматологи, персонал травматологических отделений и располагаемые ими средства готовы к оказанию круглосуточной и еженедельной высокопрофессиональной медицинской помощи с целью предоставления тяжелораненым пациентам максимальных шансов на выживание и минимизации остаточной нетрудоспособности от полученных ими травм.

После оказания помощи в отделении травматологической реанимации в учреждении первого уровня пациенты могут быть направлены в хирургическое отделение, отделение интенсивной терапии или медпункт травматологического отделения, где им будут доступны все средства и услуги больницы в действительно многопрофильном режиме. Пациенты, доставленные в Центры II-IV уровней, могут остаться на лечение в этой больнице или при необходимости могут быть переведены в медучреждение, оказывающее медпомощь более высокого уровня.

Некоторые наиболее достаточно широко распространенные виды травматических повреждений включают, в частности, травматическое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, переломы позвоночника, отсечение, травмы лица, акустические травмы, сотрясения мозга, травмы с размозжением тканей, травмы с переломом костей, перелом челюсти, перелом черепа, порезы, проколы, рваные раны, пневмоторакс, ожоги, миокардиальная контузия, электротравмы, гиповолемический шок, субарахноидальное кровоизлияние и субдуральная гематома наряду с некоторыми другими повреждениями.

Шкала оценки тяжести травмы (ISS) является общепризнанной медицинской шкалой оценки повреждения при травмах. Шкала коррелирует со смертностью, заболеваемостью и сроком госпитализации после травмы. Шкалу используют для определения термина «обширная травма». По шкале оценки тяжести травмы классифицируют каждую травму в каждой области организма в соответствии с ее относительной тяжестью по шестибалльной порядковой шкале, например, легкая, средняя, серьезная, тяжелая, критическая, максимальная в шести областях организма, например, голова/шея, лицо, грудная клетка, брюшная полость/таз, наружные органы.

Термин «синдром системной воспалительной реакции» («ССВР») используется для описания воспалительного синдрома, вызываемого системной реакцией организма в результате сильного воспалительного процесса или тяжелых форм инфекции. ССВР характеризуется высокой температурой, учащенным сердцебиением и аномальным уровнем лейкоцитов в крови. Симптомы ССВР существенно варьируются в зависимости от провоцирующего фактора для ответа и предрасполагаемых фоновых заболеваний. Некоторые из общих признаков включают высокую температуру, озноб и локализованную боль, обусловленную воспалением. Ряд критериев диагностирования ССВР включает:

- исключительно высокий или низкий уровень лейкоцитов в крови. Он может повышаться до 12000 на литр или даже опускаться ниже 4000;
- высокую температуру и озноб. Температура может подниматься до 100,4 F (38 C) или опускаться ниже 96 F (35,56 C);
- учащенное сердцебиение; и
- учащенное дыхание.

ССВР может быть вызвана тяжелой инфекцией, ишемией или последствиями хирургического вмешательства. Инфекция может быть вызвана бактериями, вирусами и другими микроорганизмами (грибками или паразитами). Инфекция может проявляться в любом виде, начиная от сепсиса, целлюлита и заканчивая диабетической инфекцией стопы. ССВР может развиться вследствие неинфекционных состояний, таких как обезвоживание, ожоги, цирроз, аутоиммунные расстройства, иммунная терапия, острая ишемия и инфаркт миокарда, а также вследствие геморрагического шока. В редких случаях ССВР может вызвать такие потенциальные осложнения, как гемолизико-уремический синдром (ГУС), анемия, почечная недостаточность, респираторная недостаточность, гастрит и аномальный уровень электролитов.

Способ лечения ССВР основывается на симптомах и состоянии здоровья пациента. У некоторых пациентов могут наблюдаться признаки сепсиса ввиду тяжелой формы инфекции без каких-либо признаков ССВР. В случае инфаркта миокарда или респираторной недостаточности неотложное лечение пациента может быть проведено в отделении интенсивной терапии, если таковое имеется.

Артериальное давление пациента можно привести в норму путем внутривенного введения вазопрессоров или аналогичных препаратов. При развитии ССВР вследствие хирургических заболеваний, таких как холецистит или разрыв аппендикса, следует проводить соответствующие хирургические мероприятия. Если первопричиной инфекции являются бактерии, назначаются антибиотики. Аналогичным образом противовирусные препараты вводятся через вену, если врач подтверждает, что причиной является вирусная инфекция. В настоящем изобретении при лечении ССВР указанные средства вводят одновременно с ингибиторами PLA2 и/или металлопротеиназы. Уровень глюкозы в крови тщательно контролируют, и при необходимости проводят инсулинотерапию для стабилизации уровня глюкозы в крови.

В настоящем изобретении введение, по меньшей мере, одного антибиотика в комбинации, по меньшей мере, с одним ингибитором PLA2 и/или, по меньшей мере, одним ингибитором металлопротеиназы применяют для снижения вероятности заражения пациента, получившего тяжелую травму или ожог, инфекцией, которая разовьется в сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром, включая синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и/или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), как описано в настоящем документе.

Антибиотики, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают, например, антибиотики широкого спектра действия, такие как β -лактамный антибиотик широкого спектра действия или карбапенем широкого спектра действия, или их смесь, которые могут быть использованы отдельно или в комбинации с фторхинолонами, макролидами или аминогликозидами. В целом, комбинация антибиотиков не может быть рекомендована для лечения сепсиса, однако за исключением лиц без шока и лиц с ослабленным иммунитетом, если только комбинация не используется для расширения антибактериальной активности. Выбор антибиотиков важен для борьбы с инфекцией, сепсисом и, в конечном счете, определяет выживаемость пациента. Часто рекомендуется начать прием антибиотиков в течение часа после постановки диагноза (например, в течение 10 минут, 15 минут, 20 минут, 30 минут, 40 минут, 45 минут, 50 минут, 60 минут, 75 минут или 90 минут), хотя указанные периоды

времени могут быть несколько продолжительней. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антибиотики и ингибиторы PLA2 и/или ингибиторы металлопротеиназ начинают применять немедленно или непосредственно после оценки тяжести ожога или травмы у пациента или субъекта.

При тяжелом сепсисе и септическом шоке антибиотик широкого спектра действия (зачастую два таких антибиотика) вводят пациенту или субъекту внутривенно или внутривенно и перорально в комбинации с ингибитором PLA2 и/или металлопротеиназы при первых признаках проявления сепсиса у пациента или субъекта, в том числе ранний сепсис. Антибиотики могут включать, например, β -лактамный антибиотик с широким спектром действия, такой как производные пенициллина широкого спектра действия (пенамы) амоксициллин и ампициллин, карбоксилпенициллины (например, карбенициллин и тикарциллин), цефалоспорины (цефемы), такие как цефиксим, доксициклин, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефдинир, цефтаролин фоснир - все из них имеют широкий спектр действия, монобактамы (например, азтреонам, тигемонам, карумонам и нокардицин А) и карбапенемы (например, дорипенем, фаропенем, имипенем, меропенем, эртапенем, панипенем, разупенем, тебипенем, тиенамицин или циластатин/имипенем), фторхинолон (в том числе, например, цiproфлоксацин, левофлоксацин, флероксацин, ломефлоксацин, надифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин, руфлоксацин, балофлоксацин, грепафлоксацин, пазуфлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин, гареноксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин, клинафлоксацин, ситафлоксацин, прулифлоксацин, бесифлоксацин, делафлоксацин и озеноксацин), макролид (например, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, фиаксомицин, телитромицин, карбомицин А, джозамицин А, китазамицин, мидекамицин/мидекамицина ацетат, олеандомицин, солитромицин, спирамицин, тролеандомицин и рокситромицин, родственные кетолиды, включая телитромицин, цетромицин и солитромицин), каждый из которых может использоваться отдельно или в комбинации.

В случае заболевания сибирской язвой предпочтительные антибиотики включают цiproфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, пенициллин G, доксициклин, хлорамфеникол, офлоксацин и их смеси.

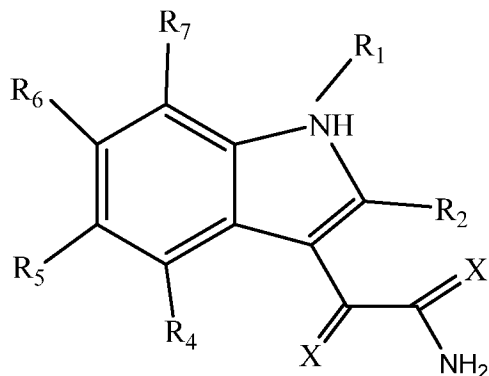
Термин «ингибиторы PLA2» включает ингибиторы секреторной фосфолипазы A2 и ингибиторы фосфолипазы A2 (PLA2), являющиеся ингибиторами ферментов липазы, катализирующих гидролиз фосфолипидов в положении sn-2 с образованием

свободной жирной кислоты и лизофосфолипида. PLA2 способствует высвобождению и/или образованию, по меньшей мере, трех важных липидных медиаторов из мембраны, а именно: арахидоновой кислоты, фактора активации тромбоцитов и лизофосфатидной кислоты. Считается, что высвобождение арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов под действием PLA является ключевым шагом в обеспечении контроля продуцирования эйкозаноидов внутри клетки. Ферменты PLA2, как правило, подразделяются на цитозольную PLA2 (cPLA2), секреторную PLA2 (sPLA2) и кальций-независимую PLA2 (iPLA2). PLA2 яда (например, змеиного яда) секретируются (т.е. sPLA2). Классификация основана на молекулярной массе, потребности в кальции, структурных особенностях, специфичности субстрата и функциональной роли. См. Ray, *et al.*, "Phospholipase A2 in Airway Disease: Target for Drug Discovery," *Journal of Drug Discovery and Therapeutics* 1 (8) 2013, 28-40.

Ингибиторы PLA2 были определены в различных источниках, и их изучали в качестве потенциальных терапевтических агентов для лечения воспалительных заболеваний. См. Magrioti, Victoria, and George Kokotos. «Phospholipase A2 inhibitors as potential therapeutic agents for the treatment of inflammatory diseases.» *Expert opinion on therapeutic patents* 20.1 (2010): 1-18), and Dennis, Edward A., et al. «Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention». Ингибиторы sPLA2, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают, в частности, LY315920 и S5920 (вареспладиб), LY333013 и S-3013, AZD2716-R,S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту (в виде рацемической смеси) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), LY 311727, BMS 181162, YM 26567, Variabilin, SB 203347, S-2474 (метилиндоксам) и индоксам. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор (-ы) PLA2 представляет (-ют) собой вареспладиб и/или метилвареспладиб.

Другие ингибиторы PLA2, такие как, в частности, другие 1H-индол-3-глиоксиламины, также эффективны для лечения поражения ядом. Специалисты в данной области техники, руководствуясь настоящим изобретением, смогут определить ингибиторы PLA2 и терапевтические комбинации, являющиеся эффективными против широкого спектра ядов и/или специально предназначенные для конкретных разновидностей ядов (например, конкретных видов змей или ядов конкретных видов беспозвоночных).

Дополнительные предпочтительные ингибиторы sPLA2 включают ингибиторы, описанные в патенте США № 5654326 (который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте), представленные соединениями в соответствии с нижеприведенной химической структурой:



где X обозначает O или S, предпочтительно O;

R₁ обозначает C₇-C₂₀ алкил, C₇-C₂₀ алкенил, C₇-C₂₀ алкинил, карбоциклический радикал (предпочтительно бензильная или этилфенильная группа) или гетероциклический радикал;

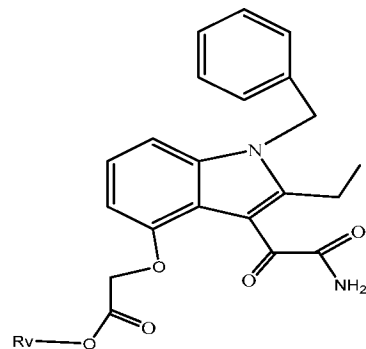
R₂ обозначает водород, галогеносодержащие соединения (F, Cl, Br, I), C₁-C₃ алкил (предпочтительно этил) или C₃-C₄ циклоалкил;

R₄ обозначает H или -O-(CH₂)_m-C(O)OR_v группу, где m составляет 1-3 (предпочтительно 1) и R_v обозначает H или C₁-C₃ алкильную группу, предпочтительно CH₃; и

R₅, R₆ и R₇ обозначают H, или

их фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф.

