



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.09

(21) Номер заявки
202000299

(22) Дата подачи заявки
2020.10.22

(51) Int. Cl. **A61K 38/57** (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) ПРОТИВОКОРОНАВИРУСНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ COVID-19 (SARS-CoV-2)

(31) 2020127969

(32) 2020.08.21

(33) RU

(43) 2022.02.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ИВАЩЕНКО АНДРЕЙ
АЛЕКСАНДРОВИЧ (RU);
ИВАЩЕНКО АЛЕКСАНДР
ВАСИЛЬЕВИЧ; САВЧУК НИКОЛАЙ
ФИЛИППОВИЧ; ИВАЩЕНКО
АЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА
(US); ЛОГИНОВ ВЛАДИМИР
ГРИГОРЬЕВИЧ (RU); ТОПР
МИХАИЛ (US)**

(72) Изобретатель:

**Иващенко Андрей Александрович
(RU), Иващенко Александр
Васильевич, Савчук Николай
Филиппович, Иващенко Алёна
Александровна (US), Логинов**

**Владимир Григорьевич (RU), Топр
Михаил (US)**

(74) Представитель:
Шмакова Е.А. (RU)

(56) AGUILA EJT, et al. Repurposed GI Drugs in the Treatment of COVID-19. Dig Dis Sci. 2020 Aug; 65(8):2452-2453. doi: 10.1007/s10620-020-06430-z. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32601778; PMCID: PMC7324004, с.2452 правая колонка 2 абзац, с.2453 левая колонка 2-4 абзацы

DOI K. et al. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series//Critical Care, 03.07.2020, V.24, pp.1-4, с.12 правая колонка, с.2-3

Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств, РСЛ 10 выпуск, 2003, с. 102, 243, 338, 419-420

UDDIN M, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. Viruses. 10.05.2020; 12(5):526. <https://doi.org/10.3390/v12050526>, с. 10
EA-A1-201500486
US-B1-10729735

(57) Изобретение относится к применению нового противокоронавирусного средства для комбинированной терапии COVID-19 (SARS-CoV-2). Средство включает в терапевтически эффективном количестве и соотношении аprotинин (АПР) или лекарственный препарат на его основе и ингибитор репликации SARS-CoV-2. Лекарственный препарат на основе аprotинина предпочтительно выбирается из группы, представляющей собой Апротекс, Веро-Наркап, Ингитрил, Контрикал, Контрисел, Трасилол®, Ингипрол, Апротимбин, Гордокс®, Контривен, Трасколан или Аэрус. В качестве ингибитора репликации SARS-CoV-2 может быть использован фавипиравир (ФВП) или Ремдесевир (РМД) или лекарственный препарат на их основе. Лекарственный препарат на основе фавипиравира предпочтительно выбирается из группы, представляющей собой Авиган, Фавилавир, Авифавир, Коронавир или Фабифлю. Применение нового противокоронавирусного средства приводит к новому и синергетическому эффекту и позволяет значительно сократить сроки лечения и уменьшить риск появления нежелательных побочных явлений.

Данное изобретение относится к применению нового противокоронавирусного средства для профилактики и лечения COVID-19 (SARS-CoV-2).

Внезапная вспышка нового коронавируса в 2019 году, позже названного SARS-CoV-2, в Ухане (Китай), которая быстро превратилась в глобальную пандемию, ознаменовала третье внедрение вирулентного Коронавируса в человеческое общество, влияющего не только на систему здравоохранения, но и на мировую экономику. Общее число заразившихся коронавирусом в мире к утру 19 августа превысило 22.05 миллиона человек в 188 странах, выздоровело более 14.1 миллиона человек и скончались 779557 инфицированных человек.

Коронавирус SARS-CoV-2 относится к группе так называемых РНК-вирусов, для которых характерны высокие темпы мутаций в период распространения. Несмотря на то, что SARS-CoV-2 имеет относительно низкую частоту мутаций, появились первые сообщения о новой мутации коронавируса с другими иммунными характеристиками и вирулентностью.

Учитывая, что SARS-CoV-2 представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения и экономики во всем мире, представляется целесообразным поиск новых эффективных противокоронавирусных препаратов.

Эффективные подходы к профилактике и лечению SARS-CoV-2 (COVID-19) и эпидемиологическому контролю все еще крайне ограничены. Во всем мире ведется интенсивный поиск терапевтических средств для профилактики и лечения SARS-CoV-2 (COVID-19). В этой связи Всемирная организация здравоохранения и национальные министерства здравоохранения выпускают временные и постоянно обновляющиеся методические рекомендации профилактики, диагностики и лечения коронавирусной инфекции с использованием существующих терапевтических средств, ранее предназначенных для других вирусных инфекций (грипп, СПИД, Эбола и др.).

Одними из первых переориентированных на лечение COVID-19 препаратов оказались ингибиторы репликации SARS-CoV-2 Фавипиравир (ФВП) [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf] и Ремдесивир (РМД) [<https://nypost.com/2020/05/01/fda-approves-remdesivir-as-emergency-coronavirus-treatment/>] и ингибитор входа SARS-CoV-2 в клетку Апротинин (АПР) [A. Azimi. TMPRSS2 inhibitors, Bromhexine, Aprotinin, Camostat and Nafamostat as potential treatments for COVID-19 [pfile:///C:/Users/av/Downloads/TMPRSS2inhibitors.pdf]].

