

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292649** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.14

(22) Дата подачи заявки
2021.03.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/41* (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/993,121

(32) 2020.03.23

(33) US

(86) PCT/US2021/070300

(87) WO 2021/195661 2021.09.30

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
ГРЕГГ ДЖОН М.Х. (US)

(74) Представитель:
Ефимов И.Д. (RU)

(57) Изобретение относится к применению противовирусных лекарственных средств с различными механизмами действия для лечения или предупреждения вирусных инфекций, таких как COVID-19 (также известная как обусловленная SARS-CoV-2 инфекция), и снижения медицинских осложнений, связанных с вирусным заболеванием COVID-19. Настоящее изобретение также относится к композициям и комбинациям новых противовирусных лекарственных средств, полученных из существующих лекарственных средств с противовирусной активностью, и к введению данных соединений, применяемых в таких различных новых комбинациях, которые включены в легочные и пероральные системы доставки.

A1

202292649

202292649

A1

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ НАСТОЯЩЕЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к применению противовирусных лекарственных средств с различными механизмами действия для лечения или предупреждения вирусных инфекций COVID-19 (также известных как обусловленные SARS-CoV-2) и снижения медицинских осложнений, связанных с вирусным заболеванием COVID-19. Настоящее изобретение также относится к композициям новых химических частиц противовирусных лекарственных средств и изменению назначения существующих лекарственных средств с противовирусной активностью в новые композиции и комбинации, в том числе к введению данных соединений, применяемых в таких различных новых комбинациях, которые включены в новые легочные и новые пероральные системы доставки.

[0002] Соединения против COVID-19 по настоящему изобретению содержат основу, которая включает лекарственное соединение с определенным механизмом противовирусного действия в сочетании с другими конкретными противовирусными лекарственными средствами с иными механизмами действия. Основы характеризуются механизмом, который включает без ограничения пять основных классов противовирусных лекарственных средств: 1) модуляторы фосфатидилсерина (PS), которыми являются модуляторы кортизоловых и андрогеновых рецепторов (GCRM/ARM); 2) ингибиторы проникновения в клетку (EI), которыми являются блокаторы рецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE-2), которые действуют как ингибиторы проникновения в клетку с присоединением ACE-2 (AEI) и/или ингибиторы слияния (FI); 3) ингибиторы протеаз (PI); 4) ингибиторы РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRpI), некоторые из которых являются подкислителями эндосом (EA), которые препятствуют функционированию репликазы и репликазного комплекса, в том числе НТФазы/РНК-хеликазы; и 5) ингибиторы микроРНК (MRI).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Быстрое развитие технологий всех видов, а также развитие в области путешествий и глобализации оказали существенное влияние на улучшение условий

жизни людей в Соединенных Штатах и во всем мире. Данное развитие, однако, оказалось обоюдоострым мечом, позволяющим легко распространять инвазивные патогены, являющиеся причиной развития заболевания, будь то случайно или преднамеренно. Правительство Соединенных Штатов проявило инициативу в своей работе по принятию законов и финансированию медицинских контрмер в ответ на возможность возникновения чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения, возникающих в связи с появлением патогенов. Ключевыми среди данных ответов были Закон Проекта «Биошит» от 2004 года (Project Bioshield Act) и Закон о готовности к пандемии и любым опасностям от 2006 года (Pandemic and All Hazards Preparedness Act), последний из которых реализует свой потенциал посредством Управления передовых биомедицинских исследований и разработок (Biomedical Advanced Research and Development Authority - BARDA).

[0004] Национальный институт изучения аллергии и инфекционных заболеваний при Национальных институтах здравоохранения (National Institute of Allergy and Infectious Diseases Institutes of Health - NIAID), входящий в состав Национального института здравоохранения (NIH), ведет список возникающих инфекционных заболеваний и патогенов с целью установления приоритетов и руководства исследованиями. Патогены ранжированы по приоритету от А до С на основе таких признаков, как заразность, частота возникновения заболевания, смертность и особенности диагностики. В связи с глобальной пандемией COVID-19, которая сначала возникла в городе Ухань провинции Хубэй Китайской Народной Республики (КНР), а затем распространилась по всему миру, COVID-19 был внесен в данный перечень с мерами медицинского противодействия (МСМ), получившими наивысший уровень приоритета. Приоритизация МСМ была использована в качестве плацдарма для исследования ряда соединений с измененным назначением с пятью различными механизмами действия, которые, как было продемонстрировано, обладают противовирусной активностью в отношении COVID-19 и, следовательно, обладают потенциалом в качестве МСМ.

[0005] В ходе совершенствования противовирусной терапии против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) к данному моменту она достигла такой точки, что лекарственная терапия почти полностью состоит из лекарственных средств и схем приема лекарственных средств, обладающих несколькими механизмами действия по контролю за инициацией и процессом репликации вируса ВИЧ. Опытным путем было

установлено, что один механизм зачастую недостаточно эффективен в качестве монотерапии, и что у вируса ВИЧ быстро развивается резистентность. Точно так же терапия с несколькими механизмами действия против вируса, обуславливающего развитие COVID-19, будет более эффективной при одновременном введении лекарственных средств с различными механизмами действия в виде смесей или комбинаций с фиксированными дозами. В настоящем изобретении представлены данные комбинированные средства терапии, способ их применения и лечения, а также новые способы введения и доставки, адаптированные специально для лечения COVID-19. Настоящее изобретение также включает новую систему легочной и пероральной доставки для новых комбинаций химических частиц, комбинаций с фиксированными дозами лекарственных средств против COVID-19, которые диссоциируют после введения на их исходные компоненты в виде метаболитов, что обеспечивает более эффективное введение и, в случае легочной доставки, доставку непосредственно к месту инфекции в легких.

[0006] В следующих разделах будет представлена подробная информация о соединениях спятью основными классами механизмов действия противовирусных лекарственных средств: стероидные модуляторы глюкокортикоидных рецепторов и модуляторы андрогеновых рецепторов, E1, PI, RdRpI и MRI на примере таких соединений, как дексаметазон, валсартан, рупинтривир, ремдесивир, а также его активный рибозно-спиртовой метаболит GS-441524 и гидроксихлорохин, и поясняется, почему уровни их активности в качестве противовирусных средств против РНК-вирусов имеют приоритет при их клиническом испытании по применению при уменьшении продолжительности инфекции COVID-19, степени тяжести инфекции COVID-19 и снижении смертности, связанной с инфекцией COVID-19, а также снижении заболеваемости пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19.

[0007] Дексаметазон представляет собой доступное на рынке лекарственное средство с измененным назначением, которое было включено в серию клинических испытаний на людях в отношении COVID-19 в качестве однокомпонентного средства. Дексаметазон является мощным синтетическим представителем глюкокортикоидного класса стероидных лекарственных средств с плеiotропным действием на множественные сигнальные пути. Биологической мишенью является глюкокортикоидный рецептор. Противовоспалительные и иммунодепрессивные эффекты дексаметазона примерно в 30 раз сильнее, чем у кортизола. Противовоспалительные эффекты сложны, но в первую

очередь они реализуются за счет ингибирования воспалительных клеток и супрессии экспрессии медиаторов воспаления. Для оказания эффекта молекула стероида диффундирует через клеточные мембраны и связывается с глюкокортикоидными рецепторами, что вызывает конформационное изменение рецептора. Комплекс рецептор-глюкокортикоид способен перемещаться в ядро клетки, где он димеризуется и связывается с глюкокортикоид-отвечающими элементами.

[0008] Противовоспалительные эффекты дексаметазона сложны, но в первую очередь за счет ингибирования воспалительных клеток и супрессии экспрессии медиаторов воспаления. Его применение предназначено для лечения воспалительных и иммуноопосредованных заболеваний в составе для внутривенного и перорального введения. В настоящем изобретении лекарственный продукт дексаметазон будут доставлять непосредственно в дыхательные пути, в том числе к ткани носа, горла и легких, посредством вдыхания из вейп-ручки или электронной сигареты/портативного медицинского испарителя либо в форме газа свободного основания, либо в форме ультрадисперсных частиц и в комбинации во время вдыхания с противовирусными средствами, такими как ремдесивир или активный рибозно-спиртовой метаболит ремдесивира GS-441524. Как и большинство стероидных соединений, дексаметазон является модулятором кортизола/глюкокортикоида и андрогена (GCRM/ARM).

[0009] Дексаметазон обладает по меньшей мере тремя общими механизмами противовирусного действия против COVID-19. Первые противовирусные эффекты опосредованы связыванием его молекул с глюкокортикоид-отвечающими элементами (GRE), присутствующими в некоторых вирусных геномах. Во-вторых, за счет связывания данных молекул с фосфатидилсерином (PS), присутствующим в оболочке всех оболочечных вирусов, а в-третьих, за счет сигнальных эффектов в иммунной системе, которые модулируют соответствующие ответы на вирусные патогены, которые способствуют выработке иммунного ответа без преувеличенного эффекта, приводящего к повреждению ткани.

[0010] Механизм действия посредством связывания с GRE следующий: Вирусы, инфицирующие животных и людей, инфицируют клетки, помещая свой генетический материал в цитоплазму и/или нуклеоплазму инфицированной клетки. «Отвечающие элементы» в геноме, которые могут содержать кодирующие или не кодирующие

участки, отвечают на активацию системы молекулярных сигналов клетки-хозяина и/или других элементов собственной молекулярной сети вируса. Вирусы зачастую имеют GRE, а именно отвечающие элементы, которые находятся под влиянием глюкокортикоидной системы сигналов, опосредованной связыванием кортизола (или других глюкокортикоидов) с глюкокортикоидным рецептором (GCR).

[0011] К вирусам, которые были идентифицированы как содержащие GRE, относятся следующие: COVID-19, MERS, SARS, вирус герпеса-7 (HHV-7), вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши (или вирус герпеса человека-8 [HHV-8], вирус натуральной оспы (черной оспы), вирус осповакцины, вирус коровьей оспы и вирус обезьяньей оспы.

[0012] Связывание дексаметазона в качестве модуляторов GCR и андрогенных рецепторов (AR) также модулирует вирусный GRE с прямым или опосредованным ингибированием фундаментальных вирусных функций (в том числе без ограничения генетической репликации, продуцирования вирус-ассоциированных белков, сборки генетического материала и вирусных белков в полные вирусы, увеличения генетического разнообразия, стимуляции активного или пассивного высвобождения вирусов из клетки и вирусной инфекционности).

[0013] Механизмами противовирусного действия, связанные со связыванием PS, являются следующие: PS в норме изолирован на внутреннем листке бислоя плазматической мембраны, но во время апоптоза механизм, который обычно удерживает PS во внутреннем листке, подвергается даунрегуляции, что делает возможным появление PS на поверхности клетки. Экспозиция PS является сигналом распознавания для фагоцитов, которые уничтожают умирающие клетки. В распознавании PS на апоптотических клетках задействованы несколько рецепторов макрофагов, в том числе различные фагоцитарные рецепторы, CD36, CD14 и рецептор PS (PSR). Таким образом, PS обладает продемонстрированной способностью опосредовать межклеточные взаимодействия и функционировать в качестве лиганда для ряда PS-связывающих рецепторов.

[0014] У оболочечных вирусов PS экспонирован на липидных бислойных мембранах, захваченных хозяином. Оболочечные вирусы используют данное экспонирование PS

для «ускользания» от атак иммунной системы человека и проникновения в фагоциты, такие как моноциты/макрофаги, что делает его появление в вирусной мембране весьма подозрительным как фактор слияния вируса и клетки-мишени.

[0015] Валсартан в качестве противовирусного ингибитора проникновения в клетку (EI) представляет собой доступное на рынке лекарственное средство с измененным назначением, которое может быть быстро включено в серию клинических испытаний на людях в отношении COVID-19. Валсартан, соединение, которое было одобрено в качестве противогипертонического средства, относится к классу лекарственных средств, блокирующих ангиотензиновые рецепторы (ARB). ARB блокируют рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE-2), который, помимо других функций, физиологически участвует в регуляции кровяного давления. Данный рецептор ACE-2 также является лигандом, экспрессируемым на поверхности клеток легких человека, с которым связывается спайк-белок (SP) вируса COVID-19, инициируя процесс клеточного инфицирования, включающий прикрепление, интеграцию в мембрану и вставку вирусной РНК. При блокировке доступа к рецептору ACE-2, экспрессируемому на клетках легких человека, валсартан или другие ARB действуют как ингибиторы прикрепления и проникновения в клетку (AEI), так и/или как ингибиторы слияния (FI), которые ингибируют связывание спайк-белка COVID-19 от связывания с эпителиальными клетками легких, что приводит к конформационным изменениям SP, делая возможным слияние с мембраной и вставку вирусной РНК.

[0016] Пероральное введение валсартана, как пример ARB, было бы ограничено по своей полезности в случае его применения для лечения COVID-19 из-за его системного эффекта, оказываемого на кровяное давление, который будет дозозависимым.

[0017] Рупинтривир в качестве противовирусного ингибитора протеаз (PI) представляет собой находящееся на стадии клинических испытаний лекарственное средство с измененным назначением, которое может быть быстро включено в серию клинических испытаний на людях в отношении COVID-19. Рупинтривир, соединение, которое первоначально было разработано компанией Pfizer в качестве противовирусного лекарственного средства для лечения простуды, вызванной пикорнавирусной инфекцией, относится к классу лекарственных средств, оказывающих свое действие на протеазу 3C, предназначенных для блокирования протеазы, которая расщепляет

полипротеин РНК-вирусов. Несмотря на то, что существуют различия в генетических последовательностях РНК сайтов расщепления, которые являются мишенями для пикорнавирусной протеазы, по сравнению с сайтами расщепления коронавирусами протеазами в случае COVID-19, протеазы достаточно схожи, поэтому ингибируемая активность является «ЗС-подобной» (ЗСL), и ее можно заблокировать или ингибировать таким же образом и даже более эффективно при использовании комбинации с другими родственными ингибиторами протеаз, такими как ингибиторы протеазы ВИЧ, примером которых является ритоновир, возможно, из-за усиленного стерического несоответствия, или протеазы гепатита С, которые оказывают ингибирующие эффекты на другие протеазы, вовлеченные в развитие инфекций COVID-19, в том числе зависимый от катепсина L вирусный гликопротеин, вовлеченный в активацию посредством расщепления S-белка SARS-CoV на границе S1/S2 в условиях низкого рН и участия мембрано-связанной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), которая активна при запуске расщепления тримерного S-белка ([Simmons et al., 2005](#); [Millet and Whittaker, 2015](#)).

[0018] Ритоновир в качестве противовирусного ингибитора протеаз (PI) представляет собой лекарственное средство против ВИЧ с измененным назначением, которое может быть быстро включено в серию клинических испытаний на людях в отношении COVID-19. Ритоновир и другие PI ВИЧ, такие как атазановир, представляют собой соединения, которые первоначально были разработаны как противовирусные лекарственные средства в классе лекарственных средств против протеаз ВИЧ, предназначенных для блокирования протеаз, которые расщепляют полипротеины. Протеазы в случае ВИЧ и коронавирусов в функциональном плане достаточно схожи, поэтому ингибируемая активность является «ЗС-подобной» (ЗСL), и ее можно заблокировать или ингибировать таким же образом и даже более эффективно при использовании комбинации с другими родственными ингибиторами протеаз, такими как PI пикорнавируса, рупинтривир, возможно, из-за усиленного стерического несоответствия.

[0019] Мирицетин представляет собой доступную на рынке добавку с измененным назначением, которая может быть быстро включена в серию клинических испытаний на людях в отношении COVID-19. Мирицетин является ингибитором РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRpI), который препятствует функционированию

репликазы/репликазного комплекса вируса, вызывающего COVID-19. В частности, он ингибирует НТФазу/РНК-хеликазы (которые раскручивают участки генома РНК с высокой степенью спаривания и дают энергию для процесса полимеризации). Мирицетин является распространенным растительным флавоноидом и хорошо известен своей нутрицевтической ценностью. Это один из ключевых ингредиентов различных продуктов питания и напитков. Мирицетин также влияет на биохимическую эффективность и связывающую способность крупных внутриклеточных биомолекул. Было продемонстрировано, что мирицетин ингибирует клеточную РНК-полимеразу. Мирицетин (CID 5281672) также ингибирует близкородственную геликазу SARS-CoV со значением IC₅₀, равным 2,7 мкМ, и приемлемым индексом селективности.

[0020] Рифампин представляет собой доступное на рынке лекарственное средство с измененным назначением, которое может быть быстро включено в серию клинических испытаний на людях в отношении COVID-19. Рифампин является ингибитором РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRpI), который препятствует функционированию репликазы/репликазного комплекса вируса, вызывающего COVID-19. Как и мирицетин, он ингибирует НТФазу/РНК-хеликазы (которые раскручивают участки генома РНК с высокой степенью спаривания и дают энергию для процесса полимеризации). Рифампин, также известный как рифампицин, является антибиотиком-прототипом в своем классе, применяемым для лечения нескольких типов бактериальных инфекций. Данные о кристаллической структуре и биохимические данные свидетельствуют о том, что рифампицин связывается с карманом β-субъединица РНК-полимеразы. Лекарственное средство рифампин, оказывающий свое действие как ингибитор, предотвращает синтез РНК, физически блокируя элонгацию и, таким образом, предотвращая синтез белков бактерий-хозяев. С помощью данного механизма «стерической окклюзии» рифампицин блокирует синтез второй или третьей фосфодиэфирной связи между нуклеотидами в остове РНК, предотвращая элонгацию 5'-конца транскрипта РНК более чем на 2 или 3 нуклеотида. Таким образом, рифампин связывается с РНК-полимеразой в сайте, который находится смежно с активным центром РНК-полимеразы, и блокирует синтез РНК путем физической блокировки образования фосфодиэфирной связи в остове РНК, предотвращая удлинение продуктов РНК за пределы длины 2-3 нуклеотидов. Следовательно, было продемонстрировано, что рифампин ингибирует клеточную РНК-полимеразу.