Некоторые предпочтительные соединения ингибиторов sPLA2 (вареспладиб и метилвареспладиб), предназначенные для использования в настоящем изобретении, представлены нижеприведенной химической структурой:



где R_v обозначает H (вареспладиб) или метил (метилвареспладиб), или их фармацевтически приемлемые соли. Вышеуказанные соединения также могут быть использованы в качестве пролекарственных форм C₁-C₆ алкиловых сложных эфиров,

C₂-C₇ ацилоксиалкиловых сложных эфиров или C₃-C₉ алкилоксикарбонилоксиалкиловых сложных эфиров (каждый образован на R₄). Указанные и другие родственные соединения, предназначенные для использования в настоящем изобретении, описаны в патенте США № 5654326, выданный на имя Bach, et al., который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Дополнительные ингибиторы PLA₂ включают, например: вареспладиб мофетил, N-ацетил цистеин, LY329722 (натрий [3-аминооксиалил-1-бензил-2-этил-6-метил-1H-индол-4-илокси]-уксусной кислоты), очнафлавон (бифлавоноид природного происхождения), ВРРА (5-(4-бензилоксифенил)-4S-(7-фенилгепатоноиламино)пентановая кислота, и p-бромфенацилбромид (p-ВРВ) и другие оксимы бензофенона, дериватизированные синдоном. В определенных вариантах осуществления ингибиторы sPLA₂ для использования в настоящем изобретении выбирают из группы, состоящей из: {9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; 9-бензил-5,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-4-карбоксамид; [9-бензил-4-карбамоил-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; [9-бензил-4-карбамоил-7-метоксикарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; метил [9-бензил-4-карбамоил-7-метоксикарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; 9-бензил-7-метокси-5-цианометилокси-S-тетрагидрокарбазол-карбоксамид; 9-бензил-7-метокси-5-(1 H-тетразол-5-ил-метил)окси)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-4-карбоксамид; {9-[(фенил)метил]-5-карбамоил-2-метил-карбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-фторфенил)метил]-5-карбамоил-2-метилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-метилфенил)метил]-5-карбамоил-2-метилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(фенил)метил]-5-карбамоил-2-(4-трифторметилфенил)-карбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; 9-бензил-5-(2-метансульфонамидо)этилокси-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-4-карбоксамид; 9-бензил-4-(2-метансульфонамидо)этилокси-2-метоксикарбазол-5-карбоксамид; 9-бензил-4-(2-трифторметансульфонамидо)этилокси-2-метоксикарбазол-5-карбоксамид; 9-бензил-5-метансульфонамидоилметилокси-7-метокси-1, 2,3,4-тетрагидрокарбазол-4-карбоксамид; 9-бензил-4-метансульфонамидоилметилокси-карбазол-5-карбоксамид; [5-карбамоил-2-пентил-9-(фенилметил)карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-2-(1-метилэтил)-9-(фенилметил)карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-2-фенил-9-(фенилметил)карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-2-(4-хлорфенил)-9-(фенилметил)карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-2-(2-фурил)-9-(фенилметил)карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; {9-[(2-

фторфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2-трифторметилфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2-бензилфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(1-нафтилжметил-δ-карбамоилкарбазол-4-ил)}оксиуксусной кислоты; {9-[(2-цианофенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-цианофенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3,5-диметилфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-йодофенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2-хлорфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2,3-дифторфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2,6-дифторфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2,6-дихлорфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2-бифенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; метиловый эфир {9-[(2-бифенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; [9-бензил-4-карбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; {9-[(2-пиридил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-пиридил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; [9-бензил-4-карбамоил-8-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; [9-бензил-5-карбамоил-1-метилкарбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [9-бензил-4-карбамоил-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; [9-бензил-4-карбамоил-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-9-(фенилметил)-2-[[[(пропен-3-ил)окси]метил]карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-9-(фенилметил)-2-[(пропилоксижметилкарбазолилоксиуксусной кислоты; 9-бензил-7-метокси-5-((карбоксамидоннетилокси-тетрагидрокарбазол-карбоксамид; 9-бензил-7-метокси-S-цианоннетилокси-карбазол-карбоксамид; 9-бензил-7-метокси-5-((1-Н-тетразол-5-ил-метил)окси)-карбазол-4-карбоксамид; 9-бензил-7-метокси-5-((карбоксамидометил)окси)-карбазол-4-карбоксамид; [9-Бензил-4-карбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; {9-[(фенил)метил]-5-карбамоил-2-метил-карбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-фторфенил)метил]-5-карбамоил-2-метилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-метилфенил)метил]-5-карбамоил-2-метилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(фенил)метил]-5-карбамоил-2-(4-трифторметилфенил)-карбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; 9-бензил-5-(2-метансульфонамидо)этилокси-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-4-карбоксамид; 9-бензил-4-(2-метансульфонамидо)этилокси-2-метоксикарбазол-5-карбоксамид; 9-

бензил-4-(2-трифторметансульфонамидо)этилокси-2-метоксикарбазол-5-карбоксамид; 9-бензил-5-метансульфонамидоилметилокси-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-4-карбоксамид; 9-бензил-4-метансульфонамидоилметилокси-карбазол-5-карбоксамид; [5-карбамоил-2-пентил-9-(фенилметил)карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-2-(1-метилэтил)-9-(фенилметил)карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-2-фенил-9-(фенилметил)карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-2-(4-хлорфенил)-9-(фенилметил)карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-2-(2-фурил)-9-(фенилметил)карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; {9-[(3-фторфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-хлорфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-феноксифенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2-фторфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2-трифторметилфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2-бензилфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-трифторметилфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(1-нафтилжметил- δ -карбамоилкарбазол-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2-цианофенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-цианофенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2-метилфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-метилфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3,5-диметилфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-йодофенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2-хлорфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2,3-дифторфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2,6-дифторфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2,6-дихлорфенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-трифторметоксифенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(2-бифенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; метиловый эфир {9-[(2-бифенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; [9-бензил-4-карбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; {9-[(2-пиридил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; {9-[(3-пиридил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусной кислоты; [9-бензил-4-карбамоил-8-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; [9-бензил-5-карбамоил-1-метилкарбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [9-бензил-карбамоил- δ -

фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; [θ-бензил-δ-карбамоил-ι-фторкарбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [9-бензил-4-карбамоил-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; [9-бензил-5-карбамоил-1-хлоркарбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [9-[(циклогексил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [9-[(циклопентил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-9-(фенилметил)-2-(2-тиенил)карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-9-(фенилметил)-2-[[пропен-3-ил]окси]метил]карбазол-4-ил]оксиуксусной кислоты; [5-карбамоил-9-(фенилметил)-2-[(пропилокси)метилкарбазол-ил]оксиуксусной кислоты; 9-бензил-7-метокси-5-((карбоксамидометилокси-тетрагидрокарбазол-карбоксамид); 9-бензил-7-метокси-δ-цианометилокси-карбазол-карбоксамид; 9-бензил-7-метокси-5-((1 H-тетразол-5-ил-метил)окси)-карбазол-4-карбоксамид; 9-бензил-7-метокси-5-((карбоксамидометил)окси)-карбазол-4-карбоксамид; [9-бензил-4-карбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; (R,S)-(9-бензил-4-карбамоил-1-оксо-3-тиа-,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил)оксиуксусной кислоты; (R,S)-(9-бензил-4-карбамоил-3-тиа-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-5-ил)оксиуксусной кислоты; 2-(4-оксо-5-карбоксамидо-9-бензил-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил)хлорида уксусной кислоты; [N-бензил-1-карбамоил-л-аза-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-8-ил]оксиуксусной кислоты; 4-метокси-6-метоксикарбонил-10-фенилметил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-а]индола; (4-карбоксамидо-9-фенилметил-4,5-дигидротиопирано[3,4-b]индол-5-ил)оксиуксусной кислоты; 3,4-дигидро-4-карбоксамидол-5-метокси-9-фенилметилпирано[3,4-ib]индола; 2-[(2,9-бис-бензил-4-карбамоил-и,2,3,4-тетрагидро-бетакарболин-5-ил)окси]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(2-метилбензил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(3-метилбензил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(4-метилбензил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(4-tert-бутилбензил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-пентафторбензил-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(2-фторбензил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(3-фторбензил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(4-фторбензил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(2,6-дифторбензил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(3,4-дифторбензил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-

[4-оксо-5-карбоксамидо-9-этил-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(1-пропил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(2-пропил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(1-бутил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(2-бутил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-изобутил-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-[2-(1-фенилэтил)]-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-[3-(1-фенилпропил)]-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-[4-(1-фенилбутил)]-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(1-пентил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 2-[4-оксо-5-карбоксамидо-9-(1-гексил)-9/-/-пиридо[3,4-ib]индолил]уксусной кислоты; 4-[(9-бензил-4-карбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-ил)окси]масляной кислоты; 3-[(9-бензил-4-карбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-ил)окси]пропилфосфоновой кислоты; 2-[(9-бензил-4-карбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-ил)окси]метилбензойной кислоты; 3-[(9-бензил-4-карбамоил-7-н-октил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-ил)окси]пропилфосфоновой кислоты; 4-[(9-бензил-4-карбамоил-7-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-ил)окси]масляной кислоты; 3-[(9-бензил-4-карбамоил-7-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-ил)окси]пропилфосфоновой кислоты; 3-[(9-бензил-4-карбамоил-7-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-ил)окси]пропилфосфоновой кислоты; (S)-(+)-4-[(9-бензил-4-карбамоил-7-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-ил)окси]масляной кислоты; 4-[9-бензил-4-карбамоил-6-(2-цианоэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-ил]оксимасляной кислоты; 4-[9-бензил-4-карбоксамидо-7-(2-фенилэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-ил]оксимасляной кислоты; 4-[9-бензил-4-карбоксамидокарбазол-6-ил]оксимасляной кислоты; метил 2-[(9-бензил-4-карбамоил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-ил)окси]метилбензоата; 4-[9-бензил-4-карбамоил-7-(2-цианоэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-ил]оксимасляной кислоты; 9-бензил-7-метокси-5-цианометилокси-тетрагидрокарбазол-карбоксамид; [9-бензил-4-карбамоил-8-метилкарбазол-5-ил]оксиуксусной кислоты; и [θ-бензил-карбамоил-карбазол-δ-ил]оксиуксусной кислоты, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарственные производные, рацематы, таутомеры или их оптические изомеры.

Прямые и непрямые ингибиторы PLA2 также включают N,N-диметилкарбамоилметил,4-4-гуанидинобензоилокси-фенилацетат (камостат) или этилп[6-гуанидиногексаноилокси]-бензоат метансульфонат (габексат) и ингибитор синтеза

лейкотриена, выбранный из группы, состоящей из метил арахидонилфторфосфоната (MAFP), пирроксифена, ONO-RS-082, 1-[3-(4-октилфеноксид)-2-оксопропил]индол-5-карбоновой кислоты, 1-[3-(4-октилфеноксид)-2-оксопропил]индол-6-карбоновой кислоты, арахидонилтрифторметилкетона, D609, 4-{3-[5-хлор-2-(2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)амино)-этил]-1-(дифенилметил)-1H-индол-3-ил]пропил}бензойной кислоты (WAY-196025), эфипладиба, 4-{2-[5-хлор-2-(2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)амино)-этил]-1-(дифенилметил)-1H-индол-3-ил]этокси}бензойной кислоты, Экопладиба, (E)-N-[(2S, 4R)-4-[N-(дифенил-2-илметил)-N-2-метилпропиламино]-1-[2-(2-(4-дифторбензоил)бензоил)]пирролидин-2-ил]метил-3-[4-(2,4-диоксотиазолидин-5-илиденметил) фенил]акриламида (RSC-3388), берберина, глутамина, дарапладиба или их фармацевтически приемлемой соли.

«Ингибиторы металлопротеиназы» включают, в частности, приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин. Другие ингибиторы металлопротеиназы, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают, в частности, ТАPI-2, ТАPI-1, EGTA, EDTA, фосфорамидон, ТАPI-0, лютеолин, алендронат, таномастат, иломастат, приномастат, нафамостат, ингибитор коллагеназы 1, Ro-32-3555, лактобионовую кислоту, о-фенантролин, экотин, 4-эпи-хлортетрациклин, терациклин, доксициклин или родственный антибиотик с дополнительным лечебным антимикробным эффектом, п-дансил-d-фенилаланин, 20[R]гинсенозидRh2, про-лей-гли-гидроксимат, gm6001, актиноин, агр-100, ингибитор MMP9 I, ингибитор MMP2 I, SB-3CT, тиорфан (DL), 4-эпи-демеклоциклин, метакрилат цинка, фуналенон и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры, сольваты и полиморфы и их смеси.

Неожиданно было обнаружено, что применение, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или ингибитора металлопротеиназы, как описано в настоящем документе, в комбинации с одним или несколькими антибиотиками, как описано в настоящем документе, является исключительно эффективным для оптимизации, купирования и/или снижения вероятности того, что у травмированного пациента или субъекта, подверженного риску инфицирования или уже инфицированного, инфекция вызовет одно или более таких заболеваний как сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром, такой как синдром системного воспалительного ответа (ССВР) и/или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Термин «неонатальный ОРДС» используется для описания распространенного клинического критического заболевания, являющегося одной из основных причин

смерти и инвалидизации у новорожденных детей. Этиология и патогенез неонатального ОРДС характеризуются сложностью. Данное заболевание является острым воспалительным заболеванием легких, вызываемым недостатком легочного сурфактанта (ЛС), обусловленным с различными патологическими факторами. Зачастую бывает сложно отличить неонатальный ОРДС от других заболеваний. До создания настоящего изобретения не существовало конкретного способа лечения этого заболевания, хотя вспомогательная искусственная вентиляция лёгких, замена ЛС, экстракорпоральная мембранная оксигенация, дополнительное питание и инфузионная терапия являются основными стратегиями лечения. Под термином «синдром аспирации мекония» (САМ) понимается угрожающий жизни тип неонатального ОРДС, характеризующегося высоким уровнем смертности и отсутствием утвержденных методов лечения. Как известно, синдром аспирации мекония (САМ) повреждает сурфактант. Известно, что происходит нарушение функции сурфактанта, коррелирующей с аэрацией легких, и, вследствие указанных изменений также возникает повреждение наноструктура сурфактанта. Меконий - это первый кал, или стул новорожденного. Синдром аспирации мекония возникает при вдыхании новорожденным смеси мекония и амниотической жидкости и ее попадания в легкие в процессе родов. Синдром аспирации мекония, являющийся основной причиной тяжелых заболеваний и смертности новорожденных, возникает при родах приблизительно в 5-10 процентах случаев. Как правило, САМ возникает при стрессе плода во время родов, особенно если срок родов истек. До создания настоящего изобретения не существовало эффективного способа лечения синдрома аспирации мекония (САМ).

Фармацевтические композиции, включающие комбинации эффективного количества антибиотика, как раскрыто в настоящем документе, в соответствии с настоящим изобретением зачастую содержащие один или дополнительный ингибитор PLA2 и/или ингибитор металлопротеиназы, как далее описано в настоящем документе, - все из которых содержатся в эффективных количествах -, в сочетании с фармацевтически эффективным количеством носителя, добавки или вспомогательного вещества, представляют собой еще один аспект настоящего изобретения. Они могут быть использованы в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным, опциональным биологически активным агентом, в частности, с агентами, которые могут быть использованы для устранения дополнительных симптомов проходящего лечение пациента или субъекта.

Композиции настоящего изобретения могут быть составлены обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей и также могут быть введены в формулы с контролируемым высвобождением. Фармацевтически приемлемые носители, которые могут быть использованы в указанных фармацевтических композициях, включают, в частности, ионообменные вещества, глинозем, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат проламина, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блочные полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

Композиции настоящего изобретения могут вводиться перорально, интратрахеально, парентерально, с помощью ингаляционного аэрозоля, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар, наряду с некоторыми другими способами введения композиций. Термин «парентеральный», используемый в настоящем документе, включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, интрастернальные, интратекальные, внутripеченочные, интралезиональные и внутричерепные методы введения или инфузии. Предпочтительно, чтобы композиции вводили перорально (в том числе с использованием техники интубации через рот или нос в желудок), внутривенно или внутривенно.

