

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

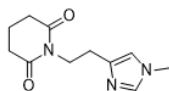
(11) **046794**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.23</p> <p>(21) Номер заявки
202390081</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2021.06.18</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/454</i> (2006.01)
<i>C07D 401/06</i> (2006.01)
<i>A61K 39/42</i> (2006.01)
<i>C07J 5/00</i> (2006.01)
<i>A61P 31/14</i> (2006.01)
<i>A61P 43/00</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ГЛУТАРИМИДА ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АБЕРРАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6

- | | |
|---|---|
| <p>(31) 2020121363</p> <p>(32) 2020.06.26</p> <p>(33) RU</p> <p>(43) 2023.02.15</p> <p>(86) PCT/RU2021/050170</p> <p>(87) WO 2021/262040 2021.12.30</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ";
НЕБОЛЬСИН ВЛАДИМИР
ЕВГЕНЬЕВИЧ (RU)</p> <p>(72) Изобретатель:
Небольсин Владимир Евгеньевич
(RU)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) US-A1-20160184330
WO-A1-2014168522
RICHARDSON Peter et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet, 2020 Feb 15, Vol. 395, No. 10223, p. e30-e31, the corrected online version first appeared on June 18, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4</p> |
|---|---|

- (57) Изобретение относится к медицине и касается терапии заболеваний, ассоциированных с аберрантной активностью интерлейкина-6 и развитием синдрома высвобождения цитокинов (цитокинового шторма), предпочтительно терапии COVID-19, а также других заболеваний, осложненных аберрантной активностью интерлейкина-6 и развитием синдрома высвобождения цитокинов, посредством применения соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона



Изобретение обеспечивает создание нового эффективного лекарственного средства для терапии заболеваний, ассоциированных с развитием синдрома высвобождения цитокинов.

B1**046794****046794****B1**

Область техники

Данное изобретение относится к медицине и касается терапии заболеваний, ассоциированных с aberrантной активностью интерлейкина-6 (IL-6), а также развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма. Предпочтительно данное изобретение применимо в терапии коронавирусов и, в частности, коронавируса COVID-19, а также других заболеваний, ассоциированных с aberrантной активностью интерлейкина-6 и развитием синдрома высвобождения цитокинов, посредством применения производного глутаримида. Изобретение обеспечивает создание нового эффективного лекарственного средства для подавления aberrантной активности интерлейкина-6 и, в частности, для терапии COVID-19.

Уровень техники

Цитокины - это группа гормоноподобных белков и пептидов, секретируемых клетками иммунной системы и другими типами клеток и участвующих в управлении развитием и гомеостазом иммунной системы, контроле за ростом и дифференцировкой клеток крови (системой гемопоза) и в неспецифических защитных реакциях организма, [Cold Spring Harb Perspect Biol., 2017 Jun 15. pii: a028597, Int. Anesthesiol. Clin. 2007 Spring;45(2):27-37]. В то же время aberrантная активность цитокинов (синдром выброса цитокинов или цитокиновый шторм) является распространенным патологическим состоянием, лежащим в основе многих патологических процессов, таких как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, болезнь "трансплантат против хозяина", синдром активации макрофагов, первичный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и т.д. [J. Autoimmun. 2019 Jun; 100:62-74].

Сообщалось, что повышенный уровень цитокинов, в частности интерлейкина-6, может быть маркером резистентного к терапии иммуноглобулинами синдрома Кавасаки [Ying Wang et al, Clinica Chimica Acta, V. 506, 2020, p. 222-227].

Недавно было также сообщено, что синдром высвобождения цитокинов является осложнением иммунотерапии, такой как Т-клеточная терапия химерным рецептором антигена [Nat. Rev. Clin. Oncol. 2018 Jan; 15(1):47-62].

Цитокиновый шторм является крайне опасным патологическим состоянием, зачастую приводящим к развитию неконтролируемого воспаления, множественного повреждения органов и в конечном итоге приводит к смерти пациента. Исследования показали, что у некоторых пациентов с ОРВИ, несмотря на уменьшение вирусной нагрузки, развивается синдром высвобождения цитокинов и последующий острый респираторный дистресс-синдром. Таким образом, именно избыточный иммунный ответ хозяина, а не вирусная нагрузка часто является причиной развития неконтролируемого воспаления. По этой причине сама по себе противовирусная терапия может не обеспечить должную эффективность терапии данной патологии [Lancet. 2003 May 24; 361(9371):1767-72].

