

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047532**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.01

(21) Номер заявки
202000319

(22) Дата подачи заявки
2020.10.16

(51) Int. Cl. **A61K 31/473** (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19**

(43) **2022.04.29**

(96) **2020000097 (RU) 2020.10.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПАО "ФАРМСИНТЕЗ" (RU)

(72) Изобретатель:
**Сурков Кирилл Геннадиевич,
Майоров Кирилл Владимирович (RU)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) КОСТИНОВ М.П. и др. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп риска инфицирования. Временное пособие для врачей. Москва. Группа МДВ, 2020 (2020-05-15) [онлайн] [найдено 2021-04-28]. Найдено в <<https://org.gnicpm.m/wp-content/uploads/2020/05/im-covid.pdf>> С. 17-18, С. 49-50 - Меглюмидина акридонатетат (Циклоферон)

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Циклоферон номер Р N001049/02 от 2007-12-12. Государственный реестр лекарственных средств [онлайн] [найдено 2021-04-28]. Найдено в <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=63bb845b-6394-4101-a624-d78cc78c4340&t=>> Разделы: Состав, Показания к применению, Фармакологические свойства, Способы применения и дозы

KRAMER M.J. et al. Antiviral activity of 10-carboxymethyl-9-acridanone. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 1976, Vol9, No 2, p. 233-238. doi:10.1128/aac.9.2.233, весь документ, особенно реферат, раздел "Результаты"

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Неовир номер РN003311/01 от 2009-11-05. Государственный реестр лекарственных средств [онлайн] [найдено 2021-04-28]. Найдено в <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9fe838a8-8981-4828-9f26-9a72efa532e4&t=>> Разделы: Состав, Показания к применению, Фармакологические свойства

EA-A1-199800148

US-A-3681360

RU-C2-2197248

RU-C1-2730530

RU-C1-2731932

US-10729735

(57) Изобретение относится к применению криданомода или его фармацевтически приемлемых солей или сложных эфиров для лечения и профилактики коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Также изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения, способу лечения COVID-19 и набору.

B1

047532

047532 B1

Область техники

Изобретение относится к медицине и фармацевтике, а именно к средствам и способам лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

Уровень техники

В начале 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2), вызывающего коронавирусную инфекцию 2019 года (COVID-19), глобальной пандемией. Коронавирусы (CoV) - это РНК-вирусы, которые захватывают трансляционный аппарат хозяина для генерации вирусных белков. У людей CoV вызывает респираторные инфекции, которые обычно протекают легко, но в редких случаях могут быть летальными, таких как SARS (тяжелый острый респираторный синдром)-CoV, MERS (ближневосточный респираторный синдром)-CoV и COVID-19.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), отличается от известных ОРВИ, тем, что вирус вызывает усиленный патологический иммунный ответ у человека, который приводит к неадекватному выбросу интерлейкинов и иных цитокинов. Это приводит к дополнительному повреждению органов и тканей, и нарастанию иммунопатологических сдвигов.

Результат применения у больного COVID-19 тех или иных иммуностимулирующих/ иммуномодулирующих средств и иммунобиологических препаратов непредсказуем, а применение таких средств может быть опасно. Даже вирус-специфические противовирусные (анти- SARS-CoV-2) антитела, неожиданно могут способствовать развитию иммунной патологии, что приводит к явлению, известному как антитело-зависимое усиление (ADE), ведущее к возникновению опасной местной и общей избыточной воспалительной реакции (Iwasaki, A., Yang, Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19, (2020) *Nat. Rev. Immunol.*, 20, 339-341). Для многих вирусных инфекций показано отрицательное влияние на течение заболевания такого хорошо известного противовирусного и иммуномодулирующего агента, как интерферон 1-го типа (Davidson, S., et al., Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections. *J Interferon Cytokine Res.* 2015; 35(4): 252-64. PMID: 25714109; PubMed Central PMCID: PMC4389918). Несмотря на проводимые клинические исследования, вопрос о том, пользу или вред приносит применение при COVID-19 у человека таких известных противовирусных и иммуномодулирующих средств, как рекомбинантные альфа- и бета-интерфероны, остается открытым (Sa Ribero M, Jouvenet N, Dreux M, Nisole S (2020) Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog* 16(7): e1008737. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008737>).

При этом на животных моделях острой коронавирусной (даже включая модели с использованием приматов) показана значительная эффективность препаратов рекомбинантных интерферонов, что свидетельствует о невозможности экстраполяции данных, полученных в доклинических моделях при инфицировании животных SARS-CoV-2, в клинику COVID-19 человека (Yuan., Let al., Animal models for emerging coronavirus: progress and new insights. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9(1):949-961. doi:10.1080/22221751.2020.1764871).

Таким образом, ответ на вопрос, будет ли эффективным и безопасным использование того или иного вещества с иммуномодулирующими/иммуностимулирующими свойствами в качестве активного компонента лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) у человека, является далеко не очевидным.

В документе RU 2728939 раскрыто применение гексапептида формулы H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH или его фармацевтически приемлемой соли для лечения COVID-19. В CN111135166, CN111135167 и CN111135184 предложено применение соединений GS-441524 и GC376 в качестве веществ, подавляющих размножение SARS-CoV-2. Тем не менее, в настоящий момент существует крайне мало лекарственных средств для профилактики и лечения COVID-19.

Из уровня техники известны противовирусные и иммуномодулирующие препараты, содержащие различные соли криданимода: натриевая соль (например, препарат Неовир, производства Фармсинтез, Россия), литиевая соль (патент РФ 202547), а также соли и смеси криданимода с солеобразователями/солюбилизаторами, например с метиламиноспиртом (препарат Циклоферон, производства НТФФ Полисан, Россия содержащий в качестве солеобразователя/солюбилизатора 1-дезоксиглюцитол (меглюмин), или с N,N-диметиламиноизопропилглюкозой, а именно 3-O-(N,N-диметиламино-н-пропил)-1,2:5,6-ди-О-изопропилиден- α ,D-глюкофуранозой (препарат "Анандин", патент РФ 2197248), или другими аминспиртами (патент РФ 2326115). Также известна соль криданимода с щелочной аминокислотой L-лизином, названная как L-лизина 9-оксоакридинил-10-ацетат (патент РФ 2730530).

Интерферогенное действие криданимода, его солей и эфиров, опосредуется специфическим белком, так называемым стимулятором генов интерферона (STING), с которым взаимодействует акридиновый скелет криданимода. Однако для криданимода прямая трансляция данных, полученных при профилактике и лечении тех или иных смоделированных заболеваний на животных в человеческую клинику невозможна, поскольку установлено, что криданимод практически не взаимодействует со STING человека, в отличие от взаимодействия со STING клеток животных, например, грызунов, у которых выброс эндогенных интерферонов из клеток на два-три порядка выше, чем из аналогичных клеток человека в ответ на воздействие криданимода в одних и тех же концентрациях (Caviar, T. et al., Species-specific detection of

the antiviral small-molecule compound CMA by STING. *EMBO J.* 2013 May 15;32(10): 1440-50. doi: 10.1038/emboj.2013.86.). Вероятно, в том числе, этими особенностями криданимода и его производных, обусловлен тот факт, что криданимод совершенно не эффективен в клинике при лечении многих острых вирусных заболеваний человека, например, острого вирусного гепатита С, (Максимов С.Л. и др. Опыт применения неовира при лечении острого вирусного гепатита С. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2003. - N 1. - С. 64-67), при лечении которого, напротив, препараты интерферонов отлично себя зарекомендовали (Poynard, T. et al., Interferon for acute hepatitis C *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2001(1): CD000369. doi: 10.1002/14651858.CD000369). С другой стороны, многие препараты, известные как мощные индукторы эндогенных интерферонов, например, умифеновир, то есть этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометиллиндол-3-карбоновой кислоты (в виде гидрохлорида моногидрата, торговые наименования Арбидол, Афлюдол, Арпеплю и др.) не оказывают никакого влияния на клиническое течение COVID-19 и исходы лечения у человека (Huang, D., et al., Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jul 3:10.1002/jmv.26256. doi: 10.1002/jmv.26256.).

Таким образом, в уровне техники нет никаких указаний на то, может ли криданимод и его производные быть эффективным и безопасным при профилактике и лечении COVID-19.

При этом сохраняется острая потребность в противовирусных препаратах и способах профилактики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этой потребности.

Краткое описание изобретения

Задача настоящего изобретения заключается в обеспечении лекарственного средства, фармацевтической композиции и набора для профилактики или лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), а также способа профилактики или лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для профилактики или лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), у субъекта, нуждающегося в этом, содержащей эффективное количество криданимода, его фармацевтически приемлемой соли или его сложного эфира, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или наполнитель.

