

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292499 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.12.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/245* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61K 31/167* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.04.02

---

(54) АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

---

(31) LU101724; 21157974.3

(72) Изобретатель:

(32) 2020.04.02; 2021.02.18

Фогельзанг Сюзанне, Энгерт Беатрис  
(DE)

(33) LU; EP

(86) PCT/EP2021/058787

(74) Представитель:

(87) WO 2021/198504 2021.10.07

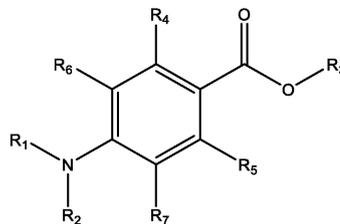
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(71) Заявитель:

ИНФЛЕЙМД ФАРМА ГМБХ (DE)

---

(57) Изобретение относится к амину (AM) общей формулы (I), аддукту угольной кислоты (КА) и фармацевтической композиции (PZ) для применения в лечении атипичной пневмонии и для применения в терапии вирусных заболеваний.



A1

202292499

202292499

A1

**АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ****ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

**[001]** Настоящее изобретение относится к амину (AM) общей формулы (I), аддукту угольной кислоты (KA) и фармацевтической композиции (PZ) для применения в лечении атипичной пневмонии и в терапии вирусных заболеваний.

**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

**[002]** Прокаин и структурно родственные соединения общей формулы (I) применяют в качестве местных обезболивающих средств. Пероральное применение для систематического уменьшения боли невозможно, поскольку гидрохлорид прокаина благодаря своей ионизированной структуре не может проходить через кишечную стенку. Гидрохлорид прокаина по существу применяют только парентерально. Прокаин практически не претерпевает изменений в желудке при пероральном введении. Чем выше рН, тем выше степень абсорбции прокаина в кишечнике.

**[003]** Аддукты угольной кислоты с прокаином и структурно родственными местными обезболивающими средствами имеют нейтральную поверхность, поэтому они мембрано-проницаемы и также могут проникать через стенку кишечника. Благодаря лучшему проникновению в ткань прокаин в виде аддуктов с угольной кислотой избегает быстрого разрушения псевдохолинэстеразой в плазме. Таким образом, аддукты угольной кислоты с прокаином и структурно родственными местными обезболивающими средствами могут иметь более широкое применение по сравнению с гидрохлоридом прокаина.

**[004]** В WO2006/007835 A2 раскрыты аммониевые соли и стабильные подлежащие хранению клатраты солей аммония и минеральных солей, имеющие кислые остатки двухосновных кислот, такие как гидрокарбонат, способы их получения и применение указанных соединений в фармакологии, медицине и химическом синтезе. Применение прокаина и структурно родственных местных обезболивающих средств или их аддуктов с угольной кислотой в лечении атипичной пневмонии не раскрыто.

**[005]** Задачей заявки DE 10 2013 015 035 A1, которая непосредственно относится к WO2006/007835 A2, является преодоление некоторых недостатков кластеров

минеральных солей угольной кислоты с прокаином, описанных выше, путем создания подходящих составов таким образом, чтобы они становились подходящими для применения в качестве медицинских продуктов и, таким образом, отвечали более высоким требованиям в части стабильности, влияния и принятия. Для решения указанной задачи описан способ получения кластеров минеральных солей угольной кислоты с прокаином, а также их применение в составах для парентерального применения, ингаляционных растворах, мазях и таблетках. Как и в WO2006/007835 A2, в документе раскрыто, что в реакционном растворе для получения кластеров минеральных солей угольной кислоты с прокаином присутствуют как соль, так и CO<sub>2</sub>. В DE 10 2013 015 035 A1 также не раскрыто применение прокаина и структурно родственных местных обезболивающих средств или их аддуктов с угольной кислотой в лечении атипичной пневмонии.

**[006]** Аналогично, в WO2019048590 изложены аддукты угольной кислоты на основе аминов, в частности, также на основе прокаина и структурно родственных местных обезболивающих средств, а также их фармацевтические препараты и способы их получения. Кроме того, раскрыто применение аддуктов угольной кислоты в медицине, но не применение в лечении атипичной пневмонии.

**[007]** Атипичная пневмония относится к воспалению альвеолярного пространства и/или интерстициальной ткани легких, которое, помимо прочего, может быть спровоцировано вирусами, бактериями, а также грибами. Во время воспаления [1] высвобождается адреналин, который приводит к сужению артериол и дилатации венул. Затем происходит эксудация. Стенки капилляров становятся более проницаемыми для прохождения белков и нейтрофилов. Развивается воспалительный отек. Проницаемость сосудистых стенок увеличивается сосудистыми медиаторами, такими как гистамин, простагландины, кинины и серотонин, за счет чего возникает застой крови. Нервные окончания раздражаются повышенным давлением крови, пептидами и молочной кислотой, что вызывает боль. Затем начинается клеточная реакция, то есть нейтрофилы выходят из сосудов и достигают места стимула или повреждения преимущественно благодаря хемотаксису (кислая окружающая среда). Происходит фагоцитоз. Образующиеся продукты распада могут вызывать жар и накопление гноя. Кроме того, в воспаленную ткань проникает больше тучных клеток.

**[008]** Возможным фатальным осложнением, в частности при атипичной пневмонии, является избыточный иммунный ответ, который может привести к развитию острого

респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [2]. Увеличение проницаемости сосудов и повреждение легких во время воспаления приводит к развитию интерстициального отека легких. Воспалительные факторы, такие как TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-8, запускают миграцию нейтрофильных гранулоцитов. Это приводит к высвобождению таких свободных радикалов, как O, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH и NOCl и литических ферментов, которые дополнительно усиливают воспалительный ответ. Под влиянием воспалительных медиаторов возникает выраженный “синдром капиллярной утечки”, приводя к развитию альвеолярного отека. Это разрушает сурфактант на поверхностях альвеол, вызывая микроателектаз. Газовый обмен между легкими и кровью нарушается.

**[009]** S. Pecher et al [3] сообщают, что местные анестетики, такие как лидокаин обладают противовоспалительным действием. Pecher et al. цитируют исследование Mikawa et al. на кроликах, которых инкубировали с E. coli и которым вводили лидокаин. Обнаружили, что введение лидокаина приводило к повышению p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> и улучшало механику легких, проявляющуюся в улучшенной растяжимости и пониженной резистентности. Кроме того, отек легких развивался реже по сравнению с группой сравнения. В группе, получавшей лидокаин, в бронхоальвеолярном лаваже было меньше количество лейкоцитов и ниже содержание альбумина. Лидокаин заметно снижал развитие геморрагий, утолщение стенок альвеол и количество воспалительных клеток в альвеолярном пространстве. Однако, S. Pecher не описывает применение прокаина или родственных по структуре местных обезболивающих средств или их аддуктов с угольной кислотой в лечении атипичной пневмонии, особенно атипичной пневмонии, вызванной вирусами или грибами.

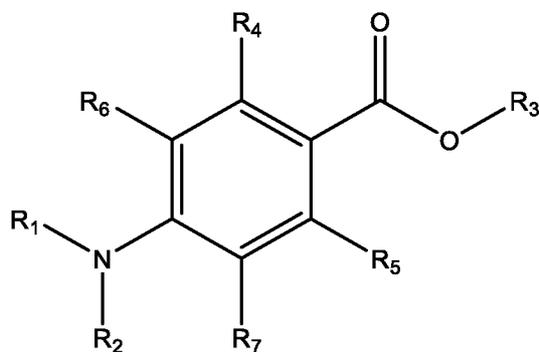
**[0010]** Во всем мире полным ходом проводят исследования, направленные на поиск лекарственных средств для лечения заболевания COVID-19. Уже становится очевидным, что не будет “одного лекарственного средства”, поскольку течение заболевания сильно различается, и при выборе медикаментозного лечения существенную роль также играет фаза заболевания. На ранней стадии главным является предупреждение инвазии и снижение репликации вируса. На второй и третьей фазе наибольшую важность представляет уменьшение воспаления и, следовательно, предупреждение цитокинового шторма. В настоящее время генерализованному воспалительному процессу (особенно в сосудах) придают все более важное значение в патофизиологии инфекции Covid-19. Однако, это также открывает терапевтические возможности, служащие дополнением к применению вакцин в качестве профилактической меры и стратегиям специфического

противовирусного лечения, которые являются редкостью. Кроме того, вещества, направленные против вирусов, обычно сами вызывают быстрое развитие устойчивости, становясь неэффективными. Таким образом, новые противовирусные стратегии нацелены на поддерживающие вирус клеточные факторы, которые используются вирусами для поддержания их собственной репликации и распространения. Другими мишенями для воздействия являются ингибирование избыточных иммунных реакций или активное разрешение воспалительных процессов.

**[0011]** Ввиду недавней пандемии, вызванной вирусом Sars-CoV-2, в ряде случаев с фатальным течением, включая развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) очевидно, что существует дополнительная потребность в терапевтических средствах, которые помогают по меньшей мере смягчить течение атипичной пневмонии, в частности, атипичной пневмонии, вызванной вирусами и грибами. Также существует потребность в дополнительных противовирусных веществах, в частности для лечения заболевания COVID-19.

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0012]** Изобретение относится к амину (AM) общей формулы (I)



(I),

где в формуле (I)

R<sub>1</sub> представляет собой H, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил или (C<sub>5-10</sub>)гетероарил, предпочтительно H или (C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H;

R<sub>2</sub> представляет собой H, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил или (C<sub>5-10</sub>)гетероарил, предпочтительно H или (C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H;

R<sub>3</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

n принимает значения от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2,

R<sub>8</sub> представляет собой (C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно (C<sub>1-2</sub>)алкил,

R<sub>9</sub> представляет собой (C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно (C<sub>1-2</sub>)алкил;

R<sub>4</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил, (C<sub>5-10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или галоген;

R<sub>5</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил, (C<sub>5-10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или галоген;

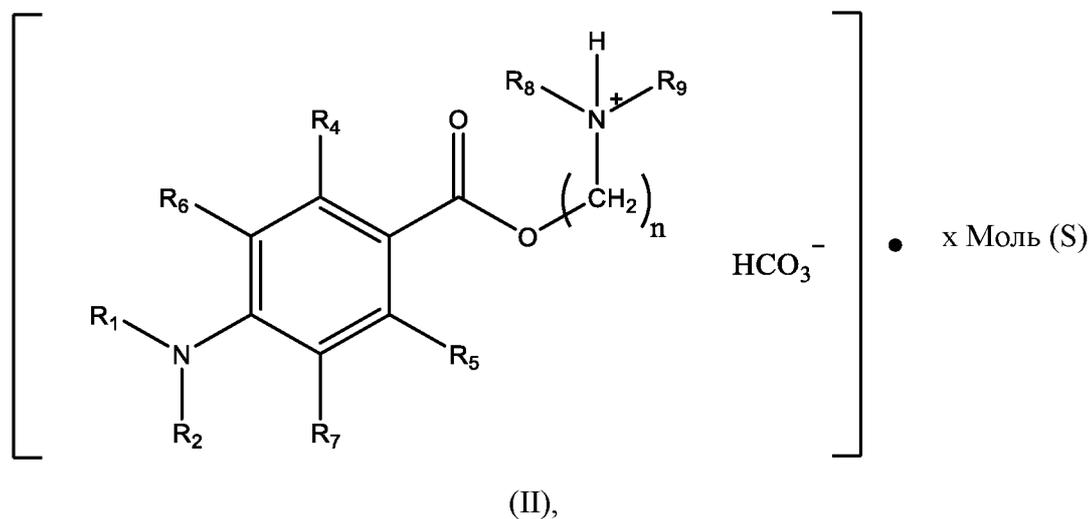
R<sub>6</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил, (C<sub>5-10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил;

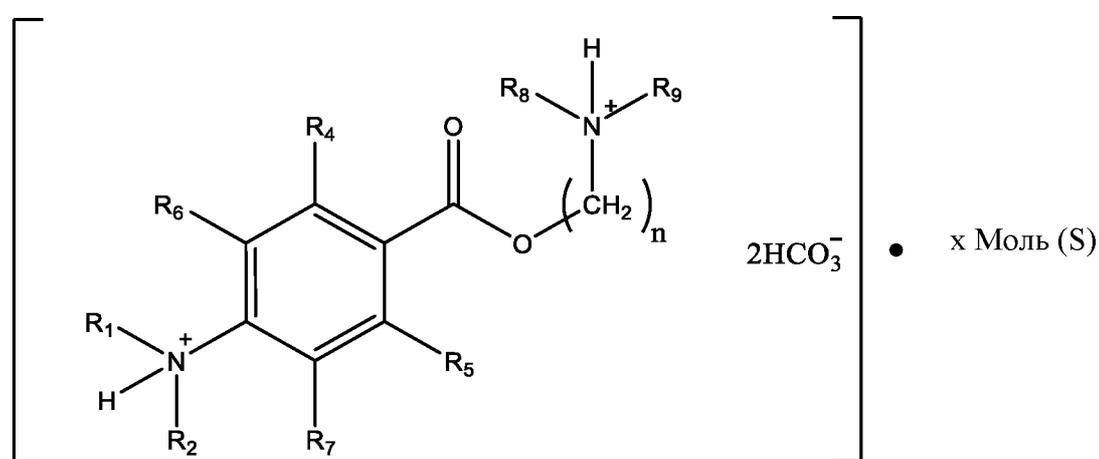
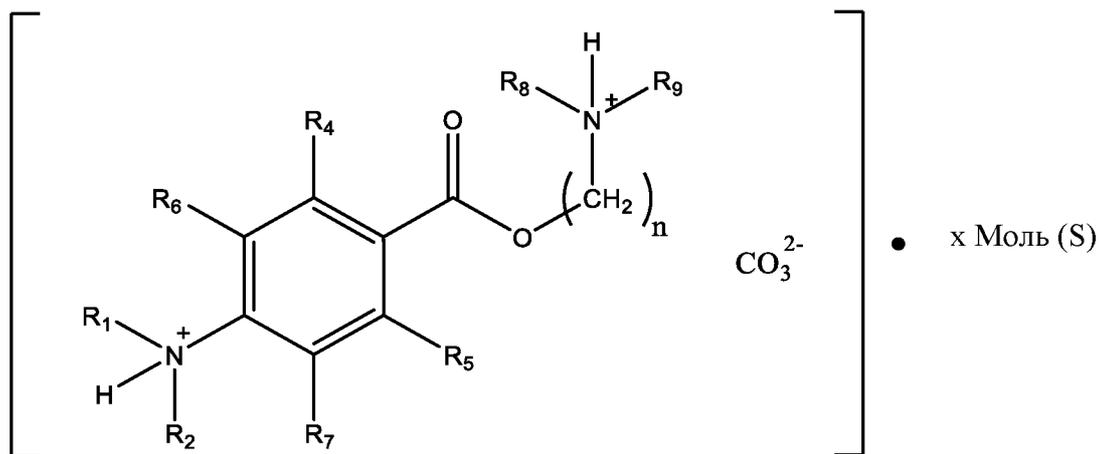
R<sub>7</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил, (C<sub>5-10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил;

где амин формулы (I) возможно также можно применять в виде соли,

для применения в лечении атипичной пневмонии и в терапии вирусных заболеваний.