Стерильные готовые к употреблению лекарственные формы композиций настоящего изобретения могут представлять собой водные, стабилизированные жидкие или масляные суспензии. Указанные суспензии могут быть приготовлены в соответствии со способами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный готовый к употреблению препарат может также представлять собой стерильный готовый к употреблению раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В числе приемлемых несущих лекарственное вещество сред и растворителей, которые могут быть использованы, - вода, раствор Рингера и

изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные жирные растительные масла. Для этой цели можно использовать любое не имеющее вкуса жирное растительное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, находят применение для приготовления инъекционных препаратов, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Данные масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спирт-разбавитель или диспергатор, такой как Ph. Helv или аналогичный спирт.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут вводить перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая, в частности, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также, как правило, добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального применения в форме капсул приемлемые разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. При необходимости приготовления водной суспензии для перорального введения активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При желании также можно добавить определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

В качестве альтернативы фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Данные композиции могут быть приготовлены путем смешивания агента, содержащего приемлемое нераздражающее вспомогательное вещество, находящееся в твердом состоянии при комнатной температуре, но переходящее в жидкое состояние при ректальной температуре, в результате чего композиции плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарство. К таким веществам относятся какао-масло, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения также могут быть применены в качестве лекарственных препаратов для наружного применения, в частности для лечения бактериальных кожных инфекций или других заболеваний, возникающих в кожных или на кожных покровах. Для каждого из пораженных инфекцией участков или органов можно легко приготовить подходящие составы для местного применения. Фармацевтические композиции для местного применения для

нижнего отдела кишечного тракта могут быть выполнены в форме ректального суппозитория (см. выше) или в приемлемой форме раствора для промывания. Также можно использовать приемлемые для местного применения трансдермальные пластыри.

Фармацевтические композиции для местного применения могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях или вводимый с помощью микроигльчатого пластыря. Носители для местного применения соединений настоящего изобретения включают, в частности, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду.

В альтернативном варианте фармацевтические композиции могут быть сформулированы в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты в суспензии или растворенного в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, в частности, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, цетиловый эфир воска, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде микронизированной суспензии в изотоническом стерильном скорректированном по значению рН физиологическом растворе, либо предпочтительно в виде раствора в изотоническом скорректированном по значению рН стерильном физиологическом растворе, либо с консервантом, таким как бензилалкония хлорид, либо без него. В качестве альтернативного варианта для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть представлены в виде мази, такой как вазелин.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения также можно вводить в форме назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции изготавливают в соответствии с способами, хорошо известными в области технологии приготовления лекарственного средства, при этом композиции могут быть изготовлены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих средств.

Количество соединения в фармацевтической композиции настоящего изобретения, которое может быть скомбинировано с веществами носителя для изготовления единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от

состояния организма-хозяина и подлежащего лечению заболевания, и также от конкретного способа введения. Предпочтительно, чтобы композиции содержали от около 0,05 миллиграмма до приблизительно 750 миллиграммов или более, более предпочтительно от приблизительно 1 миллиграмма до приблизительно 600 миллиграммов и еще более предпочтительно от приблизительно 10 миллиграммов до приблизительно 500 миллиграммов активного ингредиента, отдельно или в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным соединением, которое может быть использовано для лечения патогена, в частности, бактериальной (зачастую грамотрицательной бактериальной) инфекции или ее вторичного эффекта или состояния.

Способы лечения пациентов или субъектов, нуждающихся в лечении конкретного заболевания или расстройства, как далее описано в настоящем документе, в частности, патогена, главным образом бактериальной инфекции, в частности, грамотрицательной бактериальной инфекции, включают введение эффективного количества фармацевтической композиции, включающей терапевтическое количество одного или более новых соединений, описанных в настоящем документе, и при необходимости, по меньшей мере, одного дополнительного биологически активного (например, дополнительного антибиотика) средства в соответствии с настоящим изобретением. Количество активного (-ых) ингредиента (-ов), используемого (-ых) в способах лечения настоящего изобретения, который (-ые) может (могут) быть скомбинирован с веществами-носителями для получения одной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от состояния организма-хозяина, подвергающегося лечению и конкретного способа введения. Например, композиции могут быть составлены таким образом, чтобы терапевтически эффективная доза составляла примерно 0,01, 0,1, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 100 мг/кг пациента/день или, в некоторых вариантах осуществления более 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 250 мг/кг новых соединений может быть введено пациенту, принимающему указанные композиции.

Следует также понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включающих активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию препаратов, решение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания или состояния, подлежащего лечению.

Пациента или субъекта (например, человека), страдающего от бактериальной инфекции, можно лечить путем введения пациенту (субъекту) эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, включая фармацевтически приемлемые соли, сольваты или полиморфы, при необходимости в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, либо отдельно, либо в комбинации с другими известными антибиотиками или фармацевтическими веществами, предпочтительно с веществами, способными помочь в лечении бактериальной инфекции или ослабить вторичные эффекты и состояния, связанные с инфекцией. Данное лечение также может быть проведено в сочетании с другими обычными терапевтическими средствами, известными в данной области техники.

Соединения настоящего изобретения, используемые отдельно или в комбинации с другими агентами, как описано в настоящем документе, могут быть введены любым подходящим способом, например, перорально, парентерально, внутривенно, внутрикожно, подкожно или местно, в жидкой, кремовой, гелевой или твердой форме, либо в форме аэрозоля.

Активное соединение включено в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества при требуемом показании для лечения, не вызывая при этом серьезных токсических эффектов у пациента. Предпочтительная доза активного соединения для всех вышеупомянутых состояний находится в диапазоне от приблизительно 10 нг/кг до 300 мг/кг, предпочтительно от 0,1 до 100 мг/кг в день, более предпочтительно от 0,5 до около 25 мг на килограмм массы тела реципиента/пациента в день. Типичная дозировка для местного применения составляет 0,01-3 массовых % в подходящем носителе.

Соединение удобно вводить в любой подходящей единичной лекарственной форме, в частности, содержащей менее 1 мг, от 1 мг до 3000 мг, предпочтительно от 5 до 500 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму. Зачастую удобной является пероральная дозировка, составляющая приблизительно 25-250 мг.

Активный ингредиент предпочтительно вводят для достижения пиковых концентраций активного соединения в плазме крови, составляющих приблизительно 0,00001-30 мМ, предпочтительно приблизительно 0,1-30 мкМ. Указанные уровни концентраций могут быть достигнуты, например, путем внутривенного введения раствора или состава активного ингредиента, необязательно в физиологическом растворе или водной среде, или путем введения в виде болюса активного ингредиента.

Пероральное введение также является приемлемым для создания эффективных концентраций активного агента в плазме.

Концентрация активного соединения в лекарственной композиции будет зависеть от скорости всасывания, распределения, инактивации и выведения препарата, а также от других факторов, известных специалистам в данной области техники. Следует отметить, что значения дозировки также будут варьироваться в зависимости от тяжести облегчаемого состояния пациента. Разумеется, что для любого конкретного субъекта специфические схемы приема лекарственного средства необходимо корректировать с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и решением профессионально медработника, осуществляющего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны концентраций, приведенные в данном документе, являются исключительно иллюстративными и не подразумевают ограничение объема или практической применимости заявленной композиции. Активный ингредиент может быть введен за один раз или может быть разделен на несколько меньших доз для введения через различные промежутки времени.

Пероральные композиции, как правило, включают инертный разбавитель или пищевой носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или в таблетки, полученные путем прессования. Для перорального терапевтического введения активное соединение или его производное может быть включено в состав вспомогательных веществ и использовано в форме таблеток, треше или капсул. Фармацевтически совместимые связывающие вещества и/или вспомогательные вещества могут быть включены в состав композиции.

Таблетки, пилюли, капсулы, треше, саше и т.п. могут содержать любой из нижеприведенных ингредиентов или соединения аналогичного характера: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, камедь трагаканта или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, диспергирующий агент, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята, метил салицилат или апельсиновый ароматизатор. Когда лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо веществ вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло. Кроме того, лекарственные формы могут содержать различные другие вещества, способные изменять физическую форму

единицы дозирования, например, покрытия из сахара, шеллака или энтеральных агентов.

Активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены в качестве компонента эликсира, суспензии, сиропа, вафли, жевательной резинки или аналогичных форм. Кроме активного соединения сироп может содержать сахарозу в качестве подсластителя и определенные консерванты, красители, пигменты и ароматизаторы.

Активное соединение или его фармацевтически приемлемые соли также можно смешивать с другими активными веществами, не ухудшающие требуемое действие, или с веществами, усиливающие желаемое действие, такими как другие противораковые средства, антибиотики, противогрибковые препараты, противовоспалительные средства или противовирусные соединения. В некоторых предпочтительных аспектах настоящего изобретения одно или более химерное антитело-рекрутирующее соединение согласно настоящему изобретению, вводят совместно с другим противораковым средством и/или другим биологически активным агентом, как далее описано в настоящем документе.

Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или местного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, жирные растительные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Исходный препарат может быть расфасован в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы, выполненными из стекла или пластика.

При внутривенном введении предпочтительными носителями являются физиологический солевой раствор или фосфатно-буферный солевой раствор (PBS).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения активные соединения изготавливают с носителями, защищающим соединение от быстрого выведения из организма, такие как составы с контролируемым и/или замедленным высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат,

полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэффиры и полимолочная кислота. Способы приготовления таких составов должны быть очевидны специалистам в данной области техники.

Липосомальные суспензии или холестосомы также могут быть фармацевтически приемлемыми носителями. Они могут быть приготовлены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4522811 (который включен в настоящий документ путем ссылки во всей своей полноте). Например, липосомные составы могут быть приготовлены путем растворения соответствующего (-их) липида (-ов) (такого (-их) как стеароил фосфатидил этаноламин, стеароил фосфатидил холин, арахадоил фосфатидил холин и холестерин) в неорганическом растворителе, который затем выпаривают, получая при этом тонкую пленку высушенного липида на поверхности контейнера. Затем в контейнер подают водный раствор активного соединения. Далее в контейнере перемешивают раствор путем вращения контейнера вручную для отслоения липидного материала от стенок контейнера и диспергирования липидных агрегатов, в результате чего образуется липосомальная суспензия.

ПРИМЕРЫ

Исследователи не были информированы о том, что молодые свиньи в стаде, отправленном для проведения исследований, не прошли профилактику против *Streptococcus suis* (*S. suis*), т.е. бактерии, являющейся смертельно опасной для свиней и способной также вызывать летальный исход у людей при контакте с больными или колонизированными животными. Одна молодая свинья (*Sus domesticus*) ослабла после того, как ее лихорадило в течение 12 часов после серьезных реанимационных мероприятий, и она была подвергнута эвтаназии. Патологоанатом сразу же отметил необычно высокую бактериальную нагрузку, которая была хорошо видна при изучении методом микроскопии. Ткани и кончик катетера были культивированы, что подтвердило инфекцию *S. suis*. Препарат как таковой культивировали, и бактериальное загрязнение не было обнаружено. Вторая молодая свинья, которую лечили только одним LY315920 и единичной дозой антибиотика, которую давали выживающим животным в стаде при проведении экспериментального поражения ядом, выживала в течение >100 часов до эвтаназии, как было запланировано в конце периода исследования с инкурабельной дозой антибиотиков. При вскрытии было отмечено, что у свиньи были существенные признаки инфицирования *S. suis*, но при этом животное получало только антибиотики

после того, как исследователи поняли, что первое животное умерло скорее всего от септицемии, а не в результате экспериментального заражения ядом тайпана.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ:

Вирусы и бактерии, включающие COVID-19 и сибирскую язву

В тяжелых случаях инфекции, вызванных коронавирусами (например, SARS, MERS, COVID-19, бактериями, такими как сибирская язва, грибами или сопутствующими и вторичными инфекциями), иммунная система может чрезмерно реагировать и начать атаковать клетки легких, нервные ткани с сопутствующим или предшествующим повреждением эндотелия, что в совокупности приводит к дезадаптивному повышению активности металлопротеиназы и sPLA2, а также других форм фосфолипаз и цитокинов, вызывающих воспаление. Происходит обструкция легких жидкостью и отмирающими клетками, затрудняя дыхание, возникают неврологические осложнения, и значительный процент инфекций может привести к ОРДС и смерти (как, например, при тяжелых коронавирусных синдромах, таких как SARS, MERS и COVID-19, или при гриппе с вторичной бактериальной пневмонией или без нее).

При инфицировании коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, например, уровень возрастозависимой смертности, связанной с sPLA2, составлял до 6% в возрастной группе от 25 до 44 лет, 15% в возрастной группе от 45 до 64 лет и более 50% смертности в старших возрастных группах.¹ Изобретатели в конечном счете пришли к заключению, что раннее введение указанных препаратов по отдельности или в комбинации способствует прерыванию и/или существенному ингибированию повышения активности sPLA2 и металлопротеиназы, которая предвещает тяжелые исходы в результате острого легочного воспаления и клеточного повреждения, что может привести к хронической легочной (дыхательной) недостаточности у выживших. По возможности, ингибиторы sPLA2 и металлопротеиназы следует назначать перорально до того, как инфекция или вызванные ею воспалительные, легочные, сосудистые, неврологические и почечные последствия и осложнения примут тяжелую форму. Нижеприведенные примеры имеют отношение к данному анализу.

ПРИМЕР 1:

Медицинские работники или работники медицинских подразделений на местах сталкиваются со случаями лечения пациентов с неопределенным респираторным заболеванием или впервые выявленных вспышек коронавируса или инфекции,

вызванной бактерией сибирской язвы, с высокой смертностью во внебольничных или в стационарных условиях и подозревают наличие инфекционного возбудителя. Ввиду условий работы повышенного риска и риска передачи инфекции от пациента медицинскому работнику, пероральный биодоступный ингибитор металлопротеиназы и/или PLA2 вводят с противовирусным препаратом или без него, с антибиотиком, подавляющим металлопротеиназу или без него, таким как азитромицин (антибиотик), для профилактики или для устранения ранних симптомов или признаков инфекции, предвещающих более опасные для жизни последствия воспалительной реакции, вызванной вирусами. К проведению терапии следует приступать до проявления сильно выраженных признаков или тяжелых симптомов или к профилактике, что приведет к менее тяжелым последствиям инфекции и позволит избежать интенсивной терапии и вентиляции легких. Защиту таких пациентов или медицинских работников можно обеспечить путем назначения лекарственных средств исключительно для перорального приема лекарств в течение всего периода болезни или в условиях работы повышенного риска/воздействия микроорганизмов при контакте с пациентом.