Одну из ключевых ролей в патогенезе цитокинового шторма (и в особенности цитокинового шторма, ассоциированного с инфекциями нижних дыхательных путей) играет интерлейкин-6. Для пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей характерно повышение уровня интерлейкина-6, которое коррелирует с тяжестью заболевания [Infect. Immun. 2004 Aug; 72(8):4410-5].

Чрезмерная передача сигналов интерлейкином-6 приводит к множеству биологических эффектов, способствующих повреждению органов, таких как созревание наивных Т-клеток в эффекторные Т-клетки, индукция экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в эпителиальных клетках, повышение проницаемости сосудов [Immunotherapy, 2016, Jul; 8(8):959-970] и снижение сократимости миокарда [Lancet, 2004 Jan 17; 363(9404):203-209].

В настоящий момент отсутствуют клинические данные по терапии цитокинового шторма путем ингибирования aberrантной активности интерлейкина-6. Однако в исследованиях на животных было показано, что ингибирование ядерного фактора каппа-В (NF-κB), ключевого фактора транскрипции интерлейкина-6, приводило к снижению продукции интерлейкина-6, предотвращало развитие цитокинового шторма и повышало выживаемость животных [J. Virol. 2014 Jan; 88(2):913-24]. Более того, для ряда заболеваний и, в частности, для COVID-19 было показано, что повышенные уровни интерлейкина-6 могут служить прогностическим биомаркером тяжести заболевания и коррелировать с вероятностью развития синдрома высвобождения цитокинов и ОРДС. В ходе ретроспективного когортного исследования на большой группе пациентов было показано, что уровни IL-6 коррелируют со смертностью у пациентов с COVID-19 [Lancet, 2020 Mar 28; 395(10229):1054-1062]. Таким образом, терапия, направленная на подавление aberrантной активности IL-6, может быть эффективной стратегией для профилактики и лечения цитокинового шторма у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и, в частности, у пациентов с COVID-19.

Одним из возможных подходов к подавлению aberrантной активности интерлейкина-6 является применение моноклональных антител к интерлейкину-6 или его рецептору (например, тоцилизумаб), а также применение ингибиторов JAK1/JAK2 (например, тофацитиниб), участвующих в передаче сигнала, индуцированного IL-6. Следует отметить, что попытка применения моноклональных антител против цитокинов воспаления при COVID-19 диктуется поиском чрезвычайных мер при отсутствии эффективной терапии против новой коронавирусной инфекции SARS-CoV2 (COVID-19). Препараты моноклональных антител относятся к дорогостоящим препаратам, не пригодным для массового применения в условиях пандемии, и часто имеют серьезные побочные эффекты (для тоцилизумаба это преимущественно инфек-

ции различного генеза) [J. Med. Virol., 92(4), (2020), 441-447, Mod. Rheumatol., 2019 Mar; 29(2):258-267]. Для коррекции гиперцитокинемии при вирусных пневмониях более целесообразно применение препаратов, снижающих выработку IL-6 и других цитокинов воспаления с быстрым периодом выведения из организма для сохранения иммунологического статуса в постинфекционный период.

Таким образом, на текущий момент времени для пациентов с инфекциями дыхательных путей и, в частности, со всеми формами течения COVID-19 сохраняется значительная потребность в наличии препарата с широким спектром противовоспалительной активности при синдроме гиперпродукции цитокинов, способном не замедлять скорость элиминации вируса, с приемлемым профилем польза/риск для назначения на любом этапе заболевания, а также удовлетворяющем основным регуляторным критериям эффективности упреждающей противовоспалительной терапии в соответствии с динамикой клинического ответа (снижение уровня лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, повышение сатурации кислородом (SpO₂)).

Таким образом, на основании литературных данных можно заключить, что в клинической практике существует выраженная потребность в лекарственных препаратах, способных подавлять aberrантную активность интерлейкина-6 и развитие синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма. Подавление цитокинового шторма имеет важное значение, в частности, в терапии COVID-19 умеренного и тяжелого течения.

Данное изобретение касается применения производного глутаримида для терапии заболеваний, которые могут сопровождаться развитием синдрома выброса цитокинов или цитокинового шторма, в частности, для терапии COVID-19, а также других заболеваний, которые могут протекать с развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма.