[0021] Ремдесивир (GS-5734) представляет собой находящееся на стадии клинических испытаний лекарственное средство класса RdRpI против вируса Эболы с измененным назначением, которое может быть быстро включено в серию клинических испытаний на людях в отношении COVID-19 в ингаляционных системах доставки, а также в комбинированной терапии с другими противовирусными средствами. Сообщалось, что ремдесивир ингибирует репликацию SARS-CoV и MERS-CoV в нескольких системах *in vitro*, включая первичные культуры эпителиальных клеток дыхательных путей человека с субмикромольными значениями EC50 (Sheahan et al., 2017). Экспериментальная оценка GS-5734 на мышинной модели инфицирования вирусом SARS-CoV показала, что его профилактическое и раннее терапевтическое введение снижало вирусную нагрузку в легких и улучшало дыхательную функцию наряду с другими клиническими признаками. Точно так же у него была продемонстрирована противовирусная активность в *in vitro* моделях SARS-CoV-2 и была произведена оценка в США и других странах в ходе клинических испытаний с COVID-19, а также он был одобрен FDA для применения в США сначала по разрешению для применения в экстренных ситуациях (EUA), а затем посредством одобрения заявки на регистрацию нового лекарственного средства (NDA) в форме внутривенного состава для пациентов с COVID-19 со степенью тяжести от средней до тяжелой в больничных условиях.

[0022] Гидроксихлорохин представляет собой доступное на рынке лекарственное средство с измененным назначением, которое может быть быстро включено в серию клинических испытаний на людях в отношении COVID-19 в респираторном формате, доставляемом с помощью электронной сигареты или вейп-ручки для максимизации локальных концентраций в ткани носа, горла и легких при минимизации системных концентраций, которые могут привести к накоплению значительных концентраций в сердечной ткани, что может неблагоприятно повлиять на сердечный ритм. Гидроксихлорохин представляет собой ингибитор микроРНК (MRI) и подкислитель эндосом (EA), который является противомаларийным лекарственным средством класса аминохинолинов и был разработан как производное хининового лекарственного средства. В *in vitro* системах было продемонстрировано, что гидроксихлорохин оказывает ингибирующие эффекты на репликацию коронавируса, а также были представлены неофициальные данные о клиническом результате его применения в условиях *in vivo* на людях. МикроРНК (miRNA) представляет собой небольшую некодирующую молекулу РНК (содержащую приблизительно 22 нуклеотида),

встречающуюся в растениях, животных и некоторых вирусах, в том числе SARS-CoV-2, которая участвует в сайленсинге РНК и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Было обнаружено, что функция miRNA заключается в образовании пар оснований с комплементарными последовательностями в молекулах мРНК. В результате данные молекулы мРНК подвергаются сайленсингу посредством одного или нескольких из следующих процессов: (1) расщепление цепи мРНК на две части, (2) дестабилизация мРНК посредством укорочения ее поли(А)-хвоста и (3) менее эффективная трансляция мРНК в белки рибосомами. МиРНК напоминают малые интерферирующие РНК (siRNA) из пути РНК-интерференции (RNAi), за исключением того, что miRNA происходят из участков РНК-транскриптов, которые сворачиваются друг на друга, образуя короткие шпильки, тогда как siRNA происходят из более длинных участков двухцепочечной РНК. Геном человека может кодировать более 1900 miRNA. MRI, такие как не содержащие хининов алкалоиды, такие как гидроксихлорохин, препятствуют образованию и метаболической активности miRNA, которые являются неотъемлемой частью процессов вирусной репликации при COVID-19.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0023] Настоящее изобретение относится к применению модуляторов GR/AR PS или активных средств (например, дексаметазона), необязательно в комбинации по меньшей мере с еще одним другим средством, для лечения или предупреждения инфекционного заболевания COVID-19 и его осложнений.

[0024] Настоящее изобретение также относится к введению валсартана в легкие и предусматривает без ограничения применение других лекарственных средств класса ARB при таком респираторном способе введения, что охватывает без ограничения ингаляторы, небулайзеры и электронные/вейпинговые сигареты.

[0025] Настоящее изобретение также относится к применению ARB в качестве EI (например, валсартана), необязательно в комбинации по меньшей мере с еще одним другим средством с иным механизмом противовирусного действия в отношении COVID-19, для лечения или предупреждения инфекционного заболевания COVID-19 и его осложнений. Данные ARB можно доставлять как в пероральных, так и в респираторных форматах.

[0026] Настоящее изобретение также относится к применению рупинтривира в качестве РІ, необязательно в комбинации с дополнительным РІ, в том числе таким РІ ВИЧ, как ритоновир, и по меньшей мере еще одним средством с иным механизмом противовирусного действия против COVID-19, для лечения или предупреждения инфекционного заболевания COVID-19 и его осложнений. Данные РІ можно доставлять как в пероральном, так и в респираторном форматах.

[0027] Настоящее изобретение также относится к применению РІ против пикорнавирусных 3С или 3С-подобных (3CL) протеаз, такого как рупинтривир, и по меньшей мере одного другого средства с иным механизмом противовирусного действия против COVID-19, для лечения или предупреждения инфекционного заболевания COVID-19 и его осложнений, в том числе РІ и лекарственных средств с активностью против зависимого от катепсина L вирусного гликопротеина и/или мембрано-связанной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2). Данные РІ можно доставлять как в пероральном, так и в респираторном форматах, необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными противовирусными лекарственными средствами из пяти описанных выше классов.

[0028] Настоящее изобретение также относится к применению флавоноидов, примером которых является мирицетин, в качестве RdRpI, который препятствует функционированию репликазного комплекса, необязательно в комбинации с другим RdRpI, таким как рифампин, и по меньшей мере еще одним средством с иным механизмом противовирусного действия против COVID-19, для лечения или предупреждения инфекционного заболевания COVID-19 и его осложнений. Данные RdRpI можно доставлять как в пероральном, так и в респираторном форматах.

[0029] Настоящее изобретение также относится к применению антибиотиков рифампицинового класса, примером которых является рифампин, в качестве RdRpI, которые препятствуют функционированию репликазного комплекса, необязательно в комбинации с другим RdRpI, таким как мирицетин, и по меньшей мере с еще одним другим средством с иным механизмом противовирусного действия против COVID-19, для лечения или предупреждения инфекционного заболевания COVID-19 и его

осложнений. Данные RdRpI можно доставлять как в пероральном, так и в респираторном форматах.

[0030] Настоящее изобретение также относится к применению ремдесивира и его активного рибозно-спиртового метаболита в качестве RdRpI, которые препятствуют функционированию репликазного комплекса, необязательно в комбинации с одним или несколькими RdRpI, такими как мирицетин и/или рифампин, и по меньшей мере с еще одним другим средством с иным механизмом противовирусного действия против COVID-19, таким как дексаметазон или гидроксихлорохин (в его рацемической смеси или в форме очищенных энантиомеров) для лечения или предупреждения инфекционного заболевания COVID-19 и его осложнений. Данные RdRpI можно доставлять как в пероральном, так и в респираторном форматах.

[0031] Настоящее изобретение также относится к применению гидроксихлорохина и родственных аминоинолинов, а также ариламиноспиртов в качестве MRI и EA, которые препятствуют образованию miRNA, которая ингибирует вирусную репликацию, необязательно в комбинации по меньшей мере с еще одним другим средством с иным механизмом противовирусного действия в отношении COVID-19, для лечения или предупреждения инфекционного заболевания COVID-19 и его осложнений. Данные MRI можно доставлять как в пероральном, так и в респираторном форматах.

[0032] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает систему доставки в легкие, которая включает два, три или более лекарственных средств, которые соединены посредством химической связи или линкера, который ковалентно связан на одном конце с одним лекарственным соединением на подходящей химической группе для присоединения и ковалентно связан на другом конце с другим лекарственным соединением, также на подходящей группе для присоединения, таким образом образуя лекарственный конъюгат в форме новой химической частицы (NCE), который затем можно пиролизически разъединить под действием тепла в медицинском испарителе, в том числе портативных медицинских испарителях, таких как электронные сигареты и вейп-ручки, для предоставления пациентам ингаляционных лекарственных средств, которые представлены в виде комбинаций соединений, для которых характерно применение в других условиях, которые вводятся пациенту в форме газа или аэрозоля с ультрадисперсными частицами. В одном варианте

осуществления NCE с соответствующим уровнем терапевтической дозировки загружена в картридж электронной сигареты со сменными картриджами или в электронную сигарету одноразового использования. При активации электронной сигареты с функцией установки температуры тепла, образующегося в электронной сигарете, 380-480 градусов по Фаренгейту, достаточно для разрушения связей на химической связи или линкере с прикрепленными терапевтическими соединениями, чтобы вдыхаемый парообразный газовый аэрозоль лекарственного средства или аэрозоль ультрадисперсных частиц содержал терапевтические лекарственные средства, которые высвобождаются для вдыхания человеческим или животным пациентом.

Химическая связь

между противовирусными средствами может содержать одну или несколько карбонатных или карбаматных групп.

[0033] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает легочную доставку лекарственных средств с одним или несколькими ингибиторами проникновения в клетку (EI) в паре с одним или несколькими ингибиторами РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRpI), в том числе без ограничения с комбинацией валсартан + рифампин, комбинацией валсартан + мирицетин и комбинацией валсартан+ ремдесивир или валсартан + активный рибозно-спиртовой метаболит ремдесивира GS-441524. Комбинацию валсартана/рифампина можно вводить с помощью небулайзера с терапевтически подходящими дозами, загруженными в виде порошка или пасты, или путем испарения посредством электронной сигареты, где соединения валсартана и рифампина ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-700, с основными соединениями валсартана и рифампина, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, включающие основные соединения валсартана и рифампина, под действием тепла, обеспечивающего испарение в электронной сигарете, при этом соединения, доставляемые в формате пара к клеткам легких, будут валсартановыми и рифампиновыми компонентами. В качестве альтернативы, валсартан + мирицетин можно вводить с помощью небулайзера с терапевтически подходящими дозами, загруженными в виде порошка или пасты, или путем испарения посредством электронной сигареты, где соединения валсартана и мирицетина ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-701, с основными соединениями

валсартана и рифампина, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, включающие основные соединения валсартана и рифампина, под действием тепла, обеспечивающего испарение в электронной сигарете, при этом соединения, доставляемые в формате пара к клеткам легких, будут валсартановыми и мирицетиновыми компонентами. В другом варианте осуществления валсартан и ремдесивир можно вводить с помощью небулайзера с терапевтически подходящими дозами, загруженными в виде порошка или пасты, или путем испарения посредством электронной сигареты, где соединения валсартана и ремдесивира ковалентно связаны посредством химической связи или линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-702 или ВВ-702В в случае валсартана и активного рибозно-спиртового метаболита GS-441524 ремдесивира, с основными соединениями валсартана и ремдесивира (или его активного рибозно-спиртового метаболита), образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, включающие основные соединения валсартана и рифампина (или его активного рибозно-спиртового метаболита), под действием тепла, обеспечивающего испарение в электронной сигарете, при этом соединения, доставляемые в формате пара к клеткам легких, будут валсартановыми и ремдесивирными (или его активного рибозно-спиртового метаболита) компонентами.

[0034] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает легочную доставку лекарственных средств с одним или несколькими ингибиторами проникновения в клетку (EI) в паре с одним или несколькими ингибиторами протеаз, в том числе без ограничения комбинации валсартан + рупинтревир. Комбинацию валсартана и рупинтревира можно вводить с помощью небулайзера с терапевтически подходящими дозами, загруженными в виде порошка или пасты, или путем испарения посредством электронной сигареты, где соединения валсартана и рупинтревира ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-703, с основными соединениями валсартана и рупинтревира, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, включающие основные соединения валсартана и рупинтревира, под действием тепла, обеспечивающего испарение в электронной сигарете, при этом соединения, доставляемые в формате пара к клеткам легких, будут валсартановыми и рупинтревирными компонентами.

[0035] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает легочную доставку лекарственных средств с одним или несколькими ингибиторами проникновения в клетку (EI) в паре с одним или несколькими MRI, в том числе без ограничения комбинации валсартан + гидроксихлорохин. Комбинацию валсартана и гидроксихлорохина можно вводить с помощью небулайзера с терапевтически подходящими дозами, загруженными в виде порошка или пасты, или путем испарения посредством электронной сигареты, где соединения валсартана и гидроксихлорохина ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-704, с основными соединениями валсартана и гидроксихлорохина, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, состоящие из основных соединений валсартана и гидроксихлорохина, под действием тепла, обеспечивающего испарение в электронной сигарете, при этом соединения, доставляемые в формате пара к клеткам легких, будут валсартановыми и гидроксихлорохиновыми компонентами.

[0036] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает легочную доставку одного или нескольких RdRpI, в том числе без ограничения комбинации рифампина и мирицетина. Комбинацию рифампина и мирицетина можно вводить с помощью небулайзера с терапевтически подходящими дозами, загруженными в виде порошка или пасты, или путем испарения посредством электронной сигареты, где соединения рифампина и мирицетина ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-705, с основными соединениями рифампина и мирицетина, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, состоящие из основных соединений рифампина и мирицетина, под действием тепла, обеспечивающего испарение в электронной сигарете, при этом соединения, доставляемые в формате пара к клеткам легких, будут исходными рифампиновыми и мирицетиновыми компонентами.

[0037] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает легочную доставку одного или нескольких ингибиторов РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRpI) и одного или нескольких MRI, в том числе без ограничения комбинации рифампин + гидроксихлорохин, комбинации мирицетин + гидроксихлорохин, или комбинации ремдесивир + гидроксихлорохин, или комбинации

активный рибозно-спиртовой метаболит ремдесивира GS-441524 + гидроксихлорохин. Комбинацию рифампина и гидроксихлорохина можно вводить с помощью небулайзера с терапевтически подходящими дозами, загруженными в виде порошка или пасты, или путем испарения посредством электронной сигареты, где соединения рифампина и гидроксихлорохина ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-706, с основными соединениями рифампина и гидроксихлорохина, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, состоящие из основных соединений рифампина и гидроксихлорохина, под действием тепла, обеспечивающего испарение в электронной сигарете, при этом соединения, доставляемые в формате пара к клеткам легких, будут рифампиновыми и гидроксихлорохиновыми компонентами. В качестве альтернативы, мирицетин + гидроксихлорохин можно вводить с помощью небулайзера с терапевтически подходящими дозами, загруженными в виде порошка или пасты, или путем испарения посредством электронной сигареты, где соединения мирицетина и гидроксихлорохина ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-707, с основными соединениями мирицетина и гидроксихлорохина, образующими два основных функциональных компонента, которые будут диссоциировать на метаболиты, состоящие из основных соединений мирицетина и гидроксихлорохина, под действием тепла, обеспечивающего испарение в электронной сигарете, при этом соединения, доставляемые в формате пара к клеткам легких, будут мирицетиновыми и гидроксихлорохиновыми компонентами. В другом варианте осуществления ремдесивир или активный рибозно-спиртовой метаболит ремдесивира GS-441524 и гидроксихлорохин можно вводить с помощью небулайзера с терапевтически подходящими дозами, загруженными в виде порошка или пасты, или с помощью пара из электронной сигареты (вейп-ручки или медицинского испарителя) в виде газа или аэрозоля с ультрадисперсными частицами посредством электронной сигареты, где соединения ремдесивира (или его активного рибозно-спиртового метаболита GS-441524) и гидроксихлорохина ковалентно связаны посредством химической связи или линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-708 (или ВВ-708В в случае комбинации с активным рибозно-спиртовым метаболитом ремдесивира GS-441524), с основными соединениями ремдесивира (или его активного рибозно-спиртового метаболита GS-441524) и гидроксихлорохина (либо в его рацемической смеси, либо в виде очищенных R- или S-

энантиомеров), образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, состоящие из основных соединений ремдесивира (или его активного рибозно-спиртового метаболита GS-441524) и гидроксихлорохина, за счет тепла, обеспечивающего испарение в электронной сигарете, при этом соединения, доставляемые в формате пара к клеткам легких, будут представлять собой ремдесивирный (или его активного рибозно-спиртового метаболита GS-441524) и гидроксихлорохиновый компоненты.

[0038] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает легочную доставку одного или нескольких ингибиторов РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRpI) и одного или нескольких PI, в том числе без ограничения комбинации рифампин + ритонавир. Комбинацию рифампина и ритонавира можно вводить с помощью небулайзера с терапевтически подходящими дозами, загруженными в виде порошка или пасты, или путем испарения посредством электронной сигареты, где соединения рифампина и ритонавира ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-709, с основными соединениями рифампина и ритонавира, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, состоящие из основных соединений рифампина и ритонавира, под действием тепла, обеспечивающего испарение в электронной сигарете, при этом соединения, доставляемые в формате пара к клеткам легких, будут рифампиновыми и ритонавирными компонентами.

[0039] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает легочную доставку одного или нескольких ингибиторов РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRpI) и одного или нескольких глюкокортикоидных стероидов или модуляторов глюкокортикоидных рецепторов или андрогенных рецепторов, в том числе без ограничения комбинации ремдесивир (или активный рибозно-спиртовой метаболит ремдесивира GS-441524) + дексаметазон. Комбинацию ремдесивира (или активного рибозно-спиртового метаболита ремдесивира GS-441524) и дексаметазона можно вводить с помощью небулайзера с терапевтически подходящими дозами, загруженными в виде порошка или пасты, или с помощью пара посредством электронной сигареты, где соединения ремдесивира (или активного рибозно-спиртового метаболита ремдесивира GS-441524) и дексаметазона ковалентно связаны

посредством химической связи или линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-710 (в случае соединения, содержащего ремдесивир) или ВВ-708В (в случае соединения, содержащего активный рибозно-спиртовой метаболит ремдесивира GS-441524), с основными соединениями ремдесивира (или активного рибозно-спиртового метаболита ремдесивира GS-441524) и дексаметазона, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, состоящие из основных соединений ремдесивира (или активного рибозно-спиртового метаболита ремдесивира GS-441524) и дексаметазона, за счет тепла, обеспечиваемого испарением в электронной сигарете или медицинском испарителе, при этом соединения, доставляемые к клеткам легких в формате пара в виде газа или ультрадисперсных частиц в аэрозоле, будут представлять собой ремдесивирный (или его активного рибозно-спиртового метаболита GS-441524) и дексаметазоновый компоненты.

[0040] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает легочную доставку одного или нескольких PI и одного или нескольких MRI, в том числе без ограничения комбинации рупинтривир + гидроксихлорохин. Данную комбинацию можно вводить с помощью небулайзера с терапевтически подходящими дозами, загруженными в виде порошка или пасты, или путем испарения посредством электронной сигареты, где соединения рупинтривира и гидроксихлорохина ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-711, с основными соединениями рупинтривира и гидроксихлорохина, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, состоящие из основных соединений рупинтривира и гидроксихлорохина, под действием тепла, обеспечивающего испарение в электронной сигарете, при этом соединения, доставляемые в формате пара к клеткам легких, будут рупинтривирными и гидроксихлорохиновыми компонентами.