ФВП (6-фторо-3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамид, Favipiravir, имеет RN: 259793-96-9 CA) обладает противовирусной активностью в отношении COVID-19 и входит в состав ряда препаратов, представляющих собой таблетки, содержащие 200 мг ФВП, в том числе: Авиган [https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstwzvw], Фавилавир [<https://www.singlecare.com/blog/news/favilavir-for-coronavirus/>], Авифавир [<https://medum.ru/avifavir/>], Арепливир [<https://www.rbc.ru/rbcfreenews/5ef4f1219a7947ef15c93899>], Коронавир [<https://www.rbc.ru/rbcfreenews/5f05d1f69a7947c3dcc66cf7>] и Фабифлю [<https://myhep.com.ua/preparaty/oncology/fabiflu/>].

Доза при COVID-19 для взрослых составляет 1600 мг два раза в первый день (далее в день 1) и далее 600 мг два раза в течение 2-10 дней (далее день 2-10) для пациентов с весом <75 кг, 2000 мг два раза в первый день (далее день 1) и далее 800 мг два раза в течение 2-10 дней (далее в день 2-10) для пациентов с весом 75-90 кг (включительно), и 2400 мг два раза в день 1 и 1000 мг два раза в день 2-10 для пациентов с весом >90 кг. Все дозы находятся в диапазоне от 44 до 64 мг/кг. Продолжительность лечения 10 дней или менее в случае подтвержденной ликвидации вируса [https://static-0.rosminzdrav.ru/svstem/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf].

РМД (этилбутил(2S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло(2,1-f)(1,2,4)триазин-7-ил)-5-циано-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)амино)-пропаноат, Ремдесивир (Remdesivir, имеет RN: 1809249-37-3 CA) используется при лечении вирусных инфекций (COVID-19): для инъекций (100 мг) в виде стерильного, без консервантов лиофилизированного порошка в одноразовых флаконах. Неоткрытые флаконы с лиофилизированным порошком можно хранить при температуре ниже 30°C (86°F). Лиофилизированный порошок РМД перед использованием растворяют и разбавляют 19 мл стерильной воды для инъекций и дополнительно разводят физраствором в пакете для инфузии [<https://www.fda.gov/media/137566/download>]. РМД используется для инъекций (5 мг/мл) в виде концентрированного раствора во флаконах с одной дозой. Доза для взрослых при COVID-19: нагрузочная доза 200 мг внутривенно один раз (день 1) и далее поддерживающая доза 100 мг внутривенно один раз в день (дни со 2 по 5 или 10). Продолжительность терапии при инвазивной механической вентиляции и/или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) 10 дней или при инвазивной механической вентиляции и/или ЭКМО не требуется - всего 5-10 дней [<https://www.drugs.com/dosage/remdesivir.html>].

АПР -апротинин (RN: 9087-70-1 CA, Полипептид, получаемый из легких крупного рогатого скота. Блокирует калликреин-кининовую систему. Ингибирует как суммарную протеолитическую активность, так и активность отдельных протеолитических ферментов. Является поливалентным ингибитором протеаз (в том числе плазмин, кининогеназы, трипсин, химотрипсин, калликреин, включая активирующие

фибринолиз). Снижает фибринолитическую активность крови, тормозит фибринолиз, оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях). АПР используется в медицинской практике более 50 лет и рекомендован к применению в дозах для внутривенного, струйного или капельного введения от 100000 до 1000000 КИЕ. Активность апротинина выражают в калликреиновых инактивирующих единицах (КИЕ или KIU). 100000 КИЕ АПР соответствует 14 мг апротинина [A.V. Ovcharenko and O.P. Zhirnov. Antiviral Research 1994, 23, 107-118].

АПР входит в состав ряда препаратов, представляющих собой лиофилизаты для приготовления растворов для внутривенного введения, растворы для внутривенного и инфузионного введения, и аэрозоли для ингаляций в том числе: Апротекс, лиофилизат, 133000 КИЕ/флакон, вспомогательные вещества (ВВ): лактоза, натрия гидроксид; Веро-Наркап, лиофилизат, 30000 АТрЕ/флакон (1 АТрЕ=1,33 КИЕ), ВВ: лактоза, натрия гидроксид (http://www.webvidal.ru/2011/drug/LP_12027.htm]; Ингитрил, лиофилизат, 10000 АТрЕ/флакон [https://www.vidal.ru/drugs/ingitritl_6970]; Контрикал, 10000 АтрЕ, ВВ: маннитол [https://www.vidal.ru/drugs/contrykal_37338]; Контрисел, лиофилизат, 10000 КИЕ/флакон, ВВ: лактоза моногидрат, тринатрия цитрат для инъекций, ампула 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида в качестве растворителя в ампулах [<https://medplaza.uz/drugs/drug/kontrisel>]; Трасилол®. раствор для инъекций, 500000 КИЕ/флакон 50 мл), ВВ: натрия хлорид, раствор натрия гидроксида и/или соляной кислоты (для установления pH), вода для инъекций [<https://med.obozrevatel.com/lekarstva/trasilol.htm>]; Ингипрол, раствор для инфузий, 10000 КИЕ/мл, ампула 2 мл, и лиофилизат для приготовления раствора для инфузий [https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5562.htm; <https://www.webapteka.ru/drugbase/name506.html>]; Апротимбин, раствор для инъекций, 100000 КИЕ и 500000 КИЕ, ампулы 10 мл [<http://dalinsa.net/aprotimbin/>]; Гордокс®, раствор для инъекций, 100000 КИЕ, ампула 10 мл, ВВ: 85 мг натрия хлорид, 100 мг бензиловый спирт, вода для инъекций до 10 мл. [<https://www.eapteka.ru/goods/id21876/>; <https://pharmacy-new.org/gordox-ampoules.>]; Контривен, раствор для инъекций, 10000 КИЕ/мл апротинина, ампула 1 мл, ВВ: натрия хлорид, вода для инъекций [<https://tabletki.ua/%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%B2%D0%B5%D0%BD/%D0%A1%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B2>]; Трасколан, раствор для инъекций, 100000 КИЕ и 500000 КИЕ, ампулы 10 мл [https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3198.htm]; Аэрус, аэрозоль для ингаляций дозированный, в металлическом (алюминиевом) баллоне вместимостью 30 или 20 мл соответственно с дозирующим устройством (клапаном), 35000 КИЕ (350 доз) или 25000 КИЕ (250 доз), ВВ: 0,045 мл пропеллент HFC-134A (1,1,1,2-тетрафторэтан), 0,00045 мл масло мяты перечной листьев, 0,0075 мл этанол 96%, 0,0035 мл глицерол 96% и вода очищенная (EurPh), одна доза аэрозоля Аэрус® составляет 85 КИЕ, рекомендуемая суточная доза не превышает 2000 КИЕ. [https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_44141.htm].