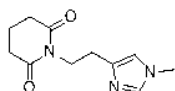
Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является разработка нового лекарственного средства, эффективно для терапии заболеваний, ассоциированных с aberrантной активностью интерлейкина-6 и развитием синдрома выброса цитокинов (или цитокинового шторма), предпочтительно для терапии высокопатогенных коронавирусных инфекций и особенно предпочтительно COVID-19.

Техническим результатом данного изобретения является разработка средства, эффективно подавляющего aberrантную активность интерлейкина-6, и/или развитие синдрома выброса цитокинов или цитокинового шторма для терапии COVID-19, а также других заболеваний.

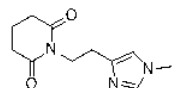
Указанный технический результат достигается путем предоставления объектов настоящего изобретения.

Одним объектом изобретения является применение соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона:



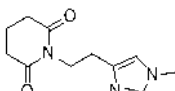
или его соли, гидрата, сольвата в качестве соединения, подавляющего aberrантную активность интерлейкина-6.

Другим объектом изобретения является применение соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона:



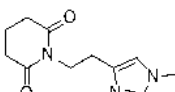
или его соли, гидрата, сольвата в качестве соединения для терапии синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона:



или его соли, гидрата, сольвата для изготовления лекарственного средства, предназначенного для подавления aberrантной активности интерлейкина-6.

Другим объектом изобретения является применение соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона:



или его соли, гидрата, сольвата для изготовления лекарственного средства, предназначенного для терапии синдрома выброса цитокинов или цитокинового шторма.

Следующим объектом изобретения является применение соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его соли, гидрата, сольвата для получения фармацевтической композиции для предупреждения и/или лечения расстройства, ассоциированного с aberrантной активностью

интерлейкина-6 и/или развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма, предпочтительно для терапии COVID-19.

Изобретение также включает способ предупреждения и/или лечения расстройства, ассоциированного с аберрантной активностью интерлейкина-6 и/или развитием синдрома высвобождения цитокинов в организме или цитокинового шторма, включающий введение в указанный организм соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его соли, гидрата, сольвата, а также фармацевтической композиции на его основе. Такое расстройство, ассоциированное с аберрантной активностью интерлейкина-6 и развитием синдрома выброса цитокинов, в некоторых неограничивающих вариантах воплощения изобретения представляет COVID-19. В частных случаях воплощения изобретения организм представляет собой человека или животного.

Следующим объектом изобретения является фармацевтическая композиция для предупреждения и/или лечения расстройства, ассоциированного с аберрантной активностью интерлейкина-6, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его соли, гидрата, сольвата и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Следующим объектом изобретения является фармацевтическая композиция для предупреждения и/или лечения расстройства, ассоциированного с развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма, содержащая терапевтически эффективное количество соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его соли, гидрата, сольвата и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Данная композиция содержит от 0,01 до 99,9 мас.% соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона или его соли, гидрата, сольвата, предпочтительно от 0,1 до 85 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 75 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 65 мас.%, более предпочтительно от 10 до 3 мас.%.

Соединение 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион (далее - Соединение 1) известно и описано в заявке на изобретение WO 2014/168522 (опубл. 16.10.2014).

Описание фигур

Фигура. Изменение уровня интерлейкина-6 на 4 день исследования по сравнению с исходным уровнем, измеренным в 1 день до приема препарата, у пациентов, принимавших Соединение 1 либо плацебо.

Подробное раскрытие изобретения

Получение Соединения 1, как и ряда других химических соединений, описано в заявке на изобретение WO 2014/168522 (опубл. 16.10.2014). В указанной патентной заявке описаны производные глутаримидов. Для них исследовано противовирусное действие, более конкретно, их применение для лечения риновирусов и других заболеваний верхних дыхательных путей. Однако уже показано, что большинство известных противовирусных препаратов не обладают терапевтической активностью относительно COVID-19, которая бы позволяла использовать данные препараты в клинической практике. Низкая эффективность существующих противовирусных препаратов для терапии COVID-19 умеренного и тяжелого течения во многом связана с развитием аберрантного иммунного ответа, последующего неконтролируемого воспаления легких и множественного повреждения органов, которые являются основной причиной летального исхода у пациентов с COVID-19 [Lancet Respir. Med. 2020 Apr; 8(4):420-422].

