

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047803**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.09.12

(51) Int. Cl. **A61K 36/00** (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202293549

(22) Дата подачи заявки
2021.05.29

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 И СВЯЗАННЫХ С НИМ НАРУШЕНИЙ**

(31) **202021022638; 202121017933**

(32) **2020.05.29; 2021.04.19**

(33) **IN**

(43) **2023.03.20**

(86) **PCT/IB2021/054727**

(87) **WO 2021/240481 2021.12.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВЕДИСИНАЛС ИНДИА ПРАЙВИТ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:
**Салунке Пракаш Пундлик, Салунке
Вайсахли Пракаш, Патил Правин
Эканат (IN)**

(74) Представитель:
Абильманова К.С. (KZ)

(56) **WO-A2-2002009699**

Gonzalez-Paz L. A., et.al., (2020). Theoretical molecular docking study of the structural disruption of the viral 3CL-protease of COVID19 induced by binding of capsaicin, piperine and curcumin part 1: A comparative study with chloroquine and hydrochloroquine two antimalaric drugs. Research Square, (Preprint). 10.21203/rs.3.rs-21206/v1 [Published in April 2020] *Refer the conclusion*

Srivastava, A.K. et.al., On the Inhibition of COVID-19 Protease by Indian Herbal Plants: An in Silico Investigation. arXiv 2020, arXiv:2004.03411 2020. [Published on 11 April 2020] *Refer the abstract and conclusion*

(57) Настоящее раскрытие предмета изобретения обеспечивает композицию, которая может найти применение при лечении COVID-19. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что ингредиенты композиции по настоящему изобретению проявляют функциональную синергию между собой, при этом композиция предотвращает репликацию вируса и/или проникновение вируса в клетки человека полностью или частично, одновременно модулируя иммунный ответ пациента. Таким образом, композиция по настоящему изобретению имеет потенциал для широкого применения при лечении COVID-19 либо самостоятельно, либо в сочетании с другими профилактическими или паллиативными/симптоматическими или терапевтическими стратегиями.

B1

047803

047803

B1

Приоритет

В настоящей заявке утверждается преимущество индийской предварительной заявки № 202021022638, поданной 29 мая 2020 г., и индийской предварительной заявки № 202121017933, поданной 19 апреля 2021 г., на полное раскрытие предмета изобретения которых можно полагаться для всех целей и которое включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в целом относится к области фармацевтических композиций. В частности, настоящее раскрытие предмета изобретения обеспечивает композицию для лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений.

Уровень техники изобретения

Описание уровня техники включает в себя информацию, которая может быть полезна для понимания настоящего изобретения. Данное описание не является признанием того, что какая-либо информация, представленная в настоящем документе, является предшествующим уровнем техники или имеет отношение к заявленному в настоящее время изобретению, или что любая публикация, на которую в настоящем изобретении имеются прямые или косвенные ссылки, является предшествующим уровнем техники.

Новый мутировавший штамм коронавирусной инфекции (коронавируса) (CoV) был впервые идентифицирован в городе Ухань, Китай, в конце 2019 года, и первоначально он был назван 2019-nCoV [Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии (Journal of Microbiology Immunology and Infection), стр. 1-3, 2020 года]. Комитет по чрезвычайным ситуациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подтвердил вспышку в Китае 30 января 2020 года, которая была и остается чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [Медицина путешествий и инфекционные заболевания (Travel Medicine and Infectious Disease), Том 33, 2020 года]. Официально ВОЗ назвала настоящий штамм коронавирусной инфекции CoV COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019 г.) 11 февраля 2020 года [ВОЗ. Информационный бюллетень (HO Bull.), № Январь, стр. 1-7, 2020 года]. COVID-19 в основном распространяется между людьми при тесном контакте, часто мелкокапельным путем, образующимся во время кашля, чихания или разговора с инфицированным человеком. Эти капли остаются в воздухе в течение нескольких часов, они заразны на большом расстоянии, или могут падать на землю или другие поверхности. Люди заражаются, прикасаясь к таким зараженным поверхностям, а затем к своему лицу. Вирус является наиболее заразным в течение первых трех дней после появления симптомов, хотя возможно распространение еще до появления симптомов, а также на более поздних стадиях заболевания. Время от воздействия до появления симптомов обычно составляет около пяти дней, но может варьироваться от двух до четырнадцати дней.

