

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202190715** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2022.10.31**

(51) Int. Cl. *A61K 38/57* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61P 31/14* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2021.04.06**

---

(54) **ВОДНАЯ АПРОТИНИНСОДЕРЖАЩАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

---

(96) **2021000041 (RU) 2021.04.06**

(71) Заявитель:  
**ИВАЩЕНКО АНДРЕЙ  
АЛЕКСАНДРОВИЧ (RU);  
ИВАЩЕНКО АЛЕКСАНДР  
ВАСИЛЬЕВИЧ; САВЧУК НИКОЛАЙ  
ФИЛИППОВИЧ; ИВАЩЕНКО  
АЛЁНА АЛЕКСАНДРОВНА; АЛЛА  
ХЕМ, ЛЛС (US)**

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

(74) Представитель:  
**Шмакова Е.А. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к новой водной апротининсодержащей противовирусной фармацевтической композиции (ВАСПФК) с активностью по апротинину от 50 до 950 КИЕ/мл, необязательно содержащей вспомогательные вещества, для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (acute respiratory infection - ARI). Изобретение также относится к новому лекарственному средству для лечения и профилактики ОРВИ, включающему указанную ВАСПФК в форме, пригодной для ингаляций, назального или капельного использования. Лекарственное средство может представлять собой ВАСПФК в виде назального спрея или спрея для горла и полости рта, помещенную во флакон или во флакон с дозирующим клапаном для спрея или с дозатором-капельницей. Лекарственное средство может также представлять собой ВАСПФК в форме, пригодной для ингаляции, помещенную во флакон или во флакон, контейнер или ампулу для ингаляций небулайзером. Изобретение также относится к применению ВАСПФК или лекарственного средства на ее основе для профилактики и лечения ОРВИ. В частности, для профилактики и лечения ОРВИ у пациентов, инфицированных вирусами гриппа или коронавирусами, в том числе SARS-CoV-2, а также для профилактики и лечения гриппозной пневмонии и коронавирусного заболевания COVID-19.

---

**A1**

**202190715**

**202190715**

**A1**

## **Водная аprotинин-содержащая противовирусная фармацевтическая композиция**

Данное изобретение относится к новой водной аprotинин-содержащей противовирусной фармацевтической композиции (ВАСПФК), необязательно содержащей вспомогательные вещества, предназначенной для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (acute respiratory infection - ARI). ОРВИ это группа клинически и морфологически подобных острых воспалительных заболеваний органов дыхания, возбудителями которых обычно являются вирусы, тропные к респираторному эпителию. ОРВИ является самой распространённой в мире группой заболеваний, объединяющей более 200 разновидностей заболеваний, самое известное из которых это – грипп. Кроме гриппа ОРВИ включают респираторно-синцитиальную, риновирусную, коронавирусную, аденовирусную и другие инфекции, вызывающие катаральные воспаления дыхательных путей.

Простудой принято обозначать ОРВИ лёгкого течения, затрагивающие преимущественно носовые ходы. В большинстве случаев респираторные вирусные инфекции протекают в виде лёгкого заболевания и проходят сами собой, поскольку иммунная система в конечном итоге самостоятельно очищает организм от вируса.

Тяжёлые случаи заболеваний возникают, если вирусы попадают в нижние дыхательные пути, в результате чего, помимо бронхита, инфекция может привести к вирусной пневмонии, острому респираторному дистресс-синдрому или тяжелому острому респираторному синдрому (Severe acute respiratory syndrome - SARS или COVID-19). Также вирусные респираторные инфекции могут приводить к обострению хронических заболеваний [М. С. Савенкова. Грипп и другие острые респираторные инфекции у детей. Аспекты противовирусной терапии: <https://cyberleninka.ru/article/n/gripp-i-drugie-ostrye-respiratornye-virusnye-infektsii-u-detey-aspekty-protivovirusnoy-terapii/viewer>. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. *Пульмонология* 2014, 5, 11-19. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19>].

По данным ВОЗ, ежегодная заболеваемость гриппом составляет 5-10%, со значительной заболеваемостью и смертностью, особенно среди групп риска. Социально-экономические последствия также значительны. Большинство противогриппозных препаратов, которые в настоящее время представлены на рынке, являются ингибиторами нейраминидазы (занамивир, озелтамивир, перимивир) или белка М2, формирующего

протонные ионные каналы (амантадин, римантадин) [Hayden, F.G. Antivirals for influenza: historical perspectives and lessons learned. *Antiviral Res* 71, 372-8 (2006).]

Однако до последнего времени ингибиторы нейраминидазы, такие как осельтамивир, были единственными доступными противогриппозными препаратами, которые дополняют профилактический эффект вакцинации. [A Hsieh, T Fumeaux. Quel rapport efficacité/effets secondaires pour l'oseltamivir dans le traitement de la grippe chez l'adulte? *Rev Med Suisse* 2015, 11. 576-577. <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-464/Quel-rapport-efficacite-effets-secondaires-pour-l-oseltamivir-dans-le-traitement-de-la-grippe-chez-l-adulte>]. Заметим, что с момента запуска в 1999 году компания «Рош» продала осельтамивиру более чем на \$18 млрд [Доктор Питер. Врачи мира - против лекарства от гриппа. Почему после 20-летнего использования эксперт Кокрейна «подал в суд» на "Тамифлю". <https://doctorpiter.ru/turbopages.org/doctorpiter.ru/s/articles/27999/>]. Осельтамивир у взрослых, больных гриппом, ускоряет время до облегчения клинических симптомов на 17,8-25,2 часа (Среднее время до облегчения составляло 97,5 часов для осельтамивиру и 122,7 часов для групп плацебо), снижает риск осложнений со стороны нижних дыхательных путей и госпитализации, но значительно увеличивает частоту тошноты и рвоты. Он увеличивает риск тошноты (ОР 1,60) и рвота (ОР 2,43). [J Dobson, R J Whitley, S Pocock, Arnold S Monto. Oseltamivir treatment for influenza an adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015, 385(9979), 1729-1737. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62449-1.]