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что применение противовирусного комбинированного средства, включающего ингибитор репликации SARS-CoV-2 и апротинин (АПР) или лекарственный препарат на его основе в терапевтически эффективном количестве и соотношении, для комбинированной терапии COVID-19 (SARS-CoV-2) приводит к значительному повышению эффективности лечения пациентов. В частности, позволяет значительно сократить сроки лечения и уменьшить риск появления нежелательных побочных явлений.

Применение в комбинированной терапии указанного противокоронавирусного средства приводит к новому и синергетическому эффекту, неизвестному из уровня техники и неочевидному для специалиста в данной области.

Так, медиана улучшения клинического статуса на 2 балла, пациентов госпитализированных с COVID-19 с клиническим статусом 4, при использовании комбинированного средства по данному изобретению, имела значение за 5 дней, т.е. в 1.6 раза быстрее чем при лечении ФВП (8 дней) и в 2.2 раза быстрее чем при лечении АПР (11 дней), а медиана нормализации концентрации С-реактивного белка (СРБ - свидетельствующего о наличии или отсутствии в организме острого воспалительного процесса) имела значение 1 день, т.е. в 13 раз короче чем при лечении ФВП и в 9 раз короче чем при лечении АПР (табл. 1).

Радикально сокращается время нормализации показателя СРБ в крови пациента свидетельствующего о наличии синергизма при использовании комбинированного средства по данному изобретению.

Ниже приведены определения терминов, которые использованы в описании этого изобретения.

Термин "лекарственное средство" - это вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, которое применяется в профилактических или лечебных целях.

Термин "лекарственный препарат" - это лекарственное средство в виде определённой лекарственной формы.

Термин "фармацевтическая композиция" обозначает композицию, включающую в себя лекарственное средство и, по крайней мере, один из дополнительных компонентов, выбранный из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих и воспринимающих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы,

суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного компонента, например, моностеарата алюминия и желатина.

Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие, как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие, как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные.

Примерами измельчителей и распределяющих средств являются крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты.

Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом.

Термин "инертный наполнитель", используемый в данном описании, относится к соединению, которое используют для получения фармацевтической композиции, и, как правило, безопасному, нетоксичному и ни биологически, ни иным образом нежелательному, и включает в себя вспомогательные вещества, которые являются приемлемыми для применения в ветеринарии, а также фармакологически приемлемыми для использования человеком.

Соединения по данному изобретению могут быть введены отдельно, но обычно их будут вводить в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами, разбавителями или носителями, выбранными с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый здесь, означает количество субстанции или лекарства, необходимое для уменьшения симптомов заболевания у субъекта. Доза субстанции или лекарства будет соответствовать индивидуальным требованиям в каждом конкретном случае. Эта доза может варьироваться в широких пределах в зависимости от многочисленных факторов, таких как тяжесть заболевания, подлежащего лечению, возраста и общего состояния здоровья пациента, других лекарственных средств, с помощью которых пациент проходит лечение, способа и формы введения и опыта лечащего врача.

Как правило, лечение начинают с большой начальной "нагрузочной дозы", чтобы быстро уменьшить или устранить вирус, сопровождающей убывающую дозу до уровня, достаточного для предотвращения всплеска инфекции.

Термин "субъект" означает млекопитающее, которое включает, но не ограничивается ими, крупный рогатый скот, свиней, овец, куриц, индеек, буйволов, лам, страусов, собак, кошек и человека, предпочтительно субъектом является человек.

Ниже представлено подробное описание осуществления конкретных вариантов настоящего изобретения. Однако эти данные иллюстрируют настоящее изобретение, но не ограничивают притязания заявителя. Возможны различные модификации изобретения в объеме заявленных притязаний.

Медиана улучшения клинического статуса на 2 балла, пациентов госпитализированных с COVID-19 с клиническим статусом 4 при использовании комбинированного средства по данному изобретению, имела значение за 5 дней (табл. 1), т.е. в 1.6 раза быстрее чем при лечении ФВП (8.0 дней) и в 2.2 раза быстрее чем при лечении АПР (11 дней).