Коронавирусы (CoV) вызывают интенсивные инфекции у людей, а также у животных, которые могут привести к серьезным нарушениям во многих органах, включая, помимо прочего, дыхательные пути, пищеварительный тракт, а также системные заболевания. Общие симптомы человека, инфицированного коронавирусом, включают респираторные симптомы, лихорадку, кашель, затрудненное дыхание и одышку. В более тяжелых случаях инфекция может вызвать пневмонию, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), почечную недостаточность и даже с летальными последствиями [Ветеринария Ежеквартально (Vet. Q.), том 40, № 1, стр. 1-12]. В настоящее время не существует известных и проверенных или протестированных методов лечения COVID-19, но во всем мире на поиск лекарства уходит много ресурсов. В настоящее время, в попытке предотвратить дальнейшие осложнения и недостаточность органов, подход остается ограниченным профилактической и симптоматической поддерживающей терапией. Рекомендуются профилактические меры включают мытье рук, прикрывание рта во время кашля, соблюдение дистанции от других людей, а также наблюдение и самоизоляцию людей, которые подозревают, что они инфицированы. Правительство и власти во всем мире отреагировали введением ограничений на поездки, карантинном, комендантским часом, контролем за опасностями на рабочем месте и закрытием объектов, что оказывает серьезное влияние на мировую экономику. В борьбе с коронавирусом ученые разработали три общие стратегии изыскания новых лекарственных веществ [журнал Nat Rev Drug Discov 2016 года; 15:327-47]. Первая стратегия заключается в тестировании существующих противовирусных препаратов широкого спектра действия [Журнал инфекционных болезней (The Journal of Infectious Diseases) 2013 года; 67:606-16]. Преимущества данных методов лечения заключаются в том, что их метаболические характеристики, используемые дозы, потенциальная эффективность и побочные эффекты очевидны, поскольку они были одобрены для лечения вирусных инфекций. Но недостатком является то, что настоящие методы лечения слишком "широкого спектра действия" и не могут целенаправленно убивать коронавирусы, а их побочные эффекты нельзя недооценивать. Вторая стратегия заключается в использовании существующих молекулярных баз данных для скрининга молекул, которые могут оказывать терапевтическое действие на [Антимикробные агенты Chemother 2014 года; 14:4875-84 и Антимикробные агенты Chemother 2014 года; 58:4885-93]. Скрининг высокой производительности делает данную стратегию возможной, и с помощью такой стратегии можно обнаружить новые функции многих молекул лекарственных препаратов, например, изыскание нового лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции, как Лопинавир/Ритонавир (LPV/r). Третья стратегия основана на геномной информации и па-

тологических характеристиках различных коронавирусов для разработки новых таргетных препаратов с нуля. Теоретически лекарства, созданные с помощью данных стратегий, будут демонстрировать лучшие антикоронавирусные эффекты, но процедура исследования нового препарата может занять несколько лет или даже более 10 лет [Ланцет Инфекционные заболевания (Lancet Infect Dis) 2014 года; 14:1090-5].

Таким образом, в данной области техники существует потребность в разработке композиции, которая может найти применение при лечении COVID-19 и связанных с ним нарушений.

Цели заявленного изобретения

Основной (первичной) целью настоящего изобретения является создание композиции, которая может помочь в лечении COVID-19 и связанных с ним нарушений.

Другой целью настоящего изобретения является создание композиции для повышения иммунитета и общего самочувствия субъекта.

Другой целью настоящего изобретения является создание композиции, практически лишенной каких-либо побочных эффектов.

Другой целью настоящего изобретения является создание композиции, которую легко приготовить и которая экономична.