[0041] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает пероральную доставку одного или нескольких глюкокортикоидных стероидов или модуляторов глюкокортикоидных рецепторов или андрогенных рецепторов (GRSM/ARM) и одного или несколько ингибиторов РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRpI), в том числе без ограничения комбинации мифепристон + рифампин. Данную комбинацию можно вводить в виде пероральной твердой или пероральной жидкой

суспензионной лекарственной формы или с помощью пероральной твердой или пероральной жидкой суспензионной лекарственной формы с фиксированной дозой, где соединения мифепристона и рифампина в лекарственной форме с фиксированной дозой ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-712, с основными соединениями мифепристона и рифампина, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, состоящие из основных соединений мифепристона и рифампина, при pH желудка с кислотностью, достаточной для отделения основных соединений от линкера для достижения в желудке желудочного всасывания мифепристоновых и рифампиновых компонентов.

[0042] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает пероральную доставку одного или нескольких PSI и по меньшей мере двух PI, в том числе без ограничения комбинации релакорилант + рупинтривир + ритонавир. Данную комбинацию можно вводить в пероральной твердой или пероральной жидкой суспензионной лекарственной форме или с помощью пероральной твердой или пероральной жидкой суспензионной лекарственной формы с фиксированной дозой, где соединения релакориланта, и рупинтривира, и ритонавира в лекарственной форме с фиксированной дозой ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-713, с основными соединениями релакориланта, рупинтривира и ритонавира, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, состоящие из основных соединений релакориланта, и рупинтривира, и ритонавира, при pH желудка с кислотностью, достаточной для отделения основных соединений от линкера для достижения в желудке желудочного всасывания релакорилантовых, и рупинтривирных, и ритонавирных компонентов.

[0043] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает пероральную доставку одного или нескольких PSI и одного или нескольких MRI, в том числе без ограничения комбинации мирикорилант + гидроксихлорохин. Данную комбинацию можно вводить в пероральной твердой или пероральной жидкой суспензионной лекарственной форме или с помощью пероральной твердой или пероральной жидкой суспензионной лекарственной формы с фиксированной дозой, где соединения мирикориланта и гидроксихлорохина в лекарственной форме с

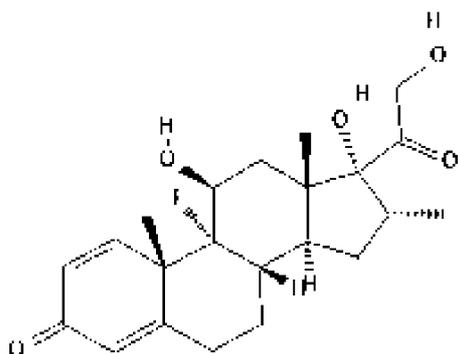
фиксированной дозой ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-714, с основными соединениями мирикориланта и гидроксихлорохина, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, состоящие из основных соединений мирикориланта и гидроксихлорохина, при рН желудка с кислотностью, достаточной для отделения основных соединений от линкера для достижения в желудке желудочного всасывания мирикорилантовых и гидроксихлорохиновых компонентов.

[0044] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает пероральную доставку по меньшей мере двух РІ, в том числе без ограничения комбинации рупинтивир + ритонавир и комбинации рупинтивир + ритонавир + лопинавир. Данные комбинации можно вводить в пероральной твердой или пероральной жидкой суспензионной лекарственной форме или с помощью пероральной твердой или пероральной жидкой суспензионной лекарственной формы с фиксированной дозой, где соединения рупинтивира и ритонавира в лекарственной форме с фиксированной дозой ковалентно связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-715, с основными соединениями рупинтивира и ритонавира, образующими два основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, состоящие из основных соединений рупинтивира и ритонавира, при рН желудка с кислотностью, достаточной для отделения основных соединений от линкера для достижения в желудке желудочного всасывания рупинтивирных и ритонавирных компонентов. При пероральном введении лопинавира для лечения ВИЧ действие доступного лекарственного средства можно усилить добавлением ритонавира, который блокирует ферменты в системе цитохрома Р450, что делает возможным введение дозы лекарственного средства человеку с эффективными уровнями противовирусного лекарственного средства для лечения ВИЧ. Таким образом, для потенциального получения преимуществ в виде более высокого действия лекарственного средства при COVID-19 альтернативную комбинацию рупинтивир + ритонавир + лопинавир можно вводить в пероральной твердой или пероральной жидкой суспензионной лекарственной форме или с помощью пероральной твердой или пероральной жидкой суспензионной лекарственной формы с фиксированной дозой, где соединения рупинтивира, и ритонавира, и лопинавира в лекарственной форме с фиксированной дозой ковалентно

связаны посредством химического линкера с образованием нового соединения в форме химической частицы, ВВ-716, с основными соединениями рупинтривира, ритонавира и лопинавира, образующими три основных функциональных компонента, которые диссоциируют на метаболиты, состоящие из основных соединений рупинтривира, и ритонавира, и лопинавира, при рН желудка с кислотностью, достаточной для отделения основных соединений от линкера для достижения в желудке желудочного всасывания рупинтривирных, и ритонавирных, и лопинавирных компонентов.

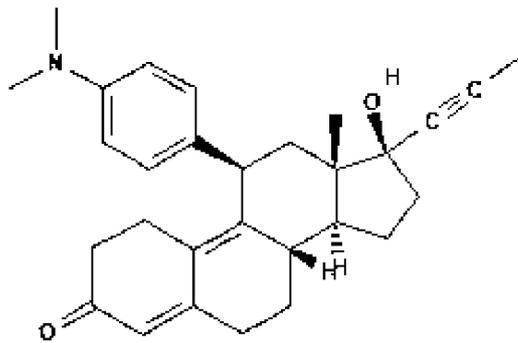
[0045] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, выбранное из группы, состоящей из глюкокортикоидов и модуляторов глюкокортикоидных рецепторов, а также модуляторов андрогенных рецепторов (GCRM/ARM), которые также модулируют фосфатидилсерин (PS), которые проиллюстрированы следующими:

дексаметазон:

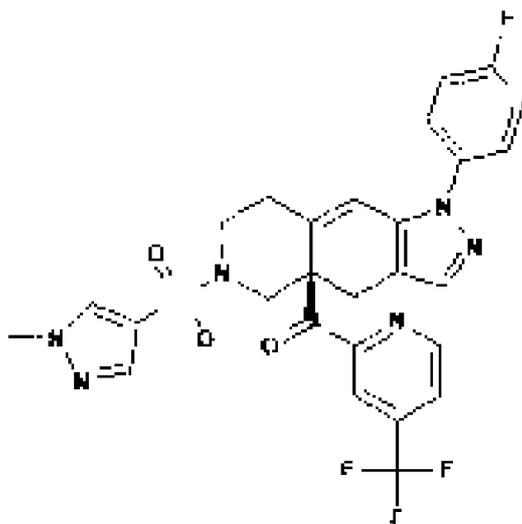


или его фармацевтически приемлемая соль;

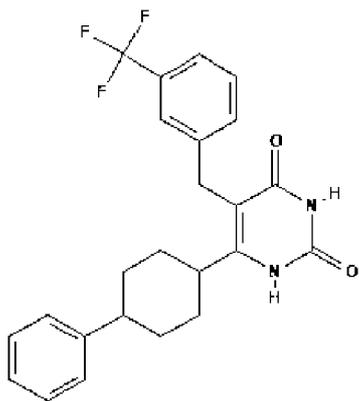
мифепристон:



или его фармацевтически приемлемая соль;
релакорилант:



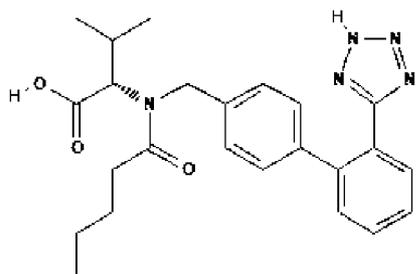
или его фармацевтически приемлемая соль; и
мирикорилант:



или его фармацевтически приемлемая соль и их комбинации.

[0046] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного активного средства, где активное средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов проникновения в клетку (EI), которыми являются блокаторы рецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE-2), которые выполняют роль ингибиторов проникновения в клетку с присоединением ACE-2 (AEI), или ингибиторов слияния (FI), которые проиллюстрированы на примере таких блокаторов ангиотензиновых рецепторов (ARB), как:

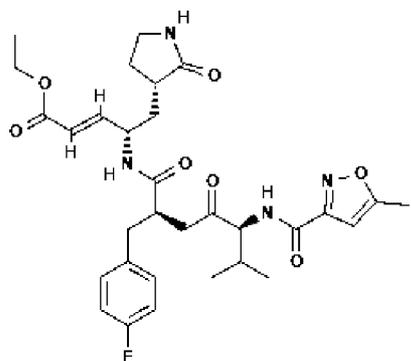
валсартан:



или его фармацевтически приемлемая соль.

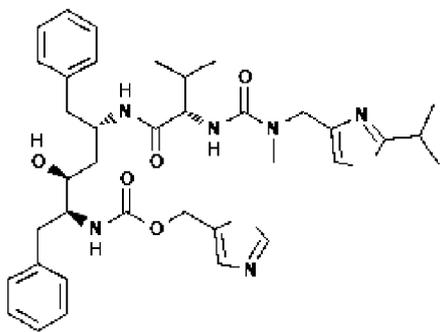
[0047] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество

по меньшей мере одного активного средства, где активное средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов протеаз (PI), которые проиллюстрированы следующими:
рупинтривир:



или его фармацевтически приемлемая соль и

ритонавир:

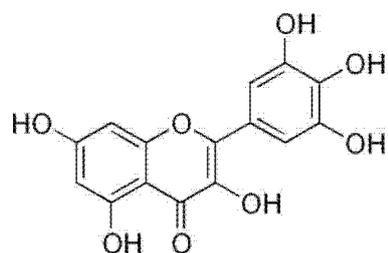


или его фармацевтически приемлемая соль и их комбинации.

[0048] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного активного средства, где активное средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRpI), которые

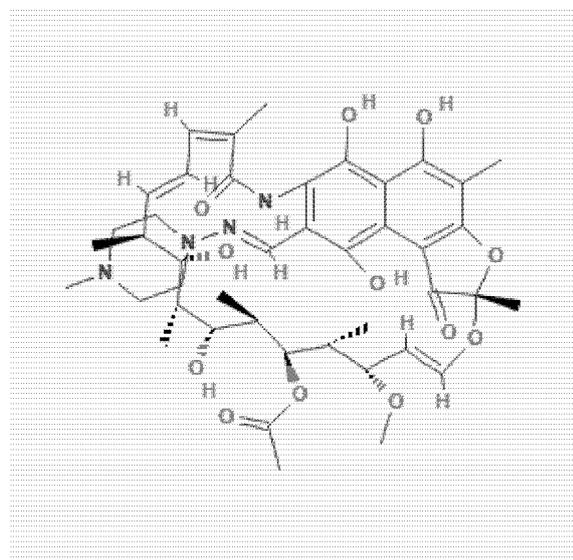
препятствуют функционированию репликазы и репликазного комплекса, в том числе НТФазы/РНК-хеликазы, которые проиллюстрированы следующими:

мирицетин:



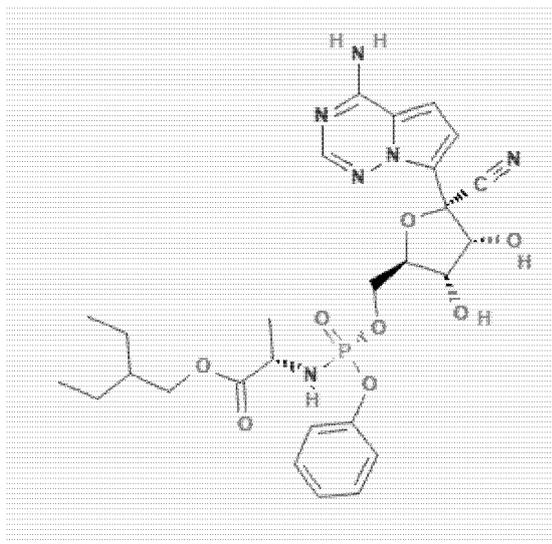
или его фармацевтически приемлемая соль,

рифампин:

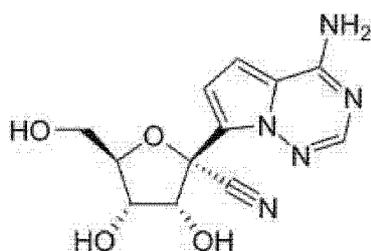


или его фармацевтически приемлемая соль,

ремдесивир:



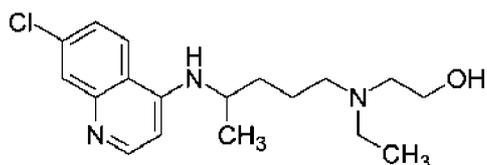
или его фармацевтически приемлемая соль,
активный рибозно-спиртовой метаболит ремдесивира GS-441524:



или его фармацевтически приемлемая соль и их комбинации.

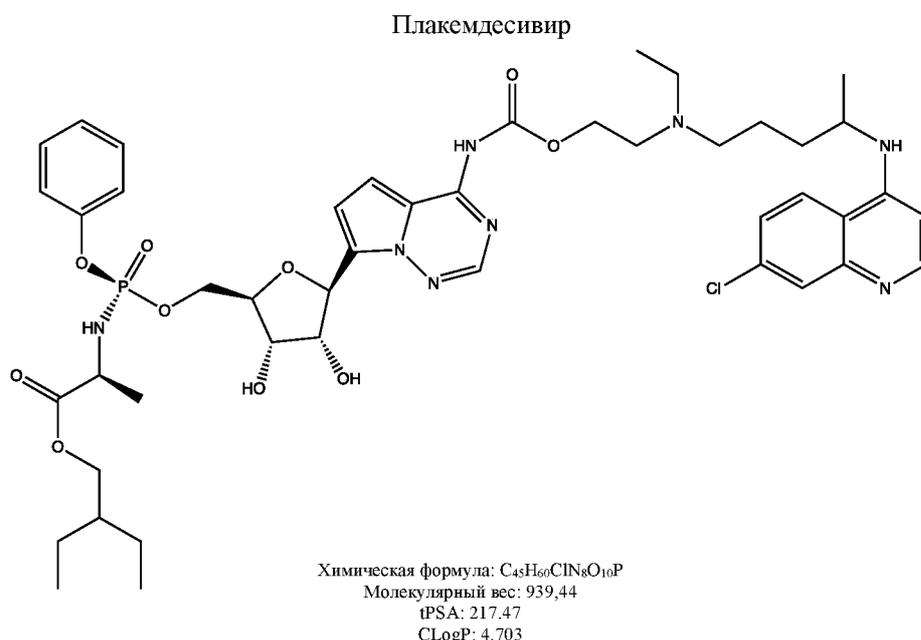
[0049] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного активного средства, где активное средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов микроРНК (MRI) и подкислителей эндосом (EA), которые проиллюстрированы следующими:

гидроксихлорохин:



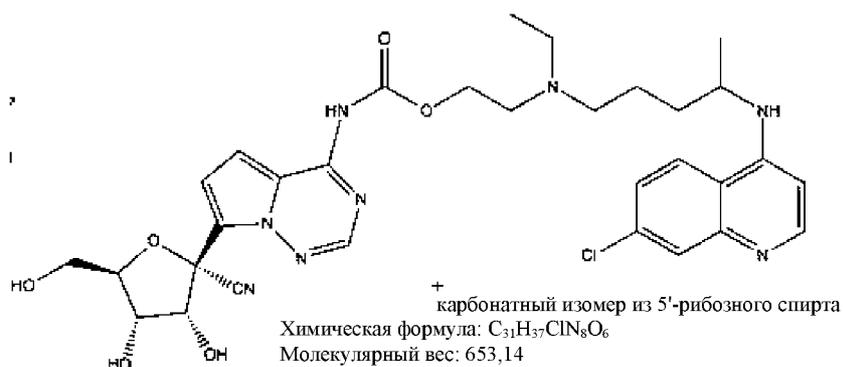
или его фармацевтически приемлемая соль.

[0050] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество ВВ-708, также называемого плакемдесивиром:



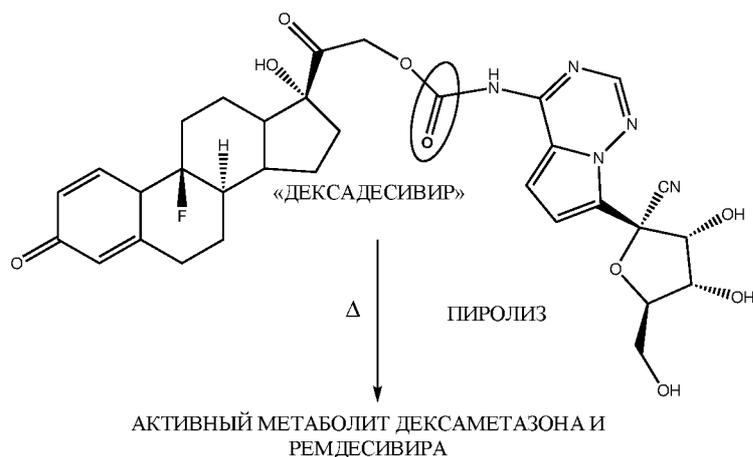
или его фармацевтически приемлемая соль.

[0051] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество ВВ-708В, также называемого рибоплакемдесивиром:



или его фармацевтически приемлемая соль.

[0052] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество лекарственного конъюгата свободного основания активного рибозно-спиртового метаболита ремдесивира и дексаметазона, связанных с помощью карбамата с образованием новой химической частицы ВВ-710В, также называемой дексадесивиром:



или его фармацевтически приемлемая соль.

[0053] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает синтез ВВ-708, плакемдесивира, в одном варианте осуществления с помощью химии, которая предусматривает процедуру, согласно которой гидроксихлорохин (100 мг, 1,0 экв., молекулярная масса 335,88) суспендируют в 2 мл DCM и 2 мл DMF и добавляют 1,2 экв. CDI (карбонилдиимидазол) и 5,0 экв. ТЕА. Реакционную смесь перемешивают при 45°C в течение 2,5 часа. Затем добавляют ремдесивир и реакционную смесь нагревают до 55°C и перемешивают в течение 1 часа. Продукт данной реакции имеет молекулярный вес 964,45.