Одним из важных показателей, свидетельствующим о наличии или отсутствии в организме острого воспалительного процесса является концентрация С-реактивного белка (СРБ, C-Reactive protein - CRP) в крови пациента. За норму принята концентрация СРБ=5 мг/л, причем она не зависит от возраста и половой принадлежности [<https://sosudinfo.ru/krov/c-reaktivnyj-belok/>]. При COVID-19 наблюдается появление и возрастание концентрации СРБ, что указывает на наличие в организме пациента острого воспалительного процесса.

Из табл. 5 видно, что пациенты при лечении ФВП имели исходное значение СРБ=67.5(45.3-108.6) мг/л, а медиана его нормализации составляла 8 дней (табл. 1).

При лечении АПР пациенты имели исходное значение СРБ=21.5±8.2 мг/л (табл. 8), а медиана его нормализации составляла 11 дней (табл. 1).

При лечении комбинированным средством по данному изобретению пациенты имели исходное значение СРБ=38.7±7.5 мг/л (табл. 2) а медиана его нормализации составляла всего 1 день, т.е. нормализация СРБ при использовании комбинированным средством по данному изобретению в 8 раз и в 11 раз быстрее чем при лечении ФВП и АПР, соответственно. Это свидетельствует о том, что при лечении па-

циентов комбинированным средством согласно данному изобретению, подавление в организме пациента острого воспалительного процесса протекает радикально более эффективно, чем при лечении входящими в комбинированное средство компонентами (ФВП и АПР) и наблюдается синергизм противовоспалительного действия.

Одним из важных маркеров, предсказывающих тяжелое течение COVID-19 является D-димер, который образуется при распаде фибрина, волокнистого белка, являющегося основой тромбов. Повышение концентрации D-димера говорит, что в организме идет образование мелких тромбов. Анализ на D-димер позволяет в комплексе оценить сразу 2 фактора: коагуляцию (свертывание крови) и фибринолиз (растворение сгустков крови). Маркер дает возможность своевременно обнаружить дисбаланс между ними в случае заболеваний кровеносной системы (варикоз, тромбофилия, легочная эмболия и т.д.). Существенное увеличение концентрации D-димера является сильным предсказателем смертности. Этот показатель является ранним и полезным маркером и его надо обязательно определять у пациентов, вступающих в опасные фазы болезни. В норме D-димер не должен превышать 250 нг/мл (0.55 мкг FEU/мл). [https://aif.ru/health/ coronavirus/pokazateli_smerti_uchenye_obnaruzhili_markery_tyazhelogo_techeniya_covid-19. http://cardiobook.ru/d-dimer/. https://www.diagnos.ru/procedures/analysis/koagulogramma/d-dimer].

Исходное значение концентрации D-димера 855.5 ± 142.5 нг/мл в крови госпитализированных пациентов с COVID-19 с клиническим статусом 4 при лечении комбинированным средством согласно данному изобретению имело значение 855.5 ± 142.5 нг/мл (табл. 2) и приходило в норму уже через 5 дней. Также быстро протекала у пациентов элиминация SARS-CoV-2 (медиана 3.5 дня) и нормализовалась температура за 1 день (табл. 1).

При лечении комбинированным средством согласно данному изобретению по данным компьютерной томографии на день 14 у всех пациентов (100%) наблюдалось улучшение поражения легких, в то время как при лечении пациентов ФВП этот показатель имел значения 72.7%, при этом у 9,1% пациентов поражение легких оставалось без изменения, а у 18.2% пациентов наблюдалось ухудшение поражения легких. При лечении пациентов АПР этот показатель имел значения 60.0%, при этом у 40,0% пациентов поражение легких оставалось без изменения (табл. 1).

Таким образом, средство по данному изобретению продемонстрировало высокую эффективность в комбинированной терапии коронавирусных заболеваний человека, значительно превышающую эффективность входящих в него компонентов.

В течение исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Отмеченные в некоторых случаях нежелательные реакции были легкой или умеренной степени тяжести и в большинстве случаев не потребовали дополнительного лечения.

Таблица 1. Эффективности лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 с клиническим статусом 4 комбинированным средством по данному изобретению и его компонентами

Показатель	АПР + ФВП	ФВП	АПР
Медиана улучшения клинического статуса на 2 балла, дней	5 (5-5)	8 (6-11)	11.0 (6-11)
Медиана нормализации СРБ, дней	1 (1-3)	13 (13-)	9 (6-0)
Медиана нормализации D-димера, дней	5 (4-5)	н.к	4.5 (3-6)
Медиана элиминации SARS-CoV-2, дней	3,5 (3-4)	4,5 (4-6)	7,5 (6 – 9)
Медиана нормализации температуры тела <37°C, дней	1 (1-3)	3 (2-4)	3 (2-4)
КТ на 14-й день:			
% улучшения	10 (100.0%)	8 (72.7%)	6 (60.0%)
% без изменения		1 (9.1%)	4 (40.0%)
% ухудшения		2 (18.2%)	

Эффективные количества вводимых ингибиторов репликации SARS-CoV-2 и АПР указаны выше и являются традиционным для этих соединений. Клиническая дозировка компонентов средства может изменяться в зависимости от возраста, пола, веса и стадии заболевания пациента. Эффективное соотношение компонентов будет определяться эффективным количеством вводимого соответствующего активного компонента.