Прочие цели настоящего изобретения будут очевидны из описания изобретения, приведенного ниже.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к области фармацевтических композиций. В частности, настоящее раскрытие предмета изобретения обеспечивает композицию для лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что ингредиенты композиции согласно настоящему изобретению проявляют функциональную синергию между собой, при этом композиция предотвращает репликацию вируса и/или проникновение вируса в клетки человека, полностью или частично, одновременно модулируя иммунный ответ пациента; композиция также обладает свойствами защиты органов/клеток, обеспечивает регенерацию клеток, способствует подавлению бактериальной коинфекции и обеспечивает профилактику возникновения осложнений после COVID-19. Соответственно, композиция по настоящему изобретению может найти применение при лечении COVID-19 и связанных с ним расстройств как отдельно, так и в сочетании с другими профилактическими или паллиативными/симптоматическими или терапевтическими стратегиями.

В одном из аспектов настоящего изобретения предлагается композиция для лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений, причем указанная композиция содержит любой компонент из нижеперечисленных или комбинацию терапевтически эффективного количества *Citrus reticulata*, терапевтически эффективного количества *Curcuma longa*, терапевтически эффективного количества *Camellia sinensis*, терапевтически эффективного количества *Sophora japonica* L., терапевтически эффективного количества *Arachis hypogaea*, терапевтически эффективного количества *Oroxyllum indicum*, и терапевтически эффективного количества *Piper nigrum* L. В одном из вариантов осуществления композиция по настоящему изобретению может найти применение при лечении COVID-19.

В одном из вариантов осуществления композиция содержит терапевтически эффективное количество *Citrus reticulata*, терапевтически эффективное количество *Curcuma longa*, терапевтически эффективное количество *Camellia sinensis*, терапевтически эффективное количество *Sophora japonica* L., терапевтически эффективное количество *Arachis hypogaea*, терапевтически эффективное количество *Oroxyllum indicum* и терапевтически эффективное количество *Piper nigrum* L. В одном из вариантов осуществления композиция дополнительно содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

В одном из вариантов осуществления композиция содержит: (i) активные ингредиенты, в том числе: *Citrus reticulata* в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 5% до приблизительно 10% по массе активных ингредиентов; *Curcuma longa* в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 10% до приблизительно 15% по массе активных ингредиентов; *Camellia sinensis* в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 25% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, приблизительно 10% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов; *Sophora japonica* L. в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 40% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 20% до приблизительно 30% по массе активных ингредиентов; *Arachis hypogaea* в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе активных ингредиентов; *Oroxyllum indicum* в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 40% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 25% до приблизительно 40% по массе активных ингредиентов; и *Piper nigrum* L. в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 3,0% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 0,03% до приблизительно 2,0% по массе активных ингредиентов; и (ii) содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ). В одном из вариантов осуществления композиция содержит активные ингредиенты в количестве от 0,5% до приблизительно 80% по массе композиции.

В одном из вариантов осуществления композиция содержит: (i) активные ингредиенты, в том числе:

экстракт *Citrus reticulata* в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 5% до приблизительно 10% по массе активных ингредиентов; экстракт *Curcuma longa* в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 10% до приблизительно 15% по массе активных ингредиентов; экстракт *Camellia sinensis* в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 25% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 10% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов; экстракт *Sophora japonica* L. в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 40% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 20% до приблизительно 30% по массе активных ингредиентов; экстракт *Arachis hypogaea* в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе активных ингредиентов; экстракт *Oroxylum indicum* в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 40% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 25% до приблизительно 40% по массе активных ингредиентов; а также экстракт *Piper nigrum* L. в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 3,0% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 0,03% до приблизительно 2,0% по массе активных ингредиентов; и (ii) содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

В одном из вариантов осуществления композиция включает каждый из следующих компонентов *Citrus reticulata*, *Curcuma longa*, *Camellia sinensis*, *Sophora japonica* L., *Arachis hypogaea*, *Oroxylum indicum*, и *Piper nigrum* L. в таком количестве, чтобы композиция включала / содержала: Гесперидин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; Куркумин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе действующих компонентов; Эпигаллокатехин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 30% по массе действующих компонентов; Рутин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; Кверцетин в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 8% по массе действующих компонентов; Лютеолин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по массе действующих компонентов; Байкалин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 15% по массе действующих компонентов; и Пиперин в количестве от приблизительно 0,03% до приблизительно 3% по массе действующих компонентов.