В заявке WO 2015/072893, опубл. 21.05.2015 описано применение Соединения 1 для лечения заболеваний, ассоциированных с развитием эозинофильного воспаления, включая эозинофильную астму. Важно отметить, что развитие эозинофильного воспаления не характерно для COVID-19, а низкий уровень эозинофилов крови, по-видимому, может быть использован в качестве диагностического критерия для предварительной диагностики данного заболевания [Allergy. 2020 May 5. doi: 10.1111/all.14353].

В ходе клинических исследований активности Соединения 1 неожиданно было обнаружено, что терапевтическое применение Соединения 1 эффективно снижает выработку провоспалительного цитокина IL-6. Исследования *in vitro* и *in vivo* моделях подтвердили ингибирующее влияние Соединения 1 на продукцию и активность интерлейкина-6 и развитие цитокинового шторма. Преодоление аберрантной активности интерлейкина-6 и синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма, не может быть предсказано или объяснено ранее описанной эффективностью Соединения 1 в отношении терапии заболеваний верхних дыхательных путей или подавления эозинофильного воспаления.

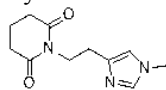
Таким образом, Соединение 1 имеет ранее неизвестную и не очевидную для специалиста фармакологическую активность, связанную с влиянием на аберрантную активность интерлейкина-6 и синдром высвобождения цитокинов или цитокинового шторма, что свидетельствует о потенциальной применимости Соединения 1 для терапии заболеваний, ассоциированных с аберрантной активностью интерлейкина-6, для терапии синдрома высвобождения цитокина или для подавления развития цитокинового шторма, в частности, терапии COVID-19.

Термины и определения

Термин "аберрантная активность" цитокина в настоящем документе означает активность, существенно отличающуюся от базового уровня активности данного цитокина в организме при отсутствии па-

тологии. Аберрантная активность может быть вызвана избыточной продукцией цитокина, нарушением процессов, связанных с деградацией цитокина, а также другими факторами.

Термин "Соединение 1" относится к соединению 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диону, представленному структурной формулой



Термин "сольват" используется для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола.

Термин "гидрат" используется, когда указанным растворителем является вода.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" или "соли" включает соли активных соединений, которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей могут служить соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная, бромоводородная, фосфорная, серная и хлорная кислоты, или органическими кислотами, такими как уксусная, щавелевая, малеиновая, винная, янтарная, лимонная или малоновая кислоты, или полученные другими методами, используемыми в данной области. К другим фармацевтически приемлемым солям относятся адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептанат, гексанат, гидройодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурил сульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат (мезилат), 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, полуфумарат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат (тозилат), ундеканат, валериат и подобные.

Термины "лечение", "терапия" охватывают лечение патологических состояний у млекопитающих, предпочтительно у человека, и включают а) снижение, б) блокирование (приостановку) течения заболевания, в) облегчение тяжести заболевания, т.е. индукцию регрессии заболевания, г) реверсирование заболевания или состояния, к которому данный термин применяется, или одного или более симптомов данного заболевания или состояния.

Термин "профилактика", "предотвращение" охватывает устранение факторов риска, а также профилактическое лечение субклинических стадий заболевания у млекопитающих, предпочтительно у человека, направленное на уменьшение вероятности возникновения клинических стадий заболевания. Пациенты для профилактической терапии отбираются на основе факторов, которые на основании известных данных влекут увеличение риска возникновения клинических стадий заболевания по сравнению с общим населением. К профилактической терапии относятся а) первичная профилактика и б) вторичная профилактика. Первичная профилактика определяется как профилактическое лечение у пациентов, клиническая стадия заболевания у которых еще не наступила. Вторичная профилактика - это предотвращение повторного наступления того же или близкого клинического состояния или заболевания.

Соединение 1 перспективно для лечения заболеваний, ассоциированных с аберрантной активностью интерлейкина-6 и развитием синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма, предпочтительно для терапии COVID-19.

Термин "подавление аберрантной активности цитокина" обозначает терапию, направленную на регулирование высвобождения цитокина до желаемого уровня или блокировку его высвобождения.

COVID-19 (аббревиатура от англ. CoronaVirus Disease 2019), или коронавирусная инфекция 2019-nCoV - острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV).