[0054] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает синтез ВВ-708В, рибоплакемдесивира, в одном варианте осуществления с помощью химии, которая предусматривает процедуру, согласно которой гидроксихлорохин (100 мг, 1,0 экв., молекулярная масса 335,88) суспендируют в 2 мл DCM и 2 мл DMF и добавляют 1,2 экв. CDI (карбонилдиимидазол) и 5,0 экв. ТЕА. Реакционную смесь перемешивают при 45°C в течение 2,5 часа. Затем добавляют активный рибозно-

спиртовой метаболит ремдесивира (GS-441524) и реакционную смесь нагревают до 55°C и перемешивают в течение 1 часа. Продукт данной реакции имеет молекулярный вес 653,14.

[0055] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из миникапсулы, капсулы, таблетки, имплантата, пастилки, леденца, минитаблетки, временной или постоянной суспензии, инъекционной формы, вагинального суппозитория, суппозитория, облатки, жевательной таблетки, ускорено или быстро растворяющейся таблетки, шипучей таблетки, трансбуккальной или подъязычной твердой формы, гранулы, пленки, формы типа спринкл, пеллеты, состава для местного применения, пластыря, крупинки, пилюли, порошка, измельченной в порошок формы, «умной» таблетки, «умной» капсулы, пластинки, полоски и саше.

[0056] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию в лекарственной форме для респираторного применения и необязательно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, такое как растительный глицерин (VG) и/или пропиленгликоль (PG). В таком варианте осуществления лекарственную форму можно выбрать из группы, состоящей из спрея, ингалятора, аэрозоля, пара, вейп-сигареты, электронной сигареты с картриджем для хранения лекарственного средства для испарения, электронной сигареты одноразового применения, медицинского испарителя, портативного медицинского испарителя с модификацией температуры нагрева и препарата для небулайзера в виде пасты или порошка. Система доставки может представлять собой устройство и лекарственную систему, способные доставлять комбинацию лекарственных средств с фиксированной дозой согласно определенной схеме приема.

[0057] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает набор для лечения или предупреждения патологического состояния у пациента, при этом набор включает следующее: (a) фармацевтическую композицию в терапевтически эффективном количестве; и (b) по меньшей мере одну блистерную упаковку, блистер с крышкой, лист-подложку для упаковки типа блистер или прозрачную блистерную упаковку, двустворчатую упаковку, упаковку для препарата для внутривенного

введения (IV), пакет для препарата для IV или контейнер для препарата для IV, лоток или термоусадочную пленку, которые содержат фармацевтическую композицию и инструкции по применению фармацевтической композиции.

[0058] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения и/или предупреждения вирусного патологического состояния при COVID-19 у пациента, предусматривающий отбор пациента, нуждающегося в лечении и/или предупреждении вирусного патологического состояния, и введение пациенту по меньшей мере одного активного средства, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, мифепристона, релакориланта, мирикориланта, валсартана, рупинтривира, ритонавира, мирицетина, рифампина, ремдесивира, активного метаболита ремдесивира GS-441524, гидроксихлорохина, их фармацевтически приемлемых солей и их комбинаций, где при вирусном патологическом состоянии необходимо предупреждение или устранение острой вирусной инфекции, уменьшение интенсивности вирусной инфекции, уменьшение продолжительности вирусной инфекции, ускорение времени до разрешения и выздоровления от вирусной инфекции, ускорение времени до подавления вирусной инфекции, увеличение вероятности ликвидации вируса и/или уменьшение инфекционности вирусной инфекции при COVID-19.

[0059] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения и/или предупреждения вирусного патологического состояния, обусловленного COVID-19, у пациента, предусматривающий отбор пациента, нуждающегося в лечении и/или предупреждении вирусного патологического состояния, и введение по меньшей мере одного активного средства, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, мифепристона, релакориланта, мирикориланта, валсартана, рупинтривира, ритонавира, мирицетина, рифампина, ремдесивира, активного метаболита ремдесивира GS-441524, гидроксихлорохина, их фармацевтически приемлемых солей и их комбинаций, где при вирусном патологическом состоянии необходимо смягчение инфекций при COVID-19 за счет снижения их трансмиссивности и продолжительности или устранение острой вирусной инфекции, уменьшение интенсивности вирусной инфекции, уменьшение продолжительности вирусной инфекции, ускорение времени до разрешения и выздоровления от вирусной инфекции, ускорение времени до подавления вирусной

инфекции, увеличение вероятности ликвидации вируса и/или уменьшение инфекционности вирусной инфекции.

[0060] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения и/или предупреждения вирусного патологического состояния при COVID-19 у пациента, предусматривающий отбор пациента, нуждающегося в лечении и/или предупреждении вирусного патологического состояния, и введение пациенту по меньшей мере одного активного средства, выбранного из группы, состоящей из дексаметазона, мифепристона, релакориланта, мирикориланта, валсартана, рупинтривира, ритонавира, мирицетина, рифампина, ремдесивира, активного метаболита ремдесивира GS-441524, гидроксихлорохина, их фармацевтически приемлемых солей и их комбинаций, где при вирусном патологическом состоянии необходимо предупреждение перехода из острой вирусной инфекции в хроническую активную или латентную инфекцию.

[0061] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую: терапевтически эффективное количество одного или нескольких из дексаметазона, мифепристона, релакориланта, мирикориланта, валсартана, рупинтривира, ритонавира, мирицетина, рифампина, ремдесивира, активного рибозно-спиртового метаболита ремдесивира GS-441524, гидроксихлорохина, их фармацевтически приемлемых солей и их комбинаций и по меньшей мере одного дополнительного активного противовирусного средства, выбранного из группы, состоящей из молекул с потенциалом связывания вирусного PS, аннексина-5, моноклональных или поликлональных антител к PS, бавитуксимаба и вирусных глюкокортикоид-отвечающих элементов (GRE), производных мифепристона, ингибиторов проникновения в клетку, ингибиторов «раздевания» вируса, ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов интегразы, ингибиторов транскрипции, антисмысловых ингибиторов трансляции, рибозимных ингибиторов трансляции, ингибиторов процессинга и нацеливания прионов, ингибиторов протеаз, ингибиторов сборки, ингибиторов фазы высвобождения вируса, модуляторов иммунной системы и вакцин. К подходящим противовирусным средствам относятся без ограничения абакавир, ацикловир (Aciclovir), ацикловир (Acyclovir), адефовир, альферон LDO, амантадин, амдоксовир, амплиген, ампренавир, аплавирок, априцитабин, арбидол, атазанавир, атевиридин, атрипла, балавир, бевиримат, BILN 2061, брекканавир,

бривудин, каланолид А, каправирин, цидофовир, комбивир, кондилокс, циановирин-N, дарунавир, делавирдин, декселвуцитабин, диарилпиримидины, диданозин, докозанол, долутегравир, эколивер, эдоксудин, эфавиренз, элвитегравир, элвуцитабин, эмивирин, эмтрицитабин, энфувиртид, энтекавир, эпигаллокатехина галлат, этравирин, фамцикловир, фиалуридин, фомивирсен, фосампренавир, фоскамет, фосфонет, ингибитор слияния, ганцикловир, гардасил, глобоиднан А, гриффитсин, GS-9137, ибацитабин, ибализумаб, иммуновир, идоксуридин, имиквимод, индинавир, инозин, интерферон-гамма, интерферон III типа, интерферон II типа, интерферон I типа, интерферон, ингибитор интегразы, кивекса/эпзиком, ламивудин, лоденозин, лопинавир, ловирид, МК-0518, маравирук, милтефозин, мороксидин, метисазон, пегинтерферон альфа-2а, пенцикловир, перамивир, плеконарил, подофиллотоксин, ингибиторы портманто, PRO 140, ингибитор протеаз, хиноталин, рацивир, ралтегравир, ингибитор обратной транскриптазы, рибавирин, рилпивирин, римантадин, ритонавир, R-росковитин, пирамидин, саквинавир, SCH 503034, софосбувир, стампидин, ставудин, синергический усилитель, тарибавирин, масло чайного дерева, теллапревир, телбивудин, тенофовир, тенофовира дизопроксил, типранавир, трифлуридин, тризивир, тромантадин, трувада, валацикловир, валганцикловир, викривирук, видарабин, вирамидин, вивекон, VX 950/теллапревир, зальцитабин, занамивир, зиаген и зидовудин.

[0062] В одном варианте осуществления композицию по настоящему изобретению можно вводить нуждающемуся в этом индивидууму совместно с одним или несколькими противовирусными лекарственными средствами. К подходящим противовирусным лекарственным средствам относятся без ограничения абакавир, ацикловир (Aciclovir), ацикловир (Acyclovir), адефовир, альферон LDO, амантадин, амдоксовир, амплиген, ампренавир, аплавирок, априцитабин, арбидол, атазанавир, атевирин, атрипла, бевиримат, BILN 2061, бреканавир, бривудин, каланолид А, каправирин, цидофовир, комбивир, кондилокс, циановирин-N, дарунавир, делавирдин, декселвуцитабин, диарилпиримидины, диданозин, докозанол, эдоксудин, эфавиренз, элвитегравир, элвуцитабин, эмивирин, эмтрицитабин, энфувиртид, энтекавир, эпигаллокатехина галлат, этравирин, фамцикловир, фиалуридин, фомивирсен, фосампренавир, фоскамет, фосфонет, ингибитор слияния, ганцикловир, гардасил, глобоиднан А, гриффитсин, GS-9137, ибацитабин, ибализумаб, иммуновир, идоксуридин, имиквимод, индинавир, инозин, интерферон гамма, интерферон III типа, интерферон II типа, интерферон I типа, интерферон, ламивудин, лоденозин, лопинавир,

ловирид, МК-0518, маравирик, милтефозин, мороксидин, нелфинавир, невирапин, нексавир, ораген, осельтамивир, пенцикловир, перамивир, плеконарил, подофиллотоксин, ингибиторы портманто, PRO 140, хиноталин, рацивир, ралтегравир, рибавирин, рилпивирин, римантадин, ритонавир, R-росковитин, саквинавир, SCH 503034, стампидин, ставудин, тарибавирин, телбивудин, тенофовир, тенофовира дизопроксил, типранавир, трифлуридин, тризивир, тромантадин, трувада, валацикловир, валганцикловир, викривирок, видарабин, вирамидин, вивекон, VX 950/телапревир, зальцитабин, занамивир и зидовудин (AZT).

[0063] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую: терапевтически эффективное количество одного или нескольких из дексаметазона, мифепристона, релакориланта, мирикориланта, валсартана, рупинтривира, ритонавира, мирицетина, рифампина, ремдесивира, активного метаболита ремдесивира GS-441524, гидроксихлорохина, их фармацевтически приемлемых солей и их комбинаций, а также для лечения потенциальных суперинфекций, сопутствующих COVID-19, и по меньшей мере одного противобактериального средства. К подходящим противобактериальным средствам относятся без ограничения азтреонам, хлоргексидина глюконат, имидомочевина, лицетамин, ниброксан, пиразмонам натрия, пропионовая кислота, пиритион натрия, сангвинариума хлорид, тигемонама дихолин, ацедапсон, ацетосульфон натрия, аламецин, алексидин, амдиноциллин, амдиноциллина пивоксил, амициклин, амифлоксацин, амифлоксацина мезилат, амикацин, амикацина сульфат, аминосалициловая кислота, аминосалицилат натрия, амоксициллин, амфомицин, ампициллин, ампициллин натрия, апалциллин натрия, апрамицин, аспартоцин, астромицина сульфат, авиламицин, авопарцин, азитромицин, азлоциллин, азлоциллин натрия, бакампициллина гидрохлорид, бацитрацин, бацитрацина метилendisалицилат, бацитрацин цинка, бамбермицины, бензоилпас кальция, беритромицин, бетамицина сульфат, биапенем, бинирамицин, бифенамина гидрохлорид, биспиритион магсульфокс, бутикацин, бутирозина сульфат, капреомицина сульфат, карбадокс, карбенициллин динатрия, карбенициллин инданил натрия, карбенициллин фенил натрия, карбенициллин калия, карумонам натрия, цефаклор, цефадроксил, цефамандол, цефамандола нафат, цефамандол натрия, цефапарол, цефатризин, цефазафлур натрия, цефазолин, цефазолин натрия, цефбуперазон, цефдинир, цефепим, цефепима гидрохлорид, цефетекол, цефиксим, цефиненоксима гидрохлорид, цефинетазол,

цефинетазол натрия, цефоницид мононатрия, цефоницид натрия, цефоперазон натрия, цефоранид, цефотаксим натрия, цефотетан, цефотетан динатрия, цефотиама гидрохлорид, цефокситин, цефокситин натрия, цефпимизол, цефпимизол натрия, цефпирамид, цефпирамид натрия, цефпирома сульфат, цефподоксима проксетил, цефроксадин, цефсулодин натрия, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим натрия, цефтриаксон натрия, цефуроксим, цефуроксима аксетил, цефуроксима пивоксетил, цефуроксим натрия, цефацетрил натрия, цефалексин, цефалексина гидрохлорид, цефалоглицин, цефалоридин, цефалоспорин, цефалотин натрия, цефапирин натрия, цефрадин, цетоциклина гидрохлорид, цетофеникол, хлорамфеникол, хлорамфеникола пальмитат, комплекс хлорамфеникола и пантотената, хлорамфеникола натрия сукцинат, хлоргексидина фосфанилат, хлорксиленол, хлортетрациклина бисульфат, хлортетрациклина гидрохлорид, циноксацин, ципрофлоксацин, ципрофлоксацина гидрохлорид, циролемицин, кларитромицин, клинафлоксацина гидрохлорид, клиндамицин, клиндамицина гидрохлорид, клиндамицина пальмитата гидрохлорид, клиндамицина фосфат, клофазимин, клоксациллина бензатин, клоксациллин натрия, клоксихин, колистиметат натрия, колистина сульфат, кумермицин, кумермицин натрия, циклациллин, циклосерин, дальфопристин, дапсон, даптомицин, демеклоциклин, демеклоциклина гидрохлорид, демециклин, денофунгин, диаверидин, диклоксациллин, диклоксациллин натрия, дигидрострептомицина сульфат, дипиритион, диритромицин, доксициклин, доксициклин кальция, доксициклин фосфатекс, доксициклина гиклат, дроксацин натрия, эноксацин, эпициллин, эпитетрациклина гидрохлорид, эритромицин, эритромицина ацитрат, эритромицина эстолат, эритромицина этилсукцинат, эритромицина глюцептат, эритромицина лактобионат, эритромицина пропионат, эритромицина стеарат, этамбутола гидрохлорид, этионамид, флероксацин, флоксациллин, флудаланин, флумехин, фосфомицин, фосфомицина трометамин, фумоксациллин, фуразолия хлорид, фуразолия тартрат, фузидат натрия, фузидовая кислота, гентамицина сульфат, глосимонам, грамицидин, галопрогин, гетациллин, гетациллин калия, гекседин, ибафлоксацин, имипенем, изоконазол, изепамицин, изониазид, джозамицин, канамицина сульфат, китасамицин, левофуралтадон, левопропилциллин калия, лекситромицин, линкомицин, линкомицина гидрохлорид, ломефлоксацин, ломефлоксацина гидрохлорид, ломефлоксацина мезилат, лоракарбеф, мафенид, меклоциклин, меклоциклина сульфосалицилат, мегаломицина фосфат калия, меквидокс, меропенем, метациклин, метациклина гидрохлорид, метенамин, метенамина гиппурат, метенамина манделат, метициллин натрия, метоприм, метронидазола

гидрохлорид, метронидазола фосфат, мезлоциллин, мезлоциллин натрия, миноциклин, миноциклина гидрохлорид, миринкамицина гидрохлорид, монензин, монензин натрия, нафциллин натрия, налидиксат натрия, налидиксовая кислота, натамицин, небрамицин, неомицина пальмитат, неомицина сульфат, неомицина ундециленат, нетилмицина сульфат, нейтрамицин, нифураден, нифуралдезон, нифурател, нифуратрон, нифурдазил, нифуримид, нифурпиринол, нифурхиназол, нифуртиазол, нитроциклин, нитрофурантоин, нитромид, норфлоксацин, новобиоцин натрия, офлоксацин, орметоприм, оксациллин натрия, оксимонам, оксимонам натрия, оксолиновая кислота, окситетрациклин, окситетрациклин кальция, окситетрациклина гидрохлорид, палдимицин, параклорфенол, пауломицин, перфлорксацин, перфлорксацина мезилат, пенамециллин, пенициллина G бензатин, пенициллин G калия, пенициллина G прокаин, пенициллин G натрия, пенициллин V, пенициллина V бензатин, пенициллина V гидрабамин, пенициллин V калия, пентизидон натрия, фениламиносалицилат, пиперациллин натрия, пирбенициллин натрия, пиридициллин натрия, пирлимицина гидрохлорид, пивампициллина гидрохлорид, пивампициллина памоат, пивампициллина пробенат, полимиксина B сульфат, порфирамицин, пропикацин, пиразинамид, пиритион цинка, хиндекамина ацетат, хинупристин, рацефеникол, рамопланин, ранимицин, реломицин, репромицин, рифабутин, рифаметан, рифамексил, рифамид, рифампин, рифапентин, рифаксимин, ролитетрациклин, ролитетрациклина нитрат, розарамицин, розарамицина бутират, розарамицина пропионат, розарамицина фосфат натрия, розарамицина стеарат, розоксацил, роксарсон, рокситромицин, санциклин, санфетринем натрия, сармоксициллин, сарпициллин, скопафунгин, сизомицин, сизомицина сульфат, спарфлоксацин, спектиномицина гидрохлорид, спирамицин, сталимицина гидрохлорид, стеффимицин, стрептомицина сульфат, стрептоникозид, сульабенз, сульабензамид, сульацетамид, сульацетамид натрия, сульацитин, сульадиазин, сульадиазин натрия, сульадоксин, сульфален, сульфамеразин, сульфаметр, сульфаметазин, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфамометоксин, сульфамоксол, сульфанилат цинка, сульфанитран, сульфасалазин, сульфасомизол, сульфатиазол, сульфазамет, сульфизоксазол, сульфизоксазола ацетил, сульфизоксазола диоламин, сульфомиксин, сулопенем, сультамициллин, сунциллин натрия, талампициллина гидрохлорид, тейкопланин, темафлорксацина гидрохлорид, темоциллин, тетрациклин, тетрациклина гидрохлорид, фосфатный комплекс тетрациклина, тетроксоприм, тиамфеникол, тифенциллин калия, тикарциллин крезил натрия, тикарциллин динатрия, тикарциллин мононатрия,

тиклатон, тиодония хлорид, тобрамицин, тобрамицина сульфат, тосуфлоксацин, триметоприм, триметоприма сульфат, трисульфапиримидины, тролеандомицин, троспектомицина сульфат, тиротрицин, ванкомицин, ванкомицина гидрохлорид, виргиниамицин, зорбамицин, дифлоксацина гидрохлорид, лаурилизохинолиния бромид, моксалактам динатрия, орнидазол, пентизомицин и сарафлоксацина гидрохлорид.