В одном из вариантов осуществления композиция для лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений включает: действующие компоненты, включая Гесперидин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; Куркумин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе действующих компонентов; Эпигаллокатехин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 30% по массе действующих компонентов; Рутин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; Кверцетин в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 8% по массе действующих компонентов; Лютеолин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по массе действующих компонентов; Байкалин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 15% по массе действующих компонентов; и Пиперин в количестве от приблизительно 0,03% до приблизительно 3% по массе действующих компонентов. В одном из вариантов осуществления композиция дополнительно содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

В одном из вариантов осуществления композиция представлена в виде жидкого препарата. В одном из вариантов осуществления композиция представлена в виде суспензии для перорального применения.

Другие аспекты, преимущества и существенные признаки изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники из следующего подробного описания, которое рассматривается в сочетании с иллюстративными вариантами осуществления изобретения.

Подробное описание сущности изобретения

Следующие чертежи составляют часть настоящего описания и включены для дополнительной иллюстрации аспектов настоящего раскрытия предмета изобретения. Раскрытие предмета изобретения может быть лучше понято со ссылкой на чертежи в сочетании с подробным описанием конкретных вариантов осуществления, представленных в данном документе.

Фиг. 1А и 1В иллюстрируют фрагменты, изображающие влияние разработанной композиции на гистопатологию сердца крыс с инфарктом миокарда, по сравнению с контрольной группой.

Фиг. 2 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на отчет пациента, ставший отрицательным в течение указанного количества дней (ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией)) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 14 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 3 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на значение КТ (вирусная нагрузка) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 5 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 4 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на уровни сывороточного Интерлейкин 6а (IL-6) (пг/мл) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 5 день и с 0 по 12 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 5 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на уровни СРБ в сыворотке (мг/л) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 5 день и с 0 по 12 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 6 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на уровни общих антител в сыворотке крови (мг/л) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 5 день и с 0 по 12 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 7 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на уровни КФК в сыворотке (Ед/л) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 5 день и с 0 по 12 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 8 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на уровни D-димера в сыворотке (пг FEU/л) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 12 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 9 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на уровни сывороточного ферритина (пг/л) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 12 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 10 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на уровни CD4 в сыворотке (клетки/мкл) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 12 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 11 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на уровни CD8 в сыворотке (клетки/мкл) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 12 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 12 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на уровни CD19 в сыворотке (клетки/pL) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 12 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 13 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на уровни CD16/56 в сыворотке (клетки/pL) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 12 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 14 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на пациентов с COVID-19, находящихся в группе риска (остающихся положительными) с 0 по 14 день, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 15 иллюстрирует типовой график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) и S на кумулятивное число пациентов с COVID-19, которые стали отрицательными, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 16 иллюстрирует график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) на пациентов (n=62 в каждой группе), страдающих COVID-19, с указанием процента пациентов с нормальными и аномальными результатами рентгенографии с 0 по 45 день инфицирования COVID-19, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения.

Подробное описание сущности изобретения

Описанные в данном документе варианты осуществления, а также их различные особенности и полезные детали объясняются более подробно со ссылкой на неограничивающие варианты осуществления, которые подробно описаны в последующем описании. Описания хорошо известных компонентов и методов обработки опущены, чтобы не затенять излишнее понимание вариантов осуществления в данном документе. Примеры, использованные в данном документе, предназначены только для облегчения понимания способов, которыми могут быть реализованы варианты осуществления, представленные в данном документе, и для того, чтобы дать возможность специалистам в данной области техники применять на практике варианты осуществления, представленные в данном документе. Соответственно, примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем вариантов осуществления в данном документе.

Если не указано иное, все термины, используемые при описании изобретения, включая технические и научные термины, имеют значение, обычно понятное специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В качестве дополнительных указаний могут быть включены определения терминов для лучшего понимания идеи настоящего изобретения.