Фармацевтическая композиция согласно изобретению содержит от 0,01 до 99,99 мас.% Соединения 1 или его соли, гидрата или сольвата и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В одном из вариантов осуществления она предназначена для лечения или предупреждения расстройства, которое выбрано из коронавирусной инфекции, COVID-19, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса, реакции "трансплантат против хозяина", синдрома активации макрофагов, первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, осложнения иммунотерапии, такой как Т-клеточная терапия химерным рецептором антигена и синдрома Кавасаки.

В одном из вариантов осуществления она содержит Соединение 1 или его соли, гидрат или сольват в количестве от 30 до 40 мас.% и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель в количестве от 60 до 70 мас.%.

В одном из вариантов осуществления она содержит в качестве фармацевтически приемлемого носителя соединение, выбранное из лактозы безводной, натрия гликолят крахмала, талька, магний стеарата и их комбинаций.

В одном из вариантов осуществления она представляет собой таблетку, необязательно покрытую оболочкой.

Способ терапевтического применения соединения.

Предмет данного изобретения также включает введение субъекту, нуждающемуся в соответствующем лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли. Под терапевтически эффективным количеством подразумевается такое количество соединения, вводимого или доставляемого пациенту, при котором у пациента с наибольшей вероятностью проявится желаемая реакция на лечение (профилактику). Точное требуемое количество может меняться от субъекта к субъекту в зависимости от возраста, массы тела и общего состояния пациента, тяжести заболевания, методики введения соединения, комбинированного применения с другими препаратами и т.п.

Соединение 1, его гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, содержащая указанное Соединение 1 или его гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, могут быть введены в организм пациента в любом количестве (предпочтительно суточная доза действующего вещества составляет до 0,5 г на пациента в сутки, наиболее предпочтительно суточная доза составляет 5-250 мг/сутки, наиболее предпочтительно 60-250 мг/сутки, предпочтительно 100-200 мг/сутки) и любым путем введения (предпочтительно пероральный путь введения), эффективным для лечения или профилактики заболевания.

После смешения Соединения 1 или его гидрата, сольвата, фармацевтически приемлемой соли с конкретным подходящим фармацевтически допустимым носителем в желаемой дозировке фармацевтические композиции, составляющие суть изобретения, могут быть введены в организм человека или других животных перорально, парентерально, местно и т.п.

Введение может осуществляться как разово, так и несколько раз в день, неделю или две (или любой другой временной интервал), или время от времени. Кроме того, соединение может вводиться в организм пациента ежедневно в течение определенного периода дней (например, 3-14 дней), а затем следует период без приема вещества (например, 1-30 дней).

В одном из вариантов настоящего изобретения Соединения 1, его гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, содержащая указанное Соединение 1 или его гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, могут быть введены ребенку.

Применение Соединения 1 в комбинированной терапии.

В том случае, когда Соединение 1 используется как часть режима комбинированной терапии, доза каждого из компонентов комбинированной терапии вводится в течение требуемого периода лечения. Соединения, составляющие комбинированную терапию, могут вводиться в организм пациента как одновременно, в виде дозировки, содержащей все компоненты, так и в виде индивидуальных дозировок компонентов.

Несмотря на то, что Соединение 1 по данному изобретению может вводиться в качестве индивидуального активного терапевтического агента, его также можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими агентами, в частности другой агент может представлять собой глюкокортикостероид, противовирусное средство, моноклональное антитело и т.д. При совместном приеме внутрь терапевтические агенты могут представлять собой разные лекарственные формы, которые вводятся одновременно или последовательно в разное время, либо терапевтические агенты могут быть объединены в одну лекарственную форму.

Фраза "комбинированная терапия" в отношении Соединения 1 в сочетании с другими терапевтическими агентами, означает одновременный или последовательный прием всех агентов, который так или иначе обеспечит благоприятное воздействие сочетания терапевтических агентов. Совместное введение подразумевает, в частности, совместную доставку, например, в одной таблетке, капсуле, инъекции или в другой форме, имеющий фиксированное соотношение терапевтических агентов, так же, как и одновременную доставку в нескольких, отдельных лекарственных формах для каждого терапевтического агента соответственно.

Таким образом, введение Соединения 1 может быть осуществлено в сочетании с дополнительными методами лечения, известными специалистам в области профилактики и лечения соответствующих заболеваний, включающими применение антибактериальных и противовирусных препаратов, препаратов для подавления симптомов или побочных эффектов одного из терапевтических агентов.