Сравнительно недавно были запатентованы высокоэффективные противогриппозные препараты - ингибиторы Саp-зависимой эндонуклеазы. В этом ряду ингибиторов, по-видимому, наиболее эффективными является, Балоксавир марбоксил (Baloxavir marboxil, ВХМ, S-033188) - торговое название Ксофлюза (Xofluza®) [WO 2016175224 A1; WO 2018030463 (приоритет 2016)] и AV5124 [Andrei A Ivashchenko, Oleg D Mitkin, Jeremy C Jones, et al. Synthesis, inhibitory activity and oral dosing formulation of AV5124, the structural analogue of influenza virus endonuclease inhibitor baloxavir. *J Antimicrob Chemother* 2020, dkaa524, <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa524>. RU 2720305 приоритет 2019]. Терапию этими препаратами следует начинать в течение 48 часов после начала развития симптомов гриппа. Рекомендуется однократная доза препарата. Профиль безопасности балоксавира сопоставим с ингибиторами нейраминидазы. Наиболее частыми побочными реакциями ( $\geq 1\%$ ) в клинических исследованиях острого неосложненного гриппа были диарея (3%), бронхит (3%), тошнота (2%), синусит (2%) и головная боль (1%). [<https://www.xofluza-hcp.com/?c=cap-175bce8ee7a&gclid=622a8ef14cf01b7cd9fbee7c853f668&gclsrc=3p.ds&>].

Отдельно следует упомянуть о препарате апротинин, обладающем широки спектром действия в отношении ОРВИ [О.П.Жирнов. Способ лечения вирусных респираторных инфекций. RU 2054180 (1991), US 5723439, JP 2774379B, EP 0563389. О.П.Жирнов, А.В. Ханыков. Аэрозольный препарат на основе апротинина для лечения вирусных респираторных инфекций. RU 2425691 (2010). О.П.Жирнов. Фармацевтический аэрозольный состав ингибиторов протеаз с озон-сберегающим пропелентом и его получение RU 2657523 (2011). О.П.Жирнов. Комбинированный аэрозольный состав на основе ингибиторов протеаз и его получение. RU 2711080 (2015).].

Известна также ВАСПФК Антипротинин [Патент RU 2 738 885 С1, 2020] с активностью по апротинину  $\approx 9714$  КИЕ/мл, содержащая в 1 мл композиции  $\approx 1,36$  мг апротинина, для профилактики и лечения тяжелой острой вирусной респираторной инфекции (SARS-CoV-2) и коронавирусного заболевания (COVID-19), содержащая 1,5 г апротинина, 85 г хлорида натрия и 100 г бензилового спирта в 1,0 л воды для инъекций.

Апротинин - это мономерный (одноцепочечный) глобулярный полипептид, получаемый из органов крупного рогатого скота, с молекулярной массой 6512 и состоит из 16 различных типов аминокислот, расположенных в цепочку длиной 58, которая складывается в стабильную компактную третичную структуру типа «small SS-rich», содержащую 3 дисульфида, скрученная  $\beta$ -шпилька и С-концевая  $\alpha$ -спираль. Он имеет долгую историю клинического использования с 1960-х годов [A.M. Scheule et al. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999, 118(2), 348-353]. Он является поливалентным ингибитором протеаз (в т.ч. плазмин, кининогеназы, трипсин, химотрипсин, калликреин, включая активирующие фибринолиз) и противовирусную активность, снижает фибринолитическую активность крови, тормозит фибринолиз, оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях. Активность апротинина зависит от его качества и производителя и выражается в калликреин инактивирующих единицах (КИЕ). Так, например, апротинин компании Sigma-Aldrich (USA), содержащего 98% основного вещества, имеет активность 6500 КИЕ/мг [<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=A6103&interface=All&N=0&mode=partialmax&lang=en&region=US&focus=product&F=PR&ST=RS&N3=mode%20matchpartialmax&N5=All>]; апротинин в препарате Гордокс® имеет активность 7143 КИЕ/мг (100 000 КИЕ - 14 мг, а 500 000 КИЕ - 70 мг апротинина) [<https://apteka.ru/novosibirsk/preparation/gordoks/>], а апротинин компании Wanhua Biochem (China) No. NATE-1892, GMP, содержащий >95% основного вещества, имеет активность >3.0 EPU/mg (>5400 КИЕ/мг) [[https://www.creative-enzymes.com/product/aprotinin-from-bovine-recombinant\\_16436.html](https://www.creative-enzymes.com/product/aprotinin-from-bovine-recombinant_16436.html)].

Известен ряд фармацевтических композиций, содержащих апротинин, для терапии различных заболеваний.

В частности, известна фармацевтическая композиция для лечения вирусных инфекций, таких как грипп, острых вирусных респираторных инфекций и инфекционно-воспалительных заболеваний вирусной этиологии, содержащая из расчета на 1 мл композиции 0,23-0,30 мг (1490-1944 КИЕ/мл) апротинина (6480 КИЕ/мг) компании ВВТ Biotech GmbH, Germany вспомогательные вещества: (вытеснитель -1,1,1,2-тетрафторэтана (0,70-0,84 мл/мл), растворители - этанол(0,08-0,15 мл/мл), глицерин (0,05-0,10 мл/мл) и воду (0,02-0,04 мл/мл) и стабилизатора - масло перечной мяты (0,006-0,01 мл/мл). [Патент RU 2425691. [https://www.vidal.ru/drugs/aerus\\_23575](https://www.vidal.ru/drugs/aerus_23575); [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_44141.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_44141.htm)]. На основе этой фармацевтической композиции выпускается индивидуальный ингалятор АЭРУС® для лечения гриппа и ОРВИ на ранних стадиях, обеспечивающий безопасность, стабильность, эффективность [Поликлиника 4/2012; [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201204\(1\)/79-81.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201204(1)/79-81.pdf); <https://www.lvrach.ru/2014/01/15435873>]. Аэрус® это аэрозоль для ингаляций дозированный, 85 КИЕ/доза. По 35000 КИЕ (350 доз) или 25000 КИЕ (250 доз) в алюминиевом баллоне вместимостью 30 или 20 мл соответственно с дозирующим устройством (клапаном) для носового и ротового применения с предохранительными колпачками. Объем одной дозы концентрированного раствора апротинина (85 КИЕ) 0,00043 мл раствора с активностью по апротинину 197674 КИЕ/мл [<https://kiberis.ru/?p=15408>].