Настоящее изобретение в целом относится к области фармацевтических композиций. В частности, настоящее раскрытие предмета изобретения обеспечивает композицию, которая может найти применение для лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений.

Термин "лечение COVID-19 и связанных с ним нарушений", в том виде, в котором он используется в настоящем документе, во всем настоящем описании обозначает заболевания или расстройства, связанные с инфицированием вирусом SARS-CoV-2 и его штаммами/вариантами, включая утомляемость, одышку или затрудненное дыхание, кашель, боль в суставах, боль в груди, проблемы с памятью, концентрацией внимания или сном, мышечную боль, головную боль, учащенное или сильное сердцебиение, потерю обоняния или вкуса, депрессию или тревогу, лихорадку, головокружение, свертывание крови (тромбоз), инфаркт миокарда, повреждение легких, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), почечную недостаточность, воспаление, инсульты, судороги, синдром Гийена-Барре (острую воспали-

тельную демиелинизирующую полирадикулонейропатию) и такие другие расстройства, которые известны или оценены специалистами в данной области.

Используемые в данном описании, значения неопределенного и определенного артиклей "a", "an" и "the" включают ссылку на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Кроме того, в том виде, в котором используется в настоящем описании, значение "в" включает "в" и "на", если из контекста явно не следует иное.

Используемые в настоящем документе термины "содержать", "содержит", "содержащий", "включать", "включает" и "включающий" предназначены для обозначения отсутствия ограничивающего, т.е. могут быть добавлены другие этапы и другие ингредиенты, которые не влияют на конечный результат. Вышеуказанные термины охватывают также термины "состоящий из" и "состоящий по существу из".

Используемые в настоящем документе термины "композиция", "смешивание" или "смесь" предназначены для взаимозаменяемого использования.

Используемые в настоящем документе термины "весовой процент", "объемный %", "процентное отношение по весу", "% отношение по весу" и их вариации относятся к концентрации вещества как весу данного вещества, деленному на общий вес композиции, и умножаемому на 100. Подразумевается, что используемые в данном документе "проценты", "%" и т.п. предназначены для использования в качестве синонимов "весовых процентов", "объемных %" и т.д.

В некоторых вариантах осуществления числа, выражающие количества ингредиентов, свойства, такие как концентрация, условия реакции и т.д., используемые для описания и утверждения определенных вариантов осуществления изобретения, следует понимать как модифицированные в некоторых случаях термином "приблизительно". Соответственно, в некоторых вариантах числовые параметры, указанные в письменном описании, являются приближенными значениями, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены в конкретном варианте осуществления. В некоторых вариантах числовые параметры следует интерпретировать с учетом количества сообщаемых значащих цифр и путем применения обычных методов округления. Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, определяющие широкий объем некоторых вариантов осуществления изобретения, являются приблизительными, числовые значения, указанные в конкретных примерах, представлены настолько точно, насколько это практически возможно.

Перечисление диапазонов значений в данном документе просто предназначено для того, чтобы служить в качестве сокращенного метода ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон. Если в данном документе не указано иное, каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было приведено в настоящем документе отдельно.

Заголовки и описание изобретения к патенту, представленные в данном документе, предназначены только для удобства и не интерпретируют объем или значение вариантов осуществления.

Следующее обсуждение обеспечивает множество примерных вариантов осуществления предмета изобретения. Хотя каждый вариант осуществления представляет собой единую комбинацию элементов изобретения, считается, что предмет изобретения включает все возможные комбинации раскрытых элементов. Таким образом, если один вариант осуществления содержит элементы А, В и С, а второй вариант осуществления содержит элементы В и D, тогда объект изобретения также считается включающим в себя другие оставшиеся комбинации А, В, С или D, даже если они явно не раскрыты.