В качестве средства для комбинированной терапии коронавирусных заболеваний человека, может быть использована готовая лекарственная форма, содержащая АПР, выбранная из известных лекарственных препаратов: Апротекс, Веро-Наркап, Ингитрил, Контрикал, Контрисел, Трасилол®, Ингипрол, Апротимбин, Гордокс®, Контривен, Трасколан или Аэрус.

В качестве ингибиторов репликации SARS-CoV-2 может быть использован ФВП или готовая лекарственная форма содержащая ФВП, представляющая собой Авиган, Фавилавир, Авифавир, Арепливир, Коронавир или Фабифлю.

ФВП вводится пациенту перорально, АПР и РМД - парентерально (например, внутривенно, подкожно, внутривенно, инголяционно, в виде спрея или в виде капель.

Для АПР предпочтительная дневная доза в зависимости от тяжести заболевания и способа введения составляет от 500000 до 1000000 КИЕ в день.

Для ФВП предпочтительная доза для взрослых составляет в зависимости от тяжести заболевания 1200-1600 мг два раза в день в день 1 и далее 400-600 мг два раза в день 2-10 для пациентов свесом <75 кг, 2000 мг два раза в день 1 и далее 800 мг два раза в день 2-10 для пациентов с весом 75-90 кг (включительно), и 2400 мг два раза в день 1 и 1000 мг два раза в день 2-10 для пациентов с весом >90 кг. Все дозы находятся в диапазоне от 44 до 64 мг/кг. Продолжительность лечения 10 дней или менее в случае подтвержденной ликвидации вируса.

Для РМД предпочтительная доза для взрослых составляет 200 мг внутривенно один раз (день 1) и далее поддерживающая доза 100 мг внутривенно один раз в день (дни со 2 по 5 или 10).

Размер доз противокоронавирусных компонентов может изменяться в зависимости от тяжести состояния, которое нужно облегчить. Следует понимать, что для каждого особого субъекта специфическая схема приема доз и расписание могут быть отрегулированы по времени в соответствии с потребностью индивидуума и профессиональным суждением лица, которое лечит или наблюдает за лечением методом комбинированной терапии.

Комбинированная терапия может быть последовательной, т.е. лечение сначала одним компонентом, а затем другим, например, когда каждый этап лечения подразумевает другой компонент настоящего изобретения или может быть терапия с введением обоих компонентами одновременно.

Последовательная терапия может включать существенное время после завершения лечения одним компонентом и до начала лечения вторым компонентом. Лечение обоими компонентами в одно и то же время может осуществляться в одной ежедневной дозе или в разных дозах.

Более предпочтительным является средство, включающее в терапевтически эффективном количестве противокоронавирусные компоненты АПР и ФВП.

Для комбинированной терапии коронавирусного заболевания могут использоваться сопутствующие терапевтические препараты, которые могут оказаться полезными будучи объединенными и совместимыми с противокоронавирусным средством по данному изобретению.

В качестве сопутствующих терапевтических препаратов по данному изобретению могут использоваться анальгетики (ацетилсалициловая кислота, парацетамол), ангиопротекторы (диосмин), антибактериальные препараты для системного использования (авелокс, азитромицин, амоксициллин), амоксициллин в комбинации с ингибиторами ферментов (левофлоксацин, Меропенем, Метронидазол, Цефазолин, Цефтриаксон), антигистаминные препараты для системного действия, антикоагулянты (фраксипарин, эноксапарин), бета-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, тифедипин), витамины (аскорбиновая кислота, витамин С), гиполипидемические препараты (розувастатин), диуретики (спиронолактон, гипотиазид, индапамид, фуросемид), иммунодепрессанты (тоцилизумаб, этанерцепт), кортикостероиды для системного применения (дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон), плазмозамещающие и перфузионные растворы (глюкоза, натрий хлорид, стерофундин изотонический), препараты для лечения заболеваний связанных с нарушением кислотности (омепразол), препараты для лечения заболеваний сердца (кардикет, нитроглицерин), препараты для лечения заболеваний щитовидной железы (L-тироксин), препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (фенотерол), препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (валсартан, лозартан, лориста, эналаприл), противовирусные препараты для системного применения (лопинавир, ритонавир), противодиарейные препараты (аципол, диосмектит, сульфосалазин), противокашлевые препараты и средства для лечения простудных заболеваний (амброксол, ацетилцистеин, мукалтин), противоопухолевые гормональные препараты (тамоксифен), прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушения обмена веществ (адеметионин), средства для лечения сахарного диабета (апидра, левемир, метформин, новомикс) и др.

Данное изобретение иллюстрируется, но не ограничивается следующими примерами.

Пример 1. Эффективность лечения комбинированным средством по данному изобретению госпитализированных пациентов с COVID-19 средней тяжести и клиническим статусом 4.