На основе апротинина выпускается также ряд других фармацевтических композиций под торговыми марками Трасилол®, Гордокс®, Апротекс®, Трасколани и др. для профилактики в интраоперационной кровопотери и уменьшения объема гемотрансфузии при проведении операций аортокоронарного шунтирования с использованием АИК у взрослых пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития кровотечения или необходимости проведения гемотрансфузии [<https://yandex.ru/health/pills/product/gordoks-203>. <https://medside.ru/trasilol>]. Препараты рекомендован также в качестве профилактического лечения для пациентов, у которых можно ожидать повышенного риска кровотечения или потребности в трансфузии [[https://www.vidal.by/poisk\\_preparatov/gordox.html](https://www.vidal.by/poisk_preparatov/gordox.html)].

Трасилол® [[https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_16535.htm#sostav-i-forma-vypuska](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_16535.htm#sostav-i-forma-vypuska)], Гордокс® [<https://yandex.ru/health/pills/product/gordoks-203>], Апротекс® [[https://health.mail.ru/drug/aprotex\\_1/](https://health.mail.ru/drug/aprotex_1/)], Трасколани [<https://kiberis.ru/?p=13303>] представляют собой концентрированные водные раствора апротинина с активностью по апротинину

5000 КИЕ/мл - 10000 КИЕ/мл, содержащие вспомогательные вещества, выбранные из ряда: натрия хлорид, натрия гидроксид, кислоты хлористоводородной 1M раствор, бензиловый спирт и др.

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

Термин «лекарственный препарат» или «лекарственное средство» означает вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей, спреев, ингаляционных растворов, в том числе для назального или капельного применения, и др. готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

Термин «фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя активный компонент (субстанцию), например, аprotинин, и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных 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. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие, как оливковое масло) и др.

Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активного компонента, одного или в комбинации с другим

активным компонентом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, спреи и др. формы введения.

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 человеческого использования. 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» или доза, используемый здесь, означают количество субстанции, пролекарства или лекарства, необходимое для уменьшения симптомов заболевания у субъекта. Доза субстанции, пролекарства 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. В способе лечения субъекта в качестве активного компонента (субстанции), в данном случае, используется в частности апротинин возможно в сочетании их с другим активными компонентами.

Основным недостатком использования указанных выше ВАСПФК является их высокая активность, обычно от 5000 КИЕ/мл до 197674 КИЕ/мл по апротинну,

приводящая к заметным побочным эффектам, таким как артериальная гипотензия и/или тахикардия; аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница, ринит, конъюнктивит, бронхоспазм, миалгия, симптомы анафилактических реакций вплоть до развития анафилактического шока (чаще возникают после повторных вливаний аprotинина); психотические реакции, галлюцинации, спутанность сознания; при быстром введении - тошнота, рвота; при длительной инфузии – тромбофлебит [[https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_44141.htm#pobochnye-dejstviya](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_44141.htm#pobochnye-dejstviya). <https://www.vidal.by/pdf/trasylol-instrukciya-po-primeniyu.pdf>. <https://www.vidal.by/pdf/trasylol-instrukciya-po-primeniyu.pdf>. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_44141.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_44141.htm)].

Задачей настоящего изобретения является снижение и/или устранение указанных побочных эффектов фармацевтических композиций при сохранении высокой эффективности при профилактике и лечении ОРВИ.

Предметом настоящего изобретения является водная аprotинин-содержащая противовирусная фармацевтическая композиция (ВАСПФК) с активностью по аprotинину от 50 КИЕ/мл до 950 КИЕ/мл для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Предлагаемая ВАСПФК может содержать вспомогательные вещества. В качестве вспомогательных веществ могут быть использованы – натрия хлорид, бензиловый спирт, натрия гидроксид, лактоза, пропеллент (например, 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан) и другие.

Предметом настоящего изобретения также является лекарственное средство для профилактики и лечения ОРВИ. Лекарственное средство содержит ВАСПФК с активностью по аprotинину от 50 КИЕ/мл до 950 КИЕ/мл пригодной для ингаляций, назального или капельного использования.

При этом лекарственное средство, содержащее указанную ВАСПФК, может представлять собой спрей для назального использования или спрей для горла и полости рта, помещенный во флакон или во флакон с дозирующим клапаном или с дозатором-капельницей.

Лекарственное средство может представлять собой указанную ВАСПФК в форме пригодной для ингаляции помещенной во флакон или во флакон, контейнер или ампулу для ингаляций небулайзером.

Предметом изобретения также является применение ВАСПФК с активностью по аprotинину от 50 КИЕ/мл до 950 КИЕ/мл или лекарственного средства, содержащего указанную ВАСПФК, для лечения и профилактики ОРВИ.



При этом применяемая ВАСПФК, как указано выше, может содержать вспомогательные вещества. Применяемое лекарственное средство, содержащее ВАСПФК, может быть в форме пригодной для ингаляций, назального или капельного введения. Предпочтительные возможные лекарственные формы указаны выше.