Предложенная фармацевтическая композиция обеспечивает профилактику или лечение коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

В частном варианте реализации, указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль щелочного металла.

В другом частном варианте реализации, щелочной металл выбран из натрия, лития и калия.

В другом частном варианте реализации, указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль криданимода с аминосиртом.

В другом частном варианте реализации, аминосирт выбран из меглюмина и эглюмина.

В другом частном варианте реализации, указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную криданимодом и аминоксахаром, где аминоксахар предпочтительно представляет собой 3-O-(N,N-диметиламино-н-пропил)-1,2:5,6-ди-O-изопропилиден- α ,D-глюкофуранозу.

В другом частном варианте реализации, указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль криданимода с щелочной аминокислотой.

В другом частном варианте реализации, указанная щелочная аминокислота выбрана из L-лизина, D-лизина, L-гистидина, D-гистидина, L-аргинина и D-аргинина.

В другом частном варианте реализации, указанный сложный эфир криданимода выбран из группы, включающей этиловый, пропиловый, бутиловый, изопропиловый и амиловый эфиры.

В другом частном варианте реализации, указанная композиция дополнительно содержит противовирусный нуклеозидный аналог или противовирусный нуклеотидный аналог.

Использование фармацевтической композиции, содержащей криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, совместно с противовирусным соединением, представляющим собой противовирусный нуклеозидный аналог или противовирусный нуклеотидный аналог, значительно усиливает лечебный эффект препарата прямого противовирусного действия в отношении SARS-CoV-2, т.е. указанного противовирусного соединения.

В другом частном варианте реализации, противовирусное соединение из класса противовирусных нуклеозидных аналогов представляет собой ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы.

В другом частном варианте реализации, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы представляет собой ремдесивир (CAS No 1809249-37-3), фавипиравир (CAS No 259793-96-9), рибавирин (1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) или риамилловир (метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия).

В другом частном варианте реализации, указанная фармацевтическая композиция приготовлена в виде таблетки, инъекции, суппозитория, раствора или суспензии.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение криданимода, его фармацевти-

чески приемлемой соли или сложного эфира для получения фармацевтической композиции для профилактики или лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение криданимода, его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или фармацевтической композиции согласно предшествующим вариантам реализации для профилактики или лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

В частном варианте реализации, фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль щелочного металла.

В другом частном варианте реализации, щелочной металл выбран из группы, состоящей из натрия, лития и калия.

В другом частном варианте реализации, фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную криданимодом и аминокислотой.

В другом частном варианте реализации, аминокислота выбрана из группы, состоящей из метионина и глицина.

В другом частном варианте реализации, указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную криданимодом и аминокислотой, где аминокислота предпочтительно представляет собой 3-O-(N,N-диметиламино-n-пропил)-1,2:5,6-ди-O-изопропилиден- α ,D-глюкофуранозу.

В другом частном варианте реализации, указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль криданимода с щелочной аминокислотой.

В другом частном варианте реализации, указанная щелочная аминокислота выбрана из L-лизина, D-лизина, L-гистидина, D-гистидина, L-аргинина и D-аргинина.

В другом частном варианте реализации, фармацевтическая композиция дополнительно содержит противовирусный нуклеозидный аналог или противовирусный нуклеотидный аналог.

В другом частном варианте реализации, криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир применяют в комбинации с противовирусным нуклеозидным аналогом или противовирусным нуклеотидным аналогом.

В другом частном варианте реализации, противовирусный нуклеозидный аналог и/или противовирусный нуклеотидный аналог представляет собой ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы.

В другом частном варианте реализации, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы представляет собой ремдесивир, фавипиравир, рибавирин или риамилловир.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ профилактики или лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества криданимода, его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или фармацевтической композиции согласно предшествующим вариантам реализации.

В частном варианте реализации, криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир или фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально, внутримышечно, внутривенно, интраназально, интратрахеально, ректально или в виде ингаляций.

В частном варианте реализации, криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту перорально или парентерально или ректально, в разовой дозе (в пересчете на чистый криданимод) примерно от 0,1 мг до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно примерно от 4 мг до 20 мг/кг массы тела.

В частном варианте реализации, криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту перорально или парентерально или ректально, в суточной дозе (в пересчете на чистый криданимод) примерно от 0,3 до 1000 мг/кг, предпочтительно примерно от 2 до 200 мг/кг веса тела.

В частном варианте реализации, криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту интратрахеально или интраназально или ингаляционно в разовой дозе (в пересчете на остаток 9-оксоакридин-10-уксусной кислоты, то есть остаток криданимода) примерно от 0,01 до 10 мг/кг веса тела пациента, предпочтительно примерно от 0,3 до 2 мг/кг веса тела.

В частном варианте реализации, криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир или фармацевтическую композицию фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту интратрахеально или интраназально или ингаляционно в суточной дозе (в пересчете на остаток 9-оксоакридин-10-уксусной кислоты, то есть остаток криданимода) примерно от 0,03 до 100 мг/кг веса тела, предпочтительно примерно от 1 до 20 мг/кг веса тела пациента.

В частном варианте реализации, криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту от одного до трех раз в сутки.

В частном варианте реализации, лечение осуществляют в течение от 1 до 30 дней, предпочтительно от 5 до 15 дней.

В частном варианте реализации, фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль ще-

лочного металла.

В другом частном варианте реализации, щелочной металл выбран из группы, состоящей из натрия, лития и калия.

В другом частном варианте реализации, фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную криданимодом и аминокспиртом.

В другом частном варианте реализации, аминокспирт выбран из группы состоящей из меглюмина и эглюмина.

В другом частном варианте реализации, указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную криданимодом и аминсахаром, где аминсахар предпочтительно представляет собой 3-О-(N,N-диметиламино-н-пропил)-1,2:5,6-ди-О-изопропилиден- α ,D-глюкофуранозу.

В другом частном варианте реализации, указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль криданимода с щелочной аминокислотой.

В другом частном варианте реализации, указанная щелочная аминокислота выбрана из L-лизина, D-лизина, L-гистидина, D-гистидина, L-аргинина и D-аргинина.

В другом частном варианте реализации, субъекту дополнительно вводят противовирусный нуклеозидный аналог или противовирусный нуклеотидный аналог.

В другом частном варианте реализации, противовирусный нуклеозидный аналог и/или противовирусный нуклеотидный аналог собой ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы.

В другом частном варианте реализации, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы представляет собой ремдесивир, фавипиравир, рибавирин или риамилловир.

В другом частном варианте реализации, указанный противовирусный нуклеозидный аналог или противовирусный нуклеотидный аналог вводят пациенту одновременно, последовательно или отдельно с криданимодом, его фармацевтически приемлемой солью или сложным эфиром или фармацевтической композицией согласно предшествующим вариантам реализации.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен набор для профилактики или лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), у субъекта, нуждающегося в этом, содержащий соединение, выбранное из группы, включающей криданимод, его фармацевтически приемлемую соль и его сложный эфир, или фармацевтическую композицию согласно предшествующим вариантам реализации в отдельной лекарственной форме и по меньшей мере одно соединение, выбранное из противовирусных нуклеозидных аналогов или противовирусных нуклеотидных аналогов в отдельной лекарственной форме.

В частном варианте реализации, противовирусный нуклеозидный аналог и/или противовирусный нуклеотидный аналог представляет собой ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы.

В другом частном варианте реализации, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы представляет собой ремдесивир, фавипиравир, рибавирин или риамилловир.

В другом частном варианте реализации, указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль щелочного металла.

В другом частном варианте реализации, щелочной металл выбран из натрия, лития и калия.

В другом частном варианте реализации, указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль криданимода с аминокспиртом.

В другом частном варианте реализации, аминокспирт выбран из меглюмина и эглюмина.

В другом частном варианте реализации, указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную криданимодом и аминсахаром, где аминсахар предпочтительно представляет собой 3-О-(N,N-диметиламино-н-пропил)-1,2:5,6-ди-О-изопропилиден- α ,D-глюкофуранозу.

В другом частном варианте реализации, указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль криданимода с щелочной аминокислотой.

В другом частном варианте реализации, указанная щелочная аминокислота выбрана из L-лизина, D-лизина, L-гистидина, D-гистидина, L-аргинина и D-аргинина.