**[0013]** В следующем аспекте изобретение относится к аддукту угольной кислоты (КА), содержащему по меньшей мере один структурный элемент общей формулы (II), (III) и/или (IV)





где в формулах (II), (III) и (IV)

$R_1$  представляет собой H,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил или  $(C_5-C_{10})$ гетероарил, предпочтительно H или  $(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H;

$R_2$  представляет собой H,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил или  $(C_5-C_{10})$ гетероарил, предпочтительно H или  $(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_nNR_8R_9$ ;

$n$  принимает значения от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2,

$R_8$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил,

$R_9$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил;

$R_4$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

$R_5$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-$

C<sub>10</sub>)гетероарил или -O-(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или галоген;

R<sub>6</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил;

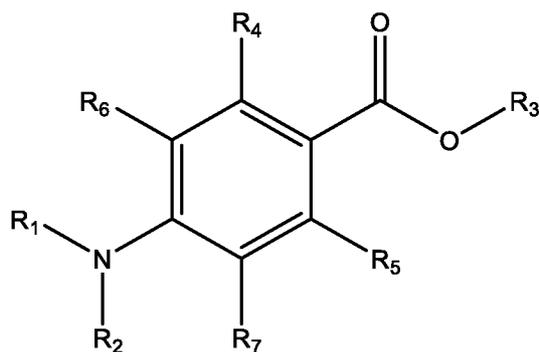
R<sub>7</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил;

x принимает значения от 0,5 до 30;

(S) представляет собой соль,

для применения в лечении атипичной пневмонии и в терапии вирусных заболеваний.

**[0014]** В еще одном аспекте изобретение относится к аддукту угольной кислоты (КА), содержащему угольную кислоту, по меньшей мере один амин (AM) общей формулы (I) и по меньшей мере одну соль (S),



(I),

где в формуле (I)

R<sub>1</sub> представляет собой H, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)арил или (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)гетероарил, предпочтительно H или (C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H;

R<sub>2</sub> представляет собой H, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)арил или (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)гетероарил, предпочтительно H или (C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H;

R<sub>3</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

n принимает значения от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2,

R<sub>8</sub> представляет собой (C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно (C<sub>1-2</sub>)алкил,

R<sub>9</sub> представляет собой (C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно (C<sub>1-2</sub>)алкил,

R<sub>4</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>5</sub>-

C<sub>10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или галоген;

R<sub>5</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)гетероарил или -O-(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или галоген;

R<sub>6</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил;

R<sub>7</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил;

где по меньшей мере один амин формулы (I) возможно также можно применять в виде соли;

получаемому способом, включающим стадии:

а) получение раствора (A), содержащего по меньшей мере один растворитель и CO<sub>2</sub>, растворенный в по меньшей мере одном растворителе,

возможно, б) растворение основания (BA), не являющегося амином (AM), в растворе (A) с получением раствора (A1),

в) растворение по меньшей мере одного амина (AM) в растворе (A) или (A1) с получением раствора (B),

г) замораживание раствора, полученного после завершения стадии в),

д) хранение раствора, замороженного на стадии г), при температуре от -100 до 0°C в течение не более 4 суток;

для применения в лечении атипичной пневмонии и в терапии вирусных заболеваний.

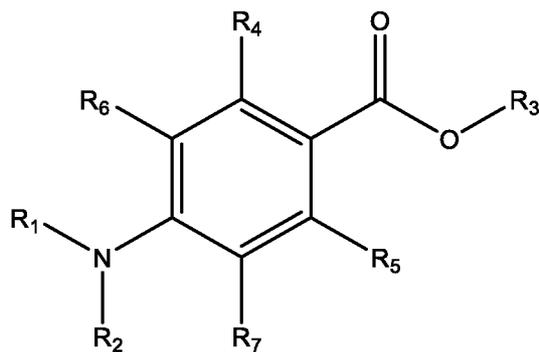
**[0015]** Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей амин или аддукт угольной кислоты, для применения в лечении атипичной пневмонии и в терапии вирусных заболеваний.

#### ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

**[0016]** **Фиг. 1: А:** Исследование противовирусной активности против вирусов гриппа. **В и С:** Исследование противовирусной активности против SARS-CoV-2. ProcCluster соответствует аддукту угольной кислоты (КА), полученному согласно Примеру 1.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0017]** Изобретение относится к амину (AM) общей формулы (I)



(I),

где в формуле (I)

$R_1$  представляет собой H,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил или  $(C_5-C_{10})$ гетероарил, предпочтительно H или  $(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H;

$R_2$  представляет собой H,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил или  $(C_5-C_{10})$ гетероарил, предпочтительно H или  $(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_nNR_8R_9$ ;

$n$  принимает значения от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2,

$R_8$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил,

$R_9$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил;

$R_4$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

$R_5$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

$R_6$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или  $-O(C_{1-10})$ алкил;

$R_7$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или  $-O(C_{1-10})$ алкил;

где амин формулы (I) возможно также можно применять в виде соли,

для применения в лечении атипичной пневмонии и в терапии вирусных заболеваний.

**[0018]** В одном воплощении в формуле (I)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  представляет собой H;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_nNR_8R_9$ ;

$n$  принимает значения от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2,

$R_8$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил,

$R_9$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил.

**[0019]** Согласно настоящему изобретению, такие значения как  $(C_{1-10})$ алкил, как определено, например, для группы  $R_1$  в формуле (I), означают, что этот заместитель (эта группа) представляет собой насыщенную алкильную группу с количеством атомов углерода от 1 до 10. Алкильная группа может быть как линейной, так и разветвленной и, возможно, циклической. Алкильные группы, имеющие как циклический, так и линейный компонент, также подпадают под это значение. Это же относится к другим алкильным группам, таким как  $C_{1-2}$  алкильная группа. Алкильные группы, где это применимо, также могут быть моно- или полизамещенными функциональными группами, такими как amino, гидрокси, галоген, арил или гетероарил. Если не указано иное, алкильные группы предпочтительно не имеют функциональных групп в качестве заместителей. Примерами алкильных групп являются метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил, изопропил (также называемый как 2-пропил или 1-метилэтил), изобутил, *трет*-бутил, *втор*-пентил, нео-пентил, 1,2-диметилпропил, изоамил, изогексил, изогептил.

**[0020]** Согласно настоящему изобретению, такие значения как  $C_{2-10}$ алкенил, как определено, например, для группы  $R_1$  в формуле (I), означают, что этот заместитель (эта группа) представляет собой алкенильную группу с количеством атомов углерода от 2 до 10, имеющую по меньшей мере одну ненасыщенную связь углерод-углерод. Алкенильная группа может быть линейной или разветвленной и, возможно, циклической. Алкенильные группы, имеющие как циклический, так и линейный компонент, также подпадают под это значение. Это же относится к другим алкенильным группам, таким как  $C_{2-4}$  алкенильная группа. Алкенильные группы, где это применимо, также могут быть моно- или полизамещенными функциональными группами, такими как amino, гидрокси, галоген, арил или гетероарил. Предпочтительно, алкенильные группы не имеют каких-либо других функциональных групп в качестве заместителей. Примерами алкенильных групп являются винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 1-октенил, 3-октенил, 5-

октенил, 1-ноненил, 2-ноненил.

**[0021]** Согласно настоящему изобретению, значение арил означает ароматическую или гетероароматическую группу. Ароматическая группа представляет собой ароматический циклический углеводород, который может содержать кольцо или кольцевую систему из множества конденсированных колец. Например, ароматическая группа может быть моноциклической, бициклической или трициклической. Предпочтительно, моноциклическая ароматическая группа образует 5- или 6-членное кольцо. Предпочтительно, бициклическое ароматическое кольцо образует 9- или 10-членное кольцо. Предпочтительно, трициклическое ароматическое кольцо образует 13- или 14-членное кольцо. Такое значение как (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)арил означает, что арильная группа содержит от 5 до 14 атомов углерода. Предпочтительно, арильная группа содержит от 3 до 14, более предпочтительно от 4 до 6 атомов углерода. Арильные группы, где это применимо, также могут быть моно- или полизамещенными функциональными группами, такими как алкил, алкенил, амино, циано, -CF<sub>3</sub>, гидроксильная, галоген, арил или гетероарил; предпочтительно, арильные группы не имеют дополнительных заместителей. Примерами ароматических групп являются фенил и нафтил.

**[0022]** Согласно настоящему изобретению, значение гетероарил означает, что это гетероароматическая группа. Гетероароматическое кольцо означает, что в ароматической группе, как определено выше, кольцевая система которой образована атомами углерода, один или более из этих атомов углерода заменены гетероатомами, такими как O, N или S. Такое значение как (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)гетероарил основано на соответствующем определении для арильной группы и означает, что гетероарильная группа имеет от 5 до 10 атомов в кольце. Однако, как определено выше, 1 или более атомов углерода заменены гетероатомами. Это означает, что (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)гетероарильная группа имеет от 5 до 10 атомов в кольце, но не все они являются атомами углерода. Следовательно, фуранил, например, будет C<sub>5</sub>-гетероарильной группой. Гетероарильные группы, где это применимо, также могут быть моно- или полизамещенными функциональными группами, такими как алкил, алкенил, амино, циано, -CF<sub>3</sub>, гидроксильная, галоген, арил или гетероарил; предпочтительно, гетероарильные группы не имеют других заместителей. Примерами гетероароматических групп, которые подпадают под определение арила в настоящем изобретении, являются фуранил, тиенил, оксазолил, пиразолил, пиридил и индолил.

**[0023]** Согласно настоящему изобретению, значение галоген, как определено, например, выше для группы R<sub>4</sub> в формуле (I), означает, что это заместитель, представляющий собой

хлор, бром, йод или фтор. Предпочтительно, это заместитель, представляющий собой хлор или фтор.

**[0024]** Предпочтительно, амин (AM) общей формулы (I) выбран из группы, состоящей из 2-(*N,N*-диэтиламино)этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (прокаина), этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (бензокаина), 2-(диэтиламино)этил-4-амино-2-хлорбензоата (хлорпрокаина), 2-диэтиламиноэтилового эфира 4-амино-3-бутоксibenзойной кислоты (оксибупрокаина), (2-(диметиламино)этил)-4-(бутиламино)бензоата (тетракаина); более предпочтительно, 2-(*N,N*-диэтиламино)этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (прокаина).

**[0025]** Амины (AM) общей формулы (I) и те, которые конкретно описаны выше, предназначены для медицинского применения в качестве местных обезболивающих средств и, соответственно, имеются в продаже.

**[0026]** Как уже упоминалось выше, атипичная пневмония, в частности в рамках настоящего изобретения, относится к пневмонии, вызванной вирусами, бактериями или грибами; предпочтительно, вирусами. Как объяснялось выше, атипичная пневмония может быть ассоциирована с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в результате гипервоспаления в легких в случае атипичной пневмонии.

**[0027]** В одном воплощении атипичная пневмония вызвана бактериями. Предпочтительно, бактерии выбраны из группы, состоящей из микоплазмы, легионеллы и хламидии.

**[0028]** В другом воплощении атипичная пневмония вызвана грибами. Предпочтительно, грибы выбраны из группы, состоящей из *Aspergillus*, *Pneumocystis* и *Candida*.

**[0029]** В еще одном воплощении атипичная пневмония вызвана вирусами. Предпочтительно, пневмония вызвана вирусом, выбранным из коронавирусов, вирусов гриппа, аденовирусов и респираторно-синцитиального вируса. Более предпочтительным является вирус SARS CoV-2.