В одном из аспектов настоящего изобретения предлагается композиция для лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений, причем указанная композиция содержит любой компонент из нижеперечисленных или комбинацию терапевтически эффективного количества *Citrus reticulata*, терапевтически эффективного количества *Curcuma longa*, терапевтически эффективного количества *Camellia sinensis*, терапевтически эффективного количества *Sophora japonica* L., терапевтически эффективного количества *Agachis hurogaea*, терапевтически эффективного количества *Oroxylum indicum*, и терапевтически эффективного количества *Piper nigrum* L. В одном из вариантов осуществления композиция по настоящему изобретению может найти применение при лечении COVID-19 и связанных с ним нарушений.

В одном из вариантов осуществления композиция содержит терапевтически эффективное количество *Citrus reticulata*, терапевтически эффективное количество *Curcuma longa*, терапевтически эффективное количество *Camellia sinensis*, терапевтически эффективное количество *Sophora japonica* L., терапевтически эффективное количество *Agachis hurogaea*, терапевтически эффективное количество *Oroxylum indicum* и терапевтически эффективное количество *Piper nigrum* L. В одном из вариантов осуществления композиция дополнительно содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

В одном из вариантов осуществления *Citrus reticulata* содержит кожуру *Citrus reticulata*. В одном из вариантов осуществления *Citrus reticulata* содержит цитрусовые биофлавоноиды в количестве не менее 40%. В одном из вариантов осуществления *Citrus reticulata* содержит гесперидин в количестве не менее 35%. В одном из вариантов осуществления *Citrus reticulata* содержит измельченную кожуру *Citrus reticulata* в порошкообразной форме. В одном из вариантов осуществления *Citrus reticulata* содержит экстракт *Citrus reticulata*, который содержит биофлавоноиды цитрусовых в количестве не менее 40%. В одном из вариантов осуществления экстракт представлен в порошкообразной форме.

В одном из вариантов осуществления *Curcuma longa* содержит корневища *Curcuma longa*. В одном

из вариантов осуществления корневища *Curcuma longa* представлены в порошкообразной форме.

В одном из вариантов осуществления *Curcuma longa* содержит экстракт *Curcuma longa*, предпочтительно из корневищ *Curcuma longa*. В одном из вариантов осуществления *Curcuma longa* содержит этилацетатный экстракт *Curcuma longa*, предпочтительно из корневищ *Curcuma longa*. В одном из вариантов осуществления экстракт представлен в порошкообразной форме. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит куркуминоиды в количестве не менее 60% мас./мас. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит бисдеметоксикуркумин в количестве от приблизительно 2,2% мас./мас, до приблизительно 6,5%. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит деметоксикуркумин в количестве от приблизительно 10,0% до приблизительно 19,0%. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит куркумин в количестве от приблизительно 45,0% до приблизительно 85,0%.

В одном из вариантов осуществления *Camellia sinensis* содержит листья *Camellia sinensis*. В одном из вариантов осуществления листьев *Camellia sinensis* представлены в порошкообразной форме.

В одном из вариантов осуществления *Camellia sinensis* содержит экстракт *Camellia sinensis*, предпочтительно листьев *Camellia sinensis*. В одном из вариантов осуществления *Camellia sinensis* содержит водно-спиртовой экстракт *Camellia sinensis*, предпочтительно листьев *Camellia sinensis*. В одном из вариантов осуществления *Camellia sinensis* содержит экстракт *Camellia sinensis*, предпочтительно листьев *Camellia sinensis*. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит кофеин в количестве не более приблизительно 7,0% мас./мас. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит галлат эпигаллокатехина (EGCG), также известный как эпигаллокатехин-3-галлат в количестве не менее, чем, приблизительно 30,0% мас./мас. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит общее количество катехинов в количестве не менее, чем, приблизительно 55,0% мас./мас. В одном варианте экстракт содержит общее количество полифенолов в количестве от приблизительно 60,0% мас./мас, до приблизительно 96% мас./мас. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит эпигаллокатехин в количестве от приблизительно 8,0% мас./мас, до приблизительно 17,0% мас./мас. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит эпикатехин в количестве от приблизительно 2,0% мас./мас, до приблизительно 9,0% мас./мас. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит эпикатехин галлат в количестве от приблизительно 8,0% мас./мас, до приблизительно 17,0% мас./мас. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит катехин в количестве от приблизительно 0,5% мас./мас, до приблизительно 3,5% мас./мас. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит галлокатехин галлат в количестве от приблизительно 5,0% мас./мас, до приблизительно 12,0% мас./мас.