ПРИМЕР 2:

У пациента наблюдается вирусно- или бактериально опосредованный воспалительный ответ, требующий внутривенного введения лекарственных средств и интенсивной терапии. У пациента могут или не могут проявляться ОРДС и неврологические последствия, но его заболевание является в достаточной степени серьезным, в результате чего требуется внутривенная инфузия лекарственного средства. Внутривенные инфузии ингибитора металлопротеиназы и/или PLA2 снижают остроту состояния и зависимость от мер интенсивной терапии ввиду супрессии дезадаптивных воспалительных и цитотоксических реакций, связанных с металлопротеиназой и/или PLA2. После стабилизации состояния пациента его можно перевести на прием состава ингибитора металлопротеиназы и/или PLA2 для перорального применения, что снижает риск рецидива и хронического легочного, сосудистого или неврологического повреждения.

ПРИМЕР 3

Проведено систематическое исследование сорока одного случая документально подтвержденной ингаляционной формы сибирской язвы во время Свердловской эпидемии 1979 года, связанной с выделением аэрозолей *Bacillus anthracis*. Дыхательная функция была нарушена у людей в результате расширения средостения, больших плевральных выпотов, а также гематогенного и ретроградного распространения *B.*

anthracis по лимфатическим сосудам в легкие с последующей пневмонией. Указанные патологические изменения согласуются с результатами предыдущих экспериментальных исследований, продемонстрировавших перенос ингалированных спор в лимфатические узлы средостения, где их прорастание и рост приводят к местным поражениям и системному распространению с последующим отеком и гибелью клеток под действием отека токсина и летального токсина. Подход с применением ингибиторов металлопротеиназы или sPLA2 в комбинации или по отдельности, вводимых ингаляционно, интратрахеально, внутривенно или перорально, является как профилактическим, так и терапевтическим в отношении человека и животных, не относящихся к человеку. Культура клеток Vero (африканской зеленой мартышки), подвергаясь воздействию токсичных цинк-зависимых металлопротеиназ и родственных токсинов металлопротеиназ и фосфолипаз, демонстрирует эффективность ингибирования sPLA2 и металлопротеиназ для защиты целостности клеточных соединений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ

Методы

Исследования на мышах: Мышей C57BL/6 весом приблизительно 20 грамм анестезировали с использованием пропиленгликоля/изофлурана, подаваемого через стандартный носовой конус. Исследование по защите: Контрольные мыши (Фиг. 1А, 1В и Фиг. 2): 50 мкл смеси в отношении 1:1:1:1 ЛПС (O55:B5):Олеиновая кислота (ОК): фосфатно-солевой буферный раствор:Этанол вводили интраназально малыми дозами под анестезией, и мыши выходили из наркоза для наблюдения. Прошедшие лечение животные получали 50 мкл смеси в отношении 1:1:1:1 ЛПС (O55:B5):Олеиновая кислота (ОК):AZD2716:Этанол с использованием аналогичного способа. Окончательная доза введенного AZD2716 составляла приблизительно 5 мг/кг. Аудиозаписи легочных шумов были сделаны с использованием iPhone 10 и затем переданы для амплитудного анализа с учетом расстояния dB от пика (Фиг. 3). Исследования по спасению: (Фиг. 5) исследования проводили аналогичным образом, но препараты вводили перорально отдельно либо в комбинации в виде смеси, содержащей 8% аравийской камеди в дозе 10 мг/кг (приномастат и/или AZD2716) в объеме 10 мл/кг через изогнутую гаважную иглу из нержавеющей стали через пять минут после инстилляцией токсина (75 мкл интраназально) под анестезией, как описано выше.

Гистология и интерпретация:

Через 24 или 48 часов мышей эвтаназируют под глубоким наркозом с использованием пропиленгликоля/изофлурана с последующей цервикальной дислокацией и быстрым рассечением легких и почек. Легкие заполняли 10% раствором нейтрального забуференного формалина, и почки помещали непосредственно в 10% раствор нейтрального забуференного формалина после надрезания почечной капсулы. Ткани отправили в IDEXX Laboratories для приготовления для микроскопического исследования и окрашивания гематоксилином и эозином. Проводили микроскопическое исследование окрашенных срезов легких, и каждому срезу легких присваивались баллы на основании критериев ATS в соответствии с описанием в Aeffner et al. *Tox Path*, 43:1074-1092, 2015. Исследовали срезы легких при большом увеличении, по меньшей мере, в 25 полях зрения микроскопа путем ориентирования идентификационной метки слайда влево от левого легкого и чередуя поля с помощью точной регулировки за пределами ателектатических тканей. Статистика: Оценки усредняли и применяли t-тест Стьюдента (двухвыборочный критерий, тип 2, $p < 0,05$ считается значимым).

Ферментативный анализ:

Ферментативные активности металлопротеиназы яда гадюки, аспидовой змеи и ужеобразной змеи были оптимизированы. В экспериментах по определению активности металлопротеиназы использовали валидированный субстрат для металлопротеиназы (DQ Gelatin), и анализ проводили в соответствии с инструкциями производителя проведения анализа желатиназной активности EnzChek. Наборы для анализа хранили, как указано, при температуре -20°C . Фосфатно-солевой буферный раствор является буфером в случае проведения анализа металлопротеиназы, и оптическую плотность измеряли при 495 нм. Субстратом для металлопротеиназы являлся DQ Gelatin, и анализ проводили в соответствии с инструкциями производителя проведения анализа желатиназной активности EnzChek. Кривые дозовой зависимости строили путем сравнения оптической плотности с различными дозами последовательно разбавленных ингибиторов и сравнивали с контролем для определения IC50 для каждой пары яд-препарат и для прямого сравнения препаратов по их воздействию на активность металлопротеиназы для каждого яда (Фиг. 4, Таблица 2).

Исследования клеточной культуры и метод электрического измерения импеданса клеточной подложки (ECIS):

Фиг. 6-12: Для проведения исследований клеточной культуры методом ECIS эпителиальные клетки Vero (CCL-81) культивировали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), в которую добавляли 5% EquaFETAL (EF) (Atlas

Biologicals, Fort Collins, США) (EF-DMEM), 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Pen-Strep, см. Maghalaes, et al., *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 2019, 111, 103169) и высевали на стандартные 8- или 96-луночные планшеты и планшеты ECIS (96 лунок) с поражающей возможностью или без нее. В некоторых исследованиях яд и препарат предварительно смешивали для оценки способности препаратов защищать клетки от отделения. В других исследованиях сначала наносили яд, а затем препараты для оценки способности препаратов обеспечивать «спасение» клеток от воздействия яда через 5-15 минут после воздействия ядом на клетки Vero. Как правило, исследование образцов проводили в двух экземплярах при изменяющихся концентрациях яда, препарата, комбинации препаратов с отрицательным контролем (клетки, выращенные в среде). Протоколы клеточного поражения основывались на стандартных рекомендациях производителей для конкретных используемых моделей планшетов. Яды и препараты взвешивали и разводили до 10 мг/мл исходного раствора в фосфатно-солевом буферном растворе (яды) или 2,5 или 1 мг/мл исходного раствора в стерильной воде (препараты) перед смешиванием с клеточной средой при 2-кратных окончательных концентрациях, предназначенных для использования в лунках с окончательным объемом 2 мл или 250 мкл.

ECIS-Z θ является системой *in vitro*, обеспечивающей мониторинг в реальном режиме времени поведения и движения клеток с помощью золотых пленочных электродов. Мембраны клеток действуют в основном как изоляторы. Следовательно, ток беспрепятственно протекает при отсутствии клеток, и протекание тока ограничено после создания монослоя клеток. Изменения потока тока измеряют как импеданс (Z), который дает представление о двух аспектах клеточного поведения и перемещения при различных частотах. При низких частотах (<10 000 Гц) тела клеток вынуждают ток течь базолатерально или через межклеточное пространство между границами клеток. Таким образом, сопротивление (R) измеряют при низких частотах и обеспечивают получение информации о целостности барьера. И наоборот, сопротивление, создаваемое клеточной мембраной, является относительно малым при высоких частотах (>10 000 Гц), в результате чего ток емкостно протекает через тела клеток. Емкость (C) является мерой покрытия электрода клетками и свидетельствует о миграции клеток, а также о нарушении клеточного монослоя после поражения. ECIS также обеспечивает создание воспроизводимых моделей поражения путем механического разрушения монослоя клеток. Настройка ECIS может быть использована для поражения монослоя клеток с помощью сильноточного импульса, создаваемого с помощью электродов. Тяжесть

поражения зависит от уровня тока и продолжительности воздействия. Затем пораженные или мертвые клетки отделяют от поверхности электрода, что измеряется как быстрое увеличение емкости электрода и уменьшение сопротивления. Затем система возвращается к нормальной работе и отслеживает последующее восстановление, поскольку соседние клетки мигрируют, чтобы заполнить обнажившийся участок электрода и восстановить монослой клеток, см. Gu, et al., *Biosensors*, (Basel), 2018, Oct. 11, 8(4), 90.

Методы и композиции для увеличения темпов лечения ран и ожогов, осложнений, вызванных токсином металлопротеиназы сибирской язвы (летальный фактор), ОРДС, неонатального и педиатрического острого респираторного дистресс-синдрома (неонатального/педиатрического ОРДС), включая синдром аспирации мекония, описаны на основе экспериментов, описание которых приведено выше. Таким образом, описанные выше эксперименты подтверждают, в частности, следующие наблюдения:

1. При лечении ОРДС, вызванного ЛПС-олеиновой кислотой, применяемый отдельно пероральный приномастат превзошел по активности все ингибиторы, однако при этом ингибирование sPLA2 и металлопротеиназ в комбинации позволило достичь дополнительные преимущества.
2. Местное (дыхательные пути) применение только одного AZD2716 позволило предотвратить и спасти молодых (~19-20 г) мышей от ОРДС, вызванного LPS-олеиновой кислотой, что особенно важно - от отека легких. Это имеет важное значение для лечения неонатальных и педиатрических ОРДС.
3. Малая доза приномастата + вареспладиб обеспечили как спасение культивируемых тканей, так и ускоренное заживление экспериментально травмированных тканей в культуре клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abraham E, Naum C, Bandi V, Gervich D, Lowry S, Wunderink R, et al. Efficacy and safety of LY315920Na/S-5920, a selective inhibitor of 14-kDa group IIA secretory phospholipase A2. *Crit Care Med.* 2003.
2. Alejandro Piris Gimenez, Yong-Zheng Wu, Miguel Paya, Christophe Delclaux, Lhousseine Touqui, and Pierre L. Goossens. High Bactericidal Efficiency of Type IIA Phospholipase A2 against *Bacillus anthracis* and Inhibition of Its Secretion by the *Lethal Toxin*. *J. Immunol* 2004; 173:521-530.
3. Becker AB, Roth RA. An unusual active site identified in a family of zinc metalloendopeptidases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(9):3835-3839. doi:10.1073/pnas.89.9.3835.
4. Bode W, Gomis-Rüth FX, Stöckler W. Astacins, serralysins, snake venom and matrix metalloproteinases exhibit identical zinc-binding environments (HEXXHXXGXXH and Met-turn) and topologies and should be grouped into a common family, the 'metzincins'. *FEBS Lett.* 1993 Sep 27;331(1-2):134-40. doi: 10.1016/0014-5793(93)80312-i. PMID: 8405391.
5. De Luca D, Piastra M, Tosi F, Pulitano S, Mancino A, Genovese O, et al. Pharmacological Therapies for Pediatric and Neonatal ALI/OPDC: An Evidence-Based Review. *Curr Drug Targets.* 2012.
6. De Luca D, Vendittelli F, Trias J, Fraser H, Minucci A, Gentile L, et al. Surfactant and Varespladib Co-Administration in Stimulated Rat Alveolar Macrophages Culture. *Curr Pharm Biotechnol.* 2013.
7. De Luca D, Capoluongo E, Rigo V. Secretory phospholipase A2 pathway in various types of lung injury in neonates and infants: A multicentre translational study. *BMC Pediatr.* 2011.
8. Dennis EA, Cao J, Hsu YH, Magrioti V, Kokotos G. Phospholipase A2 enzymes: Physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chemical Reviews.* 2011.
9. Friebe S, van der Goot FG, Bürgi J. The Ins and Outs of Anthrax Toxin. *Toxins (Basel).* 2016 Mar 10;8(3):69. doi: 10.3390/toxins8030069. PMID: 26978402; PMCID: PMC4810214.
10. Furue S, Kuwabara K, Mikawa K, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, et al. Crucial role of group IIA phospholipase A2 in oleic acid-induced acute lung injury in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999.
11. Giordanetto F, Pettersen D, Starke I, Nordberg P, Dahlström M, Knerr L, Selmi N, Rosengren B, Larsson LO, Sandmark J, Castaldo M, Dekker N, Karlsson U, Hurt-Camejo E. Discovery of AZD2716: A Novel Secreted Phospholipase A2 (sPLA2) Inhibitor for the Treatment of Coronary Artery Disease. *ACS Med Chem Lett.* 2016 Aug 9;7(10):884-889.