**[0030]** Применение в терапии вирусных заболеваний включает использование противовирусного эффекта. Как правило, вещества с противовирусной активностью вместо непосредственной атаки на вирусы подавляют цикл развития и репликации.

**[0031]** Без привязки к конкретному теоретическому объяснению в настоящее время полагают, что наблюдаемый противовирусный эффект соединений по изобретению вероятно опосредован преимущественно косвенно, через взаимодействие с метаболическими путями инфицированного организма, которые требуются для

репликации вируса.

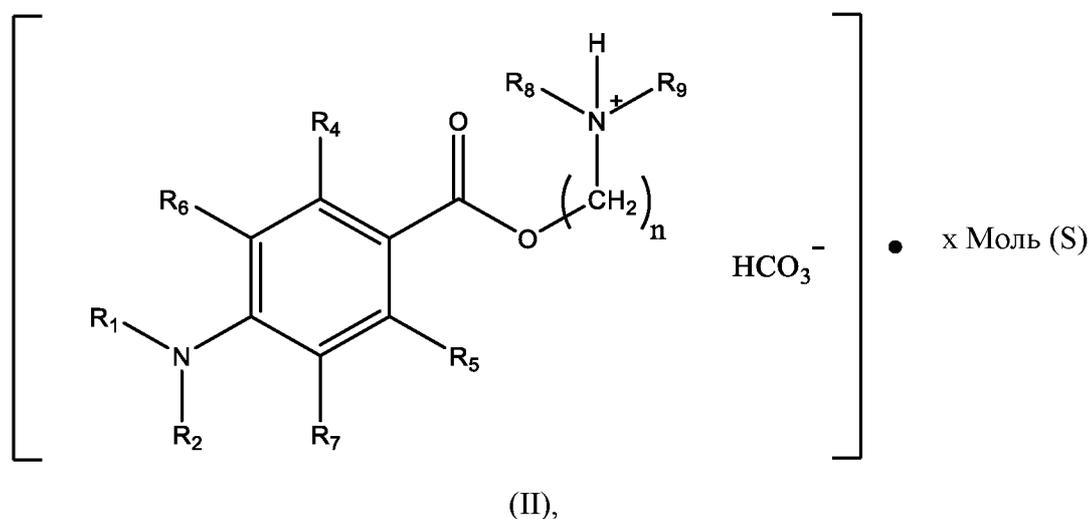
**[0032]** Терапия вирусных заболеваний предпочтительно касается заболеваний, вызванных РНК-вирусами; более предпочтительно, коронавирусами, вирусами гриппа, аденовирусами и респираторно-синцитиальным вирусом; еще более предпочтительно, вирусами гриппа и коронавирусами; особенно предпочтительно, коронавирусами; наиболее предпочтительно, SARS CoV-2.

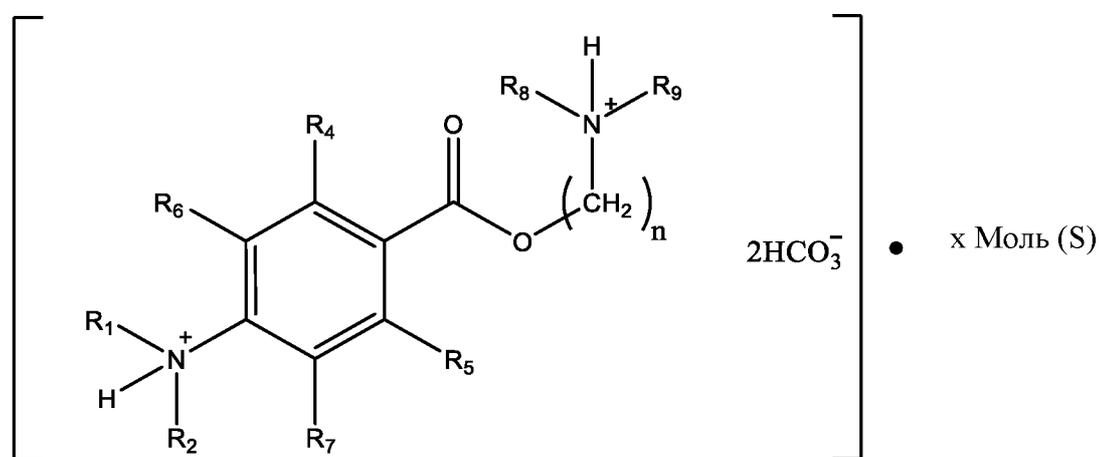
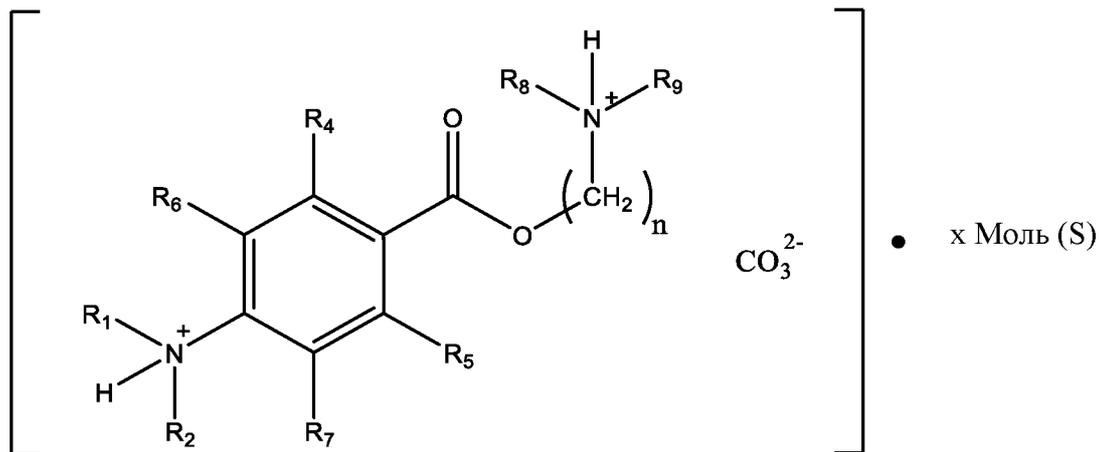
**[0033]** В одном воплощении пациентов, которым не требуется интенсивное медицинское лечение, подвергают терапии вирусных заболеваний.

**[0034]** В одном воплощении амин (AM), аддукт угольной кислоты (КА) или фармацевтическую композицию (PZ), в частности, при применении в терапии вирусных заболеваний, не вводят в комбинации с дексаметазоном.

**[0035]** В следующем воплощении фармацевтическая композиция (PZ) не содержит дексаметазон, в частности, при применении в терапии вирусных заболеваний.

**[0036]** Кроме того, изобретение относится к аддукту угольной кислоты (КА), содержащему по меньшей мере один структурный элемент общей формулы (II), (III) и/или (IV)





где в формулах (II), (III) и (IV)

$R_1$  представляет собой H,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил или  $(C_5-C_{10})$ гетероарил, предпочтительно H или  $(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H;

$R_2$  представляет собой H,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил или  $(C_5-C_{10})$ гетероарил, предпочтительно H или  $(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_nNR_8R_9$ ;

$n$  принимает значения от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2,

$R_8$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил,

$R_9$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил;

$R_4$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

$R_5$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-$

$C_{10}$ )гетероарил или  $-O-(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

$R_6$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или  $-O(C_{1-10})$ алкил;

$R_7$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или  $-O(C_{1-10})$ алкил;

x принимает значения от 0,5 до 30;

(S) представляет собой соль,

для применения в лечении атипичной пневмонии и в терапии вирусных заболеваний, как определено выше.

**[0037]** В одном воплощении в формуле (I)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  представляет собой H;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_nNR_8R_9$ ;

n принимает значения от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2,

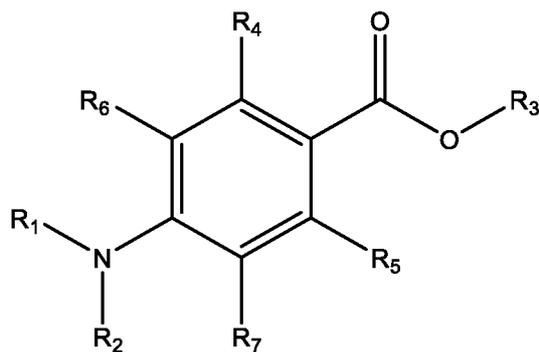
$R_8$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил,

$R_9$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил.

**[0038]** Соль (S) содержит по меньшей мере один катион, выбранный из  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Li^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  и  $Mn^{2+}$ , предпочтительно  $Na^+$ . Кроме того, соль (S) содержит по меньшей мере один анион, выбранный из  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $J^-$ ,  $F^-$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $SO_3^{2-}$ ,  $HSO_4^-$ ,  $HSO_3^-$ ,  $HCO_3^-$ ,  $CO_3^{2-}$ ,  $PO_4^{3-}$ ,  $HPO_4^{2-}$ ,  $H_2PO_4^-$ ,  $SiO_4^{4-}$ ,  $AlO_2^-$ ,  $SiO_3^-$  и/или  $[AlO_2]_{12}(SiO_2)_2]^{2-}$ , предпочтительно  $Cl^-$  и  $Br^-$ , более предпочтительно  $Cl^-$ .

**[0039]** Получение аддукта угольной кислоты (КА) также раскрыто в WO2006/007835, DE 10 2013 015 035 A1 и WO2019/048590, включенных в настоящий документ путем ссылки.

**[0040]** Кроме того, изобретение относится к аддукту угольной кислоты (КА), содержащему угольную кислоту, по меньшей мере один амин (AM) общей формулы (I) и по меньшей мере одну соль (S),



(I),

где в формуле (I)

$R_1$  представляет собой H,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил или  $(C_5-C_{10})$ гетероарил, предпочтительно H или  $(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H;

$R_2$  представляет собой H,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил или  $(C_5-C_{10})$ гетероарил, предпочтительно H или  $(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_nNR_8R_9$ ;

$n$  принимает значения от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2,

$R_8$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил,

$R_9$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил;

$R_4$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

$R_5$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

$R_6$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или  $-O(C_{1-10})$ алкил;

$R_7$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или  $-O(C_{1-10})$ алкил;

где по меньшей мере один амин формулы (I) возможно также можно применять в виде соли;

для применения в лечении атипичной пневмонии и в терапии вирусных заболеваний, как

определено выше.

**[0041]** В одном воплощении в формуле (I)  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  представляет собой H;  $R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_nNR_8R_9$ ;

$n$  принимает значения от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2,

$R_8$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил,

$R_9$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил.

**[0042]** Если применяют соль присоединения кислоты к амину (AM), то соль (S) может быть образована, например, при осуществлении стадии б) посредством реакции кислота-основание между основанием (BA) и кислотой, добавленной к амину (AM). Соль (S) также может добавлять непосредственно на одной из стадий а), б) и/или в). Непосредственное добавление соли (S) является предпочтительным, если амин (AM) не применяют в виде соли и/или не осуществляют стадию б).

**[0043]** Предпочтительно, аддукт угольной кислоты (KA) остается стабильным при хранении при температуре от 2 до 10°C в течение по меньшей мере 12 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере в течение по меньшей мере 13 месяцев, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 20 месяцев, особенно предпочтительно в течение по меньшей мере 23 месяцев и наиболее предпочтительно в течение по меньшей мере 27 месяцев.

**[0044]** Аддукт угольной кислоты (KA) больше не считается стабильным, если посредством ИК (инфракрасной) спектроскопии могут быть обнаружены специфические полосы по меньшей мере одного амина (AM), в частности у аддукта угольной кислоты (KA) в твердом состоянии. Специфические ИК полосы амина представляют собой такие полосы, которые также обнаруживаются при ИК-спектроскопическом исследовании чистого амина (AM). Пока амин (AM) является связанным в стабильном аддукте угольной кислоты (KA), специфические ИК полосы амина (AM) не обнаруживаются.

**[0045]** В отдельных воплощениях потеря стабильности также может сопровождаться увеличением рН или регистрацией двух диапазонов плавления/разложения, то есть диапазона, соответствующего амину (KA), и диапазона, соответствующего аддукту угольной кислоты (KA). У аддукта угольной кислоты, который стал нестабильным вследствие по меньшей мере частичного разложения на амин (AM) и  $CO_2$  и/или воду, также может изменяться поведение в растворе. Аддукт угольной кислоты (KA), который стал нестабильным, может хуже растворяться или может быть по меньшей мере частично

растворенным не полностью.

**[0046]** Аддукт угольной кислоты (КА) получают способом, включающим стадии а), возможно б), в), г) и д).

**[0047]** На стадии а) получают раствор (А), содержащий по меньшей мере один растворитель и  $\text{CO}_2$ , растворенный в по меньшей мере одном растворителе.

**[0048]** Раствор (А) содержит по меньшей мере один растворитель и  $\text{CO}_2$  в растворенной форме. В контексте этого изобретения понимают, что  $\text{CO}_2$  означает диоксид углерода. В контексте этого изобретения понимают, что  $\text{CO}_2$  в растворенной форме означает все формы  $\text{CO}_2$ , которые он принимает во время растворения. Например, для водных растворов известно, что растворенный  $\text{CO}_2$  может помимо прочего присутствовать в растворе в равновесии как  $\text{CO}_2$ , как угольная кислота, как однократно или дважды депротонированная угольная кислота, то есть как гидрокарбонат или карбонат.