В другом частном варианте реализации, указанный сложный эфир криданимода выбран из группы, включающей этиловый, пропиловый, бутиловый, изопрпиловый и амиловый эфиры.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена комбинация, включающая криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или его сложный эфир, или фармацевтическую композицию согласно предшествующим вариантам реализации, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из противовирусных нуклеозидных аналогов или противовирусных нуклеотидных аналогов.

Подробное описание изобретения

В нижеследующем описании приведены средства и методы, с помощью которых может быть осуществлено настоящее изобретение, а также приведены примеры его реализации.

Термины

Технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения обычно понятные специалисту в области, к которой относится данное изобретение, если не указано иное.

Используемые в данном документе формы единственного числа обозначают как единственное, так

и множественное число, если явно не указана только форма единственного числа.

Используемый в данном документе термин "примерно" означает, что число или диапазон не ограничены точным числом или установленным диапазоном, но охватываются значениями около указанного числа или диапазона, которые будут понятны среднему специалисту в данной области в зависимости от контекста, в котором число или диапазон используется. Если иное не очевидно из контекста или условного обозначения области техники, "примерно" означает до плюс или минус 10% конкретного значения.

Термин "лечение" при использовании в настоящем описании включает терапевтическое лечение состояния, связанного с коронавирусной инфекцией человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Указанное лечение включает уменьшение, смягчение или ослабление по меньшей мере одного симптома, связанного с состоянием, связанным с коронавирусной инфекцией человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), или по меньшей мере одного симптома, связанного с другим состоянием, описанным в настоящем документе.

Термин "профилактика" при использовании в настоящем описании означает комплекс медицинских действий, направленных на предотвращение возникновения заболеваний и/или устранение факторов риска коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Как профилактика, так и лечение может включать назначение или применение одного агента в комбинации со вторым агентом.

Термины "вводить", "введение" или "осуществлять введение", используемые в данном описании, относятся к (1) предоставлению, подаче, введению дозы и/или назначению, например, либо работником здравоохранения или его или её уполномоченным представителем, либо под его руководством, и (2) введению, приему или употреблению, например, при помощи работника здравоохранения или субъектом.

Термин "эффективное количество" при использовании в настоящем описании означает количество соединения или композиции, достаточно высокое для того, чтобы значительно изменить в положительную сторону симптомы и/или состояние, подлежащее лечению, или значительно снизить риск возникновения такого заболевания или состояния, подлежащего профилактике, но достаточно низкое для того, чтобы избежать серьезных побочных эффектов (при разумном соотношении польза/риск) в пределах разумного врачебного мнения. Эффективное количество соединения выбирают с учетом множества факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функцию почек и функцию печени пациента. Врач с обычной квалификацией в данной области техники может определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимого для предупреждения, компенсации или прекращения развития состояния.

Используемый в данном описании термин "субъект" в зависимости от контекста обозначает человека: (1) пациента, то есть больного имеющего заболевание или состояние, подлежащее лечению или (2) здорового, нуждающегося в профилактике (предупреждении) заболевания или нежелательного состояния. Человек может быть любого возраста и пола.

Применяемый в настоящей заявке термин "композиция" относится к составу, подходящему для введения пациенту в профилактических или терапевтических целях, который содержит по меньшей мере одно фармацевтически активное соединение и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое носитель или вспомогательное вещество.

Применяемый в настоящей заявке термин "комбинация" относится к сочетанию или совместному применению различных соединений или агентов или лекарственных средств в одном объекте.

Термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" при использовании в настоящем описании включает одно или более из следующих, но не ограничивается ими: полимеры, смолы, пластификаторы, наполнители, смазывающие вещества, разбавители, связующие вещества, разрыхлители, растворители, соразтворители, поверхностно-активные вещества, буферные системы, консерванты, подслащивающие агенты, вкусоароматические добавки, фармацевтические красители или пигменты, хелатирующие агенты, регулирующие вязкость компоненты и комбинации указанных веществ. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества можно использовать в любом компоненте при изготовлении лекарственной формы, т.е. в ядре таблетки или в покрытии. Вкусоароматические агенты, красители и пигменты, применимые в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, описанные в Handbook of Pharmaceutical Excipients (4th Ed., Pharmaceutical Press 2003). Подходящие соразтворители включают, но не ограничиваются ими, этанол, изопропанол, ацетон и комбинации указанных веществ. Подходящие поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются следующими, полиоксисетиленсорбитановые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые моноалкильные эфиры, моноэфиры сахарозы, симетиконовую эмульсию, лаурилсульфат натрия, Tween 80®, ланолиновые сложные эфиры, простые эфиры и комбинации указанных веществ. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются ими, фенол, алкиловые эфиры парагидроксibenзойной кислоты, бензойную кислоту и ее соли, борную кислоту и ее соли, сорбиновую кислоту и ее соли, хлорбутанол, бензиловый спирт, тимеросал, фенилртути ацетат и нитрат, нитромерсол, хлорид бензалкония, хлорид цетилпиридиния, метилпарабен, пропилпарабен и комбинации указанных веществ. Подходящие наполнители включают, но не ограничиваются следующими: крахмал, лактозу, сахарозу, мальтодекстрин и микрокристаллическую целлюлозу. Подходящие пластификаторы включают, но не ограничиваются следующими: триэтилцит-

рат, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, дибутилфталат, касторовое масло, ацелированные моноглицериды, триацетин и комбинации указанных веществ. Подходящие полимеры включают, но не ограничиваются следующими: этилцеллюлозу, ацетат-тримеллитат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталат целлюлозы, фталат поливинилацетата и Eudragit® L 30-D, Eudragit® L 100-55, Eudragit® F530D и Eudragit® S 100 (производства компании Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Германия), Acryl-EZE® и Sureteric® (производства компании Colorcon, Inc., Вест-Пойнт, Пенсильвания, США) и комбинации указанных веществ. Подходящие смазывающие вещества включают, но не ограничиваются следующими, стеарат магния, стеариновую кислоту, тальк и комбинации указанных веществ.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" заданного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства заданного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. "Фармацевтически приемлемые соли" включают, например, соли с неорганическими кислотами и соли с органическими кислотами. Кроме того, если соединения, описанные в настоящем описании, получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора кислотной соли. И наоборот, если продукт является свободным основанием, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с традиционными процедурами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники будут понятны различные методики синтеза, которые могут быть использованы для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное. Соли, получаемые из фармацевтически приемлемых кислот, включают соли уксусной, трифторуксусной, пропионовой, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, камфосульфоновой, лимонной, этансульфоновой, фумаровой, гликолевой, глюконовой, глюконовой, глутаминовой, гиппуровой, бромистоводородной, хлористоводородной, изэтионовой, молочной, лактобионовой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, муциновой, нафталинсульфоновой, никотиновой, азотной, памовой, пантотеновой, фосфорной, янтарной, серной, йодистоводородной, карбоновой, винной, п-толуолсульфоновой, пировиноградной, аспарагиновой, бензойной, антралиновой, мезиловой, салициловой, п-гидроксibenзойной, фенилуксусной, эмбоновой (памовой), этансульфоновой, бензолсульфоновой, 2-гидроксиэтансульфоновой, сульфанильной, стеариновой, циклогексиламиносulfоновой, альгиновой, гидроксимасляной, галактаровой и галактуроновой кислот и т.п. Аналогичным образом, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, получаемые из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа (III), железа (II), лития, магния, марганца (III), марганца (II), калия, натрия, цинка и т.п. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, например, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, такие как алкиламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{алкил})$), диалкиламины (т.е., $\text{NH}(\text{алкил})_2$), триалкиламины (т.е., $\text{N}(\text{алкил})_3$), замещенные алкиламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$), ди(замещенный алкил) амины (т.е., $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$), три(замещенный алкил) амины (т.е., $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$), алкениламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{алкенил})$), диалкениламины (т.е., $\text{HN}(\text{алкенил})_2$), триалкенил амины (т.е., $\text{N}(\text{алкенил})_3$), замещенные алкениламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$), ди(замещенный алкенил) амины (т.е., $\text{HN}(\text{замещенный алкенил})_2$), три(замещенный алкенил) амины (т.е., $\text{N}(\text{замещенный алкенил})_3$), моно-, ди- и три-циклоалкиламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$, $\text{HN}(\text{циклоалкил})_2$, $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$), моно-, ди- и три- ариламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{арил})$, $\text{HN}(\text{арил})_2$, $\text{N}(\text{арил})_3$) или смешанные амины, и т. д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, только в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и тому подобное.