Если выбранная для терапии лекарственная форма представляет собой фиксированную дозу, такая комбинация использует Соединение 1 в приемлемом дозовом диапазоне. Соединение 1 по данному изобретению также может быть введено в организм пациента последовательно с другими агентами, в том случае, когда комбинация этих препаратов в одной дозе невозможна. Изобретение не ограничено последовательностью введения; соединение данного изобретения может быть введено в организм пациента совместно, до или после введения другого препарата.

Примеры

Получение Соединения 1.

Получение Соединения 1, как и ряда других химических соединений, описано в заявке на изобретение WO 2014/168522 (опубл. 16.10.2014).

Характеристика биологической активности Соединения 1.

Биологическая активность Соединения 1 была изучена в ходе *in vitro* исследований, а также в ходе многоцентровых двойных-слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований II фаз у пациентов с несложненным гриппом или другими ОРВИ. Было показано, что терапевтическое применение Соединения 1 вызывает статистически значимое снижение уровня интерлейкина-6 на 4 день после начала лечения. Снижение уровня интерлейкина-6 не может быть предсказано или объяснено ранее описанной способностью Соединения 1 оказывать противовирусное действие в отношении риновирусов или подавлять эозинофильное воспаление.

In vitro исследования фармакологической активности Соединения 1 позволили установить, что применение Соединения 1 оказывает ингибирующее действие на продукцию интерлейкина-6.

Таким образом, было показано, что Соединение 1 подавляет aberrантную активность интерлейкина-6 и подавляет развитие синдрома высвобождения цитокинов. Снижение aberrантной активности цитокинов может применяться в терапии целого ряда заболеваний и, в частности, для терапии COVID-19.

Исследование влияния Соединения 1 на продукцию (высвобождение) интерлейкина-6 *in vitro*.

Влияние Соединения 1 на продукцию интерлейкина-6 было изучено с использованием клеток A549 (линия эпителиальных клеток аденокарциномы легких), инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом человека (РСВ). Исследование включало оценку влияния Соединения 1 на жизнеспособность клеток A549, репродукцию РСВ в клетках A549, а также на спонтанную и индуцированную РСВ продукцию интерлейкина-6 в клетках A549.

Для анализа влияния Соединения 1 на репродукцию вируса и выработку интерлейкина-6 *in vitro* в РСВ-инфицированных клетках A549 в лунки с монослоем клеток A549, отмытых от культуральной среды, добавляли Соединения 1 в концентрациях 1, 10, 100, 1000 и 3000 нг/мл, затем добавляли вирусосодержащую среду с MOI 0,01 (100 мкл/лунку) и доводили общий объем до 500 мкл внесением необходимого количества полной культуральной среды. Для контроля репродукции вируса в лунки с монослоем клеток A549 добавляли вирусосодержащую среду с MOI 0,01 (100 мкл/лунку) в отсутствие Соединения 1. Неинфицированные клетки с добавлением Соединения 1 использовались для оценки влияния Соединения 1 на спонтанное высвобождение интерлейкина-6 и одновременно служили отрицательным контролем для оценки репродукции вируса. Планшеты инкубировали в CO₂-инкубаторе при 37°C в течение 24 ч, затем в соответствующие лунки повторно вносили Соединение 1 в концентрациях 1, 10, 100, 1000 и 3000 нг/мл и инкубировали в течении 24 ч. Через 48 ч после начала эксперимента среду из лунок использовали для определения содержания интерлейкина-6 с помощью твердофазного ИФА (ELISA).

В результате эксперимента было установлено, что Соединение 1:

не оказывает цитотоксического действия на клетки A549;

не влияет на репродукцию РСВ в культуре клеток A549 и спонтанное высвобождение IL-6 клетками A549;

существенно (в среднем в 2,3-8,5 раза в зависимости от концентрации) подавляет aberrантное высвобождение IL-6 в культуре клеток A549.

Исследование активности Соединения 1 в ходе клинических исследований.

Эффективность и безопасность Соединения 1 у человека была изучена в трех двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях I и II фаз, проведенных в Российской Федерации (см. табл. 1).