**[0049]** Раствор (А) получают путем введения  $\text{CO}_2$  в по меньшей мере один растворитель.  $\text{CO}_2$  можно вводить в растворитель в любой подходящей форме, известной специалисту в области техники. Предпочтительно, в растворитель вводят газообразный или замороженный  $\text{CO}_2$  в виде сухого льда; более предпочтительно, газообразный  $\text{CO}_2$ . Предпочтительно, газообразный  $\text{CO}_2$  или замороженный  $\text{CO}_2$  по меньшей мере является пищевым; более предпочтительно, подходящим для фармацевтического применения. Применяемый газообразный и/или замороженный  $\text{CO}_2$  предпочтительно имеет чистоту по меньшей мере 99,5%, еще более предпочтительно 99,9%.

**[0050]** Предпочтительно, “пищевой” в контексте этого изобретения означает, что выполнены надлежащие нормативы продовольственного законодательства Германии и Европы. Они предпочтительно включают норматив (ЕС) № 852/2004 и норматив (ЕС) № 178/2002, а также норматив (ЕС) № 1333/2008 и норматив (EU) 231/2012.

**[0051]** Предпочтительно, фармацевтическая чистота означает, что выполнены надлежащие нормативы Европейской фармакопеи (Ph. Eur.).

**[0052]**  $\text{CO}_2$  также можно вводить под давлением, особенно когда в раствор вводят газообразный  $\text{CO}_2$ . В этом контексте введение под давлением означает, что применяют давление, превышающее атмосферное давление; предпочтительно выше, чем 1,01325 бар. Для этой цели введение  $\text{CO}_2$  в растворитель может происходить в контейнере, который изолирует растворитель от окружающей среды таким образом, что в контейнере может создаваться давление, в частности посредством подачи  $\text{CO}_2$ , которое превышает атмосферное давление; предпочтительно выше 1,01325 бар. Введение  $\text{CO}_2$  в

раствор, в частности в газообразной форме, может происходить в одну стадию или с интервалами.

**[0053]** Специалист в области техники может использовать на стадии а) любой подходящий растворитель. Предпочтительно, используемый растворитель представляет собой полярный протонный растворитель, более предпочтительно растворитель представляет собой воду. В зависимости от предполагаемого применения аддукта угольной кислоты (КА) можно использовать растворитель различной степени чистоты. Например, если аддукт угольной кислоты (КА) предназначен для применения для фармако-медицинских целей, можно использовать воду со степенью чистоты “aqua ad iniectabilia” (вода для инъекций).

**[0054]** Стадия а) может включать подстадию а1), на которой растворитель охлаждают до температуры от 3 до 8°C, предпочтительно до 5°C, предпочтительно перед введением CO<sub>2</sub>. Охлаждение можно осуществлять любым способом, который известен специалисту в области техники и считается подходящим. Например, охлаждение можно осуществлять путем хранения растворителя в холодильнике в течение времени, достаточно длительного для достижения растворителем целевой температуры. Аналогично, можно, например, использовать внешнее охлаждение.

**[0055]** Стадия а) может включать подстадию а2), на которой CO<sub>2</sub> вводят в растворитель, предпочтительно до достижения концентрации насыщения от 3 до 10 г/л, более предпочтительно вплоть до концентрации насыщения от 4,5 до 7,5 г/л относительно общего объема раствора. Предпочтительно, рН раствора после насыщения CO<sub>2</sub> составляет от ≤3,0 до ≤6,0, еще более предпочтительно от ≤4,3 до ≤4,8. Предпочтительно, CO<sub>2</sub> растворяют под давлением на подстадии а2), где давление составляет от 1,5 до 10 бар, более предпочтительно от 1,9 до 7 бар, еще более предпочтительно от 2 до 5 бар.

**[0056]** Стадия а) может включать подстадию а3), на которой раствор (А), предпочтительно полученный на подстадии а2), хранят при температуре от 1 до 10°C, предпочтительно в течение по меньшей мере 30 мин, более предпочтительно в течение по меньшей мере 50 мин, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 60 мин; не больше чем в течение 5 суток (120 ч). Предпочтительно, раствор (А), предпочтительно полученный на подстадии а2), хранят при температуре от 3 до 8°C, предпочтительно в течение по меньшей мере 30 мин, более предпочтительно в течение по меньшей мере 50 мин, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 60 мин; не больше чем в

течение 5 суток (120 ч).

**[0057]** Предпочтительно, стадия а) включает все подстадии а1), а2) и а3).

**[0058]** Предпочтительно, подстадии а1), а2) и а3) осуществляют в следующем порядке: а2) следует за а1), и а3) следует за а2).

**[0059]** Возможно, стадию б) можно осуществлять, когда основание (ВА), не являющееся амином (АМ), растворяют в растворе (А) с получением раствора (А1). Предпочтительно, основание (ВА) представляет собой гидрокарбонат или карбонат; более предпочтительно, гидрокарбонат; еще более предпочтительно, гидрокарбонат натрия.

**[0060]** На стадии в) растворяют по меньшей мере один амин (АМ) в растворе (А) или (А1) с получением раствора (В).

**[0061]** По меньшей мере один амин (АМ), как он определен выше, можно применять на стадии в) как в нейтральной форме, так и в солевой форме. Возможно, по меньшей мере один амин (АМ) также можно применять в виде смеси нейтральной формы амина (АМ) с солевой формой амина (АМ). Следовательно, по меньшей мере один амин (АМ) может содержать нейтральный амин (АМ) и/или солевую форму по меньшей мере одного амина (АМ). Предпочтительно, солевая форма по меньшей мере одного амина (АМ) представляет собой соль присоединения кислоты, предпочтительно соль присоединения кислоты представляет собой гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, гидросульфат, гидросульфит, гидрофосфат, гидромезилат, гидротозилат, гидроацетат, гидроформиат, гидропропаноат, гидромалонат, гидросукцинат, гидрофумарат, гидроксалат, гидротартрат, гидроцитрат, гидромалеат, более предпочтительно гидрохлорид или гидробромид, еще более предпочтительно гидрохлорид по меньшей мере одного амина (АМ).

**[0062]** Предпочтительно, концентрация амина (АМ) в растворе (В) составляет от 0,01 до 0,25 г/мл, предпочтительно от 0,03 до 0,20 г/мл, более предпочтительно, от 0,08 до 0,15 г/мл.

**[0063]** Стадия в) может включать подстадию в2), на которой по меньшей мере один амин (АМ) растворяют в растворе (А) или, если осуществляют стадию б), в растворе (А1) с получением раствора (В).

**[0064]** В одном возможном воплощении при осуществлении стадии б) отношение амина (АМ) к основанию (ВА) в растворе (В) составляет от 2:1 до 5:1, более предпочтительно от 3:1 до 4:1, еще более предпочтительно от 3,23:1 до 3,26:1 [г/г].

**[0065]** В другом возможном воплощении при осуществлении стадии б) молярное

отношение амина (АМ) к эквивалентам основания (ВА) в растворе (В) составляет от 0,8:1 до 1,5:1, более предпочтительно 1,2:1, еще более предпочтительно 1:1. В этом контексте эквиваленты основания означают, что, если используют одновалентное основание, такое как  $\text{NaHCO}_3$ , то молярное отношение основания (ВА) к амину (АМ) соответствует отношению, приведенному выше. Если используют двухвалентное основание (ВА), такое как  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , то требуется только половина количества основания по отношению к количеству основания (ВА) в молях по сравнению с использованием одновалентного основания для введения того же количества эквивалентов основания. Например, если используют 10 ммоль амина (АМ), то при соотношении 1:1 требуется 10 ммоль  $\text{NaHCO}_3$ , но только 5 ммоль  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

**[0066]** В дополнительном воплощении осуществляют стадию б) и на подстадии в1) добавляют амин (АМ) в виде соли присоединения кислоты, где амин (АМ) со связанной с ним кислотой добавляют в таком количестве, чтобы связанная с амином (АМ) кислота была способна нейтрализовать основание (ВА) до такой степени, чтобы раствор (В) принимал значение рН от 6 до 8.

**[0067]** Стадия в) может включать подстадию в2), на которой к раствору (В) добавляют раствор (А) с получением раствора (В1).

**[0068]** Предпочтительно, концентрация амина (АМ) в растворе (В1) составляет от 0,01 до 0,25 г/мл, предпочтительно от 0,03 до 0,20 г/мл, более предпочтительно от 0,08 до 0,15 г/мл.

**[0069]** Стадия в) может включать подстадию в3), на которой раствор (В) или, при осуществлении подстадии в2), раствор (В1) обогащают  $\text{CO}_2$ . Предпочтительно, раствор (В) обогащают  $\text{CO}_2$  в количестве от 2,5 г/л до 9 г/л, более предпочтительно от 5 до 7,5 г/л.

**[0070]** Стадия в) может включать подстадию в4), на которой раствор (В) или, при осуществлении подстадии в2), раствор (В1) хранят при температуре от 1 до 10°C, предпочтительно от 3 до 8°C, в течение по меньшей мере 1 ч, предпочтительно от 24 ч до 120 ч, еще более предпочтительно от 24 до 72 ч.

**[0071]** Стадия в) может включать подстадию в5), на которой раствор (В) или, при осуществлении подстадии в2), раствор (В1) обогащают  $\text{CO}_2$ , предпочтительно до суммарной концентрации по меньшей мере 6 г/л, более предпочтительно до по меньшей мере 10 г/л, еще более предпочтительно до по меньшей мере 12 г/л, особенно предпочтительно до по меньшей мере 14 г/л и наиболее предпочтительно до по меньшей

мере 15 г/л. Предпочтительно, на подстадии в5) вводят или растворяют в растворе (В) или (В1) дополнительно от 0,4 до 4,7 г/л, более предпочтительно от 1 до 3,5 г/л,  $\text{CO}_2$  до достижения необходимой суммарной концентрации.

**[0072]** В этом документе термин “суммарная концентрация” означает суммарную концентрацию растворенного  $\text{CO}_2$  в растворе (В) или (В1), включая  $\text{CO}_2$ , связанный в аддукте угольной кислоты (КА). Суммарная концентрация складывается из увеличения массы раствора вследствие добавленного  $\text{CO}_2$  на всех предшествующих стадиях обогащения а2) и/или в3), если ее осуществляют, и в5), не принимая в расчет  $\text{CO}_2$ , который возможно добавляют к раствору в виде гидрокарбоната или карбоната в качестве основания (ВА).

**[0073]** Обогащение раствора (В) или раствора (В1) на подстадии в5)  $\text{CO}_2$  до необходимой суммарной концентрации можно осуществлять при давлении от 2,5 до 10 бар, предпочтительно от 4 до 10 бар, более предпочтительно от 5 до 10 бар, еще более предпочтительно от 6 до 10 бар, наиболее предпочтительно от 6,5 до 10 бар. Предпочтительно, раствор (В) или (В1) при обогащении  $\text{CO}_2$  на подстадии в5) имеет температуру от 3 до 8°C, более предпочтительно 5°C.

**[0074]** Обогащение раствора (В) или (В1) на подстадиях в3) и в5) можно осуществлять таким же образом, как описано для стадии а).

**[0075]** Предпочтительно, рН раствора (В) или, при осуществлении подстадии в2), раствора (В1) после осуществления стадии в5) составляет не более 7,0.

**[0076]** Предпочтительно, стадия в) включает все подстадии в1), в2), в3), в4) и в5).

**[0077]** Предпочтительно, подстадии в1), в2), в3), в4) и в5) осуществляют в следующем порядке: в2) следует после в1), в3) следует после в2), в4) следует после в3), в5) следует после в4).

**[0078]** На стадии г) замораживают раствор, полученный после завершения стадии в). Предпочтительно, на стадии г) замораживают раствор В) или, после осуществления подстадии в2), раствор (В1).

**[0079]** Раствор, предпочтительно раствор (В) или (В1), подвергнутый стадии г), имеет содержание  $\text{CO}_2$  по меньшей мере 6 г/л, предпочтительно по меньшей мере 10 г/л, более предпочтительно по меньшей мере 12 г/л, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 г/л и особенно предпочтительно по меньшей мере 15 г/л.

**[0080]** Предпочтительно, раствор, полученный после завершения стадии в), предпочтительно раствор (В) или (В1), замораживают при температуре от -100°C до -

20°C, более предпочтительно от -90°C до -30°C, еще более предпочтительно от -80 до -40°C и наиболее предпочтительно от -70 до -50°C.

**[0081]** Замораживание раствора, полученного после стадии в), предпочтительно раствора (В) или (В1), можно в принципе осуществлять любым способом, который известен специалисту в области техники и считается подходящим. Например, замораживание можно осуществлять путем переноса раствора, полученного на стадии в), в подходящий сосуд, который погружают в охлаждающую среду. Предпочтительно, сосуд имеет форму колбы. Предпочтительно, сосуд, содержащий раствор, полученный на стадии в), погружают в охлаждающую среду под углом 40°. Охлаждающая среда может, например, состоять из растворителя, такого как метанол, этанол или ацетон, который доводят до желаемой температуры путем добавления сухого льда или при помощи подходящих охлаждающих устройств, таких как криостаты.

**[0082]** Предпочтительно, замораживание происходит при атмосферном давлении, более предпочтительно при 1,01325 бар.

**[0083]** Предпочтительно, раствор, полученный после завершения стадии в), предпочтительно раствор (В) или (В1), замораживают в течение от 0,3 до 60 минут, более предпочтительно в течение от 1 до 30 мин, еще более предпочтительно в течение от 1,1 до 10 мин, наиболее предпочтительно в течение от 1,5 до 5 мин.