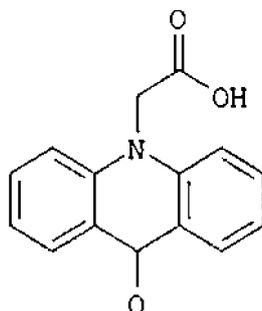
Термины "противовирусный нуклеозидный аналог" или "противовирусный аналог нуклеозида" являются взаимозаменяемыми и относятся к аналогу нуклеозида, который обладает противовирусной активностью. В данной области техники известны различные противовирусные нуклеозидные аналоги. В частности, нуклеозидные аналоги - это нуклеозиды, содержащие аналог нуклеиновой кислоты и сахар. В частности, нуклеозидный аналог может представлять собой, например, риамилловир, фавипиравир или рибавирин.

Термин "противовирусный нуклеотидный аналог" или "противовирусный аналог нуклеотида" относится к нуклеотиду, который содержит аналог нуклеиновой кислоты, сахар и фосфатные группы с одним-тремя фосфатами, который обладает противовирусной активностью. Противовирусные нуклеотидные аналоги хорошо известны в данной области техники. В частности, противовирусный нуклеотидный аналог может представлять собой ремдесивир.

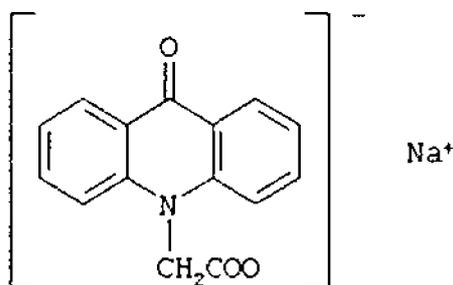
Фармацевтически активное вещество

В результате работы над настоящим изобретением, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что у пациентов, страдающих инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) применение лекарственного препарата, содержащего в качестве активного вещества криданимод (также известный как N-акридонуксусная кислота; 2-(9-оксоакридин-10-ил)уксусная кислота; 9-оксоакридин-10-уксусная кислота, международное непатентованное название (МНН) - криданимод, CAS 38609-97-1) или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, приводит к выраженному лечебному эффекту при лечении инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Также было установлено, что применение фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного вещества криданимод или его фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, значительно усиливает лечебный эффект препаратов прямого противовирусного действия в отношении SARS-CoV-2, в том числе из класса нуклеозидных аналогов и из класса нуклеотидных аналогов, в частности, ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы. Также было установлено, что применение указанного активного вещества обеспечивает профилактику возникновения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

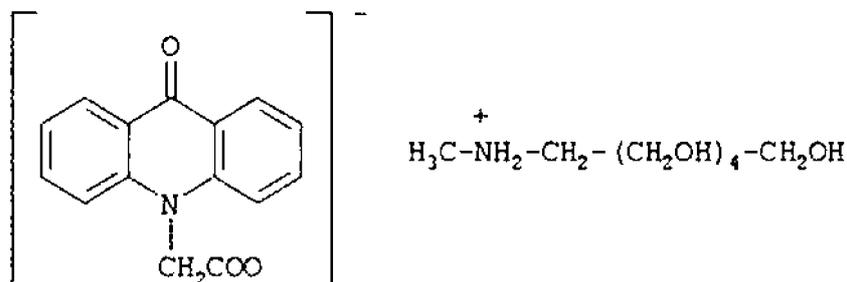
Криданимод (9-оксоакридин-10-уксусная кислота) представляет собой соединение, имеющее следующую структурную формулу:



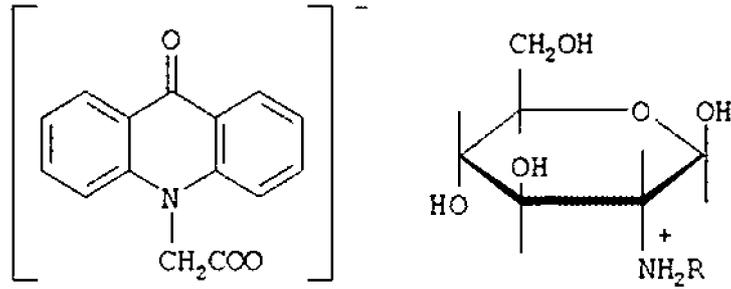
Примером соли 9-оксоакридин-10-уксусной кислоты со щелочным металлом является натриевая соль:



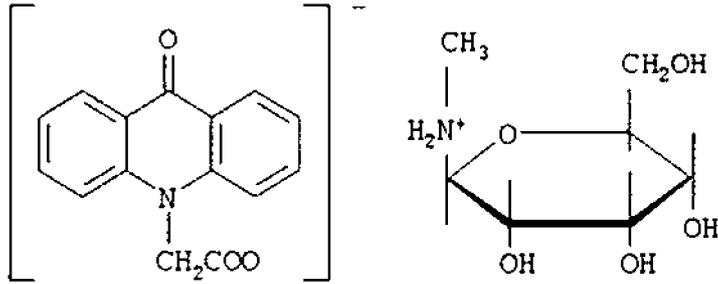
Примером соли с аминоксоединением является соль с 1-дезоксиглюцитолом (меглумином):



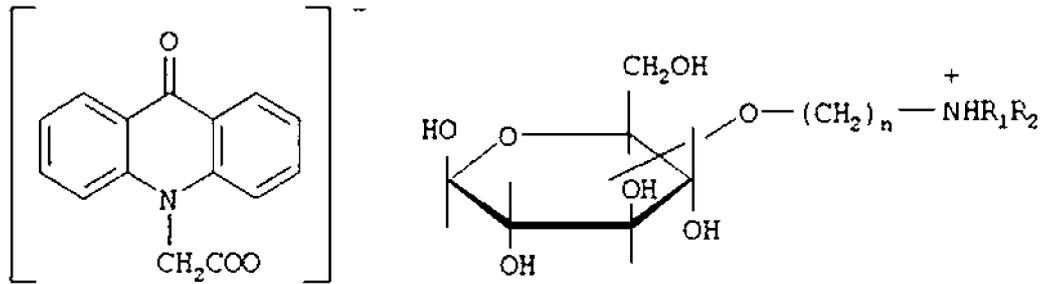
Другими примерами солей с различными сложными четвертичными аммониевыми основаниями являются соли с аминоксоединением, например с 2-дезоксиглюцитолом (или 2-алкиламином)-D-глюкозой, где R представляет собой H или низший алкил:



с 1-дезоксид-1-метиламино-D-глюкозой:

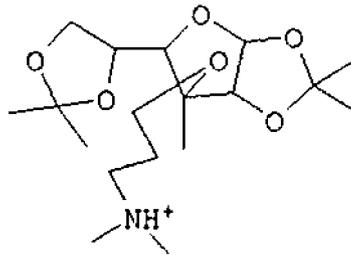


а также соли с различными сложными эфирами углеводов и алифатических аминоспиртов, например



где R_1 , R_2 представляют собой независимо алкил, арил, гетерил.

Примерами подходящих катионов также являются, в частности, катионы: 3-O-(N,N-диметиламино-н-пропил)-1,2:5,6-ди-O-изопропилиден- α ,D-глюкофуранозы:



а также катионы:

- 1-дезоксид-1-(этиламино)-D-глюцитол (то есть, эглюмина),
- 1-дезоксид-1-(пропиламино)-D-глюцитол,
- 1-дезоксид-1-(бутиламино)-D-глюцитол,
- 1-дезоксид-1-(метиламино)-L-глюцитол,
- 1-дезоксид-1-(этиламино)-L-глюцитол,
- 1-дезоксид-1-(пропиламино)-L-глюцитол и
- 1-дезоксид-1-(бутиламино)-L-глюцитол.

Фармацевтические композиции и способы введения

Криданамод или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир обычно можно вводить в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, которые содержат криданамод или его фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир и одну или более фармацевтически приемлемых переносящих сред, выбранных из носителей, адъювантов, солюбилизаторов и вспомогательных веществ. Подходящие фармацевтически приемлемые переносящие среды могут включать, например, инертные твердые разбавители и наполни-

тели, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проникновения, солюбилизаторы и адьюванты. Такие композиции получают способом, хорошо известным в области фармации. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Фармацевтические композиции можно вводить однократно или многократно. Фармацевтическую композицию можно вводить различными способами, включая, например, ректальные, буккальные, интраназальные и трансдермальные способы. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическую композицию можно вводить путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, ректально, интратрахеально, или в виде композиции для ингалятора.

Одним из способов введения является парентеральный, например, путем инъекции. Формы, в которых описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут быть включены для введения путем инъекции, включают, например, водные или масляные суспензии или эмульсии с гидрофобными средами, такими как: кунжутное масло, кукурузное масло, хлопковое масло или арахисовое масло, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители.