В одном из вариантов осуществления *Sophora japonica* L. содержит цветки *Sophora japonica* L. В одном из вариантов осуществления цветки *Sophora japonica* L. представлены в порошкообразной форме.

В одном из вариантов осуществления *Sophora japonica* L. содержит экстракт *Sophora japonica* L., предпочтительно, цветков *Sophora japonica* L. В одном из вариантов осуществления *Sophora japonica* L. содержит водно-спиртовой экстракт *Sophora japonica* L., предпочтительно цветков *Sophora japonica* L. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит кверцетин в количестве не менее, чем, приблизительно 30% мас./мас. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит рутин в количестве не менее, чем, приблизительно 30% мас./мас. В одном из вариантов осуществления экстракт представлен в порошкообразной форме.

В одном из вариантов осуществления *Arachis hypogaea* содержит экстракт скорлупы стручков *Arachis hypogaea*. В одном из вариантов осуществления *Arachis hypogaea* содержит спиртовой экстракт скорлупы стручков *Arachis hypogaea*. В одном из вариантов осуществления экстракт скорлупы стручков *Arachis hypogaea* представлен в порошкообразной форме. В одном из вариантов осуществления экстракт скорлупы стручков *Arachis hypogaea* содержит лютеолин в количестве не менее, чем, приблизительно 17% мас./мас, в пересчете на сухую массу.

В одном из вариантов осуществления *Oroxylum indicum* содержит кору *Oroxylum indicum*. В одном из вариантов осуществления кора *Oroxylum indicum* представлена в порошкообразной форме. В одном из вариантов осуществления порошкообразная кора *Oroxylum indicum* содержит ороксиллин А в количестве не менее, чем, приблизительно 5,0% мас./мас, и байкалин в количестве не менее, чем, приблизительно 6,0% мас./мас.

В одном из вариантов осуществления *Oroxylum indicum* содержит экстракт *Oroxylum indicum*, предпочтительно коры *Oroxylum indicum*. В одном из вариантов осуществления *Oroxylum indicum* содержит спиртовой экстракт *Oroxylum indicum*, предпочтительно коры *Oroxylum indicum*. В одном из вариантов осуществления экстракт представлен в порошкообразной форме. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит ороксиллин А в количестве не менее, чем, приблизительно 5,0% мас./мас. В одном из вариантов осуществления экстракт содержит байкалин в количестве не менее, чем, приблизительно 6,0% мас./мас.

В одном из вариантов осуществления *Piper nigrum* L. содержит плоды *Piper nigrum* L. В одном из вариантов осуществления плоды *Piper nigrum* L. представлены в порошкообразной форме. В одном из вариантов осуществления *Piper nigrum* L. содержит экстракт плодов *Piper nigrum* L. В одном из вариантов осуществления *Piper nigrum* L. содержит водно-спиртовой экстракт плодов *Piper nigrum* L. В одном из вариантов осуществления экстракт представлен в порошкообразной форме. В одном из вариантов

осуществления экстракт содержит Пиперин в количестве не менее, чем, приблизительно 45% мас./мас.

В одном из вариантов осуществления композиция для лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений включает: (i) активные ингредиенты, в том числе: *Citrus reticulata* в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 5% до приблизительно 10% по массе активных ингредиентов; *Curcuma longa* в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 10% до приблизительно 15% по массе активных ингредиентов; *Camellia sinensis* в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 25% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, приблизительно 10% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов; *Sophora japonica* L. в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 40% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 20% до приблизительно 30% по массе активных ингредиентов; *Arachis hypogaea* в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе активных ингредиентов; *Oroxylum indicum* в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 40% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 25% до приблизительно 40% по массе активных ингредиентов; а также *Piper nigrum* L. в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 3,0% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 0,03% до приблизительно 2,0% по массе активных ингредиентов; а также (ii) содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ). В одном из вариантов осуществления композиция содержит активные ингредиенты в количестве от 0,5% до приблизительно 80% в расчете на массу композиции, предпочтительно, в количестве в диапазоне от 1% до приблизительно 60% по массе композиции, и более предпочтительно, в количестве, варьирующем от 3% до приблизительно 50% по массе композиции. В одном из вариантов осуществления композиция дополнительно содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