[0064] В одном варианте осуществления композицию по настоящему изобретению можно вводить нуждающемуся в этом индивидууму совместно с одним или несколькими антибиотиками. К подходящим антибиотикам относятся без ограничений дисульфатная соль амикацина, амикацина гидрат, анисомицин из *Streptomyces griseolus*, сульфатная соль апрамицина, азитромицин, бластицидина S гидрохлорид, брэфелдин А, брэфелдин А из *Penicillium brefeldianum*, сульфатная соль бутирозина, бутирозин А из *Bacillus vitellinus*, хлорамфеникол, основание хлорамфеникола, натриевая соль хлорамфеникола сукцината, хлортетрациклина гидрохлорид, хлортетрациклина гидрохлорид из *Streptomyces aureofaciens*, клиндамицина 2-фосфат, клиндамицина гидрохлорид, клотримазол, циклогексимид из микроорганизма, демеклоциклина гидрохлорид, сульфатная соль дибекацина, дигидрострептомицина сесквисульфат, раствор дигидрострептомицина, доксициклина гиклат, дурамицин из *Streptoverticillium cinnamomeus*, эметина дигидрохлорида гидрат, эритромицин, эритромицин USP, порошок эритромицина, эритромицин темефос, эритромицина эстолат, эритромицина этилсукцинат, стандартный раствор эритромицина, эритромицина стеарат, натриевая соль фусидовой кислоты, дисульфатная соль G 418, порошок дисульфатной соли G 418, жидкий раствор дисульфатной соли G 418, жидкий раствор гентамицина, раствор гентамицина, гентамицина сульфат из *Micromonospora purpurea*, сульфатная соль гентамицина, порошок сульфатной соли гентамицина USP, жидкий раствор гентамицина-глутамин, фумигацин из *Cephalosporium caerulens*, гигромицин В из *Streptomyces hygroscopicus*, порошок гигромицина В из *Streptomyces hygroscopicus*, раствор гигромицина В из *Streptomyces hygroscopicus*, джозамицин, раствор джозамицина, сульфатная соль канамицина В, дисульфатная соль канамицина из *Streptomyces kanamyceticus*, моносульфат канамицина из *Streptomyces kanamyceticus*, порошок моносульфатной соли канамицина USP из *Streptomyces kanamyceticus*, раствор канамицина из *Streptomyces kanamyceticus*, кирромицин из *Streptomyces collinus*, линкомицина гидрохлорид, стандартный раствор линкомицина, сульфосалицилатная

соль меклоциклина, мепартрицин, мидекамицин из *Streptomyces mycarofaciens*, кристаллический миноциклина гидрохлорид, раствор неомицина, гидрат трисульфатной соли неомицина, порошок гидрата трисульфатной соли неомицина, порошок гидрата трисульфатной соли неомицина USP, сульфатная соль нетилмицина, кристаллический нитрофурантоин, ноурсетрицина сульфат, фосфатная соль олеандомицина, олеандомицина триацетат, окситетрациклина дигидрат, гемикальциевая соль окситетрациклина, окситетрациклина гидрохлорид, сульфатная соль паромомицина, пуромицина дигидрохлорид из *Streptomyces alboniger*, рапамицин из *Streptomyces hygroscopicus*, сульфатная соль рибостамицина, рифампицин, натриевая соль рифамицина SV, розамицин из *Micromonospora rosaria*, сульфатная соль сисомицина, гидрат спектиномицина дигидрохлорида, порошок гидрата спектиномицина дигидрохлорида, пентагидрат спектиномицина дигидрохлорида, спирамицин, спирамицин из *Streptomyces* sp., раствор спирамицина, раствор стрептомицина, сульфатная соль стрептомицина, порошок сульфатной соли стрептомицина, тетрациклин, тетрациклина гидрохлорид, тетрациклина гидрохлорид USP, порошок тетрациклина гидрохлорида, тиамфеникол, тиострептон из *Streptomyces azureus*, тобрамицин, сульфатная соль тобрамицина, гомолог A1 туникамицина, гомолог C2 туникамицина, туникамицин из *Streptomyces* sp., раствор тилозина, тилозина тартрат, сульфатная соль виомицина, вирджиниамицин M1, (S)-(+)-камптотецин, 10-деацетилбаккатин III из *Taxus baccata*, 5-азациитидин, 7-аминоактиномицин D, кристаллический 8-хинолинол, кристаллическая гемисульфатная соль 8-хинолинола, 9-дигидро-13-ацетилбаккатин III из *Taxus canadensis*, акларубицин, акларубицина гидрохлорид, актиномицин D из *Streptomyces* sp., актиномицин I из *Streptomyces antibioticus*, актиномицин V из *Streptomyces antibioticus*, афидиколин из *Nigrospora sphaerica*, бафиломицин A1 из *Streptomyces griseus*, блеомицина сульфат из *Streptomyces verticillus*, капреомицина сульфат из *Streptomyces capreolus*, хромомицин A3 из *Streptomyces griseus*, циноксацин, ципрофлоксацин BioChemika, цис-диамминплатины (II) дихлорид, кумермицин A1, цитохалазин B из *Helminthosporium dematioideum*, цитохалазин D из *Zygosporium mansonii*, дакарбазин, даунорубицина гидрохлорид, даунорубицина гидрохлорид USP, дистамицина A гидрохлорид из *Streptomyces distallicus*, доксорубицина гидрохлорид, эхиномицин, эхиномицин BioChemika, энрофлоксацин BioChemika, этопозид, твердый этопозид, флумехин, формицин, фумагиллин из *Aspergillus fumigatus*, ганцикловир, глиотоксин из *Gliocladium fimbriatum*, ломефлоксацин гидрохлорид, чистый метронидазол,

митрамицин А из *Streptomyces plicatus*, митомицин С из *Streptomyces caespitosus*, налидиксовая кислота, натриевая соль налидиксовой кислоты, порошок натриевой соли налидиксовой кислоты, гидрат нетропсина дигидрохлорида, нитрофурантоин, ногаламицин из *Streptomyces nogalater*, нонактин из *Streptomyces tsusimaensis*, натриевая соль новобиоцина, офлоксацин, оксолиновая кислота, паклитаксел из *Taxus yunnanensis*, паклитаксел из *Taxus brevifolia*, феназина метосульфат, флеомицин из *Streptomyces verticillus*, пипемидовая кислота, ребеккамицин из *Saccharothrix aerocolonigenes*, синефунгин, стрептониин из *Streptomyces flocculus*, стрептозоцин, сукцинилсульфатиазол, сульфадиазин, сульфадиметоксин, чистый сульфагуанидин, сульфаметазин, сульфамонетоксин, сульфаниламид, натриевая соль сульфахиноксалина, сульфасалазин, натриевая соль сульфатиазола, триметоприм, лактатная соль триметоприма, туберцидин из *Streptomyces tubercidicus*, 5-азациитидин, кордицепин, формицин А, (+)-6-аминопенициллановая кислота, 7-аминодезацетоксицефалоспоровая кислота, амоксициллин, ампициллин, натриевая соль ампициллина, тригидрат ампициллина, тригидрат ампициллина USP, натриевая соль азлоциллина, бацитрацин из *Bacillus licheniformis*, цинковая соль бацитрацина из *Bacillus licheniformis*, динатриевая соль карбенициллина, цефаклор, литиевая соль цефамандола, цефамандола нафат, натриевая соль цефамандола, натриевая соль цефазолина, натриевая соль цефинетазола, натриевая соль цефоперазона, натриевая соль цефотаксима, натриевая соль цефсулодина, гидрат натриевой соли цефсулодина, натриевая соль цефтриаксона, цефалексина гидрат, цинковая соль цефалоспоринона С, натриевая соль цефалотина, натриевая соль цефапирина, цефрадин, натриевая соль клоксациллина, моногидрат натриевой соли клоксациллина, D-пенициллина гидрохлорид, D-циклосерин из микроорганизма, порошок D-циклосерина, моногидрат натриевой соли диклоксациллина, D-пеницилламин, нитратная соль эконазола, дигидрохлорид этамбутола, лизостафин из *Staphylococcus staphylolyticus*, натриевая соль моксалактама, моногидрат натриевой соли нафциллина, никкомицин, никкомицин Z из *Streptomyces tenae*, кристаллический нитрофурантоин, натриевая соль оксациллина, порошок пенициллиновой кислоты, калиевая соль пенициллина G, порошок калиевой соли пенициллина G, калиевая соль пенициллина G, порошок гидрата натриевой соли пенициллина G, порошок натриевой соли пенициллина G, натриевая соль пенициллина G, калиевая соль фенетициллина, калиевая соль феноксиметилпенициллиновой кислоты, динатриевая соль фосфомицина, пипемидиновая кислота, натриевая соль пиперациллина, ристомицина моносольфат,

ванкомицина гидрохлорид из *Streptomyces orientalis*, натриевая соль N-оксида 2-меркаптопиридина, 4-бромкальцимицин A23187 BioChemika, аламетицин из *Trichoderma viride*, амфотерицин В из *Streptomyces* sp., препарат амфотерицина В, кальцимицин A23187, геми(кальций-магниева) соль кальцимицина A23187, гемикальциевая соль кальцимицина A23187, гемимагниева соль кальцимицина A23187, моногидрат диацетатной соли хлоргексидина, гидрат диацетатной соли хлоргексидина, диглюконат хлоргексидина, клотримазол, метансульфонат натрия колистина, метансульфонат натрия колистина из *Bacillus colistinus*, сульфатная соль колистина, нитратная соль эконазола, ацетат гидрокортизона 21, комплекс филипина из *Streptomyces filipinensis*, глиотоксин из *Gliocladium fimbriatum*, грамицидин А из *Bacillus brevis*, грамицидин С из *Bacillus brevis*, грамицидин из *Bacillus aneurinolyticus* (*Bacillus brevis*), кальциевая соль лономицина из *Streptomyces conglobatus*, натриевая соль ласалоцида А, натриевая соль лономицина А из *Streptomyces ribosidificus*, натриевая соль монензина, N-(6-аминогексил)-5-хлор-1-нафталинсульфонамида гидрохлорид, наразин из *Streptomyces auriofaciens*, натриевая соль нигерицина из *Streptomyces hygroscopicus*, низин из *Streptococcus lactis*, нонактин из *Streptomyces* sp., нистатин, порошок нистатина, феназина метосульфат, пимарицин, пимарицин из *Streptomyces chattanoogensis*, раствор полимиксина В, сульфатная соль полимиксина В, ацетоновый аддукт моногидрата гидрохлорида DL-пенициллина, порошок сульфатной соли полимиксина В USP, празиквантел, салиномицин из *Streptomyces albus*, салиномицин из *Streptomyces albus*, сурфактин из *Bacillus subtilis*, валиномицин, (+)-усниновая кислота из *Usnea dasypoga*, нитратная соль (±)-миконазола, (S)-(+)-камптотецин, 1-дезоксиманноджиримицина гидрохлорид, 1-дезоксиноджиримицина гидрохлорид, 2-гептил-4-гидроксихинолина N-оксид, кордицепин, очищенный моногидрат 1,10-фенантролина гидрохлорида, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, кристаллический 8-хинолинол, гемисульфатная соль 8-хинолинола, антимицин А из *Streptomyces* sp., антимицин А1, антимицин А2, антимицин А3, антипаин, аскомицин, азасерин, бафиломицин А1 из *Streptomyces griseus*, бафиломицин В1 из видов рода *Streptomyces*, церуленин BioChemika, дифосфатная соль хлорохина, циноксацин, ципрофлоксацин, мевастатин BioChemika, конканамицин А, конканамицин А из *Streptomyces* sp., конканамицин С из видов рода *Streptomyces*, кумермицин А1, циклоспорин А из *Tolypocladium inflatum*, циклоспорин А, нитратная соль эконазола, энрофлоксацин, этопозид, флумеквин, формицин А, фуразолидон, фузаровая кислота из *Gibberella fujikuroi*, гелданамицин из *Streptomyces hygroscopicus*, глиотоксин из

Gliocladium fimbriatum, грамицидин А из *Bacillus brevis*, грамицидин С из *Bacillus brevis*, грамицидин из *Bacillus aneurinolyticus* (*Bacillus brevis*), грамицидин из *Bacillus brevis*, гербимицин А из *Streptomyces hygroscopicus*, индометацин, иргасан, ломефлоксацин гидрохлорид, порошок микофеноловой кислоты, миксотиазол BioChemika, N-(6-аминогексил)-5-хлор-1-нафталинсульфонамида гидрохлорид, налидиксовая кислота, гидрат нетропсина дигидрохлорида, никлозамид, никкомицин BioChemika, никкомицин Z из *Streptomyces tenae*, N-метил-1-дезоксиджиримицин, ногаламицин из *Streptomyces nogalater*, нонактин D80% из *Streptomyces tsusimaensis*, нонактин из *Streptomyces* sp., натриевая соль новобиоцина, офлоксацин, олеандомицина триацетат, олигомицин из *Streptomyces diastatochromogenes*, олигомицин А, олигомицин В, олигоцемицин С, олигомицин из *Streptomyces diastatochromogenes*, оксолиновая кислота, пиерицидин А из *Streptomyces mobaraensis*, пипемидовая кислота, твердый радицикол из *Diheterospora chlamydosporia*, рапамицин из *Streptomyces hygroscopicus*, ребеккамицин из *Saccharothrix aerocolonigenes*, синефунгин, стауроспорин из *Streptomyces* sp., стигмателлин, сукцинилсульфатиазол, сульфадиазин, сульфадиметоксин, чистый сульфагуанидин, сульфаметазин, сульфоамометоксин, сульфаниламид, натриевая соль сульфахиноксалина, сульфасалазин, натриевая соль сульфатиазола, триасцин С из *Streptomyces* sp., триметоприм, лактатная соль триметоприма, винеомицин А1 из *Streptomyces albogriseolus* subsp., текторигенин и парацелзин из *Trichoderma reesei*.

[0065] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество одного или нескольких из дексаметазона, мифепристона, релакориланта, мирикориланта, валсартана, рупинтривира, ритонавира, мирицетина, рифампина, ремдесивира, активного метаболита ремдесивира GS-441524, гидроксихлорохина, их фармацевтически приемлемых солей и их комбинаций, а также для лечения потенциальных суперинфекций, сопутствующих COVID-19, и по меньшей мере одного противогрибкового средства. К подходящим противогрибковым средствам относятся без ограничения полиеновые антимикотики, такие как натамицин, римоцидин, филиппин, нистатин, амфотерицин В и кандицин, имидазольные и триазольные противогрибковые лекарственные средства, такие как имидазолы, например миконазол (миконазола нитрат), кетоконазол, клотримазол (на рынке представлен как лотримин, канестен в Великобритании), эконазол, бифоназол, бутконазол, фентиконазол,

изоконазол, оксиконазол, сертаконазол (на рынке представлен как эртакзо), сулконазол, тиоконазол, флуконазол, итраконазол, изавуконазол, равуконазол, позаконазол, вориконазол и терконазол, аллиламины, такие как как тербинафин (на рынке представлен как ламизил), аморолфин, нафтифин (на рынке представлен как нафтин) и бутенафин (на рынке представлен как лотримин ультра), эхинокандины, такие как анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин, бензойная кислота в комбинации с кератолитическим средством (например, в мази Уитфилда), циклопироксоламин, флуцитозин или 5-фторцитозин, гризеофульвин и генцианово-синий, галопротин, толнафтат (на рынке представлены как тинактин, дезенекс, афтат).

[0066] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество одного или нескольких из дексаметазона, мифепристона, релакориланта, мирикориланта, валсартана, рупинтривира, ритонавира, мирицетина, рифампина, ремдесивира, активного метаболита ремдесивира GS-441524, гидроксихлорохина, их фармацевтически приемлемых солей и их комбинаций, а также для лечения потенциальных суперинфекций, сопутствующих COVID-19, и по меньшей мере одного противопаразитарного средства. К подходящим противопаразитарным средствам относятся без ограничения противонематодные средства, такие как мебендазол (в случае большинства инфекций, обусловленных нематодами), пирантела памоат (в случае большинства инфекций, обусловленных нематодами), тиабендазол (в случае инфекций, обусловленных круглыми червями) и диэтикарбазин (для лечения лимфатического филяриатоза), один или несколько противопаразитарных лекарственных средств, к которым относятся противостодные средства, такие как никлозамид (в случае инфекций, обусловленных ленточными червями) и празиквантел (в случае инфекций, обусловленных ленточными червями), противотрематодные средства, такие как празиквантел, противоамебные средства, такие как рифампин, амфотерицин В, клиохинол, йодохинол, метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол, атоваквон, эметин, фумагиллин и триметрексат, противопротозойные средства, такие как амфотерицин, сурьма, эфлорнитин, фуразолидон, меларсопрол, метронидазол, милтефозин (импавидо), омидазол, паромомицина сульфат, пентамидин, пириметамин и тинидазол.