Пероральное введение может представлять собой еще один способ введения описанных в настоящем описании соединений и композиций. Введение можно осуществлять, например, с помощью капсул или таблеток с кишечнорастворимым покрытием. При изготовлении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир, активный ингредиент обычно разбавляют вспомогательным веществом и/или заключают в такой носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит в качестве разбавителя, оно может быть в виде твердого, полутвердого или жидкого вещества, которое действует как переносящая среда, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, таблеток для рассасывания, саше, крахмальной облатки, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил и пропилгидроксibenзоаты; подслащивающие агенты; и ароматизаторы.

Композиции, которые включают по меньшей мере криданомод или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, продолжительное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в уровне техники. Системы доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотического насоса и растворяющиеся системы, содержащие покрытые полимером емкости или матричные составы лекарственного средство-полимер. Примеры систем с контролируемым высвобождением приведены в патентах США №№ 3845770; 4326525; 4902514; и 5616345.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент можно смешивать с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой композиции, содержащей гомогенную смесь криданомода или фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира. Когда называют указанные композиции гомогенными, активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть покрыты или иным образом составлены с получением лекарственной формы, обеспечивающей преимущество длительного действия или для защиты от кислотных условий желудка. Например, таблетка или пилюля могут включать внутренний компонент дозы и внешний компонент дозы, причем последний находится в форме оболочки над первым. Указанные два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить неизменным в двенадцатиперстную кишку или задерживаться при высвобождении. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут быть использованы различные материалы, такие как ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Дозирование

Конкретная доза криданимода, его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира согласно настоящей заявке для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, время введения, способ введения и скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания у пациента, проходящего терапию. Например, дозировка может быть выражена в виде количества миллиграммов криданимода, его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, описанного в настоящем документе, на килограмм массы тела пациента (мг/кг).

Применяемые согласно настоящему изобретению фармацевтические соли криданимода (т.е. соли 9-оксоакридин-10-уксусной кислоты) или его сложные эфиры можно использовать при пероральном или парентеральном или ректальном введении в разовой дозе от 0,1 до 100 мг/кг веса тела (в пересчете на остаток 9-оксоакридин-10-уксусной кислоты (криданимода)), предпочтительно от 4 до 20 мг/кг веса тела. При этом суточную дозу можно варьировать (в пересчете на остаток 9-оксоакридин-10-уксусной кислоты) от 0,3 до 1000 мг/кг, предпочтительно от 2 до 200 мг/кг веса тела. При интратрахеальном, интраназальном, ингаляционном введении согласно настоящему изобретению фармацевтические соли криданимода или его сложные эфиры можно использовать в разовой дозе от 0,01 до 10 мг/кг веса тела (в пересчете на остаток 9-оксоакридин-10-уксусной кислоты), предпочтительно от 0,3 до 2 мг/кг веса тела. При интратрахеальном, интраназальном, ингаляционном введении согласно настоящему изобретению, суточная доза может варьировать (в пересчете на остаток 9-оксоакридин-10-уксусной кислоты) от 0,03 до 100 мг/кг веса тела, предпочтительно от 1 до 20 мг/кг веса тела.

Конкретная доза может быть рассчитана специалистом на основе описания изобретения и приведенных примеров. Режим введения может быть как однократным, так и многократным, с интервалом от 3 до 72 ч, предпочтительно от 6 до 48 ч. Многократный режим введения включает введение 2-8 раза в сутки, предпочтительно 2-4 раза в сутки. При этом курс введения может продолжаться от 1 до 30 дней, предпочтительно от 5 до 15 дней. Курсы лечения могут повторяться от 2 до 4 раз.

Кроме того, подразумевается, что используемые количества криданимода или его фармацевтически приемлемой соли или его сложного эфира, с одной стороны и нуклеозидного аналога или нуклеотидного аналога, в том числе ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы, с другой стороны, являются синергически эффективными.

Ингаляции фармацевтической композиции при лечении или профилактике COVID-19 можно проводить, например, с помощью компрессорного ультразвукового ингалятора. Концентрация активного вещества (криданимода или его фармацевтически приемлемой соли или его сложного эфира) в составе для ингаляции может быть от 1 до 5%. Расход препарата при этом составляет 1-2 мл. Длительность ингаляции может составлять от 5 до 15 мин. Курс лечения может составлять от 5 до 10 ингаляций, один или два раза в раз в день в течение, например, 5 или 10 дней.

Таким образом, криданимод, его фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, согласно настоящей заявке или фармацевтические композиции, включающие указанные соединения, можно вводить один раз, два, три или четыре раза в сутки с использованием любого подходящего способа, описанного выше. Введение может быть ежедневным, однократным или многократным (например, от одного до двух-пяти раз в сутки). Введение также может быть с интервалом от 1 до 3 дней между введениями. Продолжительность такого курса может составлять от 5 до 30 дней, предпочтительно от 10 до 15 дней.

Комбинированная терапия

Согласно одному из вариантов реализации раскрытые в настоящем документе соединения можно применять в комбинации с одним или более противовирусным соединением из класса противовирусных нуклеозидных аналогов и/или противовирусных нуклеотидных аналогов, представляющих собой ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, например, ремдесивир, фавипиравир, рибавирин или риамилонир.

Применение предложенной фармацевтической композиции и предложенного способа профилактики или лечения COVID-19 также может быть возможным и целесообразным с одновременным или последовательным применением других средств и способов лечения COVID 19, например, таких как введение эффективных количеств: гексапептида H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH, описанного в патентах РФ № 2728938, № 2728939 в том, числе указанного гексапептида в комбинации с легочным сурфактантом (патент РФ № 272882); самим легочным сурфактантом, таким как, например, описано в патенте РФ № 2198670; препаратов моноклональных антител против SARS CoV-2, взаимодействующих специфически со структурами этого вируса (например, S-белком) и нейтрализующих его, таких как REGN10933 и REGN10987 или их смесей, например таких как REGN-COV-2, (Baum, A., et al., Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies, Science 2020, Vol. 369, Issue 6506, pp. 1014-1018); блокаторов (рецепторов) интерлейкина-6 (например, таких как сарилумаб, силтуксимаб, тоцилизумаб, левилимаб); ингибиторов интерлейкина-1 (например, таких как анакинра); селективных ингибиторов JAK1 и JAK2 киназ (например, таких как барицитиниб); рекомбинантной дезоксирибонуклеазы I (дорназы альфа), а также ее гиперактивных мутантных форм и их конъюгатов с полимерами-носителями; глюкокортикоидов (например, таких как метилпреднизолон), противовирусных препаратов с другой химической структурой, чем аналог нуклеотида или нуклеозида например,

GS-441524 и GC376, или с другим механизмом действия, чем ингибирование РНК-зависимой РНК полимеразы (например, ингибиторы протеаз, включая ингибиторы протеаз 3CLpro или PLpro; или ингибиторы слияния /проникновения вируса в клетку-мишень). Предложенный способ лечения COVID-19 может быть применен для лечения любой степени тяжести (формы) течения COVID-19: бессимптомной/пресимптомной (asymptomatic /presymptomatic Infection), легкой (mild illness), среднетяжелой (moderate illness), тяжелой (severe illness), критической (critical illness) согласно текущим классификациям руководств по диагностике и лечению COVID-19 Всемирной Организации Здравоохранения (WHO), национальных руководств, включая, такие, как руководства Национального Института Здоровья США (NIH), Министерства Здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ).

Комбинации

Криданомод, его фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры согласно настоящей заявке или фармацевтические композиции, включающие указанные соединения, могут быть приготовлены и/или применены в комбинации с другими терапевтически активными агентами. Примеры других терапевтически активных агентов, которые можно приготовить или применить в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, противовирусные соединения из класса противовирусных нуклеозидных аналогов, представляющие собой ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы, например, ремдесивир, рибавирин, риамилловир или фавипиравир.

Применение соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с одним или более другими терапевтически активными агентами может снизить дозу соединения согласно настоящему изобретению, необходимую для лечения или профилактики коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) или значительно увеличить его эффективность.

Наборы

В настоящем документе также предложены наборы для профилактики и лечения COVID-19, которые включают криданомод или его фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир в отдельной лекарственной форме и по меньшей мере один противовирусный нуклеозидный аналог или противовирусный нуклеотидный аналог в отдельной лекарственной форме. Согласно одному из вариантов реализации набор дополнительно содержит инструкции по применению. В одном аспекте противовирусный нуклеозидный аналог и/или противовирусный нуклеотидный аналог представляет собой ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы. Согласно одному из вариантов реализации ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы представляет собой ремдесивир, риамилловир, рибавирин или фавипиравир.