**[0084]** Раствор, полученный после завершения стадии в), предпочтительно раствор (В) или (В1), предпочтительно замораживают при скорости охлаждения от 10 до 100 К/мин, более предпочтительно от 20 до 80 К/мин, еще более предпочтительно от 30 до 70 К/мин и наиболее предпочтительно от 40 до 60 К/мин.

**[0085]** Предпочтительно, сосуд, в котором во время процесса замораживания находится раствор, полученный после завершения стадии в), предпочтительно раствор (В) или (В1), вращают в охлаждающей среде со скоростью от 10 до 1000 об/мин, более предпочтительно, от 50 до 600 об/мин, еще более предпочтительно от 100 до 400 об/мин и особенно предпочтительно от 200 до 300 об/мин.

**[0086]** Замораживание можно осуществлять согласно методике поверхностного замораживания.

**[0087]** На стадии д) раствор, замороженный на стадии г), предпочтительно раствор (В) или (В1), хранят при температуре от -100 до 0°C в течение не более 4 суток.

**[0088]** Предпочтительно, раствор, замороженный на стадии г), хранят на стадии д), предпочтительно раствор (В) или (В1), в течение от 1,5 до 4 суток, более

предпочтительно от 2,5 до 4 суток.

**[0089]** Предпочтительно, раствор, замороженный на стадии г), хранят на стадии д), предпочтительно раствор (В) или (В1), при температуре от  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ , более предпочтительно от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $-5^{\circ}\text{C}$ , еще более предпочтительно от  $-25$  до  $-10^{\circ}\text{C}$ , особенно предпочтительно от  $-20$  до  $-15^{\circ}\text{C}$ .

**[0090]** В принципе, хранение при определенной температуре может происходить в любых холодильных установках, известных специалисту в области техники. Например, хранение можно осуществлять в морозильной камере или низкотемпературной камере замораживания.

**[0091]** Способ, согласно которому может быть получен аддукт угольной кислоты (КА), может включать дополнительную стадию е), которую осуществляют после стадии д). На стадии е) раствор, хранившийся на стадии д), предпочтительно раствор (В) или (В1), сушат с получением сухого аддукта угольной кислоты (КА).

**[0092]** Предпочтительно, на стадии е) из раствора, хранившегося на стадии д), предпочтительно раствора (В) или (В1), удаляют воду до остаточного содержания менее 0,8% масс., более предпочтительно до остаточного содержания менее 0,1% масс., относительно общей массы сухого аддукта угольной кислоты (КА).

**[0093]** Предпочтительно, на стадии е) из раствора, хранившегося на стадии д), предпочтительно раствора (В) или (В1), удаляют  $\text{CO}_2$ , не связанный с аддуктом угольной кислоты (КА), до остаточного содержания менее 0,8% масс., более предпочтительно до остаточного содержания менее 0,1% масс., относительно общей массы сухого аддукта угольной кислоты (КА).

**[0094]** Сушку можно осуществлять с использованием любого способа, который известен специалисту в области техники и считается подходящим. Предпочтительно, сушку осуществляют посредством сублимационной сушки, также называемой лиофилизацией. В случае использования способа сублимационной сушки стадия г) представляет собой стадию замораживания, а стадия д) представляет собой стадию выдерживания.

**[0095]** Предпочтительно, давление при сушке составляет от 0,01 до 30 мбар, предпочтительно от 0,02 до 20 мбар, более предпочтительно от 0,03 до 10 мбар, еще более предпочтительно от 0,03 до 0,5 мбар и особенно предпочтительно от 0,05 до 0,1 мбар. Предпочтительно, давление поддерживают во время всего процесса сушки. Предпочтительно, указанного выше давления достигают во время сушки в течение 7 ч, более предпочтительно в течение 5 ч и особенно предпочтительно в течение 4 ч от начала

вакуумирования.

**[0096]** Конечный момент сушки может быть определен специалистом в области техники по температурным кривым. Предпочтительно, общее время сушки на стадии е) составляет от 10 до 60 ч, более предпочтительно от 30 до 55 ч, особенно предпочтительно от 41 до 52 ч. Общее время сушки определяют как временной интервал между завершением хранения на стадии д) и завершением сушки на стадии е).

**[0097]** Предпочтительно, температура на протяжении сушки на стадии е) составляет от 0 до 20°C, предпочтительно от 4 до 18°C, более предпочтительно от 8 до 16°C.

**[0098]** Кроме того, изобретение охватывает фармацевтическую композицию (PZ), содержащую амин (AM) или аддукт угольной кислоты (KA), как описано выше, для применения в лечении атипичной пневмонии.

**[0099]** Фармацевтические композиции, также содержащие аддукт угольной кислоты (KA), описаны в WO2019/048590.

**[00100]** Фармацевтический препарат (PZ) в контексте настоящего изобретения обычно понимают как композицию, содержащую амин (AM) или аддукт угольной кислоты (KA), и он может дополнительно содержать другие эксципиенты или добавки, подходящие для фармако-медицинского применения.

**[00101]** Кроме того, фармацевтический препарат (PZ) может содержать дополнительные основания, которые не соответствуют амину (AM) и могут отличаться от основания (BA). Специалист в области техники в принципе может выбирать добавки в зависимости от желаемого применения. При этом он будет учитывать желаемую форму применения.

**[00102]** Фармацевтический препарат (PZ) в принципе может быть представлен в любой подходящей лекарственной форме. Например, фармацевтический препарат (PZ) может быть представлен в виде капсулы, таблетки, раствора, мази, крема, геля, пасты, оберты или пластыря, содержащего активное вещество.

**[00103]** Фармацевтический препарат (PZ) в принципе можно применять в любой подходящей форме. Специалист в области техники выберет подходящую лекарственную форму в зависимости от предполагаемой формы применения. Например, фармацевтический препарат (PZ) можно вводить перорально, путем ингаляции, путем инъекции, в виде пластыря, кожным путем, включая по меньшей мере дермальное нанесение, наносить на поверхность глаза, интраназально, ректально и вагинально.

**[00104]** При изготовлении фармацевтического препарата (PZ) специалист в области

техники в принципе может применять способы, известные в уровне техники.

**[00105]** Предпочтительно, температура смеси аддукта угольной кислоты (КА) и использованных эксципиентов и, возможно, дополнительных оснований во время получения фармацевтического препарата (PZ) составляет менее 60°C, предпочтительно менее 50°C, более предпочтительно от 0 до 50°C.

**[00106]** При изготовлении фармацевтического препарата (PZ), предпочтительно в виде мази, также можно применять диспергирование, предпочтительно при помощи устройства для приготовления мазей. При этом предпочтительно используют скорость менее 2000 об/мин.

**[00107]** Перед преобразованием в пероральные лекарственные формы, описанные ниже, такие как таблетки или капсулы, или полутвердые лекарственные формы, аддукт угольной кислоты (КА) можно растирать в порошок, отдельно или в присутствии других эксципиентов или оснований. Для конкретной цели специалист в области техники может в принципе использовать подходящие и известные технические средства. Например, для стадий растирания можно использовать ступки или аналогичные подходящие устройства. Предпочтительно, для стадий растирания прибегают к помощи устройства, которое поддерживает механическое воздействие на аддукт угольной кислоты на как можно более низком уровне. Предпочтительно, растирание осуществляют в ступке.

**[00108]** Полученный таким образом порошок затем можно, например, прессовать в таблетки или заполнять им имеющиеся в продаже капсулы или смешивать с подходящими эксципиентами и преобразовывать в полутвердые лекарственные формы.

**[00109]** Одно воплощение фармацевтического препарата (PZ) относится к фармацевтическому препарату (PZ), который содержит аддукт угольной кислоты (КА) и вводится перорально. В этом воплощении фармацевтический препарат (PZ) предпочтительно вводят в капсулах, более предпочтительно в твердых желатиновых или целлюлозных капсулах, особенно предпочтительно в твердых желатиновых капсулах. Аналогично, в этом воплощении фармацевтический препарат (PZ) можно применять в виде таблеток.

**[00110]** Предпочтительно, фармацевтический препарат (PZ) в этом воплощении содержит по меньшей мере один эксципиент (H), предпочтительно выбранный из крахмала, в частности, кукурузного крахмала и/или рисового крахмала, декстрана, эфира целлюлозы и SiO<sub>2</sub>.

**[00111]** Кроме того, в этом воплощении фармацевтический препарат (PZ) может

содержать по меньшей мере одно основание (BA1), не являющееся амином (AM) и идентичное или отличающееся от основания (BA). Предпочтительно, основание (BA1) выбрано из  $\text{NaHCO}_3$  или  $\text{KHCO}_3$ , более предпочтительно  $\text{NaHCO}_3$ .

**[00112]** Предпочтительно, общая информация, приведенная выше в отношении фармацевтического препарата (PZ), также применима к этому воплощению; в частности, также к получению фармацевтического препарата (PZ), насколько она технически применима к этому воплощению.

**[00113]** Предпочтительно, фармацевтический препарат (PZ) в этом воплощении содержит

а) от 1 до 99% масс., более предпочтительно от 15 до 95% масс., аддукта угольной кислоты (KA),

б) от 0 до 60% масс., более предпочтительно от 3 до 50% масс., основания (BA1) и от 1 до 90% масс., более предпочтительно от 2 до 75% масс., эксципиента (H) относительно общей массы фармацевтического препарата.

**[00114]** Следующее воплощение фармацевтического препарата (PZ) относится к полутвердому фармацевтическому препарату (PZ), который содержит аддукт угольной кислоты (KA) и вводится кожным путем. В этом воплощении фармацевтический препарат (PZ) можно наносить, например, в виде мази, крема, геля, пасты, обертывания или пластыря, содержащего активное вещество.

**[00115]** Предпочтительно, общая информация, приведенная выше в отношении фармацевтического препарата (PZ), также применима к этому воплощению; в частности, также к получению фармацевтического препарата (PZ), насколько она технически применима к этому воплощению.

**[00116]** В этом воплощении фармацевтический препарат (PZ) предпочтительно содержит по меньшей мере один эксципиент (H1), выбранный из парафинов, в частности густых и жидких парафинов, воска шерсти, спиртов воска шерсти, геля на гидрофобной основе, растительных масел, животных жиров, синтетических глицеридов, жидких полиалкилсилоксанов, восков, вазелина и крахмала, в частности кукурузного крахмала, предпочтительно вазелина.

**[00117]** Вязкие парафины (*paraffinum subliquidum*) представляют собой парафины, которые имеют вязкость от 110 до 230 мПа·с, тогда как жидкие парафины (*paraffinum perliquidum*) имеют вязкость от 25 до 80 мПа·с.

**[00118]** Предпочтительно, фармацевтический препарат (PZ) в этом воплощении

содержит:

а) от 0,1 до 40% масс., более предпочтительно от 0,4 до 10% масс., аддукта угольной кислоты (КА) и

б) от 60 до 99,9% масс., предпочтительно от 80 до 96% масс., эксципиента (Н1) относительно общего количества фармацевтического препарата (PZ).

**[00119]** Следующее воплощение фармацевтического препарата (PZ), содержащего аддукт угольной кислоты (КА), относится к фармацевтическому препарату (PZ), который применяют трансбуккально, парентерально, назально и/или посредством ингаляции.

**[00120]** В воплощении с трансбуккальным нанесением аддукт угольной кислоты (КА) вводят в виде препарата, содержащего аддукт угольной кислоты (КА) и поливинилпирролидон. Предпочтительно, массовое отношение аддукта угольной кислоты (КА) к поливинилпирролидону составляет от 1:1 до 1:10, более предпочтительно 1:3. Можно использовать поливинилпирролидоны с различной длиной цепи. Предпочтительно, в качестве растворителя препарат содержит воду. Более предпочтительно, вода содержит CO<sub>2</sub>. Еще более предпочтительно, вода содержит по меньшей мере 3 г/л CO<sub>2</sub>, более предпочтительно от 3 до 7 г/л CO<sub>2</sub>, наиболее предпочтительно от 6 до 7 г/л CO<sub>2</sub>.

**[00121]** Предпочтительно, общая информация, приведенная выше в отношении фармацевтического препарата (PZ), также применима к этому воплощению; в частности, также к получению фармацевтического препарата (PZ), насколько она технически применима к этому воплощению.

**[00122]** Предпочтительно, в этом воплощении фармацевтический препарат (PZ) представлен в виде раствора (A2), содержащего аддукт угольной кислоты (КА), растворенный CO<sub>2</sub> и по меньшей мере один эксципиент (H2).

**[00123]** Эксципиент (H2) предпочтительно выбран из галогенида щелочного или щелочноземельного металла, более предпочтительно NaCl и MgCl<sub>2</sub>, еще более предпочтительно NaCl. Эксципиент (H2) может быть идентичен соли (S). Количества, относящиеся к эксципиенту (H2), поскольку в отдельных воплощениях он идентичен соли (S), в контексте этого изобретения относятся к дополнительным количествам эксципиента (H2), которые не были введены в фармацевтический препарат (PZ) в виде соли (S) как часть аддукта угольной кислоты (КА).

**[00124]** Предпочтительно, раствор (A2) получают путем введения в растворитель CO<sub>2</sub>. Предпочтительно, растворитель представляет собой воду. Предпочтительно, CO<sub>2</sub>

вводят в растворитель при температуре от 0 до 8°C, более предпочтительно от 0 до 5°C, с получением раствора (A2). CO<sub>2</sub> можно вводить в растворитель в виде газа, а также в твердой форме, например, в виде сухого льда. Предпочтительно, CO<sub>2</sub> вводят в растворитель в виде газа. CO<sub>2</sub> также можно вводить в раствор под давлением, до достижения желаемой концентрации, как описано выше для подстадии a2).