ВАСПФК или лекарственное средство ее содержащее наиболее желательно применять для профилактики и лечения ОРВИ в том числе у пациентов, инфицированных преимущественно вирусами гриппа или коронавирусами в том числе SARS-CoV-2. Предпочтительно также применение ВАСПФК или лекарственного средства на ее основе для профилактики и лечения гриппозной пневмонии или коронавирусного заболевания COVID-19.

Для лечения и профилактики ОРВИ наиболее предпочтительным является устройство, представляющее собой флакон с дозирующим клапаном для назального спрея, или спрея для горла и полости рта, или с дозатором-капельницей, содержащее ВАСПФК с активностью по апротинну от 50 КИЕ/мл до 950 КИЕ/мл, возможно включающую вспомогательные вещества, или лекарственное средство на ее основе согласно данному изобретению, пригодное для ингаляций, назального или капельного введения.

Предметом данного изобретения является применение для лечения и профилактики лекарственного средства в форме назального спрея, или спрея для горла и полости рта в устройстве, представляющем собой флакон с дозирующим устройством или с дозатором-капельницей, содержащим ВАСПФК с активностью по апротинину от 50 КИЕ/мл до 950 КИЕ/мл, возможно включающей вспомогательные вещества.

Предпочтительным является применение ВАСПФК настоящего изобретения или лекарственного средства или устройства с ее использованием, для профилактики и лечения ОРВИ пациентов.

Проведенные исследования показали высокую эффективность:

- ВАСПФК с активностью по апротинину 950 КИЕ/мл, на модели ингаляционной профилактической и терапевтической гриппозной пневмонии мышей, зараженных А/Калифорния/04/2009 (H1N1);
- профилактики от SARS-CoV-2 (COVID-19) из флакона с дозирующим клапаном назальным спреем ВАСПФК с активностью по апротинину 400 КИЕ/мл медицинских работников, постоянно работавших в «красной зоне» ковидного госпиталя, при этом у добровольцев, принявших участие в исследовании, отсутствовали побочные эффекты, указанных выше для известных препаратов;

- ингаляционной (небулайзерной) терапии пациентов, госпитализированных с COVID-19 пневмонией средней степени тяжести, ВАСПФК с активностью 62,5 КИЕ/мл, содержащей апротинин, при этом у пациентов при лечении побочные эффекты, указанных выше для известных препаратов, не наблюдались и все они были выписаны из стационара.

Изобретение иллюстрируется следующими чертежами:

Фигура 1. Оценка эффективности ВАСПФК с активностью по апротинину 950 КИЕ/мл в дозе ~380 КИЕ/мышь апротинина, на модели вируса гриппа А/Калифорния/04/2009 (H1N1). А - Оценка выживаемости животных. В - Изменение массы тела животных.

Фигура 2. Оценка эффективности ВАСПФК с активностью по апротинину 950 КИЕ/мл в дозе ~380 КИЕ/мышь апротинина, на модели вируса гриппа А/Калифорния/04/2009 (H1N1). В - Изменение массы тела животных.

Данное изобретение иллюстрируется, но не ограничивается следующими примерами.

Пример 1. ВАСПФК для использования в ингаляционной и спрей терапии и в профилактике ОРВИ. Растворяют при комнатной температуре 8,5 мг хлорида натрия, 10 мг бензилового спирта и 1,55 мг апротинина с активностью 6490 КИЕ/мг в 154 мл физраствора (0,9% хлорида натрия в воде). Получают 155 мл водной ВАСПФК с активностью по апротинину 65 КИЕ/мл, содержащей 1,55 мг апротинина.

Пример 2. ВАСПФК для использования в ингаляционной и спрей терапии и в профилактике ОРВИ. Растворяют 1 мг апротинина компании Sigma-Aldrich (USA), содержащего 98% основного вещества, с активностью 6500 КИЕ/мг [<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=A6103&interface=All&N=0&mode=partialmax&lang=en&region=US&focus=product&F=PR&ST=RS&N3=mode%20matchpartialmax&N5=All>] в 100 мл физраствора (0,9% хлорида натрия в воде). Получают 100 мл ВАСПФК с активностью по апротинину 65 КИЕ/мл, содержащей 1 мг апротинина (65 КИЕ/мл).

Пример 3. ВАСПФК для использования в ингаляционной и спрей терапии и в профилактике ОРВИ. Растворяют содержимое одного флакона лиофилизата Апротекс [[https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_26457.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_26457.htm)], содержащего 13 300 КИЕ апротинина, 30 мг лактозы и натрия гидроксида (до pH6.0) в 100 мл физраствора. Получают 100 мл водной ВАСПФК с активностью по апротинину 133 КИЕ/мл.

Пример 4. Фармацевтическая композиция для использования в ингаляционной и спрей терапии и в профилактике ОРВИ. Растворяют 3,703 мг очищенного апротинина компании Wanhua Biochem (China) No. NATE-1892, GMP, содержащего 95% основного вещества, с активностью 5400 КИЕ/мг [[https://www.creative-enzymes.com/product/aprotinin-from-bovine-recombinant\\_16436.html](https://www.creative-enzymes.com/product/aprotinin-from-bovine-recombinant_16436.html)] в 100 мл физраствора. Получают 100 мл ВАСПФК с активностью по апротинину 54 КИЕ/мл.

Пример 5. ВАСПФК для использования в ингаляционной и спрей терапии и в профилактике ОРВИ. Смешивают при комнатной температуре 10 мл препарата Гордокс<sup>®</sup>, содержащего 15,4 мг апротинина (100 000 КИЕ) и 240 мл физраствора. Получают 250 мл ВАСПФК с активностью по апротинину 400 КИЕ/мл, содержащей 15,4 мг апротинина.