Клиническое исследование включало включало 10 госпитализированных пациентов с COVID-19 средней тяжести и клиническим статусом 4, получавших отдельно внутривенно АПР и перорально ФВП. Демографические и другие исходные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 2. Демографические и другие исходные характеристики 10 госпитализированных пациентов с COVID-19 и клиническим статусом 4, получавших лечение комбинированным средством по данному изобретению

Статус	Значение	Статус	Значение
Возраст (лет)	46.7±10.6	Температура (°C)	38.5±0.4
18-44 лет	4 (40.0%)	< 37	0 (0.0%)
45-59 лет	5 (50.0%)	37-38	1 (10.0%)
≥ 60 лет	1 (10.0%)	> 38	9 (90.0%)
Мужчины	8 (80.0%)	ЧДД (в минуту)	21.8±1
Женщины	2 (20.0%)	≤ 22	7 (70.0%)
Масса тела (кг)	80.7±6	> 22	3 (30.0%)
ИМТ (кг/м ²)	26.4±1.5	СРБ (мг/л)	38.7±7.5
Длит. забол.(дни)	3.4±0.8	Норма	0 (0.0%)
≤ 7 дней	10 (100.0%)	Повышен	7 (70.0%)
> 7 дней	0 (0.0%)	D-димер (нг/мл)	855.5±142.5
SpO ₂ (%)	95.0±0.9	Норма	0 (0.0%)
≥ 95	6 (60.0%)	Повышен	10 (100.0%)
< 95	4 (40.0%)		

Клинические исследования проводились в одной из клиник г. Смоленска РФ в соответствии с протоколом клинических исследований.

Основная цель: оценить и сравнить эффективность противокоронавирусного средства (внутривенный АПР+пероральный ФВП) у пациентов, госпитализированных с COVID-19 и клиническим статусом 4 по следующим показателям:

время до элиминации вируса SARS-CoV-2 до дня 10;

время до нормализации СРБ до дня 10;

время до нормализации D-димера до дня 10.

Дополнительные цели: к дополнительным целям исследования относится оценка следующих показателей эффективности и безопасности препаратов у пациентов, госпитализированных с COVID-19:

время до нормализации температуры тела (<37°C);

динамика изменения лабораторных показателей в день 4, день 5, день 6, день 10 и день 14 относительно исходных значений: общий анализ крови (число нейтрофилов, лейкоцитов и их соотношение, число тромбоцитов), СРБ, коагулограмма (D-димер, фибриноген, протромбин по Квику, МНО);

динамика изменения лабораторных показателей в день 4, день 5, день 6, день 10 и день 14 относительно исходных значений: общий анализ крови (число нейтрофилов, лейкоцитов и их соотношение, число тромбоцитов), СРБ, коагулограмма (D-димер, фибриноген, протромбин по Квику, МНО);

частота улучшения клинического статуса на 2 балла по порядковой шкале клинического улучшения или выписка из стационара до дня 14;

частота перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), частота применения неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), частота применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летальность;

частота нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) различной степени тяжести по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, жизненных показателей, лабораторных исследований и ЭКГ.

Дизайн исследования.

Все 10 пациентов получали комбинированное средство (табл. 3). АПР вводился внутривенно капельно (медленно в течение 15-20 мин) в зависимости от состояния здоровья пациента по 500000-1000000 КИЕ 1 раз в сутки в течение 5-ти дней в дополнение к ФВП в таблетках: для пациентов массой тела менее 75 кг и в зависимости от состояния здоровья по 1200-1600 мг 2 раза в сутки в день 1 и далее по 400-600 мг 2 раза в сутки в дни 2-10; для пациентов массой тела от 75 до 90 кг (включительно) по 2000 мг 2 раза в сутки в день 1 и далее по 800 мг 2 раза в сутки в дни 2-10; для пациентов массой тела более 90 кг по 2400 мг 2 раза в сутки в день 1 и далее по 1000 мг 2 раза в сутки в дни 2-10 (табл. 3).

Таблица 3. Дневные дозы компонентов комбинированного средства, которые получали пациенты при лечении COVID-19

Пациент	Возраст, лет	Рост, см	Масса тела, кг	Индекс Массы Тела	Доза АПР (КИЕ), 1 раза в день	Доза ФВП (мг) 2 раза в день	
					День 1-5	День 1	День 2-10
16-2	36	181	85.3	26.04	1 000 000	2000	800
17-2	46	182	88.5	26.72	1 000 000	2000	800
21-2	34	172	80.2	27.2	1 000 000	2000	800
22-2	40	175	72.1	23,6	500 000	1200	400
23-2	59	166	77,5	28,2	1 000 000	2000	800
25-2	35	177	78.4	25	1 000 000	2000	800
26-2	48	180	86.3	26,6	1 000 000	2000	800
28-2	65	167	81.2	29,1	1 000 000	2000	800
29-2	52	181	85.9	26,22	1 000 000	2000	800
30-2	52	166	71.1	25,8	1 000 000	1600	600

В зависимости от состояния здоровья и сопутствующих COVID-19 заболеваний пациенты получали сопутствующую терапию (табл. 4).

Таблица 4. Сопутствующие терапевтические препараты, которые использовались при лечении госпитализированных пациентов с COVID-19 и клиническим статусом 4 комбинированным средством поданному изобретению

Препарат	X _a	% ^b	Y ^c	Препарат	X _a	% ^b	Y ^c
Парацетамол	1	9.1	1	Спинолактон	1	9.1	9.1
Азитромицин	3	27.3	3	Тоцилизумаб	1	9.1	9.1
Амоксиклав	1	9.1	1	Дексаметазон	1	9.1	9.1
Имипенем и ингибитор дегидапептидазы	1	9.1	1	Глюкоза	1	9.1	9.1
Левифлоксацин	1	9.1	1	Натрия хлорид	2	18.2	3
Меропенем	1	9.1	1	Омепразол	1	9.1	1
Сульбактам	1	9.1	1	Левотироксин натрия	1	9.1	1
Тиамфеникол	2	18.2	2	Дротаверин	1	9.1	1
Цефоперазон	2	18.2	2	Лозартан	1	9.1	1
Цефтриаксон	1	9.1	1	Лозартан в комбинации с диуретиками	1	9.1	1
Эноксапарин	4	36.4	4	Панкреатин	1	9.1	1
Гидроксихлорохин	1	9.1	1	Амброксол	1	9.1	1
Бисопролол	1	9.1	1	Инсулин	1	9.1	1
Амлодипин	1	9.1	1	Инсулин глутизин	1	9.1	1
Аскорбиновая кислота	2	18.2	2	Инсулин детемир	1	9.1	1
Гидрохлоротиазид	1	9.1	1	Метронидазол	1	9.1	1

X и % - число и процент пациентов, имевших как минимум одно явление данной группы;

Y - общее число явлений данной группы.