**[00125]** Предпочтительно, CO<sub>2</sub> вводят в растворитель до концентрации по меньшей мере 3 г/л, более предпочтительно вплоть до 4 г/л, еще более предпочтительно от 4 г/л до 8 г/л, с получением раствора (A2).

**[00126]** Предпочтительно, CO<sub>2</sub>, использованный для получения раствора (A2), имеет чистоту по меньшей мере 99,9%, более предпочтительно также является подходящим для фармацевтических применений, как описано выше.

**[00127]** Предпочтительно, в этом воплощении фармацевтический препарат (PZ), поскольку он получен путем растворения аддукта угольной кислоты (КА) в растворе (A2), содержит

а) от 0,05 до 100 мг/мл, более предпочтительно от 0,08 до 50 мг/мл, аддукта угольной кислоты (КА) и

б) от 0 до 20 мг/мл, более предпочтительно от 3 до 10 мг/мл, эксципиента (H2)

в каждом случае по отношению к общему объему фармацевтического препарата (PZ).

## **ПРИМЕРЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[00119]** 1. Пример 1, получение аддукта угольной кислоты (КА)

1.1. Материалы:

- Амин (AM): от 68,8 до 110,1 г гидрохлорида прокаина (например, ультрачистого для применения в качестве активного фармацевтического вещества; Ph. Eur. или подходящего для этой цели качества).
- Основание (BA): от 22,2 до 33,9 г гидрокарбоната натрия (например, ультрачистого или подходящего для этой цели качества).
- Растворитель: от 630 до 900 мл воды (вода для инъекций).
- CO<sub>2</sub>: мин. 12,0 г/л диоксида углерода из стальных газовых баллонов под давлением (CO<sub>2</sub> надлежащего качества)
- Сухой лед для приготовления охлаждающих смесей и для охлаждения
- Метанол, техн. для приготовления охлаждающих смесей

**[00120]** 1.2. Стадия а)

Воду (например, воду для инъекций) вливают до отметки в чистую пластиковую бутылку

для работы под давлением (приблизительно от 800 до 900 мл) и предварительно охлаждают до 5°C в течение по меньшей мере 1 ч в холодильнике (от 3 до 8°C) или посредством наружного охлаждения.

Приготавливают насыщенный диоксидом углерода раствор угольной кислоты. Для этого в предварительно охлажденную воду вводят CO<sub>2</sub> под давлением (от 1,6 до 8 бар) с интервалами. Шипящий звук (выход газа через клапан сброса давления) указывает на насыщение раствора CO<sub>2</sub>. Насыщение контролируют по массе до растворения 4,0-6,0 г CO<sub>2</sub> (соответствует 4,5-7,5 г/л). Насыщенный раствор имеет значение pH ≤ 4,3 до 4,8. Эту обогащенную углекислым газом воду сразу герметично закрывают и хранят в холодильнике в течение по меньшей мере 1 ч.

**[00121]** 1.3. Стадия б)

21,2 г гидрокарбоната натрия помещают во вторую пластиковую бутылку для работы под давлением, смешивают с 320 мл охлажденной воды, содержащей CO<sub>2</sub>, и растворяют путем вихревого движения.

**[00122]** 1.4. Стадия в)

К указанному раствору добавляют эквивалентное количество твердого гидрохлорида прокаина при постоянной температуре с образованием практически нейтрального раствора, который после добавления дополнительных 320 мл холодной обогащенной углекислым газом воды дает прозрачный слабокислый раствор. Раствор обогащают CO<sub>2</sub>. Полученный таким образом раствор хранят в холодильнике в течение по меньшей мере 1 ч.

Затем раствор снова подвергают кондиционированию с CO<sub>2</sub> до достижения концентрации CO<sub>2</sub> в растворе 12 г/л. Значение pH проверяют при помощи индикаторных полосок. Значение pH составляет не больше 6,6.

**[00123]** 1.5. Стадия г)

Предварительно охлаждают круглодонные колбы. Для замораживания реакционный раствор отмеряют в предварительно охлажденном мерном цилиндре, порциями переносят в круглодонные колбы и замораживают путем погружения в охлаждающую смесь из сухого льда/метанола (менее -60°C) согласно способу поверхностного замораживания в течение 1,5-3,5 мин на колбу (примерно 200 об/мин). Угол погружения колбы в ротационный испаритель устанавливают приблизительно 40°.

**[00124]** 1.6. Стадия д)

Колбы с замороженным материалом герметично закрывают притертыми стеклянными

пробками и временно хранят в морозильной камере при температуре от  $-15$  до  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение от 2 до 4 суток.

#### **[00125]** 1.7. Стадия е)

Термостатированные колбы помещают в предварительно охлажденные полистирольные контейнеры и сразу присоединяют к вакуумной установке для сублимационной сушки ( $0,060 \pm 0,01$  мбар, приблизительно  $-46^{\circ}\text{C}$ , проверенной на герметичность) при помощи гибкого резинового конуса. Осторожно открывают клапанные краны и создают вакуум в отдельных поршнях. Наконеч, должны быть подвергнуты вакуумированию все поршни. Для отслеживания процесса на дно полистирольной рубашки помещают температурные датчики для регистрации всей температурной кривой на протяжении процесса сушки. До начала лиофилизации температурные датчики показывают температуры менее  $-5^{\circ}\text{C}$ .

Во время лиофилизации давление составляет  $0,07 \pm 0,02$  мбар. Такого сублимационного давления достигают в течение 4 ч и поддерживают на протяжении всего времени лиофилизации. На протяжении всего процесса сушки поддерживают температуру охлаждающей камеры  $9-15^{\circ}\text{C}$ . Конечный момент лиофилизации определяют графически по температурным кривым. Общее время сушки составляло максимум 52 ч. Сухой лиофилизат переносят в сосуд из темного стекла с завинчивающейся крышкой, снабженный мешочком с осушителем, и хранят в холодильнике при температуре от 0 до  $15^{\circ}\text{C}$ .

#### **[00126]** 2. Примеры фармацевтических препаратов (PZ)

##### **[00127]** 2.1. Капсулы и таблетки

Ниже в качестве примера приведено описание состава фармацевтического препарата (PZ) по изобретению в воплощении капсулы или таблетки прокаина в качестве амина (AM). Для изготовления капсул можно использовать имеющиеся в продаже оболочки капсул доступных для приобретения размеров (от 5 до 000), которые заполняют порошком, содержащим аддукт угольной кислоты (KA), содержащий прокаин в качестве амина (AM) (растирание активного вещества аддукта угольной кислоты (KA), содержащего прокаин в качестве амина (AM), возможно с добавками, наполнителями и регуляторами сыпучести). Аддукт угольной кислоты (KA) получали согласно Примеру 1. Было показано, что в отношении стабильности твердые желатиновые капсулы лучше подходят по сравнению с целлюлозными капсулами. Например, заполненные твердые желатиновые капсулы, примером которых являются твердые желатиновые капсулы, содержащие 60 и 100 мг активного вещества согласно Таблице 1, не демонстрировали

никаких изменений даже через 12 месяцев хранения в холодильнике и, таким образом, являются стабильными (Фиг. 2). Стабильность исследовали при помощи ИК спектроскопии. В случае твердых желатиновых капсул прокаин не определялся посредством ИК спектроскопии в течение 12-месячного периода, тогда как в ИК спектре целлюлозных капсул полоса прокаина обнаруживалась всего через несколько суток. Содержание определяли при комнатной температуре при помощи спектроскопии в ультрафиолетовом/видимом диапазоне. Согласно пункту 2.9.6 Европейской Фармакопеи для рецептурных лекарственных средств диапазон допустимых отклонений составляет  $\pm 15\%$  по отношению к общему содержанию, включая побочные продукты.

Применяют действующие и общепринятые фармацевтические правила, касающиеся получения (рецептурных) лекарственных средств (например, Европейскую Фармакопею, Фармацевтический кодекс Германии).

**Таблица 1.** Пример состава капсул с добавленным  $\text{NaHCO}_3$  и аддуктом угольной кислоты (КА) в качестве активного вещества, полученных согласно рабочему Примеру 1.

Количество активного вещества [мг]	30	60	100	120
Добавка, например, $\text{NaHCO}_3$	21	42	71	84
Наполнитель, например, кукурузный крахмал, включ. $\text{SiO}_2$	120	90	120	90
Размер капсулы	1	1	0	0

**Таблица 2.** Пример состава таблеток с добавленным  $\text{NaHCO}_3$  и аддуктом угольной кислоты (КА) в качестве активного вещества, полученных согласно рабочему Примеру 1.

Количество активного вещества [мг]	30	60	100	120
Добавка, например, $\text{NaHCO}_3$	21	42	71	84
Наполнитель, например, кукурузный крахмал, включ. $\text{SiO}_2$	2.5	5	8.5	10

Ниже в качестве примера приведено описание состава фармацевтического препарата (PZ) по изобретению в воплощении мази с прокаином в качестве амина (AM) в аддукте угольной кислоты (KA). При изготовлении мази применяют подходящие и общепринятые фармацевтические правила, касающиеся изготовления (составления) лекарственных средств (например, Европейскую Фармакопею, Фармацевтический кодекс Германии). В процессе изготовления мази избегают больших напряжений сдвига. Кроме того, в процессе изготовления также поддерживают локальную температуру ниже 60°C. Таким образом, растертый в ступке аддукт угольной кислоты (KA), содержащий прокаин в качестве амина (AM) вводят в основу мази, например вазелин, в ступке или меламиновой чашке, в которых поддерживают температуру от 40 до 45°C при помощи водяной бани. В качестве альтернативы, также можно использовать электрические перемешивающие системы, такие как системы, используемые в обычной фармацевтической практике.

**Таблица 3.** Пример состава мази и аддукта угольной кислоты (KA) в качестве активного вещества, полученной согласно рабочему Примеру 1.

Содержание [%]	0,5	1,0	1,25	2	4
Количество активного вещества [мг]	25	50	62,5	100	200
Основа мази [г] (например, вазелин)	5	5	5	5	5

### **[00129]** 2.3 Растворы для парентерального применения

Для изготовления раствора для парентерального применения, содержащего аддукт угольной кислоты (KA), содержащий прокаин в качестве амина (AM), требуемое количество воды (воды для инъекций) охлаждают приблизительно до 5±3°C в подходящем сосуде с магнитной мешалкой или чем-то подобным и оставляют при указанной температуре. Воду обогащают газообразным диоксидом углерода необходимого качества до приблизительно 3,2 г/л. В указанной воде, содержащей CO<sub>2</sub>, растворяют соответствующее количество аддукта угольной кислоты (KA), содержащего прокаин в качестве амина (AM), и хлорид натрия до изотонической концентрации.

**[00130]** В качестве альтернативы воду, термостатированную до приблизительно 5±3°C, обогащают CO<sub>2</sub> под давлением в закрытой системе таким образом, чтобы присутствовал явный избыток (от 4,5 до 7,5 г/л). К этой обогащенной углекислым газом воде также добавляют соответствующие количества аддукта угольной кислоты (KA),

содержащего прокаин в качестве амина (АМ), и хлорид натрия.

**[00131]** Указанный холодный раствор с аддуктом угольной кислоты (КА), содержащим прокаин в качестве амина (АМ), и хлоридом натрия, стерилизуют фильтрованием в подходящих окружающих условиях и им заполняют соответствующие флаконы. Применяют подходящие и общепринятые фармацевтические правила, касающиеся изготовления (составления) лекарственных средств (например, Европейскую Фармакопею).

**Таблица 4.** Пример состава препаратов для парентерального введения с добавленным NaCl и аддуктом угольной кислоты (КА) в качестве активного вещества, полученных согласно рабочему Примеру 1.

Содержание [%]	Инфузия			Инъекция		
	0,1	0,2	0,3	1	2	3
Количество активного вещества [мг]	50	100	150	50	100	150
Добавка (NaCl) [мг]	440	430	425	37	29	25
Общий объем [мл]	50	50	50	5	5	5

**[00132]** 2.4. Трансбуккальное нанесение при помощи пульверизатора

**[00133]** В 5 мл воды с CO<sub>2</sub> (например, доступной для приобретения минеральной воды, CO<sub>2</sub>-) растворяют 285 мг ProcCluster (аддукт угольной кислоты согласно Примеру 1) и 852 мг PVP25 (массовое соотношение 1:3) и наносят с применением флакона с пульверизатором. PVP означает поливинилпирролидон, также называемый поливидоном или повидоном.

Можно использовать другие PVP продукты, например, PVP30 и PVP17→ в других соотношениях (соответственно от 1:1 до 1:10 по отношению к количеству ProcCluster, касается всех использованных PVP)

**[00134]** PVP: поливинилпирролидон, номер CAS 9003-39-8 (2-пирролидинон, 1-этенил-, гомополимер) EINECS No.: 618-363-4 – REACH регистрационный номер: - (полимер) – наименование по INCI: PVP.

**[00135]** 3. Растворимость в октанолe

**[00136]** Исследование растворимости проводили в октанолe и исследовали

содержание в органической фазе при помощи спектроскопии в УФ/видимом диапазоне и значения рН.