Таблица 1

Перечень клинических исследований препарата на основе Соединения 1

Фаза	Дизайн исследования	Популяция (Соединение 1/плацебо)	Дозы Соединения 1 (Длительность лечения)
I	Двойное-слепое исследование безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики	Здоровые добровольцы (24/8)	60 и 200 мг (Однократный прием, затем ежедневно в течение 5 дней)
IIa	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное многоцентровое исследование по оценке безопасности, переносимости, эффективности, и подбору оптимальной дозы	Пациенты с несложненным гриппом или другими ОРВИ (81/39)	100 и 200 мг (Ежедневно в течение 3 дней)

IIb	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное многоцентровое исследование по оценке безопасности, переносимости и эффективности	Пациенты с неосложненным гриппом или другими ОРВИ (60/60)	200 мг (Ежедневно в течение 3 дней)
III	Многоцентровое, адаптивное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности	Пациенты с COVID-19	По 1 таблетке (100 мг) 2 раза в день в течение 14 дней

В ходе многоцентрового двойного-слепого рандомизированного клинического исследования IIa фазы в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности различных доз препарата на основе Соединения 1 по сравнению с плацебо было неожиданно обнаружено, что терапевтическое применение препарата на основе Соединения 1 оказывало ингибирующее действие на высвобождение интерлейкина-6.

На этапе исследуемой терапии пациенты один раз в сутки перорально получали препарат на основе Соединения 1 или плацебо в течение 3 дней. Концентрация интерлейкина-6 в сыворотке крови оценивалась до введения препарата (день 1), после трех дней терапии (день 4), а также спустя 3 дня после окончания терапии (день 6).

Сравнение результатов, полученных на 4 день исследования, и исходными данными, полученными до начала терапии, показало увеличение концентрации интерлейкина-6 в группе плацебо, и статистически значимое снижение концентрации интерлейкина-6 в группе, получавшей препарат на основе Соединения 1. Сравнение различий в медианном процентном изменении концентрации ИЛ-6 в группах, получавших Соединения 1, и плацебо подтвердило статистически значимое снижение концентрации интерлейкина-6 в группе Соединения 1 (-с использованием критерия Манна-Уитни)

Кроме того, в группах лечения, получавших препарат на основе Соединения 1 в дозах 100 мг в день и 200 мг в день, также анализировали медианные значения межгрупповой разницы в процентном изменении концентрации интерлейкина-6 в дни 4 и 6 по сравнению с исходными данными. Было показано, что введение препарата на основе Соединения 1 вызывает снижение концентрации интерлейкина-6 в дни 4 и 6 по сравнению с исходными данными: -18,72% для группы 100 мг (95% ДИ: -47,91; 4,58) и -30,24% для группы 200 мг (95% ДИ: -54,78; -0,77).

Ингибирующее действие Соединения 1 на высвобождение интерлейкина-6 было подтверждено в ходе многоцентрового двойного-слепого рандомизированного клинического исследования IIb фазы по оценке эффективности и безопасности препарата на основе Соединения 1 по сравнению с плацебо.

Кроме того, с целью выявления общих закономерностей действия Соединения 1, был проведен дополнительный статистический анализ объединенных данных двух клинических исследований (соответствующих фазам IIa и IIb табл. 1). В качестве основного показателя изменения уровня интерлейкина-6 была использована медиана процентного изменения уровня цитокина на 4 день исследования, по сравнению с исходным уровнем, измеренным до начала приема препарата (день 1). Было проведено сравнение уровня интерлейкина-6 среди пациентов с ОРВИ и гриппом, получавших препарат на основе Соединения 1 в дозе 200 мг в сутки и пациентов с ОРВИ и гриппом, получавших плацебо, в объединенной выборке по указанным двум исследованиям. Для объединенной выборки показан статистически значимо более низкий уровень интерлейкина-6 на 4 день исследования у пациентов, принимавших препарат на основе Соединения 1, чем у пациентов, принимавших плацебо (попарное сравнение, критерий Манна-Уитни).

Таблица 2

Процентное изменение концентрации интерлейкина-6 в крови на 4 день исследования по сравнению с исходным уровнем, измеренным до приема препарата

Исследование	Группа	n	Медиана %-ного изменения	p*
Объединенная выборка фаз IIa и IIb	Соединение 1	95	-19	0.0030
	Плацебо	93	0	

Соотношение изменения уровня интерлейкина-6 на 4 день исследования по сравнению с исходным уровнем, измеренным до приема препарата, у пациентов, принимавших препарат на основе Соединения 1 либо плацебо, представлено графически на фигуре. На ней продемонстрировано изменение уровня интерлейкина-6 на 4 день исследования по сравнению с исходным уровнем, измеренным за 1 день до приема препарата, у пациентов, принимавших Соединения 1 (n=80) либо плацебо (n=77). В объединенной выборке фаз IIa и IIb. Горизонтальная линия указывает на медианное значение процентно-

го изменения концентрации интерлейкина-6 на 4 день исследования по сравнению с исходным уровнем, измеренным в 1 день до приема препарата.