12. Goldberg AB, Turk BE. Inhibitors of the Metalloproteinase Anthrax Lethal Factor. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(21):2350-8.
13. Gomis-Rüth FX, Kress LF, Bode W. First structure of a snake venom metalloproteinase: a prototype for matrix metalloproteinases/collagenases. *EMBO J*. 1993;12(11):4151-4157.
14. Hooper NM. Families of zinc metalloproteases. *FEBS Lett*. 1994 Oct 31;354(1):1-6. doi: 10.1016/0014-5793(94)01079-x. PMID: 7957888.
15. Jiang W, Bond JS. Families of metalloendopeptidases and their relationships. *FEBS Lett*. 1992 Nov 9;312(2-3):110-4. doi: 10.1016/0014-5793(92)80916-5. PMID: 1426239.
16. Klimpel KR, Arora N, Leppla SH. Anthrax toxin lethal factor contains a zinc metalloprotease consensus sequence which is required for lethal toxin activity. *Mol Microbiol*. 1994 Sep;13(6):1093-100. doi: 10.1111/j.1365-2958.1994.tb00500.x. PMID: 7854123.
17. Liu, S, Moayeri, M. and Leppla, S.H. Anthrax lethal and edema toxins in anthrax pathogenesis. *Trends Microbiol*. 22 (6), 317-325 (2014).
18. Magrioti V, Kokotos G. Phospholipase A2 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases: A patent review (2010-present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2013.
19. Piris-Gimenez A, Paya M, Lambeau G, Chignard M, Mock M, Touqui L, Goossens PL. In vivo protective role of human group IIa phospholipase A2 against experimental anthrax. *J Immunol*. 2005 Nov 15;175(10):6786-91. doi: 10.4049/jimmunol.175.10.6786. PMID: 16272335.
20. Rawlings ND, Barrett AJ. Evolutionary families of peptidases. *Biochem J*. 1993 Feb 15;290 (Pt 1)(Pt 1):205-18. doi: 10.1042/bj2900205. PMID: 8439290; PMCID: PMC1132403.
21. Raymond B, Leduc D, Ravaux L, et al. Edema toxin impairs anthracidal phospholipase A2 expression by alveolar macrophages. *PLoS Pathog*. 2007;3(12):e187. doi:10.1371/journal.ppat.0030187.
22. Santos AA, Browning JL, Scheltinga MR, Lynch EA, Brown EF, Lawton P, et al. Are events after endotoxemia related to circulating phospholipase A2? *Ann Surg*. 1994.
23. Shoop WL, Xiong Y, Wiltsie J, Woods A, Guo J, Pivnichny JV, Felcetto T, Michael BF, Bansal A, Cummings RT, Cunningham BR, Friedlander AM, Douglas CM, Patel SB, Wisniewski D, Scapin G, Salowe SP, Zaller DM, Chapman KT, Scolnick EM, Schmatz DM, Bartizal K, MacCoss M, Hermes JD. Anthrax lethal factor inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 May 31;102(22):7958-63.
24. Sims K. Kochi, Giampietro Schiavo, Michèle Mock, Cesare Montecucco, Zinc content of the *Bacillus anthracis* lethal factor, *FEMS Microbiology Letters*, Volume 124, Issue 3, December 1994, Pages 343–348.

25. Sohail HA, Gutiérrez JM, Mebs D, Rowan EG, Sohail M, Warrell DA. Venoms, poisons and toxins: evolution and impact of amazing molecules. *J Venom Res.* 2020; 10:1-6. Published 2020 Jan 12.
26. Sweeney DA, Cui X, Solomon SB, Vitberg DA, Migone TS, Scher D, Danner RL, Natanson C, Subramanian GM, Eichacker PQ. Anthrax lethal and edema toxins produce different patterns of cardiovascular and renal dysfunction and synergistically decrease survival in canines. *J Infect Dis.* 2010 Dec 15;202(12):1885-96. doi: 10.1086/657408. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21067373; PMCID: PMC3061475.

ИЗМЕНЕННАЯ
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения вероятности развития у травмированного пациента или субъекта, подверженного риску проявления воспалительного синдрома, одного или более заболеваний, таких как сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром (ятрогенный или нет) или острый респираторный дистресс-синдром, включающий введение указанному пациенту или субъекту эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или, по меньшей мере, одного ингибитора металлопротеиназы по отдельности или совместно, по меньшей мере, с одним антибиотиком.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R, S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту (в виде их рацемической смеси или энантиомера) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), их фармацевтически приемлемую соль или их смесь.
3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что ингибитором металлопротеиназы является приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемая соль или их смесь.
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор PLA2 и/или ингибитор металлопротеиназы применяют в комбинации, по меньшей мере, с одним антибиотиком.
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что указанный антибиотик выбран из группы, состоящей из пенама, карбоксилпенициллина, цефалоспорины, монобактама, карбапенема, фторкунолина, макролида или их смеси.
6. Способ лечения травмированного или обожженного пациента или субъекта с целью ускорения процесса заживления ран и/или ингибирования, минимизации последствий или снижения вероятности возникновения одного или более таких заболеваний, как сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром, в том числе синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и/или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у указанного пациента или субъекта, включающий введение указанному пациенту или субъекту эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или ингибитора металлопротеиназы в комбинации с эффективным количеством, по меньшей мере, одного антибиотика.

7. Способ по п. 6, включающий введение указанному пациенту или субъекту, по меньшей мере, двух антибиотиков.
8. Способ по п. 6 или п. 7, отличающийся тем, что указанный (-е) антибиотик (-и) вводят совместно, по меньшей мере, с одним ингибитором PLA2.
9. Способ по любому из пп. 6-8, отличающийся тем, что указанный антибиотик (-и) вводят совместно, по меньшей мере, с одним ингибитором металлопротеиназы.
10. Способ по любому из пунктов 6-9, отличающийся тем, что ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R, S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту (в виде их рацемической смеси или энантиомера) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), дарапладиб, их фармацевтически приемлемую соль или их смесь.
11. Способ по любому из пунктов 6-10, отличающийся тем, что ингибитором металлопротеиназы является приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемая их соль или их смесь.
12. Способ лечения пациента или субъекта с сепсисом, в том числе с ранним сепсисом, включающий введение указанному пациенту или субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества, по меньшей мере, одного антибиотика и эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или ингибитора металлопротеиназы.
13. Способ по п. 12, включающий введение указанному пациенту или субъекту, по меньшей мере, двух антибиотиков.
14. Способ по п. 12 или п. 13, отличающийся тем, что указанный (-е) антибиотик (-и) вводят совместно, по меньшей мере, с одним ингибитором PLA2.
15. Способ по любому из пп. 12-14, отличающийся тем, что указанный (-е) антибиотик (-и) вводят совместно, по меньшей мере, с одним ингибитором металлопротеиназы.
16. Способ по любому из пп. 12-15, отличающийся тем, что указанный ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R, S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту (в виде их рацемической смеси или энантиомера) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), дарапладиб, их фармацевтически приемлемую соль или их смесь.

17. Способ по любому из пп. 12-16, отличающийся тем, что ингибитором металлопротеиназы является приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемая их соль или их смесь.
18. Способ сохранения образца (-ов) крови, взятого (-ых) у пациента или субъекта с травмами или ожогами, подвергающими пациента или субъекта риску возникновения одного или более таких заболеваний, как сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром, в том числе синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и/или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), при этом способ включает комбинирование в образце крови эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или, по меньшей мере, одного ингибитора металлопротеиназы, каждого по отдельности, совместно или в комбинации с эффективным количеством, по меньшей мере, одного антибиотика.
19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что указанный образец крови комбинируют, по меньшей мере, с одним ингибитором PLA2.
20. Способ по п. 18 или п. 19, отличающийся тем, что указанный (-ые) антибиотик (-и) комбинируют, по меньшей мере, с одним ингибитором металлопротеиназы.
21. Способ по любому из пп. 18-20, отличающийся тем, что указанный ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R, S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту (в виде их рацемической смеси или энантиомера) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), их фармацевтически приемлемую соль или их смесь.
22. Способ по любому из пп. 18-21, отличающийся тем, что ингибитором металлопротеиназы является приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемая соль или их смесь.
23. Композиция, включающая образец (-цы) крови, взятый (-ые) у пациента или субъекта с травмами или ожогами, подвергающими пациента или субъекта риску возникновения одного или более таких заболеваний, как сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром, в том числе синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и/или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), в комбинации с эффективным количеством, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или, по меньшей мере, одного ингибитора металлопротеиназы, каждого по отдельности,

совместно или в комбинации с эффективным количеством, по меньшей мере, одного антибиотика.

24. Композиция по п. 23, отличающаяся тем, что указанный образец крови комбинируют, по меньшей мере, с одним ингибитором PLA2.
25. Композиция по п. 23 или п. 24, отличающаяся тем, что указанная композиция включает, по меньшей мере, один антибиотик и, по меньшей мере, один ингибитор металлопротеиназы.
26. Композиция по любому из пп. 23-25, отличающаяся тем, что указанный ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R, S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту (в виде их рацемической смеси или энантиомера) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), дарапладиб, их фармацевтически приемлемую соль или их смесь.
27. Композиция по любому из пп. 23-26, отличающаяся тем, что ингибитором металлопротеиназы является приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемая соль или их смесь.
28. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения при лечении пациента, подверженного риску возникновения или страдающего от одного или более таких заболеваний, как сепсис, септический шок, острый воспалительный синдром, в том числе синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и/или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), включающая эффективное количество, по меньшей мере, одного антибиотика в комбинации, по меньшей мере, с одним ингибитором PLA2 и/или, по меньшей мере, с одним ингибитором металлопротеиназы.
29. Композиция по п. 28, включающая, по меньшей мере, один ингибитор PLA2.
30. Композиция по п. 28 или п. 29, включающая, по меньшей мере, один ингибитор металлопротеиназы.
31. Композиция по любому из пп. 28-30, отличающаяся тем, что ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R, S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту (в виде их рацемической смеси или энантиомера) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), дарапладиб и их фармацевтически приемлемую соль или их смесь.

32. Композиция по любому из пп. 28-31, отличающаяся тем, что ингибитором металлопротеиназы является приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемая соль или их смесь.
33. Способ ингибирования или снижения вероятности возникновения COVID-19/проявления синдрома высвобождения цитокинов у пациента, подверженного риску заражения или проявления синдрома, включающий введение указанному пациенту группы риска, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или, по меньшей мере, одного ингибитора металлопротеиназы.
34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что ингибитором PLA2 является вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R, S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановая кислота (в виде рацемической смеси) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусная кислота), их фармацевтически приемлемая соль или их смесь.
35. Способ по п. 33 или п. 34, отличающийся тем, что ингибитором металлопротеиназы является приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемая соль или их смесь.
36. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что указанный ингибитор PLA2 и/или указанный ингибитор металлопротеиназы скомбинированы.
37. Способ лечения неонатального острого респираторного дистресс-синдрома (неонатального ОРДС), в том числе синдрома аспирации мекония у нуждающегося в таком лечении пациента, включающий введение указанному пациенту, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2.
38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что ингибитором PLA2 является LY315920, LY333013, AZD2716, в виде энантимерно обогащенных соединений или в виде их рацемической смеси или смесей.
39. Способ либо по п. 37, либо п. 38, отличающийся тем, что указанный неонатальный ОРДС представляет собой синдром аспирации мекония (СAМ).
40. Способ лечения пациента или субъекта, нуждающегося в таком лечении, подверженного риску заражения или заболевшего сибирской язвой или заражения коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома-2 (SARS или SARS-CoV2), включающий введение указанному пациенту или субъекту эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2 и/или ингибитора металлопротеиназы и дополнительно, по меньшей мере, одного антибиотика для обеспечения ингибирования, минимизации

последствий и/или предотвращения сепсиса, септического шока, острого воспалительного синдрома, в том числе синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и/или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациента или субъекта.

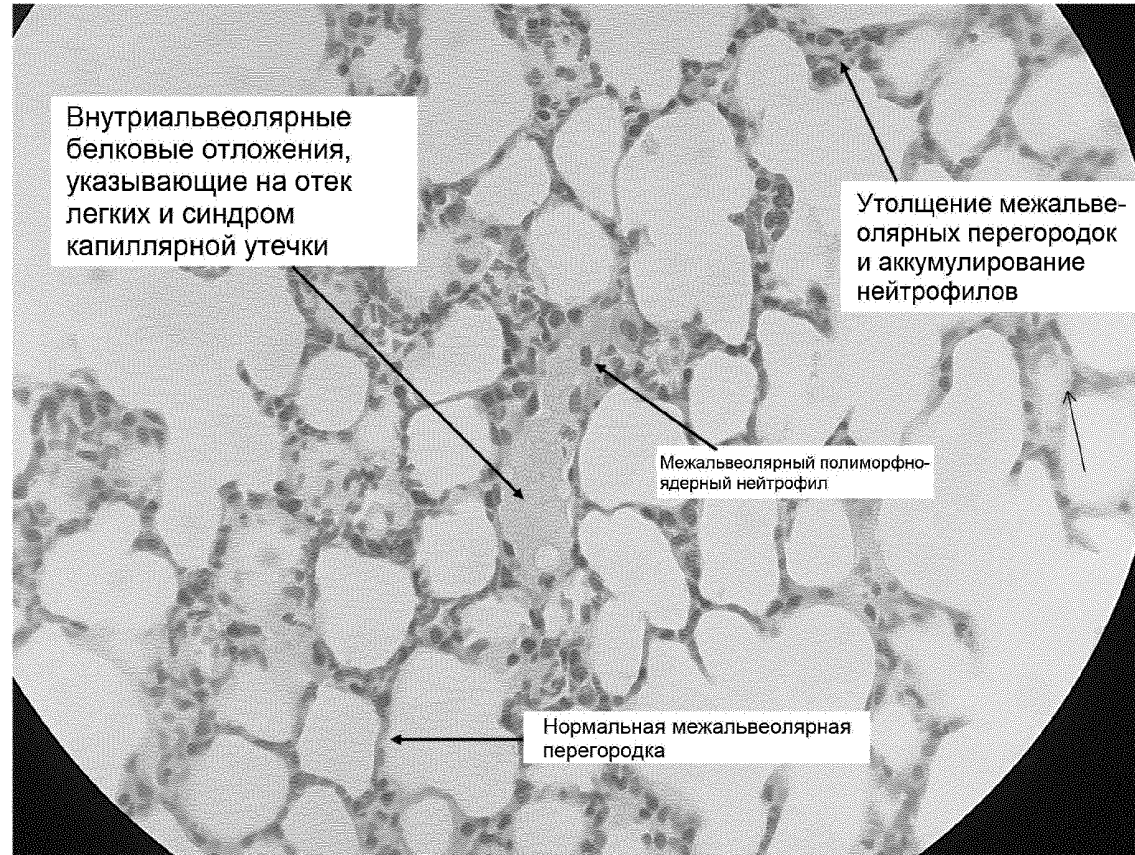
41. Способ по п. 40, включающий введение указанному пациенту или субъекту, по меньшей мере, двух антибиотиков в комбинации с ингибитором (-ами) PLA2 и/или ингибитором (-ами) металлопротеиназы.
42. Способ по п. 40 или п. 41, отличающийся тем, что пациенту вводят, по меньшей мере, один ингибитор PLA2.
43. Способ по любому из пп. 40-42, отличающийся тем, что указанному пациенту или субъекту вводят, по меньшей мере, один ингибитор металлопротеиназы.
44. Способ по любому из пп. 40-43, отличающийся тем, что указанный ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R, S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту (в виде их рацемической смеси или ее энантиомера) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), дарапладиб, их фармацевтически приемлемую соль или их смесь.
45. Способ по любому из пп. 40-44, отличающийся тем, что ингибитором металлопротеиназы является приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемая соль или их смесь.
46. Способ по любому из пп. 1-17 и 33-45, отличающийся тем, что ингибитор PLA2 и ингибитор металлопротеиназы вводят совместно.
47. Способ по любому из пп. 18-22, отличающийся тем, что ингибитор PLA2 и ингибитор (-ы) металлопротеиназы применяют совместно.
48. Композиция по любому из пп. 23-32, включающая, по меньшей мере, один ингибитор PLA2 и, по меньшей мере, один ингибитор металлопротеиназы.
49. Способ по любому из пп. 1-22 и 33-45, отличающийся тем, что ингибитором металлопротеиназы является приномастат.
50. Композиция по любому из пп. 23-32, отличающаяся тем, что ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб, метилвареспладиб, AZD2716 (в виде рацемической смеси или в виде энантиомера «R»), их фармацевтически приемлемую соль или их смесь.