Результаты эффективности лечения комбинированным средством по данному изобретению госпитализированных пациентов с COVID-19 средней тяжести и клиническим статусом 4 представлены в табл. 1.

Пример 2. Эффективность лечения фавипиравиром (ФВП) госпитализированных пациентов с COVID-19 и клиническим статусом 4.

Клиническое исследование включало 11 пациентов получавших перорально ФВП. Клинические исследования проводились в одной из клиник г. Смоленска РФ в соответствии с протоколом клинических исследований. В исследованиях для всех пациентов использовались идентичные протоколы всех анализов. Демографические и другие исходные характеристики пациентов представлены в табл. 5.

Таблица 5. Демографические и другие исходные характеристики госпитализированных пациентов с COVID-19 и клиническим статусом 4, получавших лечение фавипиравиром (ФВП)

Статус	Значение	Статус	Значение
Возраст (лет)	57.5±15.9	SpO2 (%)	93.4±1.8
18-44 лет	2 (18.2%)	≥ 95	3 (27.3%)

45-59 лет	5 (45.5%)	< 95	8 (72.7%)
≥ 60 лет	4 (36.4%)	Температура (°C)	37.5±0.7
Мужчины	3 (27.3%)	< 37	2 (18.2%)
Женщины	8 (72.7%)	37-38	7 (63.6%)
Масса тела (кг)	84.0±16.8	> 38	2 (18.2%)
ИМТ (кг/м ²)	30.7±5.3	ЧДД (в минуту)	20.4±1.5
Длит. забол.(дни)	7.3±3	≤ 22	10 (90.9%)
≤ 7 дней	3 (27.3%)	> 22	1 (9.1%)
> 7 дней	8 (72.7%)	СРБ (мг/л)	67.5 (45.3-108.6)
		Норма	0 (0.0%)
		Повышен	11 (100.0%)

Основная цель: оценить эффективность фавипиравира (ФВП) по следующим показателям у пациентов, госпитализированных с COVID-19 и клиническим статусом 4:

время до элиминации вируса SARS-CoV-2 до дня 10;

время до нормализации СРБ до дня 10. Дополнительные цели - те же, что и в примере 1.

Дизайн исследования: все 11 пациентов принимали перорально ФВП в таблетках: для пациентов массой тела менее 75 кг и в зависимости от состояния здоровья по 1200-1600 мг 2 раза в сутки в день 1 и далее по 400-600 мг 2 раза в сутки в дни 2-10; для пациентов массой тела от 75 до 90 кг (включительно) по 2000 мг 2 раза в сутки в день 1 и далее по 800 мг 2 раза в сутки в дни 2-10; для пациентов массой тела более 90 кг по 2400 мг 2 раза в сутки в день 1 и далее по 1000 мг 2 раза в сутки в дни 2-10 (табл. 6).

Таблица 6. Дневные дозы компонентов комбинированного средства, которые получали пациенты при лечении COVID-19 фавипиравиром (ФВП)

Пациент	Возраст, лет	Рост, см	Масса тела, кг	Индекс Массы тела кг/м ²	Доза ФВП (мг) 2 раза в день	
					День 1	День 2-10
02-001	53	170	120	41.52	1800	800
02-003	49	173	95	31.74	1600	600
04-001	83	158	90	36.05	1600	600
04-007	59	158	83	33.25	1600	600
05-001	60	158	70	28.04	1800	800
05-002	36	176	80	25.83	1800	800
05-003	76	160	82	32.03	1800	800
05-005	56	175	92	30.04	1800	800
05-009	56	158	63	25.24	1600	600
05-011	74	170	90	31.14	1800	800
05-012	31	161	59	22.76	1600	600

В зависимости от состояния здоровья и сопутствующих COVID-19 заболеваний пациенты получали сопутствующую терапию (табл. 7).

Таблица 7. Сопутствующие терапевтические препараты, которые использовались при лечении госпитализированных пациентов с COVID-19 и клиническим статусом 4 фавипиравиром (ФВП)

Препарат	X ^a	% ^b	Y ^c	Препарат	X ^a	% ^b	Y ^c
Панкреатит хронический	2	18.2	2	Хроническая болезнь почек	1	9.1	1
Хронический гастрит	1	9.1	1	Ишемия миокарда	3	27.3	3
Пневмония	9	81.8	9	Артериосклероз	1	9.1	1
Пневмония вирусная	1	9.1	1	Варикоз вен	1	9.1	1
Гиперлипидемия	1	9.1	1	Гипертензия	6	54.5	6
Дислипидемия	1	9.1	1	Тромбоз глубоких вен	1	9.1	1
Ожирение	6	54.5	6	Флебит	1	9.1	1
Сахарный диабет 2 типа	4	36.4	4	Менопауза	6	54.5	6
Бронхит, хронический	1	9.1	1	Перелом грудного позвонка	1	9.1	1
Боль со стороны спины	1	9.1	1	Разрыв сухожилия	1	9.1	1
Остеартрит	1	9.1	1	Аппендэктомия	1	9.1	1
Остеохондроз	1	9.1	1	Гистерэктомия	1	9.1	1
Головная боль	1	9.1	1	Лигирование вен	1	9.1	2
Церебральная ишемия	1	9.1	1	Полипэктомия желудка	1	9.1	1
Глаукома	1	9.1	2	Ретикулярная лазерная коагуляция	1	9.1	2
Миопия	1	9.1	1	Холецистэктомия	1	9.1	1
Вертиго	1	9.1	1	Эндокринные нарушения	1	9.1	1
Холецистит	1	9.1	1	Гипотиреозидизм	1	9.1	1
Холецистит	1	9.1	1				