Пример 6. Фармацевтическая композиция для использования в ингаляционной и спрей терапии и в профилактике ОРВИ. Смешивают при комнатной температуре 9,5 мл препарата Гордокс<sup>®</sup>, содержащего 15,4 мг апротинина (95 000 КИЕ) и 90 мл физраствора. Получают 100 мл ВАСПФК с активностью по апротинину 950 КИЕ/мл, содержащей 15,4 мг апротинина.

Пример 7. Устройства для назальной спрей терапии и профилактики ОРВИ. ВАСПФК с активностью 400 КИЕ/мл по примеру 5, разливают в 20 мл или 50 мл медицинские стеклянные или пластиковые спрей флаконы (бутылки) с носовым распылителем [<https://aligid.ru/item/32823265496>]. Получают устройства для назальной спрей терапии и профилактики ОРВИ.

Пример 8. Устройства для назальной, капельной или спрей терапии и профилактики ОРВИ с активностью по апротинину 950 КИЕ/мл по примеру 6, разливают в 20 мл или 50 мл стеклянные или пластиковые спрей флаконы с винтовым горлышком и капельным или спреевым дозатором для назального принятия лекарств [<https://www.era-vodoleya.ru/meditsinskie/>]. Получают устройства для назальной капельной или спрей терапии и профилактики ОРВИ.

Пример 9. Эффективность ингаляционного лечения гриппозной пневмонии мышей ВАСПФК с активностью по апротинину 950 КИЕ/мл по примеру 6, на модели гриппозной пневмонии мышей, зараженных А/Калифорния/04/2009 (H1N1).

В исследовании использовали 3 когорты мышей по 20 мышей (самки, линия Balb/c) в каждой: 10 мышей для оценки выживаемости, 5 мышей для оценки титра вируса в легких через 24 часа после заражения и 5 мышей для оценки титра вируса в легких через 24 часа после заражения.

Рандомизированных по группам мышей инфицировали интраназально вирусом гриппа А/Калифорния/04/ под легким наркозом в дозе 5МЛД<sub>50</sub>/мл (по 25 мкл в каждую ноздрю – 10<sup>4,5</sup> ТЦИД<sub>50</sub> /0,1мл).

Мыши когорты 1 получали лечение ВАСПФК с активностью по апротинину 950 КИЕ/мл по примеру 6 по профилактической схеме 1: в день 0 делали 3 ингаляции (утром, днем и вечером), в день 1 ингаляцию делали утром и через 1 час заражали вирусом гриппа, после чего делали ингаляции днем и вечером, далее делали по 3 ингаляции в течение 10 дней.

Мыши когорты 2 получали лечение ВАСПФК с активностью по апротинину 950 КИЕ/мл по примеру 6 по терапевтической схеме 2: в день 1 утром ингаляцию делали утром и через 1 час заражали вирусом гриппа, после чего делали ингаляции днем и вечером, далее делали по 3 ингаляции в течение 10 дней. Мыши когорты 3 не получали лечение – это когорта вирусного контроля: в день 1 утром заражали вирусом гриппа, и внутрижелудочно давали дистиллированную воду сразу после заражения вечером того же дня.

ВАСПФК с активностью по апротинину 950 КИЕ/мл по примеру 6 вводили ингаляционно с помощью небулайзера. Для этого группу из 5-ти животных сажали в камеру и проводили ингаляцию 2 мл исследуемого препарата в течение 10 мин. Это соответствует дозе апротинина ~380 КИЕ/мышь.

Ингаляционное лечение мышей ВАСПФК с активностью по апротинину 950 КИЕ/мл по примеру 6 в дозе ~380 КИЕ/мышь апротинина, 3 ингаляции в день, в течение 10-ти дней, по профилактической и терапевтической схеме, эффективно защищало от гибели 60-80% животных, снижая потерю их веса, увеличивая среднюю продолжительность их жизни и достоверно ингибируя размножение вируса в легких животных по сравнению с группой вирусного контроля, в среднем на 3 lg ТЦИД<sub>50</sub>/0.1мл (табл. 1, фиг.1-2).

Таблица 1. Эффективность ВАСПФК с активностью по апротинину 950 КИЕ/мл в дозе ~380 КИЕ/мышь апротинина на модели гриппозной пневмонии мышей при заражении адаптированным к мышам вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009 (H1N1)

Когорты	Выживаемость		Средняя продолжительность жизни (дни)	Титр вируса, lg ТЦИД <sub>50</sub> /0.1мл <sup>b</sup>	
	Живые/общее	Смертность %		24 ч. после инфекции	96 ч. после инфекции
Когорта 1	8/10 (p=0,000538) <sup>a</sup>	20	13,4(1-7д.,1-9д.)	2,9±2,66 (5; 0; 0; 4,5; 5) <sup>c</sup>	2,7±2,49 (4; 0; 0; 5; 4,5)
Когорта 2	7/10 (p=0,004103)	30	12,6 (1-6д.,1-7д.,1-11д.)	3±2,74 (5; 0; 0; 5; 5)	3,1±2,84 (5; 0; 0; 5,5; 5)
Когорта 3	1/10	90	8,6 (1-6д.,1-7д.,5-9д.,2-11д.)	6,2±0,910 (6,5; 6; 5; 7,5; 6)	5,6±0,82 (5; 5; 5; 6,5; 6,5)

<sup>a</sup> p<0,05 рассматривается как достоверное отличие от контроля. <sup>b</sup> ТЦИД 50-тканевая цитопатическая инфекционная доза 50. <sup>c</sup> Снижение титра в среднем > 2 log ЭИД50 рассматривается как достоверное отличие от контроля.