51. Способ по любому из пп. 1-22 и 33-45, отличающийся тем, что ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб, метилвареспладиб, AZD2716 (в виде рацемической смеси или в виде энантиомера «R»), их фармацевтически приемлемую соль или их смесь.
52. Композиция по любому из пп. 23-32, отличающаяся тем, что ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб, метилвареспладиб, AZD2716 (в виде рацемической смеси или в виде энантиомера «R»), их фармацевтически приемлемую соль или их смесь.
53. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора PLA2, по меньшей мере, одного ингибитора металлопротеиназы или их смеси в комбинации с антибиотиком.
54. Композиция по п. 53, отличающаяся тем, что указанный антибиотик представляет собой пенам, карбоксилпенициллин, цефалоспорин, монобактам, карбапенем, фторкунолин, макролид или их смесь.
55. Композиция по п. 53, отличающаяся тем, что антибиотик представляет собой ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, пенициллин g, доксициклин, хлорамфеникол, офлоксацин или их смеси.
56. Композиция по любому из пп. 53-55, отличающаяся тем, что ингибитор PLA2 представляет собой вареспладиб (LY315920), метил вареспладиб (LY333013), AZD2716-R, S (3-(5'-бензил-2'-карбамоилбифенил-3-ил)пропановую кислоту (в виде их рацемической смеси или энантиомера) и LY433771 ((9-[(фенил)метил]-5-карбамоилкарбазол-4-ил}оксиуксусную кислоту), дарапладиб, их фармацевтически приемлемую соль или их смесь.
57. Способ по любому из пп. 53-56, отличающийся тем, что ингибитором металлопротеиназы является приномастат, ВВ-94 (маримастат), ВВ-2516 (батимастат), вориностат, цефиксим и доксициклин, их фармацевтически приемлемая их соль или их смесь.

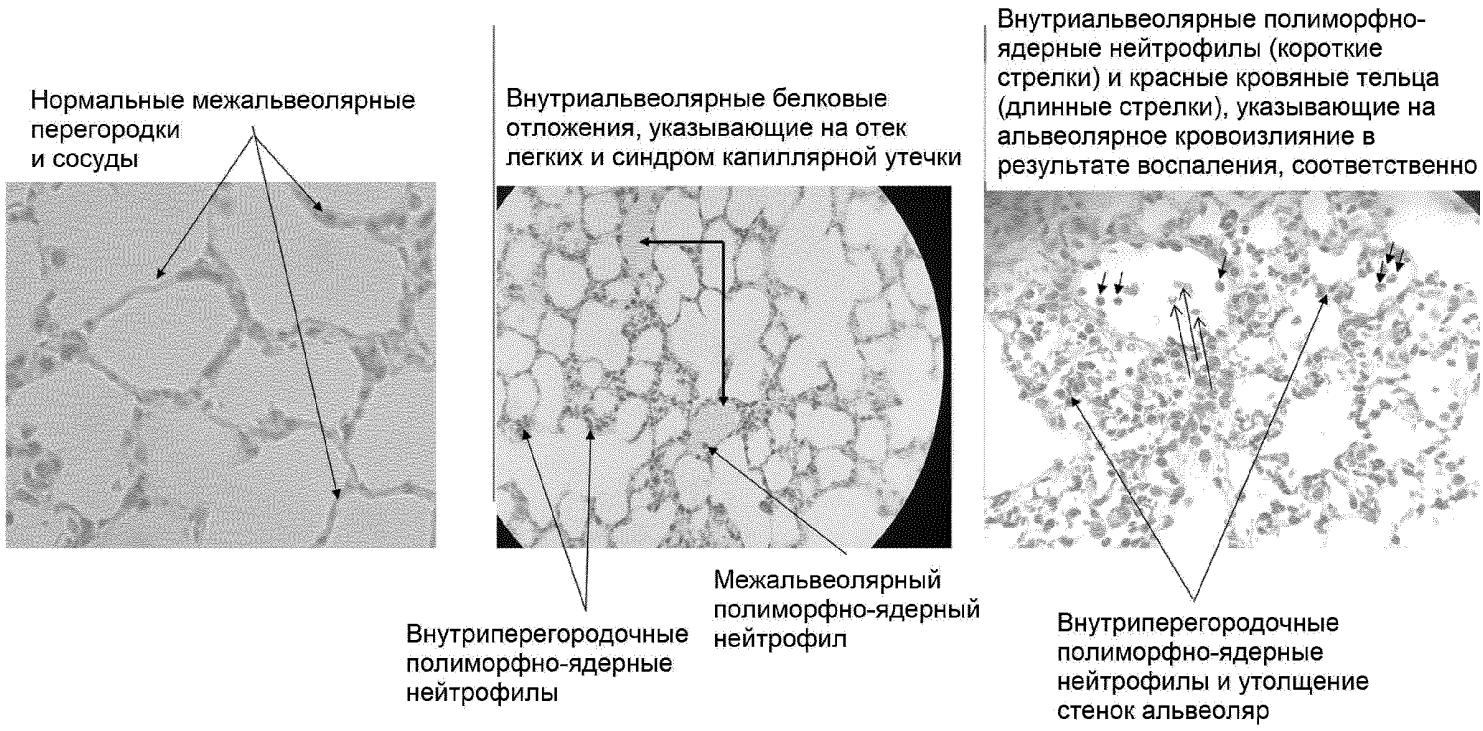
Таблица 1

Параметр	Балльная оценка в расчете на одно поле зрения микроскопа		
	0	1	2
Нейтрофилы в альвеолярном пространстве	Отсутств.	1–5	>5
Нейтрофилы в интерстициальном пространстве	Отсутств.	1–5	>5
Белковоподобные продукты распада, заполняющие воздушное пространство легочной ткани	Отсутств.	1	>1
Утолщение межалвеолярных перегородок	<2×	2×–4×	>4×