Результаты эффективности лечения фавипиравиром госпитализированных пациентов с COVID-19 и клиническим статусом 4 приведены в табл. 1.

Пример 3. Эффективность лечения апротинином (АПР) госпитализированных пациентов с COVID-19 и клиническим статусом 4.

Клиническое исследование включало 10 пациентов получавших внутривенно АПР. Демографические и другие исходные характеристики пациентов представлены в табл. 8.

Таблица 8. Демографические и другие исходные характеристики госпитализированных пациентов с COVID-19 и клиническим статусом 4, получавших лечение апротинином (АПР)

Статус	Значение	Статус	Значение
Возраст (лет)	44.9±11.2	Температура (°C)	38.3±0.1
18-44 лет	4 (40.0%)	< 37	0 (0.0%)
45-59 лет	6 (60.0%)	37-38	0 (0.0%)
≥ 60 лет	0 (0.0%)	> 38	10 (100%)
Мужчины	3 (30.0%)	ЧДД (в минуту)	21.4±1.6
Женщины	7 (70.0%)	≤ 22	8 (80.0%)
Масса тела (кг)	74.3±4.7	> 22	2 (20.0%)
ИМТ (кг/м ²)	25.9±1.7	СРБ (мг/л)	21.5 ±8.2
Длит. забол.(дни)	3.4±1.1	Норма	0 (0.0%)
≤ 7 дней	10 (100.0%)	Повышен	10 (100.0%)
> 7 дней	0 (0.0%)	D-димер (нг/мл)	525.4 ±175.7
SpO ₂ (%)	96.7±1.1	Норма	0 (0.0%)
≥ 95	10 (100%)	Повышен	10 (100.0%)
< 95	0 (0.0%)		

Клинические исследования проводились в одной из клиник г. Смоленска РФ в соответствии с Протоколами клинических исследований. В исследованиях для всех пациентов использовались идентичные протоколы всех анализов.

Основная цель: оценить эффективность внутривенного АПР по следующим показателям у пациентов, госпитализированных с COVID-19 и клиническим статусом 4:

время до элиминации вируса SARS-CoV-2 до дня 10;

время до нормализации СРБ до дня 10;

время до нормализации D-димера до дня 10.

Дополнительные цели: те же, что и в примере 1.

Дизайн исследования: все 10 пациентов пациенты получали АПР внутривенно капельно (медленно в течение 15-20 мин) по 1000000 КИЕ 1 раз в сутки в течение 3 дней (табл. 9).

Таблица 9. Дневные дозы компонентов комбинированного средства, которые получали пациенты при лечении COVID-19 аprotинином (АПР)

Пациент	Возраст, лет	Рост, см	Масса тела, кг	Индекс Массы тела	Доза АПР (КИЕ) 1 раза в день
01	56	173	81.4	27.20	1 000 000
02	55	166	72.5	26.31	1 000 000
03	50	169	73.6	25.77	1 000 000
04	24	160	72.1	28.16	0
05	43	176	78.7	25.41	0
06	31	170	75.5	26.12	0
07	41	168	65.2	23.10	0
08	48	179	73.5	22.94	0
09	49	169	79.3	27.77	0
10	60	165	71.4	26.23	0

В зависимости от состояния здоровья и сопутствующих COVID-19 заболеваний пациенты получали сопутствующую терапию (табл. 10).

Таблица 10. Сопутствующие терапевтические препараты, которые использовались при лечении госпитализированных пациентов с COVID-19 и клиническим статусом 4 аprotинином (АПР)

Препарат	X ^a	% ^b	Y ^c
Парацетамол	10	(100.0%)	10
Азитромицин	9	(90.0%)	9
Левофлоксацин	1	(10.0%)	1
Эноксапарин	10	(100.0%)	10

Препарат	X _a	% ^b	Y _c
Гидроксихлорохин	9	(90.0%)	9
Раствор Рингера	1	(10.0%)	1
Лопинавир + Ритонавир	1	(10.0%)	1
Ритонавир	1	(10.0%)	1

Результаты эффективности лечения аprotинином госпитализированных пациентов с COVID-19 и клиническим статусом 4 приведены в табл. 1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение в терапевтически эффективных количествах двух лекарственных препаратов, один из которых включает аprotинин, а другой - ингибитор репликации SARS-CoV-2 - фавипиравир, для комбинированной терапии COVID-19 (SARS-CoV-2).

2. Применение по п.1, согласно которому применяют лекарственный препарат, содержащий аprotинин в форме, пригодной для внутривенного введения, а другой препарат, содержащий ингибитор репликации SARS-CoV-2 - фавипиравир, в форме таблетки.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2