[0067] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую i) первое терапевтическое средство, включающее по меньшей мере одно противовирусное средство или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из ARB, такого как валсартан, PI, такого как рупинтривир или ритонавир, RdRpI, таких как мирицетин, рифампин, ремдесивир или его активный рибозно-спиртовой метаболит GS-441524, MRI, такого как гидроксихлорохин, их фармацевтически приемлемых солей и их комбинаций; ii) второе терапевтическое средство, включающее PSI, который является модулятором/антагонистом GCR, выбранным из группы, состоящей из дексаметазона, мифепристона, релакориланта, мирикориланта, их фармацевтически приемлемых солей и их комбинаций; и iii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом фармацевтическая композиция составлена в виде жидкости, настойки, аэрозоля, газа, спрея, порошка, таблетки, пилюли, капсулы, геля, желатиновой таблетки, наносuspензии, наночастицы, лекарственной формы с продленным высвобождением или состава для местного применения, и при этом каждое из противовирусных средств присутствует в количестве, которое в комбинации является терапевтически эффективным для лечения или предупреждения вирусной инфекции у пациента. В определенных вариантах осуществления одно или несколько противовирусных средств в данной фармацевтической композиции являются активными в отношении COVID-19.

[0068] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую i) первое терапевтическое средство, включающее по меньшей мере одно противовирусное средство или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из ARB, такого как валсартан, PI, такого как рупинтривир или ритонавир, RdRpI, таких как мирицетин, рифампин, ремдесивир или его активный рибозно-спиртовой метаболит GS-441524, и их комбинаций; ii) второе терапевтическое средство, включающее MRI, такое как гидроксихлорохин или его фармацевтически приемлемая соль; и iii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом фармацевтическая композиция составлена или произведена в виде жидкости, настойки, аэрозоля, спрея, порошка, таблетки, пилюли, капсулы, геля, желатиновой таблетки, наносuspензии, наночастицы, лекарственной формы с продленным высвобождением или состава для местного применения, и при этом каждое из противовирусных средств присутствует в

количестве, которое в комбинации является терапевтически эффективным для лечения или предупреждения вирусной инфекции у пациента. В определенных вариантах осуществления одно или несколько противовирусных средств в данной фармацевтической композиции являются активными в отношении COVID-19.

[0069] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую i) первое терапевтическое средство, включающее по меньшей мере одно противовирусное средство или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из ARB, такого как валсартан, PI, такого как рупинтревир или ритонавир, и их комбинаций; ii) второе терапевтическое средство, включающее RdRpI, такой как мирицетин, рифампин, ремдесивир или его активный рибозно-спиртовой метаболит GS-441524, их фармацевтически приемлемые соли и их комбинации; и iii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом фармацевтическая композиция составлена в виде жидкости, настойки, аэрозоля, газа, спрея, порошка, таблетки, пилюли, капсулы, геля, желатиновой таблетки, наносuspензии, наночастицы, лекарственной формы с продленным высвобождением или состава для местного применения, и при этом каждое из противовирусных средств присутствует в количестве, которое в комбинации является терапевтически эффективным для лечения или предупреждения вирусной инфекции у пациента. В определенных вариантах осуществления одно или несколько противовирусных средств в данной фармацевтической композиции являются активными в отношении COVID-19.

[0070] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую i) первое терапевтическое средство, включающее по меньшей мере одно противовирусное средство или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из ARB, такого как валсартан; ii) второе терапевтическое средство, включающее PI, такой как рупинтревир или ритонавир, их фармацевтически приемлемые соли и их комбинации; и iii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом фармацевтическая композиция составлена в виде жидкости, настойки, аэрозоля, газа, спрея, порошка, таблетки, пилюли, капсулы, геля, желатиновой таблетки, наносuspензии, наночастицы, лекарственной формы с продленным высвобождением или состава для местного применения, и при этом каждое из противовирусных средств присутствует в

количестве, которое в комбинации является терапевтически эффективным для лечения или предупреждения вирусной инфекции у пациента. В определенных вариантах осуществления одно или несколько противовирусных средств в данной фармацевтической композиции являются активными в отношении COVID-19.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0071] В контексте данного документа термин «эффективное количество» относится к количеству, достаточному для достижения предупреждения развития, рецидива или начала заболевания или патологического состояния, такого как неоплазия или инфекция, и одного или нескольких их симптомов, для усиления или улучшения профилактического(профилактических) эффекта(эффектов) другого средства терапии, уменьшения степени тяжести и/или продолжительности заболевания или патологического состояния, такого как вирусная инфекция, облегчения одного или нескольких симптомов заболевания или патологического состояния, такого как инфекция, предупреждения прогрессирования заболевания или патологического состояния, такого как инфекция, индукции регресса заболевания или патологического состояния, такого как вирусная инфекция, и/или усиления или улучшения терапевтического(терапевтических) эффекта(эффектов) другого средства терапии. Количество является «эффективным» в контексте данного документа, когда количество оказывает эффект на субъекта.

[0072] В контексте данного документа фраза «фармацевтически приемлемый» означает, что он одобрен регуляторным органом федерального правительства или правительства штата или входит в перечень, представленный в Фармакопее США, Европейской фармакопее или другой общепризнанной фармакопее, для применения на животных и, более конкретно, на людях.

[0073] В контексте данного документа термины «предупреждать», «осуществлять предупреждение» и «предупреждение» в контексте введения средства терапии субъекту относятся к предупреждению или ингибированию рецидива, начала и/или развития заболевания или патологического состояния, такого как неоплазия, вирусная инфекция, латентные вирусные инфекции или их симптом, у субъекта в результате введения средства терапии (например, профилактического или терапевтического

средства) или комбинации средств терапии (например, комбинации профилактических или терапевтических средств).

[0074] В контексте данного документа термины «субъект» и «пациент» используют взаимозаменяемо. В контексте данного документа термин «пациент» относится к животному, предпочтительно млекопитающему, такому как отличное от приматов животное (например, коровы, свиньи, лошади, кошки, собаки, крысы и т. д.), примат или человек. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой отличное от человека животное, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, свинья или корова) или домашний питомец (например, собака или кошка).

[0075] В контексте данного документа термины «средства терапии» и «средство терапии» могут относиться к любому способу(способам), композиции(композициям) и/или средству(средствам), которые можно применять при предупреждении, лечении и/или контроле течения заболевания или патологического состояния, такого как неоплазия или вирусная инфекция, или одного или нескольких их симптомов. В определенных вариантах осуществления термины «средство терапии» и «средства терапии» относятся к средству химиотерапии, низкомолекулярному средству терапии, средству радиоиммунотерапии, средству токсинотерапии, средству ферментной терапии, активирующей пролекарства, средству биологической терапии, средству терапии антителами, хирургической терапии, средству гормональной терапии, средству иммунотерапии, средству антиангиогенной терапии, средству таргетной терапии, средству эпигенетической терапии, средству деметилирующей терапии, средству терапии ингибиторами гистондеацетилаз, средству дифференцировочной терапии, лучевой терапии или комбинации вышеуказанных и/или других средств терапии, пригодных при предупреждении, контроле течения и/или лечении вирусной инфекции или одного или нескольких его симптомов.

[0076] В контексте данного документа термины «лечить», «лечение» и «осуществление лечения» в контексте применения средства терапии на субъекте относятся к уменьшению или ингибированию прогрессирования и/или продолжительности заболевания или патологического состояния, такого как неоплазия или вирусная инфекция, снижению или облечению степени тяжести заболевания или патологического состояния, такого как неоплазия или инфекция, и/или облечению

одного или нескольких его симптомов в результате применения одного или нескольких средств терапии.

[0077] В контексте данного документа термин «приблизительно», когда он относится к значению или количеству массы, веса, времени, объема, концентрации или процентного содержания, понимают как охватывающий отклонения в некоторых вариантах осуществления $\pm 20\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 10\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 5\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 1\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 0,5\%$ и в некоторых вариантах осуществления $\pm 0,1\%$ от указанного количества, поскольку такие отклонения подходят для реализации раскрываемого способа.

[0078] В контексте данного документа диапазоны можно выражать как от «приблизительно» одного конкретного значения и/или до «приблизительно» другого конкретного значения. Также следует понимать, что в данном документе раскрыт ряд значений, и что каждое значение также раскрыто в данном документе как «приблизительное» относительно данного конкретного значения в дополнение к самому значению. Например, если раскрыто значение «10», то также раскрыто «приблизительно 10». Также понятно, что между двумя конкретными единицами также раскрыта каждая единица. Например, если раскрыты 10 и 15, то также раскрыты 11, 12, 13 и 14.

[0079] В контексте данного документа термин «средство» относится к любой молекуле, соединению, методологии и/или веществу для применения при предупреждении, лечении, контроле течения и/или диагностике вирусного заболевания.

[0080] В контексте данного документа термин «терапевтическое средство» относится к любой молекуле, соединению и/или веществу, которые применяют для лечения и/или контроля течения заболевания или расстройства. Примеры терапевтических средств включают без ограничения белки, иммуноглобулины (например, мультиспецифические Ig, одноцепочечные Ig, фрагменты Ig, поликлональные антитела и их фрагменты, моноклональные антитела и их фрагменты), пептиды (например, пептидные рецепторы, селектины), связывающие белки, биологические средства, химиоспецифические агенты, хемотоксические средства (например, противораковые средства), средства

пролиферационной терапии, средства химиотерапии и низкомолекулярные лекарственные средства.

[0081] В контексте данного документа термины «электронная сигарета», «е-сигарета» и «вейп-ручка» в контексте введения лекарственного средства субъекту относятся к работающему на батареях устройству для доставки лекарственного средства, применяемому для введения одной или нескольких доз фармацевтической композиции в форме пара, который вдыхает субъект.

[0082] В контексте данного документа термин «небулайзер» относится к устройству для доставки лекарственного средства, применяемому для введения одной или нескольких доз фармацевтической композиции в форме аэрозоля, который вдыхает субъект. В небулайзерах может использоваться кислород, сжатый воздух или ультразвуковая энергия для разбития растворов и суспензий на мелкие аэрозольные капли, которые можно вдыхать непосредственно через мундштук устройства. Аэрозоль представляет собой взвесь твердых или жидких частиц в газообразной среде. Небулайзер может быть открытым для воздуха или компонентом закрытой системы, встроенным в аппарат для искусственной вентиляции легких пациента.

[0083] В контексте данного документа термин «ARB» или «блокатор ангиотензиновых рецепторов» относится к классу лекарственных средств, включающему азилсартан (эдарби), кандесартан (атаканд), эпросартан (теветен), ирбесартан (авапро), телмисартан (микардис), валсартан (диофан), лозартан (козаар) и олмесартан (беникар).

[0084] В контексте данного документа термины «глюкокортикоид» и «модулятор глюкокортикоидных рецепторов» относятся к группе лекарственных средств, включающей без ограничения беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон и триамцинолон.

[0085] Связывание фосфатидилсерина (PS) представлено важным липидом внутренней мембраны во всех клетках человека. PS представляет собой фосфолипид вместе с фосфатидилхолином (лецитином) и фосфатидилэтаноламином (коламин-цефалином). PS сконструирован из 1,2-диацилглицерин-3-фосфо-L-серина. 1,2-диацилглицерин-3-

фосфат также называют фосфатидной кислотой, поэтому и термин «фосфатидил». PS в норме экспонируется на клетках человека лишь в случае апоптоза (запрограммированной гибели клетки, «произвольного самоубийства клетки»). У оболочечных вирусов PS экспонирован на липидных бислойных мембранах, захваченных хозяином. Оболочечные вирусы используют данное экспонирование PS для «ускользания» от атак иммунной системы человека и проникновения в такие фагоциты, как моноциты/макрофаги.

[0086] **3-O-sn-фосфатидил-L-серин (PS)**

Структура типичного PS показана со стеариновой кислотой в положении 1-O и докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеновой кислотой в положении 2-O. Она представляет собой основной серин-кефалин из бычьего головного мозга. Жирнокислотный состав в положениях 1-O и 2-O может варьировать в зависимости, например, от типа клетки. Полярная головка (фосфосерин) заряжена отрицательно. Заряд фосфатного аниона и заряд катиона аммониевой группы нейтрализуют друг друга. Таким образом, при физиологическом pH 7,4 PS имеет суммарный отрицательный заряд.

Sn-фосфатидилхолин (PC)

[0087] Структура типичного PC показана со стеариновой кислотой в положении 1-O и линолевой кислотой в положении 2-O. Она представляет собой основной лецитин из яичного желтка и мембран клеток человека. Жирнокислотный состав в положениях 1-O и 2-O может варьировать в зависимости, например, от типа клетки. Полярная головка (фосфохолин) является цвиттерионной. Заряд фосфатного аниона и заряд катиона аммониевой группы нейтрализуют друг друга. Таким образом, при физиологическом pH 7,4 PC имеет суммарный нейтральный заряд. Большинство подтвержденных оболочечных вирусов, чувствительных к захвату PS, является РНК-содержащими вирусами, такими как вирус, вызывающий COVID-19.

Составы и введение

[0088] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно вводить в терапевтически эффективных дозах. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции по настоящему изобретению вводят в дозе, составляющей приблизительно 1 мг/сутки, приблизительно 2 мг/сутки, приблизительно 5 мг/сутки, приблизительно 10 мг/сутки, приблизительно 15 мг/сутки, приблизительно 20 мг/сутки, приблизительно 25 мг/сутки, приблизительно 30 мг/сутки, приблизительно 35 мг/сутки,

приблизительно 40 мг/сутки, приблизительно 45 мг/сутки, приблизительно 50 мг/сутки, приблизительно 60 мг/сутки, приблизительно 70 мг/сутки, приблизительно 80 мг/сутки, приблизительно 90 мг/сутки, приблизительно 100 мг/сутки, приблизительно 120 мг/сутки, приблизительно 125 мг/сутки, приблизительно 140 мг/сутки, приблизительно 150 мг/сутки, приблизительно 160 мг/сутки, приблизительно 175 мг/сутки, приблизительно 180 мг/сутки, приблизительно 190 мг/сутки, приблизительно 200 мг/сутки, приблизительно 225 мг/сутки, приблизительно 250 мг/сутки, приблизительно 275 мг/сутки, приблизительно 300 мг/сутки, приблизительно 325 мг/сутки, приблизительно 350 мг/сутки, приблизительно 375 мг/сутки, приблизительно 400 мг/сутки, приблизительно 425 мг/сутки, приблизительно 450 мг/сутки, приблизительно 475 мг/сутки или приблизительно 500 мг/сутки. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в дозе, составляющей менее 1 мг/сутки, менее 2 мг/сутки, менее 5 мг/сутки, менее 10 мг/сутки, менее 15 мг/сутки, менее 20 мг/сутки, менее 25 мг/сутки, менее 30 мг/сутки, менее 35 мг/сутки, менее 40 мг/сутки, менее 45 мг/сутки, менее 50 мг/сутки, менее 60 мг/сутки, менее 70 мг/сутки, менее 80 мг/сутки, менее 90 мг/сутки, менее 100 мг/сутки, менее 120 мг/сутки, менее 125 мг/сутки, менее 140 мг/сутки, менее 150 мг/сутки, менее 160 мг/сутки, менее 175 мг/сутки, менее 180 мг/сутки, менее 190 мг/сутки, менее 200 мг/сутки, менее 225 мг/сутки, менее 250 мг/сутки, менее 275 мг/сутки, менее 300 мг/сутки, менее 325 мг/сутки, менее 350 мг/сутки, менее 375 мг/сутки, менее 400 мг/сутки, менее 425 мг/сутки, менее 450 мг/сутки, менее 475 мг/сутки или менее 500 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в дозе, составляющей более 1 мг/сутки, более 2 мг/сутки, более 5 мг/сутки, более 10 мг/сутки, более 15 мг/сутки, более 20 мг/сутки, более 25 мг/сутки, более 30 мг/сутки, более 35 мг/сутки, более 40 мг/сутки, более 45 мг/сутки, более 50 мг/сутки, более 60 мг/сутки, более 70 мг/сутки, более 80 мг/сутки, более 90 мг/сутки, более 100 мг/сутки, более 120 мг/сутки, более 125 мг/сутки, более 140 мг/сутки, более 150 мг/сутки, более 160 мг/сутки, более 175 мг/сутки, более 180 мг/сутки, более 190 мг/сутки, более 200 мг/сутки, более 225 мг/сутки, более 250 мг/сутки, более 275 мг/сутки, более 300 мг/сутки, более 325 мг/сутки, более 350 мг/сутки, более 375 мг/сутки, более 400 мг/сутки, более 425 мг/сутки, более 450 мг/сутки, более 475 мг/сутки или более 500 мг/сутки.

[0089] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно давать один или несколько раз в сутки или, альтернативно, можно давать с интервалами в 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 12 недель.

[0090] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно давать в эффективном количестве нуждающемуся в этом индивидууму. Количество композиции по настоящему изобретению в одном предпочтительном варианте осуществления находится в диапазоне от приблизительно 0,01 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 1000 миллиграмм на кг веса тела на дозу, к примеру, от приблизительно 0,01 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 0,025 миллиграмма на кг веса тела на дозу, например, от приблизительно 0,025 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 0,05 миллиграмма на кг веса тела на дозу, к примеру, от приблизительно 0,05 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 0,075 миллиграмма на кг веса тела на дозу, например, от приблизительно 0,075 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 0,1 миллиграмма на кг веса тела на дозу, к примеру, от приблизительно 0,1 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 0,25 миллиграмма на кг веса тела на дозу, к примеру, от приблизительно 0,25 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 0,5 миллиграмма на кг веса тела на дозу, например, от приблизительно 0,5 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 0,75 миллиграмма на кг веса тела на дозу, к примеру, от приблизительно 0,75 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 1,0 миллиграмма на кг веса тела на дозу, например, от приблизительно 1,0 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 2,5 миллиграмма на кг веса тела на дозу, к примеру, от приблизительно 2,5 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 5 миллиграмм на кг веса тела на дозу, например, от приблизительно 5 миллиграмм на кг веса тела на дозу до приблизительно 7,5 миллиграмма на кг веса тела на дозу, к примеру, от приблизительно 7,5 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 10 миллиграмм на кг веса тела на дозу, например, от приблизительно 10 миллиграмм на кг веса тела на дозу до приблизительно 25 миллиграмм на кг веса тела на дозу, к примеру, от приблизительно 25 миллиграмм на кг веса тела на дозу до приблизительно 50 миллиграмм на кг веса тела на дозу, к примеру, от приблизительно 50 миллиграмм на кг веса тела на дозу до

тела на дозу, к примеру, от приблизительно 3,8 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 6 миллиграмм на кг веса тела на дозу, например, от приблизительно 4,0 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 6 миллиграмм на кг веса тела на дозу, к примеру, от приблизительно 4,2 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 6 миллиграмм на кг веса тела на дозу, например, от приблизительно 4,4 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 6 миллиграмм на кг веса тела на дозу, к примеру, от приблизительно 4,6 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 6 миллиграмм на кг веса тела на дозу, например, от приблизительно 4,8 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 6 миллиграмм на кг веса тела на дозу, к примеру, от приблизительно 5,0 миллиграмма на кг веса тела на дозу до приблизительно 6 миллиграмм на кг веса тела на дозу.