Далее приведены примеры реализации настоящего изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается представленными примерами.

Примеры

В проведенных авторами настоящего изобретения исследованиях использовались, в том числе, коммерческие (представленные на рынке) фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного вещества соли криданомода, в частности:

натриевую соль криданомода - препарат Неовир, Фармсинтез, Россия, раствор для внутримышечного введения содержащий в качестве активного вещества 2-(9-оксо-9,10-дигидроакридин-10-ил)ацетат натрия (криданомод), 125 мг, а также вспомогательные вещества, как то натрия цитрата дигидрат - 2,5 мг; лимонной кислоты моногидрат - 0,5-1,5 мг (до pH 7,5-8,3); вода для инъекций - до 1 мл;

меглюминовую соль криданомода (препарат Циклоферон, НТФФ Полисан, Россия), в том числе:

а) таблетки Циклоферона, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержащие в качестве активного вещества меглюмина акридонатацетат (150 мг в пересчете на акридонуксусную кислоту), а также вспомогательные вещества, такие как крахмал картофельный, кальция стеарат, сополимер метакриловой кислоты и метакрилата и 1, 2 - пропиленгликоль;

б) раствор Циклоферона для внутримышечного и внутривенного введения, содержащего в качестве действующего вещества меглюмина акридонатацетат (125 мг в пересчете на акридонуксусную кислоту), полученный по следующей прописи: акридонуксусная кислота - 125,0 мг, меглюмин (N-метилглюкамин) - 96,3 мг, вспомогательное вещество, а именно вода для инъекций - до 1 мл.

Также для приготовления фармацевтических композиций использовали коммерчески доступный кристаллический криданомод (например, ChemScene, США, кат. № CS-W012606).

Сложные эфиры и некоторые другие соли криданомода были синтезированы известными, сравнительно простыми методами (см. например: Ingot A.D. et al., Archivum Immunologiae et Therapiae Experimental, 1985, vol.33, pp.275-285; патент РФ №2135474; патент РФ №2036198; патент РФ №2033413). В отдельных случаях, например, для введения per rectum в клинике готовились свечи, содержащие криданомод или его фармацевтически приемлемую соль или его сложный эфир, на основе широко применяемых для этих целей суппозиторных масс, таких как Витепсол (Witepsol W 35, E 75), так, как это проиллюстрировано примерами.

Пример 1. Приготовление фармацевтической композиции для инъекций.

В 70-миллилитрах воды для инъекций (ВДИ), растворяли при перемешивании 22,5 г 1-дезоксид-1-N-[метил-(2-акридон-9-он-10-ил-ацетат)]-аммоний-Д-глюцитоло (то есть соль, образованной криданомодом и N-метилглюкамином).

Затем порциями по 0,05 г добавляли около 0,5 г N-метилглюкамина до достижения pH 7,6 и добавляли ВДИ до получения объема 100 мл. Полученный раствор фильтровали через стерилизующий фильтр 0,22 мкм, разливали в стеклянные ампулы номинальным объемом 5 мл. Ампулы запаивали.

Полученная фармацевтическая композиция содержит 22,5 мас.% 1-дезоксид-1-N-[метил-(2-акридон-9-он-10-ил-ацетат)]-аммоний-D-глюцитол; 0,5 мас.% N-метилглюкамина и 77,00 мас.% воды для инъекций.

Пример 2. Приготовление фармацевтической композиции для перорального введения.

Таблетки натрия криданмода, покрытые кишечнорастворимой оболочкой и содержащие 0,125-0,215 г активного вещества (натрия криданмода), готовили так, как это описано в патенте РФ 2198659.

Пример 3. Приготовление фармацевтической композиции для перорального введения.

Готовили ядро таблетки для перорального приема. Для этого смешивали 150 мг мелкокристаллического криданмода и 150 мг 1-дезоксид-1-(этиламино)-D-глюцитол (т.е., аминокспирта эглюмина), перемалывали смесь в планетарной шаровой мельнице, гранулировали в сушилке-грануляторе, прибавляя раствор метилцеллюлозы. Гранулят просеивали, опудривали стеаратом кальция и таблетировали полученную таблет-массу. Получали 950 таблеток без покрытия (то есть ядер таблеток) со средней массой около 0,3 г. Одна таблетка содержит 0,150 г криданмода, 0,150 г эглюмина, а также суммарно 0,004 г метилцеллюлозы и стеарата кальция. Затем ядра таблеток покрывали кишечнорастворимой оболочкой на основе полиакрилатов. Для этого ядра таблеток в количестве 1000 штук помещали в распылительную установку, в которую распыляли 100 мл водной эмульсии, содержащей 13,0 г сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата и 7,0 г 1,2-пропиленгликоля. Таким образом, на поверхность ядра таблетки напылили покрытие массой 0,02 г, что составляет 6,25 мас.% от общей массы таблетки.

Пример 4. Приготовление фармацевтической композиции в виде ректальных свечей, содержащих в качестве активного вещества неионизированный криданмод.

Мелкокристаллический криданмод в количестве 250 г смешивали при нагревании до 60°C с основой для свечей, состоящей из широко применяемой основы для свечей витепсоло W 35, и эмульгатора твина 80, гомогенизировали смесь в мешалке, получая суппозиторную массу общим весом 1,5 кг и формовали 970 суппозиторииев, каждая массой 1,5 г следующего состава: криданмод - 0,250 г; твина 80 - 0,05 г; витепсоло W 35 - 1,2 г.

Пример 5. Приготовление фармацевтической композиции для местного (ректального) применения, содержащего в качестве активного вещества сложный эфир криданмода.

Этиловый эфир криданмода в количестве 280 г смешивали при нагревании до 60 градусов Цельсия с основой для свечей, состоящей из широко применяемой основы для свечей витепсоло W 35, и эмульгатора твина 80. Гомогенизировали смесь в мешалке, получая суппозиторную массу общим весом 1,5 кг, и формовали 970 суппозиторииев, каждая массой 1,5 г следующего состава: криданмод - 0,280 г; твина 80 - 0,05 г; витепсоло W 35 - 1,17 г.

Пример 6. Приготовление фармацевтической композиции в виде спрея для интраназального и интратрахеального введения.

50,0 л воды для инъекций, 3 кг 1-дезоксид-1-N-[метил-(2-акридон-9-он-10-ил-ацетат)]-аммоний-D-глюцитол перемешивали до полного растворения компонентов. После этого доводили общий объем ВДИ до 100 литров. Полученный раствор фильтровали через стерилизующий фильтр 0,22 мкм, разливали в стерильные флаконы емкостью 5, 10 и 100 мл. Флакон емкостью 100 мл содержал 3 мас.% 1-дезоксид-1-N-[метил-(2-акридон-9-он-10-ил-ацетат)]-аммоний-D-глюцитол, остальное - ВДИ.

Пример 7. Приготовление фармацевтической композиции в виде раствора для ингаляционного введения.

4,2 г кристаллического криданмода и 5,8 г 3-O-(N,N-диметиламино-n-пропил)-1,2:5,6-ди-O-изопропилиден- α ,D-глюкофуранозы смешивали с 500 мл воды для инъекций (ВДИ). Смесь нагревали до кипения, перемешивая, и выдерживали при 100°C 20-30 мин до растворения компонентов. Раствор охлаждали, доводили его объем до 1000 мл с помощью ВДИ, стерильно фильтровали через антибактериальный фильтр 0,22 мкм и разливали в стерильные полимерные ампулы объемом 5 мл. Ампулы запаивали, получая 1% раствор для ингаляционного введения.

Пример 8. Фармацевтическая композиция, содержащая криданмод и противовирусный аналог нуклеозида.

50 г кристаллического камедона смешивали с 200 г фавипиравира (6-фтор-3-гидроксипиразин-2-карбоксамид, CAS No. 259793-96-9, AmBeed Inc, 97% чистоты), и 50 мг смеси вспомогательных веществ, состоящей (по массе) из 69% лактозы, 29,5% микрокристаллической целлюлозы, 0,5% аэросила и 1% кальция стерата. После тщательного перемешивания в барабанном измельчителе смесь капсулировали в твердые желатиновые капсулы, получая 960 капсул. Каждая капсула содержала 50 мг СМА и 200 мг фавипиравира.

Пример 9. Лечение пациента, страдающего COVID-19 фармацевтической композицией для перорального приема, содержащей фармацевтически приемлемую соль криданмода.

Пациент: женщина, 46 лет.