**Таблица 5.** Растворимость различных лекарственных форм

Вещество	Содержание	Значение рН
Прокаин	Полностью растворен (100%)	8,5
Гидрохлорид прокаина	8%	4,5
Аддукт угольной кислоты с прокаином	74%	7,5

**[00137]** Измеренные значения рН подтверждают, что аддукт угольной кислоты с прокаином растворим в органической фазе и, следовательно, является мембранопроницаемым как таковой и не превращается в прокаин. Аналогично, измерение содержания методом спектроскопии в УФ/видимом диапазоне показывает, что по липофильности аддукт угольной кислоты с прокаином больше похож на прокаин, чем на ProcHCl. Поэтому он ведет себя как основной компонент – растворимое в липидах основание, которое образуется в зависимости от значения рН. Аддукт угольной кислоты с прокаином демонстрирует указанное свойство независимо от рН, то есть он не должен превращаться в липофильную форму при изменении рН, как в случае ProcHCl. ProcHCl имеет значительно более низкое значение, которое составляя 8%, представляет собой величину одного порядка со связыванием белков, составляющим 6%.

**[00135]** 4. Исследование противовирусной активности

**[00136]** 4.1. Исследование противовирусной активности в отношении вирусов гриппа.

**[00137]** Клетки A549 предварительно обрабатывали в течение 30 мин ProcCluster® (= аддукт угольной кислоты (КА) согласно Примеру 1) или прокаином HCl в указанных концентрациях, растворенными в DMEM<sub>INF</sub> (DMEM - модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) (0,2% BSA (бычий сывороточный альбумин), 1 мМ MgCl<sub>2</sub> и 0,9 CaCl<sub>2</sub>), предварительно обрабатывали и затем инфицировали в течение 30 мин вирусом гриппа А/Пуэрто-Рико/8/34 (множественность заражения 0,1) в PBS<sub>INF</sub> (PBS - фосфатно-солевой буферный раствор) (0,2% BSA, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,9 CaCl<sub>2</sub>, 100 Ед мл<sup>-1</sup> пенициллина и 0,1 мг мл<sup>-1</sup> стрептомицина). Затем клетки отмывали и инкубировали в культуральной среде, содержащей ингибитор, до истечения 24 ч после инфицирования. Вирусные титры

в надосадочной жидкости определяли при помощи стандартного метода бляшкообразования на клетках MDCK. На **Фиг. 1 (А)** показано два независимых эксперимента с биологическими повторами.

**[00138]** При добавлении аддукта угольной кислоты (КА) из Примера 1 вирусные титры снижались на 1 log, то есть до 90% по сравнению с необработанными образцами.

**[00139]** 4.2. Исследование противовирусной активности в отношении SARS-CoV-2

**[00140]** Клетки Calu-3 предварительно обрабатывали в течение 30 мин ProcCluster® (= аддукт угольной кислоты (КА) согласно Примеру 1) (**Фиг. 1(В)**) или прокаином HCl (**Фиг. 1 (С)**) в указанных концентрациях, растворенными в DMEM (10% FCS) и затем инфицировали в течение 2 ч SARS-CoV-2 (множественность заражения 0,5) в DMEM (10% FCS (фетальная телячья сыворотка)), включающей соответствующий ингибитор. Клетки отмывали и инкубировали в течение 24 ч после инфицирования в DMEM (10% FCS), содержащей соответствующий ингибитор. Затем клетки отмывали и инкубировали в DMEM (10% FCS), содержащей указанные концентрации соответствующего ингибитора до истечения 24 ч после инфицирования. Вирусные титры в надосадочной жидкости определяли при помощи метода бляшкообразования на клетках Vero-76. Показан эксперимент с биологическими повторами.

**[00141]** При добавлении аддукта угольной кислоты (КА) из Примера 1 вирусные титры снижались на 1 log, то есть до 90% по сравнению с образцами без добавления аддукта угольной кислоты (КА) из Примера 1.

#### ЛИТЕРАТУРА

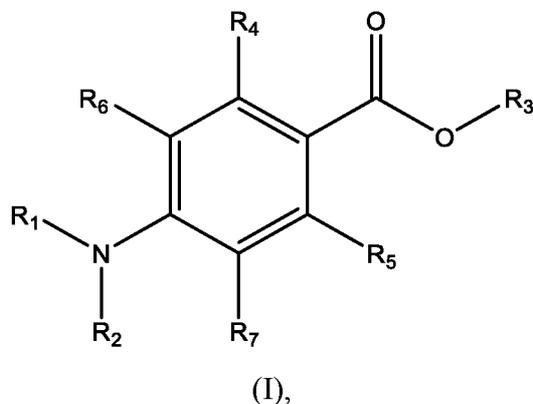
[1] E. Mutschler. G. Geisslinger, H.K. Kroemer, S. Menzel, P. Ruth; „Mutschler Arzneimittelwirkungen, Pharmakologie, Pharmakologische Wirkungen Toxikologie“, Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft, 10th edition, 2013

[2] [https://flexikon.doccheck.com/de/Acute\\_respiratory\\_distress\\_syndrome](https://flexikon.doccheck.com/de/Acute_respiratory_distress_syndrome), aufgerufen am 23. März 2020

[3] Pecher S., Böttiger B.W., Graf B., Hollmann M.W.; Anaesthesist 2004; 53; 316–325

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Амин (АМ) общей формулы (I)



где в формуле (I)

$R_1$  представляет собой H, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил или (C<sub>5-10</sub>)гетероарил, предпочтительно H или (C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H;

$R_2$  представляет собой H, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил или (C<sub>5-10</sub>)гетероарил, предпочтительно H или (C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_nNR_8R_9$ ;

$n$  принимает значения от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2,

$R_8$  представляет собой (C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно (C<sub>1-2</sub>)алкил,

$R_9$  представляет собой (C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно (C<sub>1-2</sub>)алкил;

$R_4$  представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил, (C<sub>5-10</sub>)гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

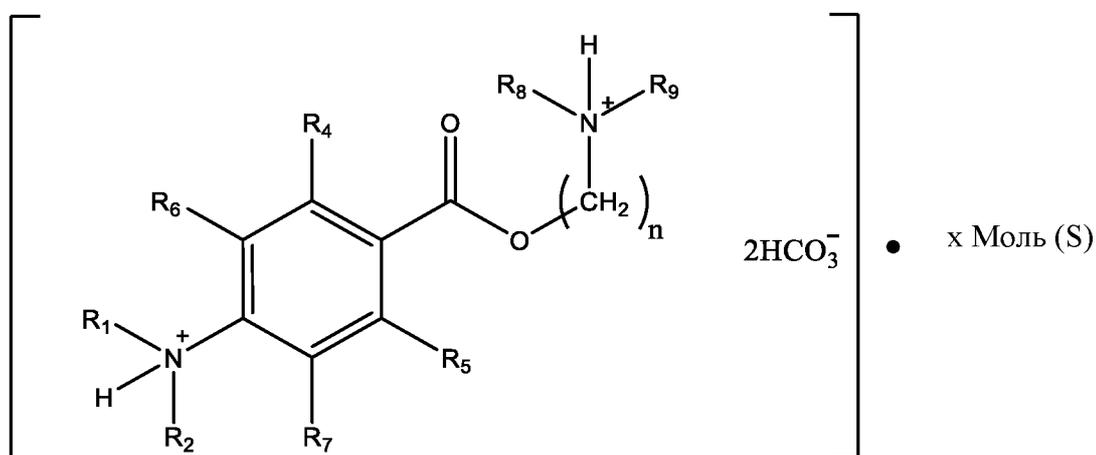
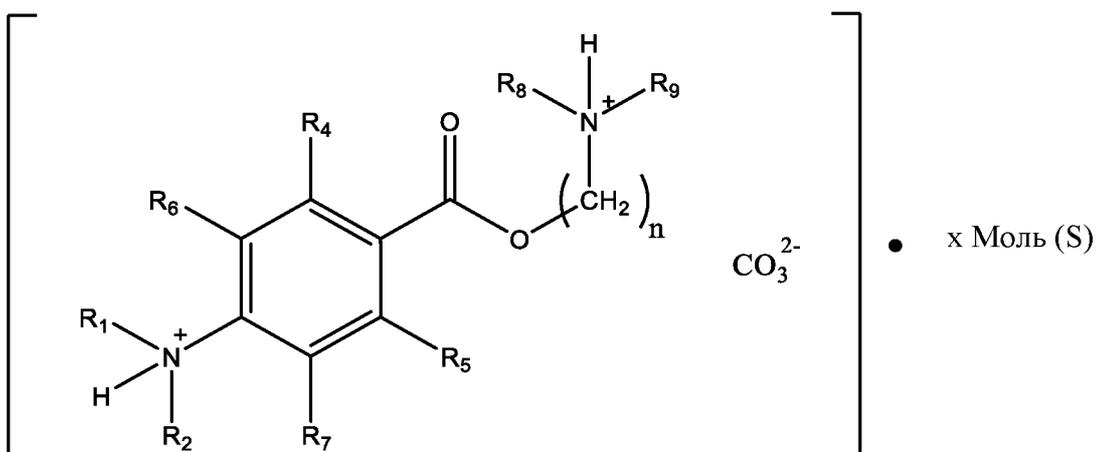
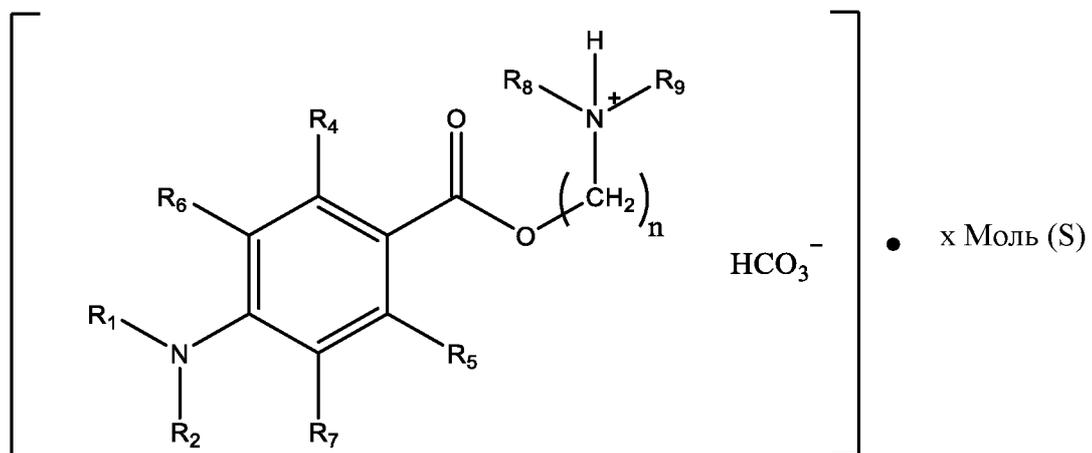
$R_5$  представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил, (C<sub>5-10</sub>)гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

$R_6$  представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил, (C<sub>5-10</sub>)гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или  $-O(C_{1-10})$ алкил;

$R_7$  представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил, (C<sub>5-10</sub>)гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или  $-O(C_{1-10})$ алкил;

где амин формулы (I) возможно также можно применять в виде соли,  
для применения в лечении атипичной пневмонии и терапии вирусных  
заболеваний.

2. Аддукт угольной кислоты (КА), содержащий по меньшей мере один  
структурный элемент общей формулы (II), (III) и/или (IV)



(IV),

где в формулах (II), (III) и (IV)

R<sub>1</sub> представляет собой H, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил или (C<sub>5-10</sub>)гетероарил, предпочтительно H или (C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H;

R<sub>2</sub> представляет собой H, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил или (C<sub>5-10</sub>)гетероарил, предпочтительно H или (C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H;

R<sub>3</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

n принимает значения от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2,

R<sub>8</sub> представляет собой (C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно (C<sub>1-2</sub>)алкил,

R<sub>9</sub> представляет собой (C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно (C<sub>1-2</sub>)алкил;

R<sub>4</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил, (C<sub>5-10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или галоген;

R<sub>5</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил, (C<sub>5-10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или галоген;

R<sub>6</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил, (C<sub>5-10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил;

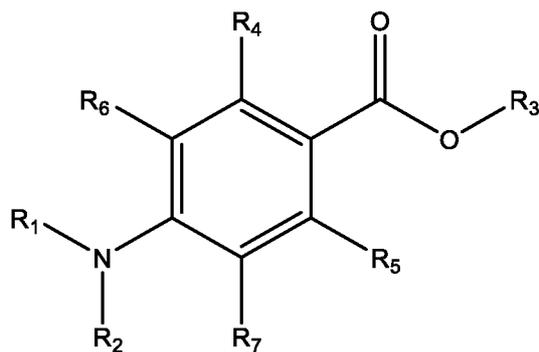
R<sub>7</sub> представляет собой H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил, (C<sub>2-10</sub>)алкенил, (C<sub>5-14</sub>)арил, (C<sub>5-10</sub>)гетероарил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, предпочтительно H, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкил или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил, более предпочтительно H или -O(C<sub>1-10</sub>)алкил;

x принимает значения от 0,5 до 30;

(S) представляет собой соль,

для применения в лечении атипичной пневмонии и в терапии вирусных заболеваний.