Пример 10. Профилактика SARS-CoV-2 медицинских работников, постоянно работавших в «красной зоне» больницы COVID-19, с помощью устройства для назальной спрей терапии по примеру 7, содержащего ВАСПФК с активностью по апротинину 400 КИЕ/мл. В исследовании приняли участие 32 медицинских работников, включая медицинский и сестринский персонал, постоянно работавший в «красной зоне» в течение трех месяцев наблюдения. Среди них: 5 реаниматологов, 2 хирурга, выполнявших трахеостомию и пункцию плевры, 15 врачей и 10 медсестер. Через 3 недели после открытия больницы COVID-19 медицинские работники, постоянно работавшие в «красной зоне», наряду с поддерживающей терапией начали использовать устройство для назальной спрей терапии по примеру 7, содержащее ВАСПФК по примеру 5, с активностью по апротинину 400 КИЕ/мл, ежедневно два раза в день: утром, перед входом в красную зону и вечером, после выхода из красной зоны. Все участники исследования еженедельно тестировались на наличие SARS-CoV-2 с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). На 6-й неделе все сотрудники были протестированы на специфический IgG. Было установлено, что у участников исследования нежелательные эффекты отсутствовали и только 2 (6,7%) человека из 30 были инфицированы и имели легкую степень тяжести симптомов или вообще не имели их. В то же время согласно опубликованным данным [Dawei Wang et al. JAMA 2020, 323(11):1061-1069. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>] инфицирование медицинского персонала постоянно работавшего в «красной зоне» без профилактики апротинином достигает 29% (в 4,3 раза выше).

Пример 11. Ингаляционное лечение пациентов, госпитализированных с COVID-19 пневмонией средней степени тяжести, ВАСПФК по примеру 1 с активностью по апротинину 65 КИЕ/мл. В клиническое исследование были включены 10 пациента (табл. 2), которые получали ВАСПФК по примеру 1 с активностью по апротинину 65 КИЕ/мл в виде ингаляций в дополнение к стандартной терапии. Ингаляцию проводили с использованием небулайзера Omron NE-300 Complete: режим дозирования 3 (нижние дыхательные пути), размер частиц 3 мкм, скорость распыления 0,3 мл/мин, доза апротинина с активностью 625 КИЕ на ингаляцию (9,6 мл ВАСПФК по примеру 1), 4 ингаляции в день в течение 5 дней.

Таблица 2. Демографические и другие исходные характеристики пациентов, госпитализированных с пневмонией от COVID-19 средней степени тяжести.

Статус	Характеристики
<sup>1</sup> Возраст (лет)	48.2±10.4
18-44 лет	4 (40.0%)
45-59 лет	3 (30.0%)
≥ 60 лет	3 (30.0%)
Пол	
Мужчины	1 (10.0%)
Женщины	9 (90.0%)
<sup>1</sup> Масса тела (кг)	76.7±6.4
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26.9±2.1
<sup>1</sup> Длительность заболевания (дни)	2.7±0.7
≤ 7 дней	10 (100.0%)
> 7 дней	0 (0.0%)
Порядковая шкала	
3	0 (0.0%)
4	10 (100.0%)
<sup>1</sup> SpO <sub>2</sub> (%)	94.3±0.7
≥ 95	6 (60.0%)
< 95	4 (40.0%)
<sup>1</sup> Температура (°C)	38.3±0.3
< 37	0 (0.0%)
37-38	1 (10.0%)
> 38	9 (90.0%)
<sup>1</sup> ЧДД (в минуту)	22.6±0.7
≤ 22	5 (50.0%)
> 22	5 (50.0%)
<sup>2</sup> СРБ (мг/л)	40.5 (32.0-45.8)
Норма	0 (0.0%)
Повышен	10 (100.0%)

Статус	Характеристики
<sup>1</sup> D-димер (нг/мл)	820.1±133.1
Норма	0 (0.0%)
Повышен	10 (100.0%)
<sup>2</sup> Вовлечение паренхимы легкого (%)	18.5 (16.3 -24.5 )
КТ 1	3 (30.0%)
КТ 2	7 (70.0%)
КТ 3	0 (0.0%)
<sup>1</sup> среднее ± СО, <sup>2</sup> медиана (Q1-Q3).	

Проведенное клиническое исследование показало высокую эффективность использования ВАСПФК по данному изобретению при ингаляционной терапии пациентов госпитализированных с пневмонией от COVID-19 средней степени тяжести. Так, медиана времени до достижения первого отрицательного результата ПЦР с подтвержденным последовательным вторым отрицательным результатом составила 9.0 (5.0-9.0) дней; медиана времени до нормализации СРБ ( $\leq 10$  мг/л) составила 4.0 (3.0-5.0) дней медиана времени до нормализации D-димера ( $< 243$  нг/мл) составила 9.0 (5.0-9.0) дней; медиана времени до нормализации температуры тела ( $< 37^\circ\text{C}$ ) составила 4.5 (3.0-5.0) дней; медиана времени до улучшения клинического статуса на 2 балла по порядковой шкале составила 6.0 (6.0-6.0) дней. Не было зарегистрировано пациентов, которые были бы переведены в ОРИТ на ИВЛ или НИВЛ. В День 14 у 10 (100.0%) пациентов наблюдалось улучшение по данным КТ относительно исходного уровня. В течение исследования у пациентов не было зарегистрировано нежелательных и побочных явлений. Все пациенты были выписаны из стационара.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