Из анамнеза заболевания: за 3 дня до вызова врача возникла лихорадка (до 38,0°C) и сильная ломота

та в суставах, сухой кашель и заложенность носа. Принимала парацетамол.

Результаты обследования: лихорадка, температура 37,8°C. Одышки нет. При аускультации легких хрипов не обнаружено. Мазок на COVID-19 оказался положительным. Сатурация кислородом периферической крови 100%, частота дыхания 18/мин. Рентген грудной клетки в переднезадней проекции не выявил патологии.

Первоначальный клинический диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19, (подтвержденная), легкое течение.

Основным симптомом инфекции были сухой кашель и ломота в суставах. Пациентке были назначены нестероидные противовоспалительные препараты и противокашлевые средства. Однако боли в суставах не уменьшались следующие два дня. Пациентка пожаловалась на исчезновение обоняния и изменение вкуса.

Пациентке был назначен препарат Циклоферон (меглюмина акридонацетат, таблетки, производства НТФФ Полисан, Россия) по 450 мг (3 таблетки 150 мг) при пересчете на криданомод один раз в день на 1, 2, 4, 6 и 8 сутки. Уже на второй день лечения ломота в суставах прекратилась, а на 8 сутки от начала лечения фармацевтической композицией, содержащей эту соль криданомода, мазок на SARS-CoV-2 оказался отрицательным.

Таким образом, фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного вещества фармацевтически приемлемую соль криданомода для перорального введения, оказалась высокоэффективной при лечении коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19).

Пример 10. Лечение пациента, страдающего COVID-19, комбинацией фармацевтически приемлемой соли криданомода и нуклеозидного аналога.

Мужчина, 52 лет. Из анамнеза заболевания: 7 дней до поступления в стационар развилась тошнота, рвота, диарея на 6 день возникла лихорадка (до 38,5-39,5°C) и одышка. Из сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, контролируемая карведилолом (5 мг/сутки) и гидрохлоротиазидом (0,12 мг/сутки).

При поступлении в стационар в сознании, лихорадка, 38°C, одышка. При аускультации легких хрипов не обнаружено.

Мазок на COVID-19 оказался положительным. Гематограмма показала нормальный уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Пульсоксиметрия SpO₂ 95%.

Рентген грудной клетки в переднезадней проекции, в положении пациента сидя, показал умеренное двустороннее затемнение паренхимы легких, в основном субплевральное и сопровождающееся небольшими плевральными выпотами

Первоначальный диагноз: коронавирусная инфекция, COVID 19, (подтвержденная), среднетяжелая форма. Осложнения: Двусторонняя пневмония.

Противовирусная терапия начата умифеновиром (200 мг 4 раза в сутки) и гидрохлорохином (200 мг² раза в сутки) и начато лечение антибиотиками, а именно (цефтриаксоном) в дозе 80 мг/кг массы тела 1 раз в сутки.

Несмотря на эти меры, в течение следующих трех дней развилась лихорадка до 40,5°C с частотой дыхания 36 в минуту и усиление гипоксемии со снижением парциального давлением кислорода в артериальной крови до pO₂ 59 мм рт.ст. (7,9 кПа), несмотря на подачу кислорода 1,8 л/мин. Пациент был перемещен в реанимационное отделение, где была поведена интубация и пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких.

Противовирусная терапия была изменена: больной стал получать натрия криданомод (250 мг каждый третий день внутримышечно, 12,5% раствор, препарат Неовир, производства Фармсинтез, Россия) и нуклеозидный (адениновый) аналог-ремдесивир (Соговех, производство Hetero, Индия), 200 мг внутривенно в первый день, затем 100 мг внутривенно ежедневно в течение последующих 4 дней (всего 5 дней).

Несмотря на сложное течение, потребовавшее интенсивной терапии, предложенный вариант терапии оказался эффективным - пациент через 6 дней после начала заявляемой комбинированной терапии (препарат нуклеозидного аналога плюс фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль криданомода, для парентерального введения) был снят с искусственной вентиляции легких и оставался в больнице еще 7 дней, и затем, был выписан домой. Мазок на SARS-CoV-2 при выписке дважды оказался отрицательным.

Пример 11. Лечение пациента, страдающего COVID-19, комбинацией фармацевтически приемлемой соли криданомода и противовирусного нуклеозидного аналога, ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы.

У мужчины, 56 лет, первыми симптомами заболевания (день 1 болезни) были ломота в суставах и повышение температуры до 37,6°C. У него не было известных контактов с больными COVID-19. На восьмой день болезни из-за слабости и нарастающей одышки пациент обратился за медицинской помощью.

Срочный ОТ-ПЦР-анализ мазка из носоглотки на присутствие РНК SARS-CoV-2 дал положительный результат. Компьютерная томография легких выявила эмфизему и двусторонние диффузные множественные затемнения по типу "матового стекла", характерные для пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

После этого пациенту начали перорально давать ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы фавипиравир (препарат Коронавир, таблетки 200 мг, Р-Фарм, Россия) по 1800 мг два раза в день (день 1 лечения), затем 800 мг два раза в день (дни 2-14 лечения).

В течение 12 ч после поступления в стационар состояние пациента ухудшилось, а сатурация кислорода снизилась до 97%, несмотря на использование кислородной маски с мешком-резервуаром при скорости потока 12 л/мин.

Примерно через 24 ч после начала терапии фавипиравиром насыщение кислородом крови пациента снизилось до 89%, несмотря на то, что концентрация кислорода во вдыхаемой смеси была повышена до 100% при скорости потока 40 л/мин. В связи этим пациенту была выполнена оротрахеальная интубация, и пациент был переведен на механическую вентиляцию легких (ИВЛ). Условия ИВЛ: поддержка давлением 10 см вод.ст., положительное давление в конце выдоха 15 см вод.ст., при FiO₂ равном 75%. Фавипиравир продолжали вводить, но уже через поставленный назогастральный зонд. Несмотря на проводимую терапию, основной параметр, а именно, насыщение кислородом крови, оставался низким в последующие дни. В связи с этим, на день 4 лечения к терапии фавипиравиром пациенту дополнительно была назначена композиция, содержащая в качестве активного вещества фармацевтически приемлемую соль криданимода. А именно, начал вводиться натрия криданимод (препарат Неовир, раствор для инъекций, Фармсинтез, Россия) 250 мг каждый второй день внутримышечно, через день, вплоть до окончания введения фавипиравира (день 14 лечения). Уже на вторые сутки от начала такого комбинированного лечения (день 5 лечения), а именно, сочетания ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы и фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного вещества фармацевтически приемлемую соль криданимода, состояние пациента начало резко улучшаться, насыщение кислородом крови стало увеличиваться, температура тела нормализовалась, см. таблицу. Состояние пациента и далее постепенно улучшалось и пациент был снят с ИВЛ на 14 день лечения.

Тест ОТ-ПЦР мазка из носоглотки на присутствие РНК SARS-CoV-2 дал отрицательный результат на 20 день лечения. Рентгенограмма грудной клетки в динамике показала консолидацию с ретикулярными тенями в обоих легких, которые прогрессировали до начала комбинированной терапии, а затем начали регрессировать. Необходимость в кислородной поддержке постепенно уменьшалась, и применение кислородной маски было полностью прекращено на 39-й день от начала заболевания. Таким образом, терапия COVID 19 комбинацией (1) фармацевтически приемлемой соли криданимода и (2) противовирусным нуклеозидным аналогом, ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы, неожиданно показала гораздо большую эффективность, чем противовирусная терапия одним нуклеозидным аналогом.

Назначение препаратов и основные показатели течения COVID-19

День болезни	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Дни лечения	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Фавипиравир, мг	1800 x2	180 0 x2	800 x2											
Криданимод, мг				250		250		250		250		250		250
Применение кислородной поддержки	Маска 12 л/мин	ИВЛ 70%	ИВ 70%	ИВ 75%	ИВ 70%	ИВ 70%	ИВ 50%	ИВ 50%	ИВ 40%	Маска 5 л/мин				
Насыщение крови O ₂ (%)	85	90	91	92	98	97	96	99	99	95	98	97	98	95
Температура тела (°C)	37.3	38.4	38.9	37.5	36.6	36.9	36.6	36.2	36.7	36.8	37.2	37.2	36.8	36.4

Пример 12. Профилактика COVID -19.