**3.** Аддукт угольной кислоты (KA), содержащий угольную кислоту, по меньшей мере один амин (AM) общей формулы (I) и по меньшей мере одну соль (S),



(I),

где в формуле (I)

$R_1$  представляет собой H,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил или  $(C_5-C_{10})$ гетероарил, предпочтительно H или  $(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H;

$R_2$  представляет собой H,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил или  $(C_5-C_{10})$ гетероарил, предпочтительно H или  $(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_nNR_8R_9$ ;

$n$  принимает значения от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2,

$R_8$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил,

$R_9$  представляет собой  $(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно  $(C_{1-2})$ алкил;

$R_4$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

$R_5$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или галоген;

$R_6$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или  $-O(C_{1-10})$ алкил;

$R_7$  представляет собой H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{2-10})$ алкенил,  $(C_5-C_{14})$ арил,  $(C_5-C_{10})$ гетероарил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, предпочтительно H, галоген,  $(C_{1-10})$ алкил или  $-O(C_{1-10})$ алкил, более предпочтительно H или  $-O(C_{1-10})$ алкил;

где по меньшей мере один амин формулы (I) возможно также можно применять в виде соли;

получаемый способом, включающим стадии:

а) получение раствора (А), содержащего по меньшей мере один растворитель и  $\text{CO}_2$ , растворенный в по меньшей мере одном растворителе,

возможно, б) растворение основания (ВА), не являющегося амином (АМ), в растворе (А) с получением раствора (А1),

в) растворение по меньшей мере одного амина (АМ) в растворе (А) или (А1) с получением раствора (В),

г) замораживание раствора, полученного после завершения стадии в),

д) хранение раствора, замороженного на стадии г), при температуре от  $-100$  до  $0^\circ\text{C}$  в течение не более 4 суток;

для применения в лечении атипичной пневмонии и в терапии вирусных заболеваний.

**4.** Фармацевтическая композиция (PZ), содержащая амин (АМ) по п. 1 или аддукт угольной кислоты по одному из пп. 2 или 3, для применения в лечении атипичной пневмонии и в терапии вирусных заболеваний.

**5.** Амин для применения по п. 1, аддукт угольной кислоты (КА) для применения по одному из пп. 2 или 3 и фармацевтическая композиция (PZ) для применения по п. 4, где

1) амин общей формулы (I) и в общих формулах (II), (III) и (IV) выбран из группы, состоящей из:

2-(*N,N*-диэтиламино)этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (прокаина), этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (бензокаина), 2-(диэтиламино)этил-4-амино-2-хлорбензоата (хлорпрокаина), 2-диэтиламиноэтилового эфира 4-амино-3-бутоксibenзойной кислоты (оксибупрокаина), (2-(диметиламино)этил)-4-(бутиламино)бензоата (тетракаина); предпочтительно, 2-(*N,N*-диэтиламино)этилового эфира 4-аминобензойной кислоты (прокаина), и/или

2) соль (S) представляет собой соль, составленную из по меньшей мере одного катиона, выбранного из  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  и  $\text{Mn}^{2+}$ , предпочтительно  $\text{Na}^+$ , и по меньшей мере одного аниона, выбранного из  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{SO}_3^{2-}$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{HSO}_3^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{SiO}_4^{4-}$ ,  $\text{AlO}_2^-$ ,  $\text{SiO}_3^-$  и/или  $[\text{AlO}_2]_{12}(\text{SiO}_2)_2]^{2-}$ , предпочтительно  $\text{Cl}^-$  и  $\text{Br}^-$ , особенно предпочтительно  $\text{Cl}^-$ .

**6.** Аддукт угольной кислоты (КА) для применения по пп. 3 и 5, где стадия а) включает по меньшей мере одну из следующих подстадий:

а1) охлаждение растворителя, предпочтительно воды, до температуры от 3 до

8°C, предпочтительно 5°C, и/или

а2) введение CO<sub>2</sub> в растворитель, предпочтительно вплоть до концентрации насыщения от 3 до 10 г/л, более предпочтительно вплоть до концентрации насыщения от 4,5 до 7,5 г/л, предпочтительно рН раствора после насыщения CO<sub>2</sub> составляет ≤ 3,0 до 6,0, еще более предпочтительно ≤ 4,3 до 4,8 и/или

а3) хранение раствора (А) при температуре от 1 до 10°C, предпочтительно в течение по меньшей мере 30 мин, более предпочтительно в течение по меньшей мере 50 мин, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 60 мин; не больше чем в течение 5 суток (120 ч); предпочтительно хранение происходит при температуре от 3 до 8°C, предпочтительно в течение по меньшей мере 30 мин, более предпочтительно в течение по меньшей мере 50 мин, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 60 мин; не больше чем в течение 5 суток (120 ч);

предпочтительно, стадия а) включает все подстадии а1), а2) и а3),

предпочтительно, подстадии а1), а2) и а3) осуществляют в следующем порядке: а2) следует за а1), и а3) следует за а2).

7. Аддукт угольной кислоты (КА) для применения по одному из пп. 3, 5 и 6, где

1) основание (ВА) на стадии б) представляет собой гидрокарбонат или карбонат; более предпочтительно, гидрокарбонат; еще более предпочтительно, гидрокарбонат натрия, и/или

2) содержание CO<sub>2</sub> в растворе, подвергнутом стадии г), составляет по меньшей мере 6 г/л, предпочтительно по меньшей мере 10 г/л, более предпочтительно по меньшей мере 12 г/л, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 г/л и особенно предпочтительно по меньшей мере 15 г/л, и амин (АМ) также можно применять в виде соли.

8. Аддукт угольной кислоты (КА) для применения по одному из пп. 3 и 5-7, где стадия в) включает по меньшей мере одну из следующих подстадий:

в1) растворение по меньшей мере одного амина (АМ) в растворе (А) или (А1) с получением раствора (В) и/или

в2) добавление раствора (А) к раствору (В) с получением раствора (В1) и/или

в3) обогащение раствора (В) или (В1) CO<sub>2</sub> и/или

в4) хранение раствора (В) или (В1) при температуре от 1 до 10°C, предпочтительно от 3 до 8°C, в течение по меньшей мере 1 ч, предпочтительно от 24 ч до 120 ч, еще более предпочтительно от 24 до 72 ч, и/или

в5) обогащение раствора (В) или (В1)  $\text{CO}_2$  до концентрации по меньшей мере 6 г/л, предпочтительно по меньшей мере 10 г/л, более предпочтительно по меньшей мере 12 г/л, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 г/л и особенно предпочтительно по меньшей мере 15 г/л;

возможно где

1) концентрация амина (АМ) в растворе (В) или, при осуществлении подстадии в2), в растворе (В1) составляет от 0,01 до 0,25 г/мл, предпочтительно от 0,03 до 0,20 г/мл, более предпочтительно, от 0,08 до 0,15 г/мл, и/или

2) рН раствора (В) или (В1) после осуществления стадии в5) составляет не более 7,0, и/или

3) отношение амина (АМ) к основанию (ВА) при осуществлении стадии б) в растворе (В) составляет от 2 до 5, более предпочтительно от 3 до 4, еще более предпочтительно от 3,23 до 3,26 [г/г], и/или

4) на стадии в1) по меньшей мере один амин (АМ), по меньшей мере один амин (АМ) содержит соль присоединения кислоты, предпочтительно в виде гидрогалогенида, гидросульфата, гидросульфита, гидрофосфата, гидромезилата, гидротозилата, гидроацетата, гидроформиата, гидропропаноата, гидромалоната, гидросукцината, гидрофумарата, гидроксалата, гидротартрата, гидроцитрата, гидромалеата, более предпочтительно в виде гидрохлорида или гидробромида,

предпочтительно, стадия в) включает все подстадии в1), в2), в3), в4) и в5);

предпочтительно, подстадии в1), в2), в3), в4) и в5) осуществляют в следующем порядке: в2) следует после в1), в3) следует после в2), в4) следует после в3), в5) следует после в4).

9. Аддукт угольной кислоты (КА) для применения по одному из пп. 3 и 5-8, где на стадии г):

1) раствор (В) или (В1) замораживают при температуре от  $-100^\circ\text{C}$  до  $-20^\circ\text{C}$ , предпочтительно от  $-90^\circ\text{C}$  до  $-30^\circ\text{C}$ , еще более предпочтительно от  $-80$  до  $-40^\circ\text{C}$  и особенно предпочтительно от  $-70$  до  $-50^\circ\text{C}$ , и/или

2) раствор (В) или (В1), замораживают в течение от 0,3 до 60 минут, предпочтительно в течение от 1 до 30 мин, более предпочтительно в течение от 1,1 до 10 мин, еще более предпочтительно в течение от 1,5 до 5 мин, и/или

3) сосуд, в котором во время процесса замораживания находится раствор (В) или (В1), предпочтительно в охлаждающей среде, вращают со скоростью от 10 до 1000

об/мин, предпочтительно от 50 до 600 об/мин, более предпочтительно от 100 до 400 об/мин и еще более предпочтительно от 200 до 300 об/мин, и/или

4) раствор (B) или (B1) замораживают при скорости охлаждения от 10 до 100 К/мин, предпочтительно от 20 до 80 К/мин, более предпочтительно от 30 до 70 К/мин и особенно предпочтительно от 40 до 60 К/мин.

**10.** Аддукт угольной кислоты (КА) для применения по одному из пп. 3 и 5-8, где на стадии д):

1) замороженный раствор (B) или (B1) хранят в течение от 1,5 до 4 суток, предпочтительно от 2,5 до 4 суток, и/или

2) замороженный раствор (B) или (B1) предпочтительно хранят при температуре от  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ , более предпочтительно от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $-5^{\circ}\text{C}$ , еще более предпочтительно от  $-25$  до  $-10^{\circ}\text{C}$ , особенно предпочтительно от  $-20$  до  $-15^{\circ}\text{C}$ .

**11.** Аддукт угольной кислоты (КА) для применения по одному из пп. 3 и 5-10, где способ включает дополнительную стадию е), осуществляемую после стадии д),

е) сушка раствора, хранившегося на стадии д), с получением сухого аддукта угольной кислоты (КА),

где на стадии е) возможно

1) из раствора (B) или (B1) удаляют воду до остаточного содержания менее 0,8% масс., предпочтительно менее 0,1% масс., относительно общей массы проходящего сушку продукта (C), и/или

2) из раствора (B) или (B1) удаляют  $\text{CO}_2$ , не связанный с аддуктом угольной кислоты (КА), вплоть до остаточного содержания менее 0,8% масс., предпочтительно менее 0,1% масс., относительно общей массы проходящего сушку продукта (C), и/или

3) сушку осуществляют путем лиофилизации, и/или

4) давление во время сушки составляет от 0,01 до 30 мбар, предпочтительно от 0,02 до 20 мбар, более предпочтительно от 0,03 до 10 мбар, еще более предпочтительно от 0,03 до 0,5 мбар и особенно предпочтительно от 0,05 до 0,1 мбар, и предпочтительно поддерживают во время всего процесса сушки, и/или

5) давления во время сушки согласно 4) достигают в течение 10 ч, предпочтительно в течение 7 ч, более предпочтительно в течение 5 ч и особенно предпочтительно в течение 4 ч от начала вакуумирования, и/или

6) температура на протяжении сушки на стадии е) составляет от 0 до  $20^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от 4 до  $18^{\circ}\text{C}$ , более предпочтительно от 8 до  $16^{\circ}\text{C}$ , и/или

7) общее время сушки составляет от 10 до 60, предпочтительно от 30 до 55 ч, более предпочтительно от 41 до 52 ч.

**12.** Амин (AM) по п. 1, а также аддукт угольной кислоты (КА) для применения по одному из пп. 2, 3 и 5-11 и фармацевтическая композиция (PZ) для применения по п. 4, где атипичная пневмония представляет собой бактериальную или вирусную атипичную пневмонию или атипичную пневмонию, вызванную грибами, предпочтительно вирусную атипичную пневмонию.

**13.** Амин по п. 12, а также аддукт угольной кислоты (КА) для применения по п. 12 и фармацевтическая композиция для применения по п. 12, где атипичная пневмония представляет собой

1) бактериальную атипичную пневмонию, предпочтительно вызванную бактерией, выбранной из микоплазмы, легионеллы и хламидии, или

2) вирусную атипичную пневмонию, предпочтительно вызванную вирусом, выбранным из коронавирусов, вирусов гриппа, аденовирусов и респираторно-синцитиального вируса; еще более предпочтительно, коронавирусов, в частности SARS CoV-2, или

3) атипичную пневмонию, вызванную грибами, предпочтительно вызванную грибом, выбранным из *Aspergillus*, *Pneumocystis* и *Candida*.

**14.** Амин (AM) по п. 1 и аддукт угольной кислоты (КА) для применения по одному из пп. 2, 3 и 5-11 и фармацевтическая композиция (PZ) для применения по п. 4, где

1) терапия вирусных заболеваний относится к заболеваниям, вызванным РНК-вирусами; предпочтительно, коронавирусами, вирусами гриппа, аденовирусами и респираторно-синцитиальным вирусом; еще более предпочтительно, вирусами гриппа и коронавирусами; особенно предпочтительно, коронавирусами; наиболее предпочтительно, SARS CoV-2, и/или

2) при терапии вирусных заболеваний лечат пациентов, которым не требуется интенсивное медицинское лечение.

**15.** Амин (AM) по п. 1, а также аддукт угольной кислоты (КА) для применения по одному из пп. 2, 3 и 5-14 и фармацевтическая композиция (PZ) для применения по пп. 4 и 12-14, где введение является пероральным, трансбуккальным, парентеральным, назальным, посредством ингаляции или кожным.

Фиг. 1