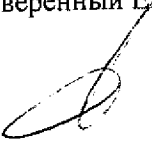
1. Водная апротинин-содержащая противовирусная фармацевтическая композиция (ВАСПФК) с активностью по апротинину от 50 КИЕ/мл до 950 КИЕ/мл для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).
2. Композиция по п. 1, содержащая вспомогательные вещества.
3. Композиция по пункту 1 или 2, содержащая в качестве вспомогательных веществ натрия хлорид и бензиловый спирт или натрия гидроксид и лактозу.
4. Лекарственное средство для лечения и профилактики ОРВИ, включающее водную апротинин-содержащую противовирусную фармацевтическую композицию (ВАСПФК) с активностью по апротинину от 50 КИЕ/мл до 950 КИЕ/мл по любому из пунктов 1-3 в форме, пригодной для ингаляций, назального или капельного использования.
5. Лекарственное средство по п. 4, содержащее ВАСПФК по любому из пп.1-3, представляющее собой спрей для назального использования или спрей для горла и полости рта, помещенный во флакон или во флакон с дозирующим клапаном или во флакон с дозатором-капельницей.
6. Лекарственное средство по п. 4, содержащее ВАСПФК по любому из пунктов 1 - 3 в форме пригодной для ингаляции помещенной во флакон или во флакон, контейнер или ампулу для ингаляций небулайзером.
7. Применение водной апротинин-содержащей противовирусной фармацевтической композиции (ВАСПФК) с активностью по апротинину от 50 КИЕ/мл до 950 КИЕ/мл по любому из пунктов 1-3, или лекарственного средства ее содержащего по любому из пунктов 4-6 для профилактики и лечения ОРВИ.
8. Применение по п. 7, для профилактики и лечения ОРВИ у пациентов, инфицированных вирусами гриппа или коронавирусами.
9. Применение по п.7 или 8 для профилактики и лечения ОРВИ у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2.
10. Применение по любому из пунктов 7 - 9 для профилактики и лечения гриппозной пневмонии.
11. Применение по любому из пунктов 7 - 9 для профилактики и лечения коронавирусного заболевания COVID-19.
12. Применение по любому из пунктов 7-11 для лечения и профилактики ОРВИ лекарственного средства в форме назального спрея, или спрея для горла и полости рта в

устройстве, представляющем собой флакон с дозирующим устройством или с дозатором-капельницей, включающий ВАСПФК с активностью по апротинину от 50 КИЕ/мл до 950 КИЕ/мл по любому из пп.1-3.

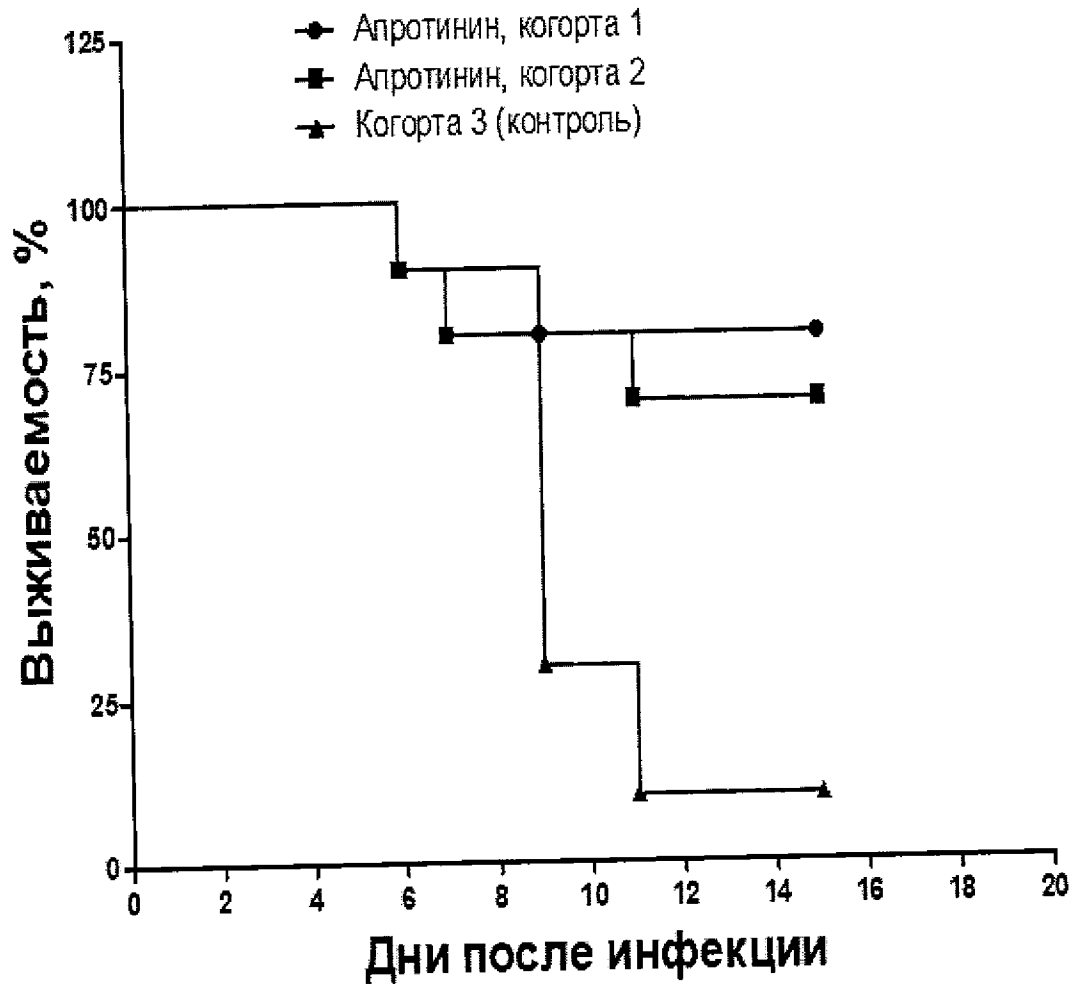
13. Применение по пункту 12, где фармацевтическая композиция содержит вспомогательные вещества.

14. Устройство для лечения и профилактики ОРВИ, представляющее собой флакон с дозирующим клапаном для назального спрея, или спрея для горла и полости рта, или с дозатором-капельницей, содержащий водную апротинин-содержащую противовирусную фармацевтическую композицию (ВАСПФК) с активностью по апротинину от 50 КИЕ/мл до 950 КИЕ/мл по пп.1-3, или лекарственное средство на ее основе, пригодное для ингаляций, назального или капельного использования по п.4.