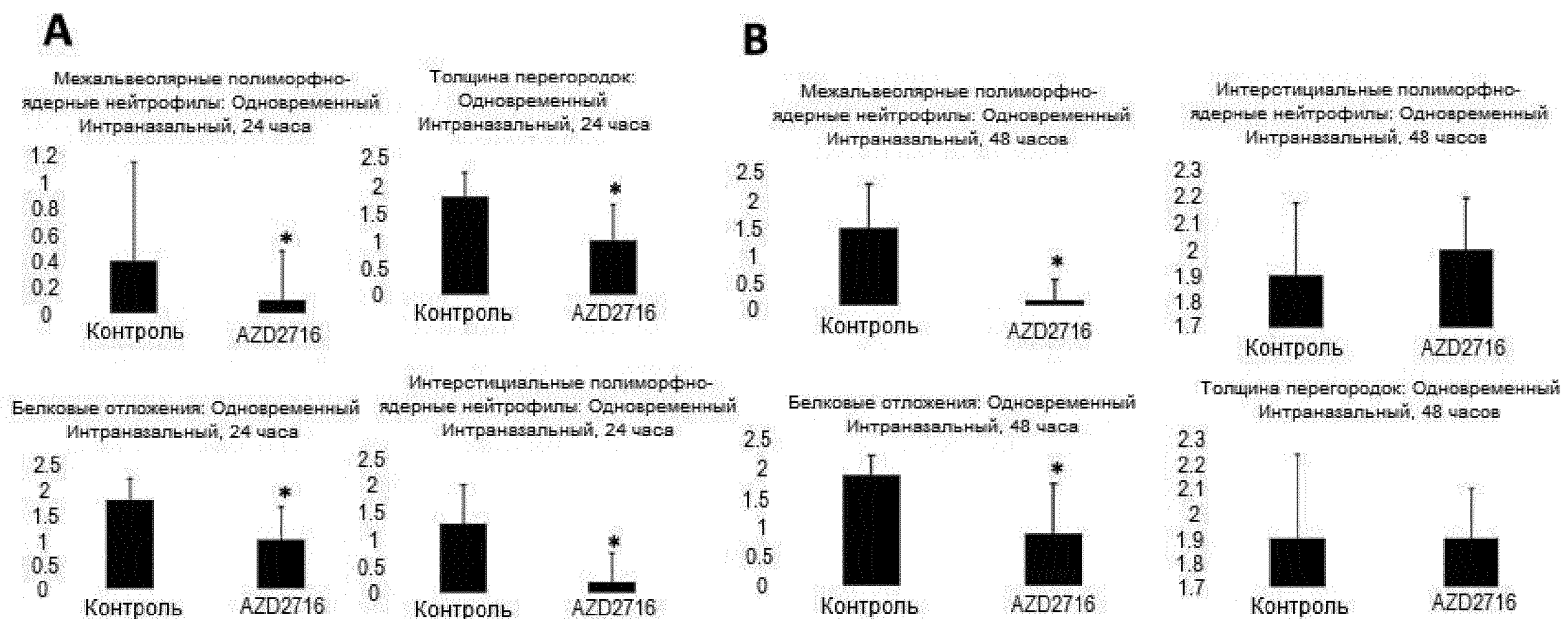
ФИГ. 1



ФИГ. 1А



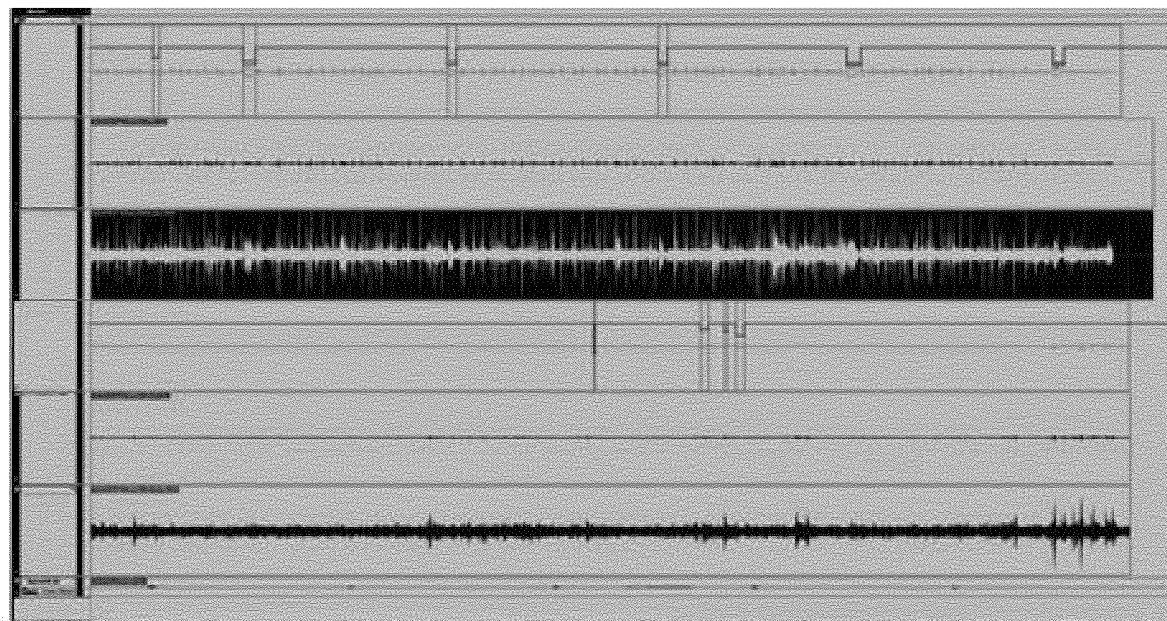
ФИГ. 1В



ФИГ. 2

У мышей с ОРДС
однозначно проявлялась
крепитация при
выслушивании легких

Мыши, прошедшие
лечение AZD2716

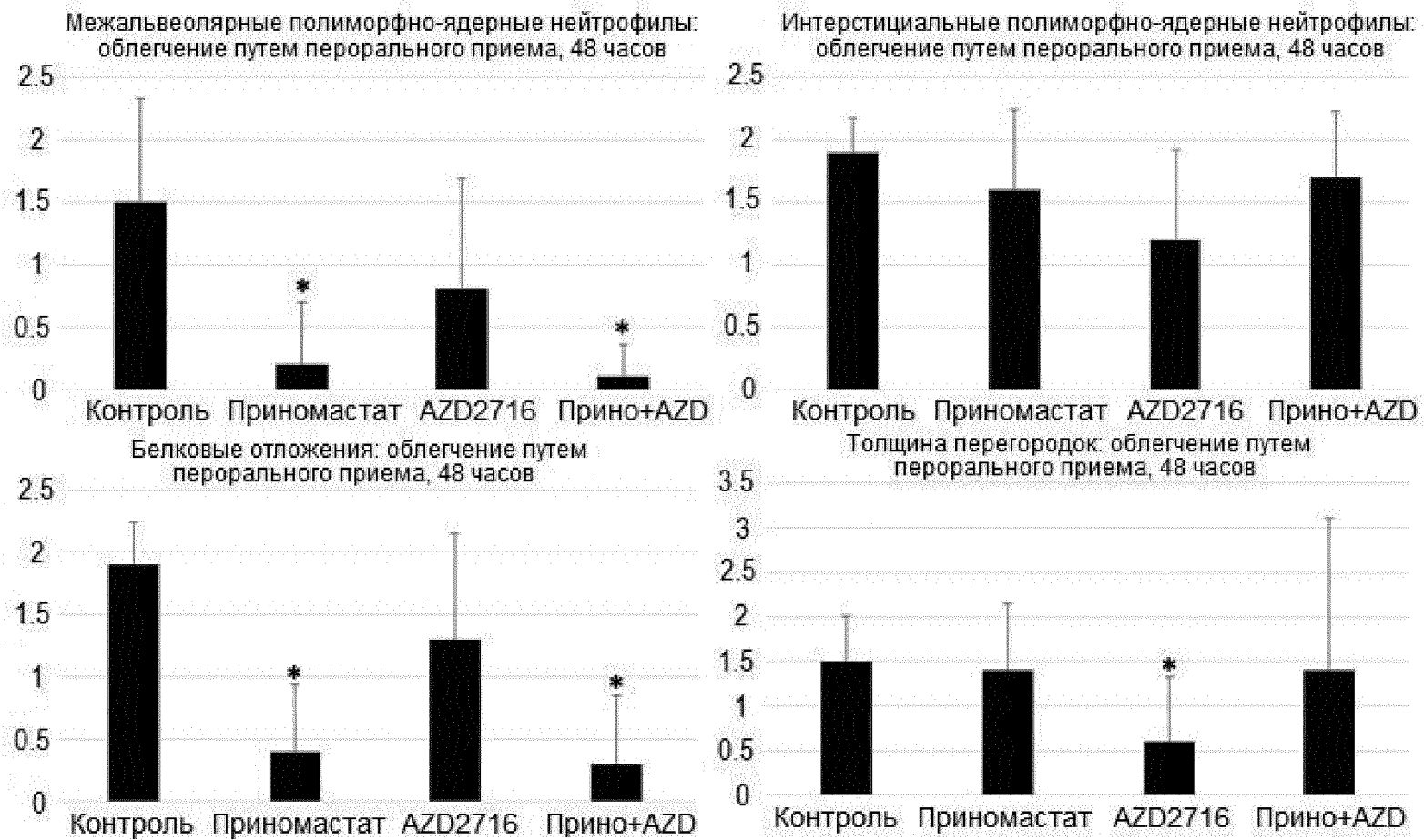


ФИГ. 3

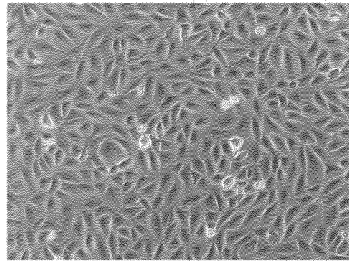
Таблица 2

Вид змей и ареал их обитания	Приномастат	Батимастат	Маримастат	Ингибитор летального фактора сибирской язвы
Медноголовый щитомордник - США	0.02	0.12	0.23	неопределенный
Флоридский водяной щитомордник - США	0.01	0.04	0.16	неопределенный
Щитомордник-рыбоед	0.002	0.005	0.025	8.8
Африканская гадюка - Африка	0.002	0.005	0.009	38
Копьеголовая змея - Латинская Америка	0.01	0.16	0.2	0.4
Ромбический гремучник - США	0.008	0.045	0.06	1.1
Техасский гремучник - США	0.175	0.35	0.4	1.3
Очень ядовитая гадюка, обнаруженная на тихоокеанском побережье - США	0.006	0.02	0.02	0.09
Зеленый гремучник - США	0.003	0.007	0.01	0.6
Бумсланг - Африка	0.002	0.005	0.008	0.3
Песчаная эфа - Индия	0.01	0.06	0.1	9.4
Песчаная эфа - Африка	0.008	0.03	0.10	2.0
Корейский мамуси - Азия	0.003	0.01	0.03	3.1
Карликовый гремучник - США	0.0002	0.001	0.002	0.01
Изящная куфия - Азия	0.024	0.09	0.2	8.9
Гадюка обыкновенная - Европа/Ближний Восток	0.014	0.05	0.2	4403
Гадюка обыкновенная - Европа/Евразия	0.14	0.1	0.2	2.7

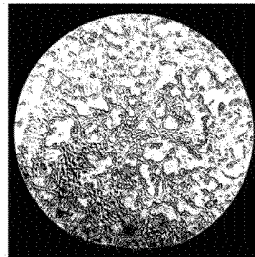
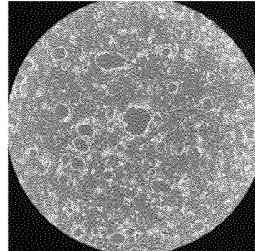
ФИГ. 4



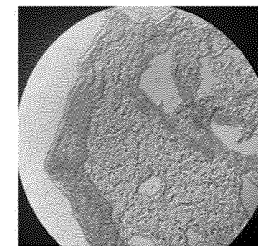
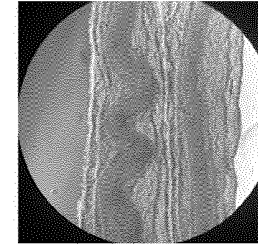
ФИГ. 5



Нормальные сливающиеся эпителиальные клетки в среде для культивирования клеток

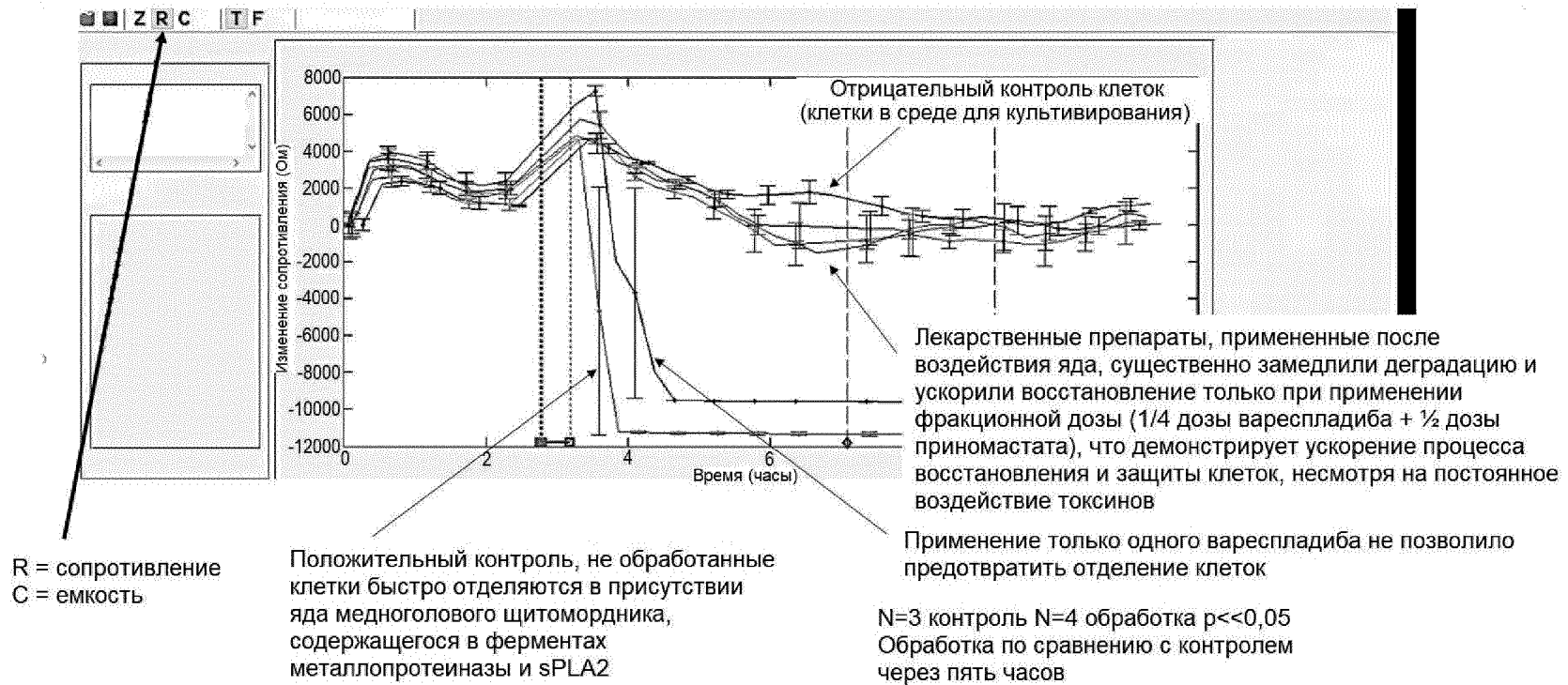


Эпителиальные клетки в среде для культивирования клеток, подвергшиеся воздействию цельных ядов гремучей змеи (вверху) и медноголового щитомордника (внизу) проявляют образование лакуна, ретракцию и начальное отделение в результате токсического действия металлопротеиназы и sPLA2

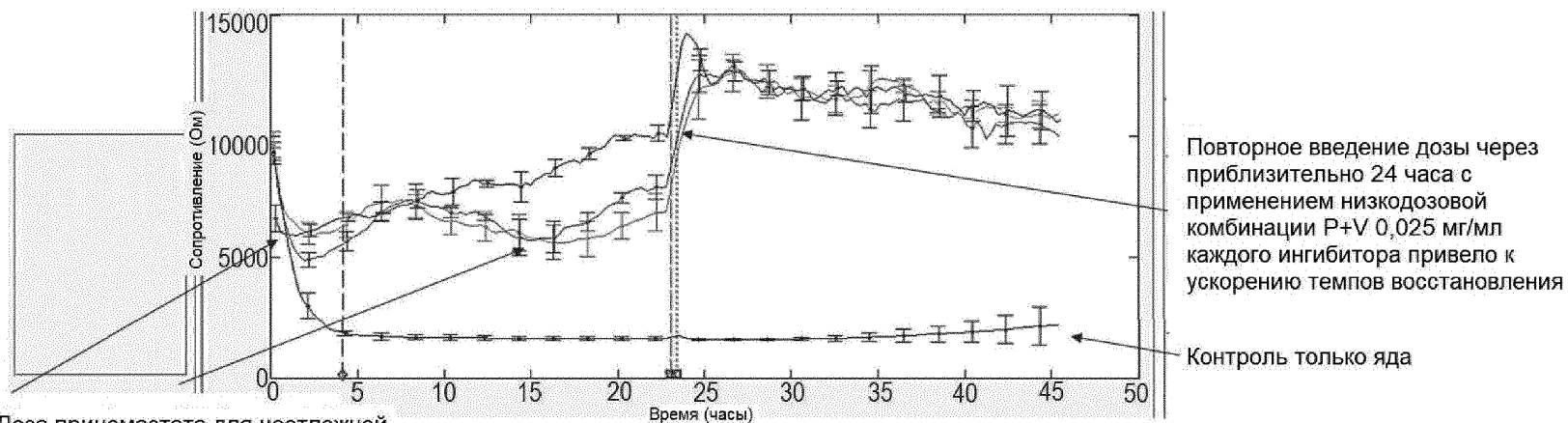


Эпителиальные клетки в среде для культивирования клеток, подвергшиеся воздействию цельных ядов гремучей змеи (вверху) и медноголового щитомордника (внизу) проявляют отделение в результате токсического действия металлопротеиназы и sPLA2, аналогичного действию, возникающему при ОРДС и острой почечной недостаточности