Мужчина, 47 лет (М47), приехал из зарубежного путешествия из неблагополучной в эпидемиологическом отношении (по COVID-19) страны. В течение трех дней, согласно локальным правилам, М47 должен был сделать ПЦР-анализ мазка из носоглотки на наличие или отсутствие РНК SARS-CoV-2 в биоматериале. На третий день после приезда он провел такой тест. Он получил подтвержденный диагноз COVID-19 (на 4 день после приезда). На 5 день он начал испытывать легкие респираторные симптомы (насморк).

Однако еще на второй день после приезда М47 участвовал в праздновании дня рождения члена семьи близких друзей: 3 женщины - 45 лет (Ж45), 42 (Ж42) и 63 (Ж63) лет и 2 мужчины - 38 лет (М38) и 25 лет (М25) в закрытом помещении в жилом доме. При этом, кроме семьи близких друзей, на праздновании присутствовала и члены семьи М47: 2 женщины - 43 лет (Ж43) и 19 лет (Ж9) и 3 мужчины - 79 лет

(M79), 24 лет (M24) и 22 лет (M22). Общий контакт между участниками праздника, включая общее застолье, длился около 5 ч.

За один день до приезда M47 все члены его семьи, зная о его приезде из неблагополучной по COVID-19 страны, приняли с профилактической целью перорально одномоментно по 600 мг фармацевтической композиции, содержащей криданомод (4 таблетки по 150 мг препарата Циклоферон в пересчете на криданомод).

У всех членов семьи ближайших друзей (Ж45, Ж42, Ж63, M38), кроме одного (M25) впоследствии развился подтвержденный COVID-19 с появлением первых симптомов через 2, 4, 6, 7, 8 дней, соответственно после общего празднования. Субъект M25, на второй день после празднования, сразу после того как узнал от M47 о его положительном тесте на COVID19, получил с профилактической целью внутримышечную инъекцию препарата Неовир (натрия криданомод), 500 мг внутримышечно в виде 12,5% раствора для инъекции и не заболел, хотя, как и все члены его семьи находился в близком контакте с M47. Субъект M38 был госпитализирован на 10-й день от момента празднования, ему потребовалась эндотрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких по поводу острой дыхательной недостаточности; он погиб на 32-й день от момента контакта с M47. Все остальные заболевшие COVID-19 субъекты лечились амбулаторно, и выздоровели.

Ни один из членов семьи M47 не заболел, и не был выявлен как носитель SARS-CoV-2, что было подтверждено последовательными отрицательными ПЦР-тестами на РНК SARS-CoV-2, мазков из носоглотки, проведенных с интервалами 7 дней.

Таким образом, предложенные средство профилактики и способ профилактики COVID -19 высокоэффективны как для лиц, только предполагающим будущий контакт с больным или COVID-19 или носителем SARS-CoV-2, так и для лиц, уже имевших контакт с таким субъектом, но еще не имеющих признаков заболевания COVID-19 и/или положительного ПЦР-теста на присутствие РНК SARS-CoV-2 в биоматериале.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение криданомода, его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира для получения фармацевтической композиции для лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), причем композиция содержит:

эффективное количество криданомода, его фармацевтически приемлемой соли или его сложного эфира,

ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, выбранный из ремдесивира и фавипиравира, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или наполнитель.

2. Применение фармацевтической композиции, содержащей:

эффективное количество криданомода, его фармацевтически приемлемой соли или его сложного эфира,

ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, выбранный из ремдесивира и фавипиравира, и

фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или наполнитель для лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), у субъекта, нуждающегося в этом.

3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль щелочного металла.

4. Применение по п.2, отличающееся тем, что щелочной металл выбран из натрия, лития и калия.

5. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную криданомодом и аминосиртом.

6. Применение по п.5, отличающееся тем, что аминосирт выбран из меглюмина и эглюмина.

7. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную криданомодом и аминокислотой, где аминокислота предпочтительно представляет собой 3-О-(N,N-диметиламино-н-пропил)-1,2:5,6-ди-О-изопропилиден- α ,D-глюкофуранозу.

8. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль криданомода с щелочной аминокислотой.

9. Применение по п.8, отличающееся тем, что указанная щелочная аминокислота выбрана из L-лизина, D-лизина, L-гистидина, D-гистидина, L-аргинина и D-аргинина.

10. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что указанный сложный эфир криданомода выбран из группы, включающей этиловый, пропиловый, бутиловый, изопропиловый и амиловый эфиры.

11. Применение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция приготовлена в виде таблетки, инъекции, суппозитория, раствора или суспензии.

12. Применение фармацевтической комбинации, содержащей:

эффективное количество криданомода, его фармацевтически приемлемой соли или его сложного эфира, и

ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, выбранный из ремдесивира и фавипиравира для лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), у субъекта, нуждающегося в этом.

13. Применение по п.12, где фармацевтически приемлемая соль криданимода представляет собой соль щелочного металла.

14. Применение по п.13, где щелочной металл выбран из группы, состоящей из натрия, лития и калия.

15. Применение по п.12, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную криданимодом и аминоспиртом.

16. Применение по п.15, где аминоспирт выбран из группы, состоящей из меглюмина и эглюмина.

17. Применение по п.12, где указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную криданимодом и аминсахаром, где аминсахар предпочтительно представляет собой 3-О-(N,N-диметиламино-н-пропил)-1,2:5,6-ди-О-изопропилиден- α ,D-глюкофуранозу.

18. Применение по п.12, где указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль криданимода с щелочной аминокислотой.

19. Применение по п.18, где указанная щелочная аминокислота выбрана из L-лизина, D-лизина, L-гистидина, D-гистидина, L-аргинина и D-аргинина.

20. Способ лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту эффективного количества криданимода, его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира и ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы, выбранного из ремдесивира и фавипиравира.

21. Способ по п.20, в котором криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир или ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, выбранный из ремдесивира и фавипиравира, вводят субъекту перорально, внутримышечно, внутривенно, интраназально, интратрахеально, ректально или в виде ингаляций.

22. Способ по п.19 или 21, в котором криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир вводят субъекту перорально или парентерально или ректально, в разовой дозе (в пересчете на остаток криданимода) примерно от 0,1 мг до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно примерно от 4 мг до 20 мг/кг массы тела.

23. Способ по любому из пп.20-22, в котором криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир вводят субъекту перорально или парентерально или ректально, в суточной дозе (в пересчете на остаток криданимода) примерно от 0,3 до 1000 мг/кг, предпочтительно примерно от 2 до 200 мг/кг веса тела.

24. Способ по п.20 или 21, в котором криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир вводят субъекту интратрахеально, или интраназально, или ингаляционно в разовой дозе (в пересчете на остаток криданимода) примерно от 0,01 до 10 мг/кг веса тела, предпочтительно примерно от 0,3 до 2 мг/кг веса тела.

25. Способ по любому из пп.20, 21 или 24, в котором криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир вводят субъекту интратрахеально, или интраназально, или ингаляционно в суточной дозе (в пересчете на остаток криданимода) примерно от 0,03 до 100 мг/кг веса тела, предпочтительно примерно от 1 до 20 мг/кг веса тела.

26. Способ по любому из пп.20-25, в котором криданимод, его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир вводят субъекту от одного до трех раз в сутки.

27. Способ по любому из пп.20-25, в котором введение осуществляют в течение от 1 до 30 дней, предпочтительно от 5 до 15 дней.

28. Способ по любому из пп.20-25, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль щелочного металла.

29. Способ по п.28, где щелочной металл выбран из группы, состоящей из натрия, лития и калия.

30. Способ по любому из пп.20-27, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную криданимодом и аминоспиртом.

31. Способ по п.30, где аминоспирт выбран из группы, состоящей из меглюмина и эглюмина.

32. Способ по любому из пп.20-27, где указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную криданимодом и аминсахаром, где аминсахар предпочтительно представляет собой 3-О-(N,N-диметиламино-н-пропил)-1,2:5,6-ди-О-изопропилиден- α ,D-глюкофуранозу.

33. Способ по любому из пп.20-27, где указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль криданимода с щелочной аминокислотой.

34. Способ по п.33, где указанная щелочная аминокислота выбрана из L-лизина, D-лизина, L-гистидина, D-гистидина, L-аргинина и D-аргинина.

35. Способ по любому из пп.20-34, в котором ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы вводят пациенту одновременно, последовательно или раздельно с криданимодом, его фармацевтически приемлемой солью или сложным эфиром.

36. Применение набора, содержащего соединение, выбранное из группы, включающей криданомод, его фармацевтически приемлемую соль и его сложный эфир в отдельной лекарственной форме и ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, выбранный из ремдесвира и фавипиравира, в отдельной лекарственной форме, для лечения коронавирусной инфекции человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), у пациента, нуждающегося в этом.