Патентный поверенный Евразии N 464

  
Шмакова Е.А.

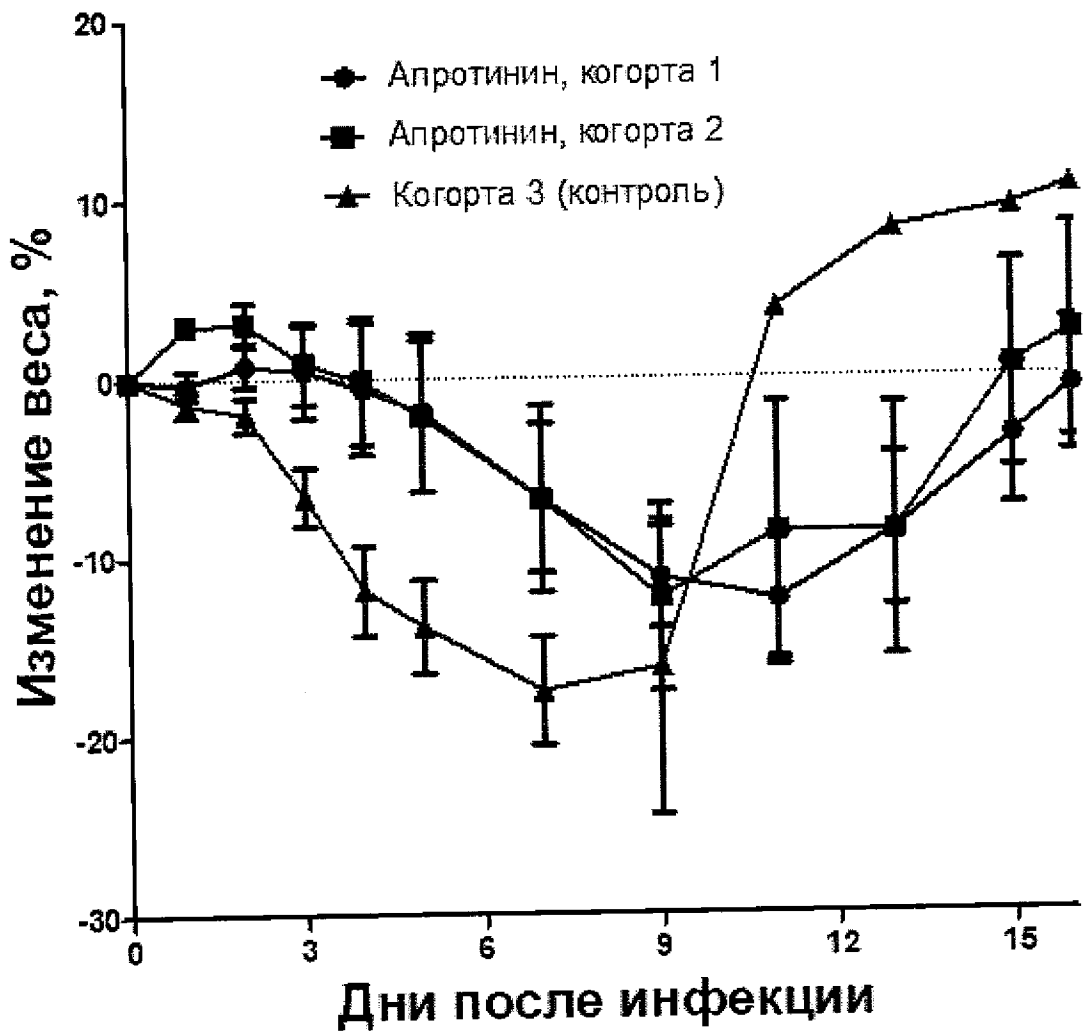
Водная аprotинин-содержащая противовирусная фармацевтическая композиция



А

Фигура 1

Водная аprotинин-содержащая противовирусная фармацевтическая композиция



**В**

Фигура 2

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

**202190715**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

A61K 38/57 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 38/57, 9/08, A61P 31/14

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)  
EAPATIS, Espacenet, Patentscope, elibrary.ru, Embase, PubMed, Google, Яндекс

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X, D	RU 2054180 C1 (ЖИРНОВ О.П.) 1996-02-10 Примеры с. 3-5, формула	1, 2, 4, 7, 8, 10
Y	-----	1-14
X	RU 2711080 C2 (ЖИРНОВ О.П.) 2020-01-15 Реферат, формула пп. 1-2, описание табл. 1	1, 2, 4, 7, 8
Y	-----	1-14
X	RU 2657523 C 2 (ЖИРНОВ О.П.) 2018-06-14 Реферат, формула пп.1-3, описание, особенно с. 3, табл. 1	1, 2, 4, 7, 8
Y, D	RU 2738885 C1 (ИВАЩЕНКО А.В. и др) 2020-12-18 Реферат, формула пп. 1-3, описание	1-14
Y	Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аэрус номер ЛСР-000280/10 от 2014-07-02. Государственный реестр лекарственных средств [онлайн] [найдено 2021-10-27] Найдено в < <a href="https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=849818c1-b4d9-4d57-9f72-1fd1c433c4da&amp;t=&gt;">https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=849818c1-b4d9-4d57-9f72-1fd1c433c4da&amp;t=&gt;</a> > Разделы «Состав», «Способ применения и дозы»	1-14

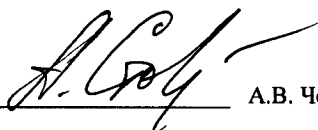
последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:  
«А» - документ, определяющий общий уровень техники  
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения  
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности  
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории  
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом  
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **27/10/2021**

Уполномоченное лицо:  
Заместитель начальника Управления экспертизы  
Начальник отдела химии и медицины

  
А.В. Чебан