ФИГ. 6



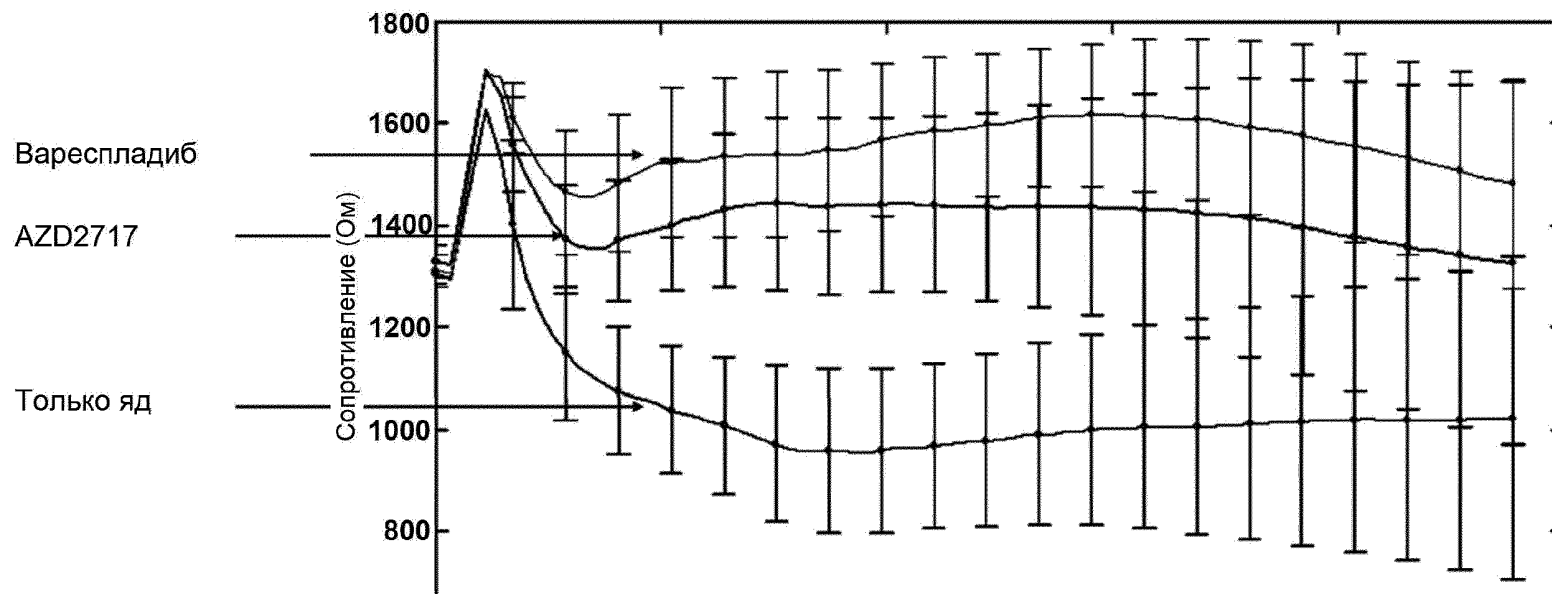
ФИГ. 7



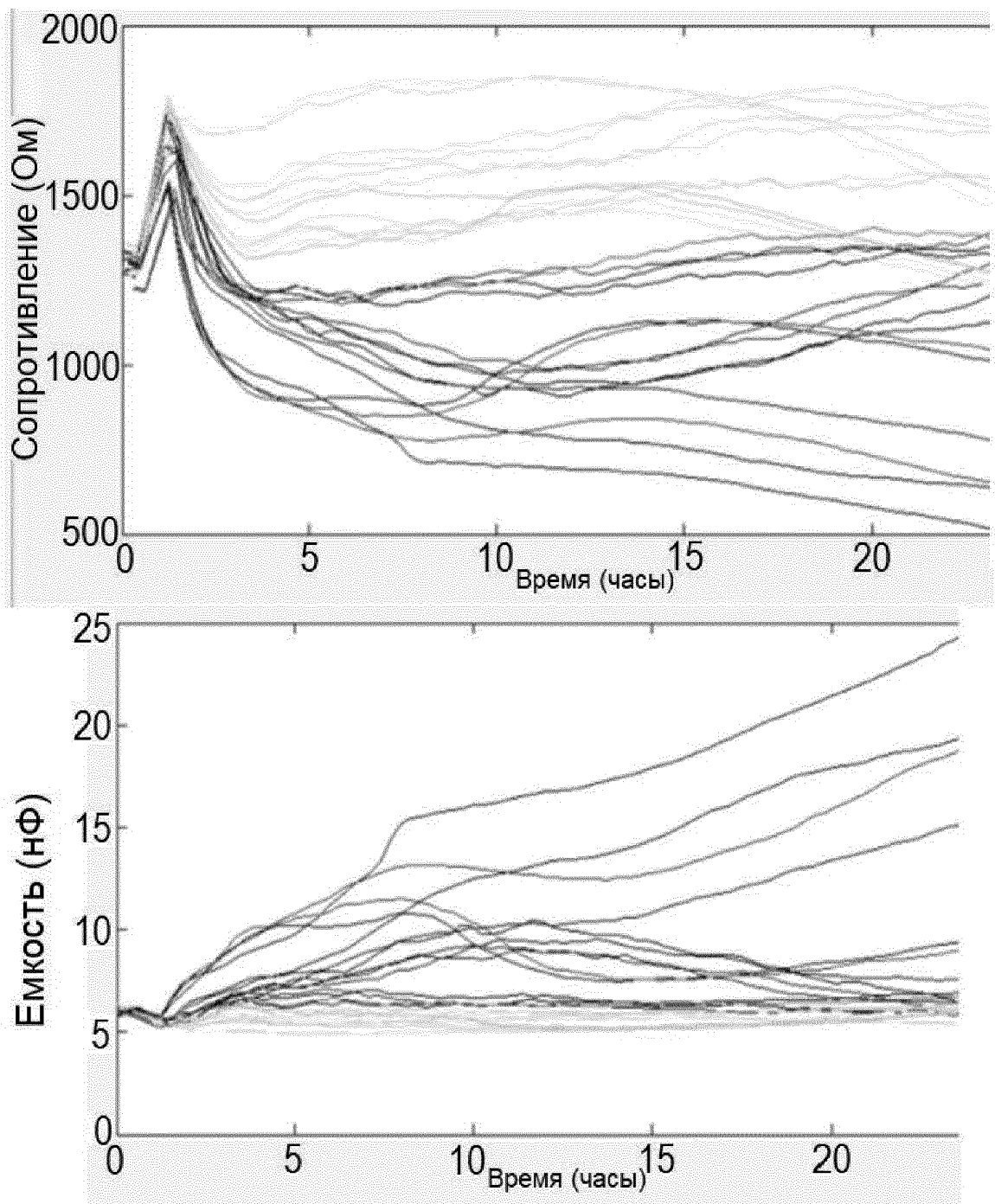
Доза приномастата для неотложной терапии, составляющая в среднем 0,0375 мг/мл, обеспечивающая эффективное, но не полное восстановление

N=2 контроль и комбинация лекарственных препаратов; N=4 обработка приномастатом $p < 0,05$ обработка по сравнению с контролем через все временные точки

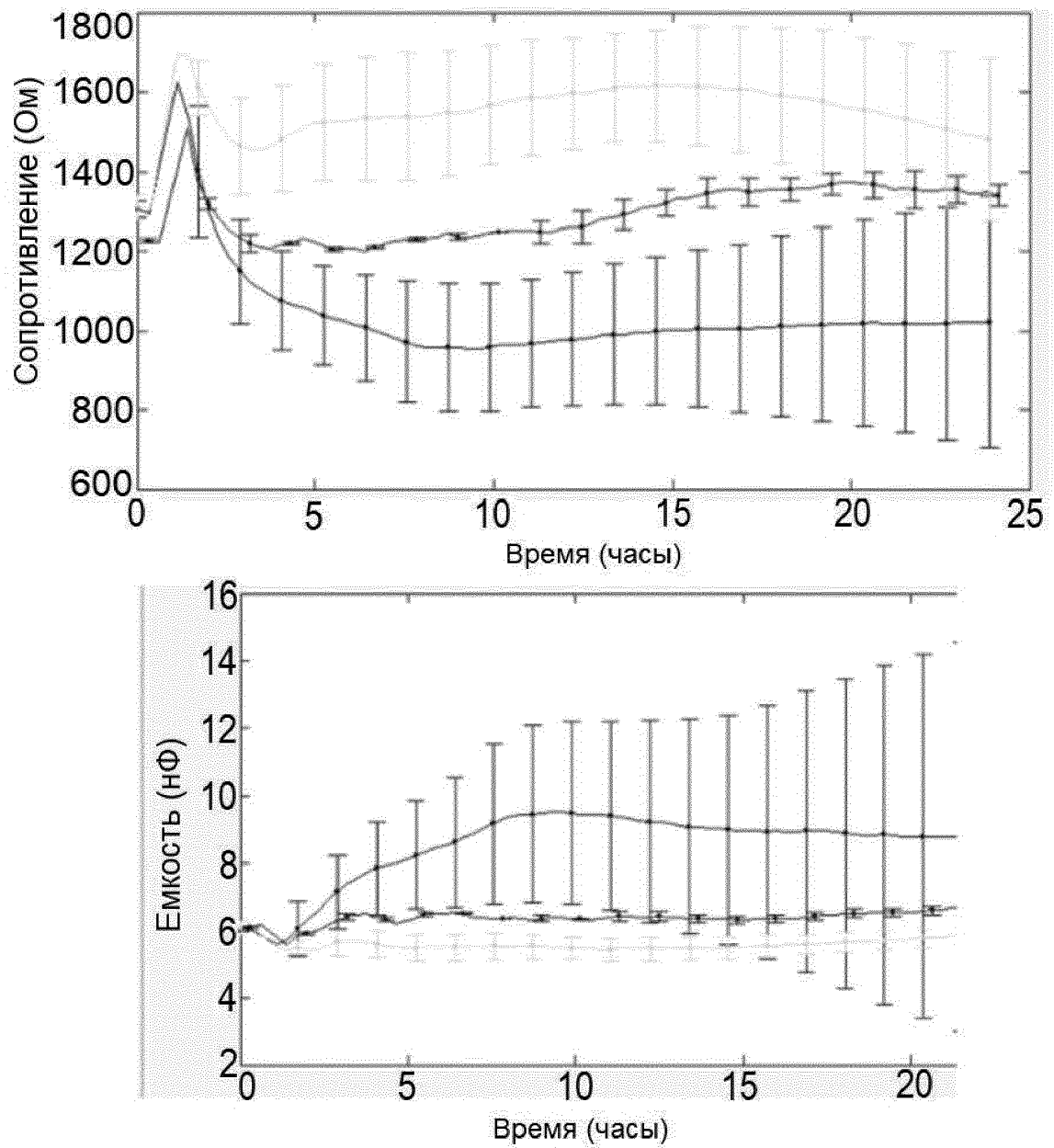
ФИГ. 8



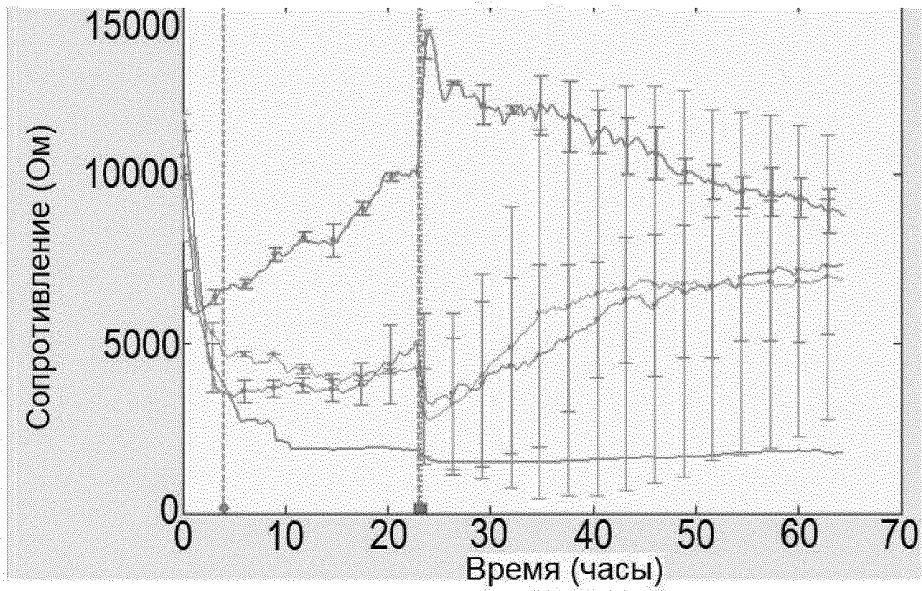
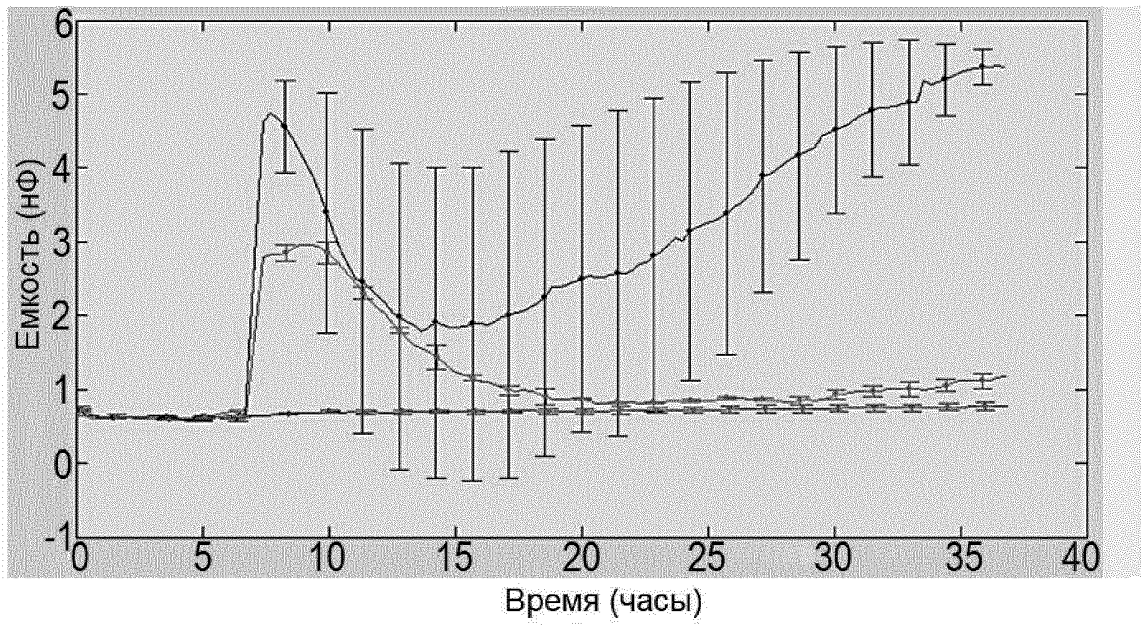
ФИГ. 9



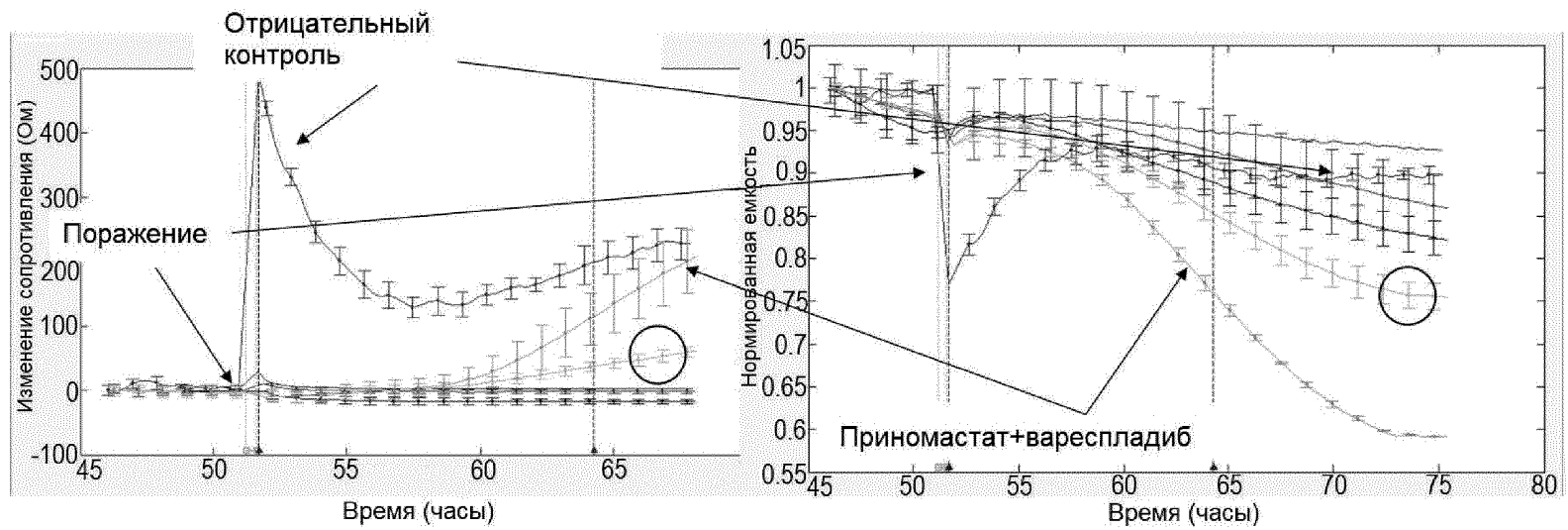
ФИГ. 10



ФИГ. 10 (продолжение)



ФИГ. 11



ФИГ. 12