[0092] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно вводить энтерально или посредством ингаляции с применением устройств, в том числе электронных сигарет, которые могут быть одноразовыми или снабжены картриджами, загруженными лекарственным продуктом (активными фармацевтическими ингредиентами плюс вспомогательные вещества). Соединения могут быть спрессованы в твердые дозированные единицы, такие как пилюли или таблетки, или переработаны в капсулы или суппозитории. При применении фармацевтически подходящих жидкостей соединения также могут быть представлены в форме раствора, суспензии, эмульсии, например для применения в качестве инъекционного препарата или глазных капель, или в виде спрея, т. е. для применения в качестве назального спрея. Соединения также можно подготовить для применения в небулайзерах с открытой и закрытой системой и для доставки в картриджах, помещаемых в электронные сигареты.

[0093] В одном варианте осуществления композицию по настоящему изобретению вводят нуждающемуся в этом индивидууму с помощью портативного медицинского испарителя, в том числе электронной сигареты, при этом пациент получает общую суточную дозу плакемдесивира ВВ-708 в одноразовой электронной сигарете или картридже с лекарственным продуктом из многоразовой электронной сигареты, составляющую от приблизительно 60 миллиграмм до приблизительно 120 миллиграмм в сутки, в течение периода от 3 суток до 14 суток. Каждый картридж для электронной сигареты или каждая одноразовая электронная сигарета может содержать от 0,75 миллилитра (мл) до 2,0 (мл) с минимальным весом на объем ВВ-708, составляющим от

3 до 5 процентов, так чтобы средний пациент употребил весь лекарственный продукт примерно за 100 вдохов на (1 мл) картридж или одноразовую электронную сигарету или примерно за 200 сотен вдохов в случае 2 (мл) картриджа или одноразовой электронной сигареты большей емкости. Концентрацию ВВ-708 можно скорректировать в сторону увеличения для уменьшения количества необходимых вдохов для потребления предписанной дозы, например, с возможностью 10 или менее вдохов, необходимых при более высокой концентрации ВВ-708 в лекарственном продукте. Схему приема доз можно скорректировать в пределах или за пределами данного диапазона для обеспечения оптимального терапевтического ответа и можно скорректировать в сторону уменьшения для применения на детях и потенциально в сторону увеличения или уменьшения в зависимости от веса тела пациента.

[0094] В одном варианте осуществления композицию по настоящему изобретению вводят нуждающемуся в этом индивидууму с помощью портативного медицинского испарителя, в том числе электронной сигареты, при этом пациент получает общую суточную дозу рибоплакемдесивира ВВ-708В в одноразовой электронной сигарете или картридже с лекарственным продуктом из многоразовой электронной сигареты, составляющую от приблизительно 60 миллиграмм до приблизительно 120 миллиграмм в сутки, в течение периода от 3 суток до 14 суток. Каждый картридж для электронной сигареты или каждая одноразовая электронная сигарета может содержать от 0,75 миллилитра (мл) до 2,0 (мл) с минимальным весом на объем ВВ-708В, составляющим от 3 до 5 процентов, так чтобы средний пациент употребил весь лекарственный продукт примерно за 100 вдохов на (1 мл) картридж или одноразовую электронную сигарету или примерно за 200 сотен вдохов в случае 2 (мл) картриджа или одноразовой электронной сигареты большей емкости. Концентрацию ВВ-708В можно скорректировать в сторону увеличения для уменьшения количества необходимых вдохов для потребления предписанной дозы, например, с возможностью 10 или менее вдохов, необходимых при более высокой концентрации ВВ-708В в лекарственном продукте. Схему приема доз можно скорректировать в пределах или за пределами данного диапазона для обеспечения оптимального терапевтического ответа и можно скорректировать в сторону уменьшения для применения на детях и потенциально в сторону увеличения или уменьшения в зависимости от веса тела пациента.

[0095] В одном варианте осуществления композицию по настоящему изобретению вводят нуждающемуся в этом индивидууму с помощью портативного медицинского испарителя, в том числе электронной сигареты, при этом пациент получает общую суточную дозу рибодексадесивира ВВ-710В в одноразовой электронной сигарете или картридже с лекарственным продуктом из многоразовой электронной сигареты, составляющую от приблизительно 60 миллиграмм до приблизительно 120 миллиграмм в сутки, в течение периода от 3 суток до 14 суток. Каждый картридж для электронной сигареты или каждая одноразовая электронная сигарета может содержать от 0,75 миллилитра (мл) до 2,0 (мл) с минимальным весом на объем ВВ-710В, составляющим от 3 до 5 процентов, так чтобы средний пациент употребил весь лекарственный продукт примерно за 100 вдохов на (1 мл) картридж или одноразовую электронную сигарету или примерно за 200 сотен вдохов в случае 2 (мл) картриджа или одноразовой электронной сигареты большей емкости. Концентрацию ВВ-710В можно скорректировать в сторону увеличения для уменьшения количества необходимых вдохов для потребления предписанной дозы, например, с возможностью 10 или менее вдохов, необходимых при более высокой концентрации ВВ-710В в лекарственном продукте. Схему приема доз можно скорректировать в пределах или за пределами данного диапазона для обеспечения оптимального терапевтического ответа и можно скорректировать в сторону уменьшения для применения на детях и потенциально в сторону увеличения или уменьшения в зависимости от веса тела пациента.

[0096] Для изготовления дозированных единиц, например таблеток, предусмотрено применение традиционных добавок, таких как наполнители, красители, полимерные связующие вещества и др. Как правило, можно применять любую фармацевтически приемлемую добавку, которая не препятствует функции активных соединений. К подходящим носителям относятся лактоза, крахмал, производные целлюлозы и др. или их смеси, применяемые в подходящих количествах.

Специальные составы для альтернативных конкретных путей введения

[0097] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно оптимизировать для конкретных типов доставки. Например, фармацевтические композиции для пероральной доставки можно составить с применением фармацевтически приемлемых носителей, хорошо известных в данной области техники. Носители позволяют составлять средства в композиции, например, в виде

таблетки, пилюли, капсулы, раствора, суспензии, состава с замедленным высвобождением, порошка, жидкости или геля для перорального приема субъектом, а также жидкости, содержащей растительный глицерин или пропиленгликоль в качестве парообразных носителей активных веществ.

[0098] Соединения по настоящему изобретению также можно доставлять в препарате в виде аэрозольного спрея из упаковки под давлением, небулайзера, ингалятора для сухого порошка или электронной сигареты. К подходящим газам-вытеснителям, которые можно применять в небулайзере, относятся, например, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан и диоксид углерода. Дозировка может определяться наличием клапана для доставки регулируемого количества соединения в случае аэрозоля под давлением.

[0099] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смеси, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. Композиции можно вводить пероральным, интраназальным или респираторным путем для местного или системного эффекта. Композиции в предпочтительно стерильных фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с применением инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из небулайзерного устройства или небулайзерное устройство можно прикрепить к лицевой маске, палатке или устройству для дыхания под избыточным давлением. Композиции в форме растворов, суспензий или порошков можно вводить перорально или назально из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом. Композиции для применения в электронных сигаретах могут быть предварительно загружены в картриджи для вставки в корпус вейп-ручки или в одноразовое устройство.

[0100] Соединения по настоящему изобретению можно вводить энтерально, парентерально или в респираторном формате, необязательно в смеси с фармацевтически подходящими вспомогательными средствами, например, как описано в стандартном литературном источнике Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences. Соединения могут быть спрессованы в твердые дозированные единицы, такие

как пилюли или таблетки, или переработаны в капсулы или суппозитории. Посредством фармацевтически подходящих жидкостей соединения также можно применять в форме раствора, суспензии, эмульсии, например для применения в качестве инъекционного препарата или глазных капель, или в виде спрея, т. е. для применения в качестве назального спрея.

Лекарственные формы

[0101] Композиции по настоящему изобретению можно переработать путем агломерации, охлаждения в воздушной суспензии, сушки в воздушной суспензии, комкования, коацервации, нанесения покрытия, измельчения, прессования, криогранулирования, инкапсуляции, экструзии, влажной грануляции, сухой грануляции, гомогенизации, комплексообразования с включением, лиофилизации, плавления, микрокапсулирования, смешивания, формования, дражирования, обезвоживания растворителем, обработки ультразвуком, сферонизации, охлаждения распылением, распылительного отверждения, сушки распылением или других способов, известных в данной области техники. Композиции могут быть представлены в форме миникапсулы, капсулы, «умной» капсулы, таблетки, имплантата, пастилки, саше, леденца (минитаблетки), временной или постоянной суспензии, вагинального суппозитория, суппозитория, облатки, жевательной таблетки, ускоренно или быстро растворяющейся таблетки, шипучей таблетки, трансбуккальной или подъязычной твердой формы, гранулы, пленки, формы типа спринкл, пеллеты, крупинки, пилюли, порошка, измельченной в порошок формы, пластинки или полоски. Композиции также можно вводить в виде «сухого сиропа», при этом готовую лекарственную форму помещают непосредственно на язык и проглатывают или запивают питьем или напитком.

[0102] Фармацевтическая композиция может быть покрыта одним или несколькими энтеросолюбильными покрытиями, изоляционными покрытиями, пленочными покрытиями, барьерными покрытиями, прессованными покрытиями, быстро распадающимися покрытиями или ферментативно разлагаемыми покрытиями. Для достижения требуемых характеристик можно нанести несколько покрытий. Дополнительно, лекарственная форма может быть предназначена для немедленного высвобождения, пульсирующего высвобождения, контролируемого высвобождения, продленного высвобождения, отсроченного высвобождения, целевого высвобождения,

синхронизированного высвобождения или целевого отсроченного высвобождения. Для контроля высвобождения/всасывания твердые носители могут быть изготовлены из различных типов компонентов и уровней или толщины покрытий, с активным ингредиентом или без него. Такие твердые носители можно смешивать в лекарственной форме для достижения требуемых характеристик. Кроме того, на профиль высвобождения лекарственной формы может оказывать влияние полимерная матричная композиция, матричная композиция с покрытием, композиция в форме множества отдельных частиц, композиция в форме множества отдельных частиц с покрытием, композиция на основе ионообменной смолы, осмотическая композиция или биоразлагаемая полимерная композиция.

[0103] Если композиция составлена в форме капсулы, капсула может представлять собой твердую или мягкую желатиновую капсулу, крахмальную капсулу или целлюлозную капсулу. Хотя это и не ограничивается капсулами, на такие лекарственные формы можно дополнительно нанести, например, изоляционное покрытие, энтеросолюбильное покрытие, покрытие для продленного высвобождения или покрытие для целевого отсроченного высвобождения. Данные различные покрытия известны в данной области техники, но для ясности приведем следующие краткие описания: изоляционное покрытие или покрытие с изолирующими слоями: тонкие слои толщиной до 20 микрон можно наносить по разным причинам, в том числе для уменьшения пористости частиц, уменьшения уровня пыли, химической защиты, маскировки вкуса, уменьшения запаха, минимизации раздражения желудочно-кишечного тракта и т. д. Изолирующий эффект пропорционален толщине покрытия. Для данной задачи предпочтительны водорастворимые простые эфиры целлюлозы. Для задач маскировки вкуса могут особенно подходить НРМС и этилцеллюлоза в комбинации или эудрагит Е100. Для формирования изолирующего слоя также можно применять традиционные энтеросолюбильные материалы покрытия, перечисленные в других разделах.

[0104] Покрытия для продленного высвобождения предназначены для осуществления доставки в течение продолжительного периода времени. Покрытие для продленного высвобождения представляет собой рН-независимое покрытие, образованное, например, из этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидоксиэтилцеллюлозы, эфиров акриловой кислоты или

карбоксиметилцеллюлозы натрия. Различные лекарственные формы с продленным высвобождением могут быть легко разработаны специалистом в данной области техники для осуществления доставки как в тонкий, так и в толстый кишечник, только в тонкий кишечник или только в толстый кишечник, в зависимости от выбора материалов покрытия и/или толщины покрытия.

[0105] Энтеросолюбильные покрытия представляют собой смеси фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые наносят на носитель или композицию, объединяют с ними, смешивают с ними или иным образом добавляют к ним. Покрытие можно нанести на спрессованную, либо сформованную, либо экструдированную таблетку, желатиновую капсулу и/или пеллеты, крупинки, гранулы или частицы носителя или композиции. Покрытие можно нанести с помощью водной дисперсии или после растворения в соответствующем растворителе. Дополнительные добавки и их уровни, а также выбор материала или материалов основного покрытия будут зависеть от следующих свойств: устойчивость к растворению и распаду в желудке, непроницаемость для желудочного сока и лекарственного средства/носителя/фермента при нахождении в желудке, способность быстро растворяться или распадаться в целевом участке кишечника, физическая и химическая стабильность при хранении, нетоксичность, легкость нанесения в качестве покрытия (без вреда для подложки) и практичность с экономической точки зрения.

[0106] Лекарственные формы композиций по настоящему изобретению также могут быть составлены в виде покрытых энтеросолюбильным покрытием пероральных лекарственных форм с отсроченным высвобождением, т. е. в виде пероральной лекарственной формы фармацевтической композиции, описанной в данном документе, в которой используется энтеросолюбильное покрытие для обеспечения высвобождения в нижних отделах желудочно-кишечного тракта. Покрытая энтеросолюбильным покрытием лекарственная форма может представлять собой спрессованную, либо сформованную, либо экструдированную таблетку/форму (с покрытием или без покрытия), содержащую гранулы, пеллеты, крупинки или частицы активного ингредиента и/или других компонентов композиции, которые сами по себе имеют покрытие или не имеют покрытия. Покрытая энтеросолюбильным покрытием пероральная лекарственная форма может также представлять собой капсулу (с покрытием или без покрытия), содержащую пеллеты, крупинки или гранулы твердого

носителя или композиции, которые сами по себе имеют покрытие или не имеют покрытия.

[0107] Отсроченное высвобождение обычно относится к доставке таким образом, чтобы высвобождение могло происходить в некоем обычно предсказуемом местоположении в нижнем отделе кишечного тракта, более дистальном, чем то, которое бы достигалось в том случае, если бы не было изменений с отсроченным высвобождением. Предпочтительным способом отсрочки высвобождения является нанесение покрытия. Любые покрытия следует наносить с достаточной толщиной, так чтобы все покрытие не растворялось в жидкостях желудочно-кишечного тракта при pH ниже приблизительно 5, но растворялось при pH приблизительно 5 и выше. Предполагается, что для достижения доставки в нижние отделы желудочно-кишечного тракта при осуществлении на практике настоящего изобретения в качестве энтеросолюбивого покрытия можно применять любой анионный полимер, характеризующийся pH-зависимым профилем растворимости. Полимеры для применения в настоящем изобретении представляют собой анионные карбоновые полимеры.

[0108] Шеллак, также называемый очищенным лаком, представляет собой очищенный продукт, полученный из смолистого секрета насекомого. Данное покрытие растворяется в средах с $\text{pH} > 7$.

[0109] Для растворения или диспергирования материала покрытия, а также для улучшения характеристик покрытия и продукта с нанесенным покрытием помимо пластификаторов в покрытие можно добавить красители, средства для устранения клейкости, поверхностно-активные вещества, пеногасители, смазывающие вещества, стабилизаторы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, кислота/основание.

[0110] При осуществлении способов по настоящему изобретению комбинацию по настоящему изобретению можно вводить таким видам млекопитающих, как собаки, кошки, люди и т. д., и в связи с этим ее можно включить в традиционную лекарственную форму для системного применения, такую как таблетка, капсула, настойка или инъекционная форма. Вышеупомянутые лекарственные формы могут также включать по меньшей мере один материал-носитель, вспомогательное вещество,

смазывающее вещество, буфер, противобактериальное средство, наполнитель (такой как маннит), антиоксиданты (аскорбиновую кислоту-бисульфит натрия) или тому подобное.

[0111] Можно получить таблетки различных размеров, содержащие активные фармацевтические ингредиенты, например, с общим весом приблизительно 1-2000 мг, при этом остальная часть представляет собой физиологически приемлемый носитель из других материалов в соответствии с принятой фармацевтической практикой. Данные таблетки могут иметь насечки для получения дробных доз. Аналогичным образом можно составить желатиновые капсулы.

[0112] Также можно получить жидкие составы путем растворения или суспендирования соединений по настоящему изобретению в традиционном жидком наполнителе лекарственной формы, приемлемом для фармацевтического введения, так, чтобы получить требуемую дозировку.

[0114] Для более точной регулировки графика приема лекарственного препарата активные вещества можно вводить по отдельности в отдельных дозированных единицах в одно и то же время или в тщательно скоординированные моменты времени. Поскольку уровни в крови наращивают и поддерживают при помощи регулируемого графика введения, тот же результат достигается за счет одновременного присутствия двух веществ. Соответствующие вещества при помощи способа, аналогичного описанному выше, можно индивидуально составить в виде отдельных стандартных лекарственных форм.

[0115] При составлении композиций активные вещества в описанных выше количествах можно, в соответствии с принятой фармацевтической практикой, смешать с физиологически приемлемым наполнителем лекарственной формы, носителем, вспомогательным веществом, связующим, консервантом, стабилизатором, ароматизатором и т. д. в конкретном типе стандартной лекарственной формы.

[0116] Показательными добавками, которые могут быть включены в таблетки, являются следующие: связующее, такое как трагакантовая камедь, арабийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательное вещество, такое как дикальция

фосфат или целлюлоза; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и др.; смазывающее вещество, такое как стеариновая кислота или стеарат магния; подсластитель, такой как сахароза, аспартам, лактоза или сахарин; ароматизатор, такой как апельсин, мята перечная, масло грушанки или вишни. Если форма дозированной единицы представляет собой капсулу, она в дополнение к материалам вышеуказанного типа может содержать жидкий носитель, такой как жирное масло. Различные иные материалы могут присутствовать в качестве покрытий или иным образом модифицировать физическую форму дозированной единицы. Например, таблетки или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или как первым, так и вторым. Сироп настойки может содержать активное соединение, воду, спирт и др. в качестве носителя, глицерин в качестве солюбилизатора, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишня или апельсин.