По результатам проведенного анализа объединенной выборки, описанной выше, у пациентов с ОРВИ и гриппом прием Соединения 1 в дозе 200 мг вызывает статистически значимое снижение уровня интерлейкина-6 на 4 день после начала лечения по сравнению с соответствующим уровнем интерлейкина-6 у пациентов без лечения, принимавших плацебо.

Таким образом, Соединение 1 в клинических исследованиях вызывает достоверное снижение концентрации интерлейкина-6 и может использоваться для терапии заболеваний, ассоциированных с aberrантной активностью интерлейкина-6 и терапии развития синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма.

Пример. Исследование по оценке эффективности и безопасности препарата на основе Соединения 1, таблетки, 100 мг у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Исследование показало эффективность препарата: клиническое улучшение к Дню 10 наблюдалось у 75% пациентов в группе Соединения 1 и только у 58% пациентов в группе плацебо. Различия между группами были статистически значимыми. Было доказано превосходство препарата Соединения 1 по данному показателю над плацебо.

Клиническим улучшением считали наличие всех нижеперечисленных факторов в течение 48 ч:

Температура тела $\leq 37.5^{\circ}\text{C}$ без приема НПВС и/или парацетамола;

ЧДД ≤ 22 /мин без кислородотерапии;

$\text{SpO}_2 \geq 95\%$ без кислородотерапии.

Различия между группами являются как статистически значимыми (p-value сравнение между группами=0,042, Fisher exact test), так и клинически значимыми.

Влияние Соединения 1 на уровень IL-6 у пациентов.

На 15-й день исследования выявлено значительное снижение уровня IL-6 в группе Соединения 1 как по отношению к контролю (снижение в 4 раза), так и по отношению к первоначальному значению в день 1 (снижение в 3 раза).

Исследование показало безопасность препарата.

Пример состава фармацевтической композиции

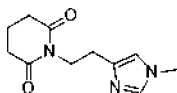
Качественный и количественный состав на единицу лекарственного препарата на основе Соединения 1 представлен в табл. 3:

Таблица 3

Дозировка	60 мг	100 мг	%
Активное вещество:			
Соединение 1	60	100	33,33
Вспомогательные вещества:			
лактоза безводная (Лактопресс безводный DFE pharma) (USP, Ph. Eur.) 2582-2/1	114	190	63,33
Натрия гликолят крахмал (USP, Ph. Eur.) 2498-2/1	3,3	5,5	1,83
Тальк (USP, Ph. Eur.) 2496-2/1	0,9	1,5	0,50
Магния стеарат (USP, Ph. Eur.) 154-2/1	1,8	3	1,00
Масса таблетки	180	300	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы



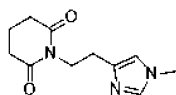
или его соли, гидрата или сольвата для изготовления лекарственного средства для предупреждения и/или лечения COVID-19.

2. Применение по п.1, где лекарственное средство содержит соединение в количестве от 30 до 500 мг.

3. Применение по п.2, где лекарственное средство дополнительно содержит другой активный терапевтический агент.

4. Применение по п.3, где другой активный терапевтический агент выбран из группы, включающей глюкокортикостероид, противовирусное средство и моноклональное антитело.

5. Способ предупреждения и/или лечения COVID-19, включающий введение нуждающемуся субъекту эффективное количество соединения 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона формулы



или его соли, гидрата или сольвата, где соединение вводят по 100 г два раза в день в течение 14 дней,

6. Способ по п.5, где соединение вводят нуждающемуся субъекту в количестве от 5 до 250 мг в сутки.

7. Способ по п.5 или 6, где соединение вводят нуждающемуся субъекту в сочетании с другим активным терапевтическим агентом.

8. Способ по п.7, где другой активный терапевтический агент выбран из группы, включающей глюкокортикостероид, противовирусное средство и моноклональное антитело.