[0117] В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения, предупреждения или диагностики конкретного заболевания или патологического состояния COVID-19 путем введения субъекту раскрываемых композиций. В определенных вариантах осуществления раскрываемые композиции вводят отдельно, или они могут быть включены в фармацевтическую композицию.

[0118] Композиции по настоящему изобретению могут включать наночастицы, композитные наночастицы, наносuspензии или нанокапсулы. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции могут содержать, например, по меньшей мере приблизительно 0,1% активного ингредиента или наночастиц, композитных наночастиц или нанокапсул. В других вариантах осуществления активный ингредиент или наночастицы, композитные наночастицы или нанокапсулы могут составлять от приблизительно 2% до приблизительно 75% веса единицы или от приблизительно 25% до приблизительно 60% и любой диапазон, который может быть получен в данных пределах.

[0119] Композиции по настоящему изобретению также могут включать различные антиоксиданты для замедления окисления одного или нескольких активных ингредиентов или наночастиц, композитных наночастиц, наносuspензий или нанокапсул. Предупреждение влияния микроорганизмов может быть обеспечено

консервантами, такими как различные противобактериальные и противогрибковые средства, в том числе без ограничения парабены (например, метилпарабены, пропилпарабены), хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота, тимеросал или их комбинации.

Упаковка/наборы для лечения

[0120] Настоящее изобретение относится к набору для удобного и эффективного осуществления способов по настоящему изобретению. Такие наборы могут подходить для доставки твердых пероральных форм, таких как таблетки или капсулы, а также ингаляционных лекарственных форм, как пример, электронные сигареты, для которых могут требоваться картриджи для лекарственного продукта, которые можно применять в соответствующих устройствах. Такой набор может включать одну или несколько дозированных единиц. Такие наборы могут включать средство, содержащее дозировки, упорядоченные в порядке их предполагаемого применения. Примером средства, содержащего дозировки в порядке их предполагаемого применения, является картонка. Еще одним примером такого набора является «блистерная упаковка». Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко применяются для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм. При желании блистер может быть в форме блистера с защитой от детей, т. е. блистера, который трудно вскрыть ребенку, но который легко может быть вскрыт взрослым. При желании может быть предоставлена памятка, например, в форме цифр, букв или других пометок или с видом календаря и/или вставкой с календарем, на котором обозначены дни и части дня в графике лечения, в которые можно вводить дозировки, например, утренняя (AM) доза упакована с «полуденной» и вечерней (PM) дозой; или доза AM упакована с дозой PM. Картонки с блистером могут содержать картриджи для электронных сигарет.

[0121] В одном аспекте упаковка, набор или контейнер представляют собой «блистерную упаковку» (также называемую блистером или контурной ячейковой упаковкой). В одном аспекте блистерная упаковка состоит из двух или более отдельных отделений: доза AM по настоящему изобретению и доза PM по настоящему изобретению или полуденная доза по настоящему изобретению. Данная блистерная упаковка состоит из двух отдельных элементов: прозрачной пластиковой полости, повторяющей форму продукта, и блистерной подложки из жесткого картона. Затем эти два элемента соединяют вместе с помощью процесса термосваривания, что позволяет

подвесить продукт или выставить его напоказ. К иллюстративным типам «блистерных упаковок» относятся следующие: блистерные упаковки с торцевой запайкой, блистерные упаковки для набора предметов, блистерные упаковки, имитирующие внешний вид изделия, «интерактивные» блистерные упаковки, слайд-блистерные упаковки.

[0122] Блистерные упаковки, двустворчатые упаковки или лотки представляют собой формы упаковки, используемые для товаров; таким образом, настоящее изобретение относится к блистерным упаковкам, двустворчатым упаковкам или лоткам, содержащим композиции по настоящему изобретению. Блистерные упаковки, двустворчатые упаковки или лотки могут быть спроектированы так, чтобы их нельзя было повторно закрыть, чтобы потребители могли определить, была ли данная упаковка уже вскрыта. В одном варианте осуществления блистерная упаковка по настоящему изобретению содержит основу из формованного поливинилхлорида (PVC) с выступающими участками («блистеры») для размещения таблеток, пилюль и т. д., содержащих комбинации по настоящему изобретению, покрытую ламинатом из фольги. Таблетки, пилюли и т. д. извлекаются из упаковки либо путем отклеивания фольги, либо путем нажатия на блистер, чтобы заставить таблетку разорвать фольгу. В одном варианте осуществления специализированной формой блистерной упаковки является стрип-упаковка.

[0123] В одном варианте осуществления блистерная упаковка может также предусматривать способ упаковки, при котором композиции, содержащие комбинации ингредиентов по настоящему изобретению, размещают между картонкой и слоем прозрачного PVC. PVC может быть прозрачным, поэтому можно легко увидеть и изучить изделие (пилюлю, таблетку, желатиновую таблетку и т. д.). В одном варианте осуществления блистерная упаковка может быть сформована при помощи вакуума вокруг формы так, чтобы в ней могли быть плотно упакованы композиции, содержащие комбинации ингредиентов по настоящему изобретению, и было место для ее вскрытия при покупке. В одном варианте осуществления картонка ярко окрашена и оформлена в зависимости от содержащегося в ней изделия (пилюли, таблетки, желатиновой таблетки и т. д.), а PVC прикреплен к картонке с помощью заранее сформированных выступов, на которые нанесен клей. Клей может быть достаточно прочным, чтобы упаковка могла висеть на крючке, но достаточно слабым, чтобы таким образом можно

было разорвать место склеивания и получить доступ к изделию. В вариантах осуществления с крупными изделиями или несколькими упакованными пилюлями, таблетками, желатиновыми таблетками и т. д. картонка может иметь перфорированное отверстие для доступа. В одном варианте осуществления можно применять более защищенные блистерные упаковки, например, для таких изделий, как пилюли, таблетки, желатиновые таблетки и т. д. по настоящему изобретению, и они могут содержать два сформованных при помощи вакуума листов PVC, соединенных друг с другом по краям, с несущей информацию картонкой внутри них.

[0124] В одном варианте осуществления блистерная упаковка может содержать по меньшей мере два компонента (например, представляет собой многоингредиентную комбинацию лекарственных средств по настоящему изобретению): термоформованный «блистер», в котором находится продукт (например, фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению), а затем «лист-подложка для упаковки типа блистер», представляющая собой лист-подложку с клейким покрытием на лицевой поверхности с напечатанной на нем информацией. В процессе сборки блистерный компонент, который чаще всего выполнен из PVC, может быть с помощью блистерной машины прикреплен к листу-подложке для упаковки типа блистер. Эта машина нагревает фланцевый участок блистера, что активирует клей на листке-подложке в данном конкретном участке и в конечном итоге герметично приклеивает блистер из PVC к листу-подложке для упаковки типа блистер с напечатанной на нем информацией. Термоформованный блистер из PVC и лист-подложка для упаковки типа блистер с напечатанной на нем информацией могут быть как небольшими, так и большими. Традиционные блистерные упаковки также можно запаивать (например, с помощью AERGO 8 DUO®, SCA Consumer Packaging, Inc., DeKalb, 111) с применением обычных инструментов для термосварки.

[0125] Как рассмотрено в данном документе, изделия по настоящему изобретению могут включать упаковку терапевтических комбинаций лекарственных средств по настоящему изобретению, отдельно или в комбинации, в виде «блистерных упаковок» или в виде множества пакетов, в том числе в виде блистерных упаковок с крышкой, блистера с крышкой, или листа-подложки для упаковки типа блистер, или прозрачной блистерной упаковки, или термоусадочной пленки.

[0126] В одном варианте осуществления применяют блистерные упаковки из ламинированной алюминиевой фольги, например, для получения лекарственных средств, предназначенных для немедленного растворения во рту пациента. Данный иллюстративный процесс предусматривает получение комбинаций лекарственных средств по настоящему изобретению в виде водного(водных) раствора(растворов), которые дозируют (например, в виде отмеренной дозы) в ламинированную алюминием (например, алюминиевой фольгой) часть лотка блистерной упаковки. Затем данный лоток подвергают лиофилизации с получением таблетки, которые принимают форму карманов блистера. Ламинат из алюминиевой фольги как у лотка, так и у крышки полностью защищает любые высокогигроскопичные и/или чувствительные индивидуальные дозы. В одном аспекте упаковка включает защищенный от детей и вскрытия ламинат. В одном варианте осуществления система придает таблеткам идентификационную метку путем тиснения рисунка в кармане из алюминиевой фольги, который занимают таблетки при переходе из водного состояния в твердое. В одном аспекте применяют отдельные «продавливаемые» блистерные упаковки/пакеты, например, с применением материала крышки из холоднокатаного алюминия (например, алюминиевой фольги). В одном варианте осуществления применяют герметично запечатанные алюминиевые (например, из алюминиевой фольги) ламинаты с высокими барьерными свойствами. В одном варианте осуществления в любом из изделий по настоящему изобретению, в том числе в наборах или блистерных упаковках, применяются различные ламинированные изделия из фольги и ленточные упаковки, пакеты-стики, саше и пакеты типа «подушечка», отслаивающиеся и неотслаивающиеся ламинированные изделия, сочетающие в себе фольгу, бумагу и пленку, для упаковки с высокими барьерными свойствами.

[0127] Другие средства для хранения указанных единичных доз могут включать бутылки и флаконы, при этом бутылка или флакон содержит мнемоническое представление информации, такое как этикетка с напечатанной информацией по поводу введения указанной единичной дозы или единичных доз. Этикетка также может содержать съемные наклейки-напоминания для размещения на календаре или в ежедневнике, чтобы дополнительно помочь пациенту вспомнить, когда принимать дозу или когда была принята доза.

Введение

[0128] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно оптимизировать для конкретных типов доставки. Например, фармацевтические композиции для пероральной доставки составляют с применением фармацевтически приемлемых носителей, хорошо известных в данной области техники. Данные носители позволяют составлять средства в композиции, например, в респираторном и пероральном форматах, в виде жидкости для парения, таблетки, пилюли, капсулы, раствора, суспензии, состава с замедленным высвобождением, порошка, жидкости или геля для перорального приема субъектом.

[0129] Фармацевтические композиции также можно доставлять в препарате в виде аэрозольного спрея из упаковки под давлением, небулайзера или из ингалятора для сухого порошка. К подходящим газам-вытеснителям, которые можно применять в небулайзере, относятся, например, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан и диоксид углерода. Дозировка может определяться наличием клапана для доставки регулируемого количества соединения в случае аэрозоля под давлением. Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смеси, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как изложено выше. Предпочтительно, композиции вводят пероральным, интраназальным или респираторным путем для местного или системного эффекта. Композиции в предпочтительно стерильных фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с применением инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из небулайзерного устройства или небулайзерное устройство можно прикрепить к лицевой маске, палатке или устройству прерывистого действия для дыхания под избыточным давлением. Композиции в форме растворов, суспензий или порошков можно вводить, предпочтительно, перорально или назально из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом. Электронные испарители, такие как е-сигареты, могут быть одноразовыми, содержащими лекарственный продукт, или многоразовыми, в которых используются предварительно заполненные картриджи с лекарственным продуктом, содержащим активные фармацевтические ингредиенты и вспомогательные вещества, в том числе носители.

[0130] В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению можно вводить периодически в течение продолжительного периода времени. В таком варианте осуществления схема приема доз обычно будет предусматривать регулярное, например ежесуточное, введение в течение периода лечения, составляющего по меньшей мере один месяц, или по меньшей мере три месяца, или по меньшей мере шесть месяцев.

[0131] Альтернативно, композиции по настоящему изобретению можно применять периодически или импульсным способом. Например, композицию по настоящему изобретению можно применять в течение двух или более дней, останавливать, затем снова возобновлять через промежуток времени от 2 недель до 3 месяцев и с еще более длительными интервалами.

[0132] Пути введения соединения по настоящему изобретению будут варьировать в зависимости от местоположения и природы подлежащего лечению патологического состояния и включают, например, ингаляционное, внутрикожное, трансдермальное, парентеральное, внутривенное, внутримышечное, интраназальное, подкожное, чрескожное, внутритрахеальное, внутрибрюшинное, перфузионное, лаважное введение, введение путем прямой инъекции и пероральное введение и аналогичный тип состава. Как подробно описано ниже, соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде медицинских газов путем ингаляции или интубации, в виде инъекционных жидкостей путем внутрисосудистого, внутривенного, внутриартериального, внутричерепноventикулярного, внутрибрюшинного, подкожного введения, в виде жидкостей или гелей для местного применения или в виде твердых пероральных лекарственных форм.

[0133] Продолжительность введения может варьировать в зависимости от типа биологического материала (типа клетки, типа ткани, рода и вида организма и т. д.) и/или его размера (веса, площади поверхности и т. д.) и будет отчасти зависеть от лекарственной формы и пути введения. В конкретных вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению можно вводить в течение приблизительно или по меньшей мере 30 секунд, 1 минуты, 2 минут, 3 минут, 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, четырех часов, пяти часов, шести часов, восьми часов, двенадцати часов, двадцати четырех часов или более двадцати четырех часов.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде одной дозы или нескольких доз с варьирующими промежутками времени между вводимыми дозами.

[0134] Варианты лечения могут предусматривать различные «однократные дозы». Согласно определению, однократная доза содержит заданное количество терапевтической композиции. Подлежащее введению количество, а также конкретный путь и состав находятся в компетенции специалистов в области клинической медицины. Однократную дозу не обязательно вводить в виде разовой инъекции, она может предусматривать непрерывную инфузию в течение заданного периода времени. Альтернативно, указанное количество может представлять собой количество, вводимое в виде средней суточной, средней недельной или средней месячной дозы.

[0135] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает местный фармацевтический состав для применения при лечении субъекта, содержащий композицию по настоящему изобретению и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В таком варианте осуществления настоящее изобретение может предусматривать местный состав, при этом указанный состав представлен в форме, выбранной из группы, состоящей из крема, лосьона, геля, масла, мази, суппозитория, спрея, пены, линимента, аэрозоля, трансбуккальной и подъязычной таблетки или трансдермального устройства или пластыря для всасывания через кожу или слизистые оболочки.

[0136] Все литературные источники, упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0137] Несмотря на то, что настоящее изобретение было представлено и описано в связи с определенными иллюстративными вариантами осуществления, следует понимать, что они являются иллюстрацией настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие, а специалистам в данной области будет очевидно, что можно произвести модификации и отклонения без отступления от идеи и объема настоящего изобретения. Соответственно, не предполагается, что настоящее изобретение ограничивается проиллюстрированными вариантами осуществления, а ограничивается лишь прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:
два химически связанных противовирусных средства, при этом первое противовирусное средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов проникновения в клетку, ингибиторов РНК-зависимых РНК-полимераз, ингибиторов протеаз, модуляторов глюкокортикоидных рецепторов и модуляторов андрогенных рецепторов и их фармацевтически приемлемых солей, а второе противовирусное средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов РНК-зависимых РНК-полимераз, ингибиторов протеаз, модуляторов глюкокортикоидных рецепторов и модуляторов андрогенных рецепторов, подкисляющих эндосомы ингибиторов микроРНК и их фармацевтически приемлемых солей.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой к ингибитору проникновения в клетку относится валсартан или его фармацевтически приемлемая соль.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой ингибитор РНК-зависимых РНК-полимераз выбран из группы, состоящей из рифампина, мирицетина, ремдесивира, активного рибозного метаболита ремдесивира и их фармацевтически приемлемых солей.
4. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой ингибитор протеаз выбран из группы, состоящей из рупинтривира, ритонавира, лопинавира и их фармацевтически приемлемых солей.
5. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой модуляторы глюкокортикоидных рецепторов и модулятор андрогенных рецепторов выбраны из группы, состоящей из дексаметазона, мифепристона, релакориланта, мирикориланта и их фармацевтически приемлемых солей.
6. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой к подкисляющему эндосомы ингибитору микроРНК относится гидроксихлорохин или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая третье химически связанное противовирусное средство, выбранное из группы, состоящей из ингибиторов протеаз и их фармацевтически приемлемых солей.
8. Фармацевтическая композиция по п. 7, в которой третье противовирусное средство выбрано из группы, состоящей из рупинтривира, ритонавира, лопинавира и их фармацевтически приемлемых солей.
9. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой к первому противовирусному средству относится ремдесивир, активный рибозно-спиртовой метаболит ремдесивира или его фармацевтически приемлемые соли, а ко второму противовирусному средству относится гидроксихлорохин или его фармацевтически приемлемая соль.
10. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой к первому противовирусному средству относится ремдесивир, активный рибозно-спиртовой метаболит ремдесивира или его фармацевтически приемлемая соль, а ко второму противовирусному средству относится дексаметазон или его фармацевтически приемлемая соль.
11. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой два химически связанных противовирусных средства объединены в комбинацию с носителем, подходящим для респираторного введения пациенту посредством испарения, при этом теплота испарения способна разъединить данные два химически связанных противовирусных средства.
12. Фармацевтическая композиция по п. 7, в которой три химически связанных противовирусных средства объединены в комбинацию с носителем, подходящим для респираторного введения пациенту посредством испарения, при этом теплота испарения способна разъединить данные три химически связанных противовирусных средства.
13. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая противобактериальное, противогрибковое или противопротозойное средство.
14. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой химическая связь между противовирусными средствами включает по меньшей мере одну карбаматную или карбонатную группу.

15. Способ лечения вирусного заболевания, включающий этап введения пациенту фармацевтической композиции по п. 1 в комбинации с носителем, подходящим для респираторного введения путем испарения, при этом теплота испарения разделяет химически связанные противовирусные средства.

16. Способ по п. 15, в котором заболевание выбрано из группы, состоящей из SARS, MERS и SARS-CoV-2.

17. Способ по п. 15, в котором к первому противовирусному средству относится ремдесивир, активный рибозный метаболит ремдесивира или их фармацевтически приемлемые соли, а ко второму противовирусному средству относится гидроксихлорохин или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Способ по п. 15, в котором к первому противовирусному средству относится ремдесивир, активный рибозный метаболит ремдесивира или его фармацевтически приемлемая соль, а ко второму противовирусному средству относится дексаметазон или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Способ по п. 15, в котором фармацевтическая композиция содержит три химически связанных противовирусных средства.

20. Способ по п. 15, в котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит противобактериальное, противогрибковое или противопротозойное средство.