В одном из вариантов осуществления композиция для лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений включает: (i) активные ингредиенты, в том числе: экстракт *Citrus reticulata* в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 5% до приблизительно 10% по массе активных ингредиентов; экстракт *Curcuma longa* в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 10% до приблизительно 15% по массе активных ингредиентов; экстракт *Camellia sinensis* в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 25% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, приблизительно 10% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов; экстракт *Sophora japonica* L. в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 40% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 20% до приблизительно 30% по массе активных ингредиентов; экстракт *Arachis hypogaea* в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 20% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе активных ингредиентов; экстракт *Oroxylum indicum* в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 40% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 25% до приблизительно 40% по массе активных ингредиентов; экстракт *Piper nigrum* L. в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 3,0% по массе активных ингредиентов, и, предпочтительно, от приблизительно 0,03% до приблизительно 2,0% по массе активных ингредиентов; а также (ii) содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ). В одном из вариантов осуществления композиция содержит активные ингредиенты в количестве от 0,5% до приблизительно 80% в расчете на массу композиции, предпочтительно, в количестве в диапазоне от 1% до приблизительно 60% по массе композиции, и более предпочтительно, в количестве, варьирующем от 3% до приблизительно 50% по массе композиции.

В одном из вариантов осуществления композиция включает каждый из следующих компонентов *Citrus reticulata*, *Curcuma longa*, *Camellia sinensis*, *Sophora japonica* L., *Arachis hypogaea*, *Oroxylum indicum*, и *Piper nigrum* L. в таком количестве, чтобы композиция включала/содержала: гесперидин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; куркумин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе действующих компонентов; эпигаллокатехин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 30% по массе действующих компонентов; рутин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; кверцетин в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 8% по массе действующих компонентов; лютеолин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по массе действующих компонентов; байкалин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 15% по массе действующих компонентов; и пиперин в количестве от приблизительно 0,03% до приблизительно 3% по массе действующих компонентов.

Табл. 1 ниже иллюстрирует активные ингредиенты композиции и действующий(е) компонент(ы) по отношению к каждому из активных ингредиентов. Следует понимать, что улучшенная композиция по настоящему изобретению может быть реализована либо с использованием активных ингредиентов (или их экстракта), либо путем непосредственного использования их действующих компонентов, либо с использованием их комбинаций. Подобно активным ингредиентам и их экстрактам, действующие компо-

ненты также доступны на рынке, и их можно использовать для реализации улучшенной композиции по настоящему изобретению.

Таблица 1

Подробная информация о композиции

| Активные ингредиенты | Количество (%) | Действующие компоненты | Количество (%) |
|----------------------|----------------|------------------------|----------------|
| Citrus reticulata | от 2 до 20 | Гесперидин | от 10 до 25 |
| Curcuma longa | от 5 до 20 | Куркумин | от 15 до 35 |
| Camellia sinensis | от 5 до 25 | Эпигаллокатехин | от 15 до 30 |
| Sophora japonica L. | от 10 до 40 | Рутин | от 10 до 25 |
| | | Кверцетин | от 0,5 до 8,0 |
| Arachis hypogaea | от 2 до 20 | Лютеолин | от 1 до 10 |
| Oroxylum indicum | от 20 до 40 | Байкалин | от 1 до 15 |
| Piper nigrum L. | от 0,01 до 3,0 | Пиперин | от 0,03 до 3,0 |

В одном из вариантов осуществления композиция включает: действующие компоненты, включая гесперидин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; куркумин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе действующих компонентов; эпигаллокатехин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 30% по массе действующих компонентов; рутин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; кверцетин в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 8% по массе действующих компонентов; лютеолин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по массе действующих компонентов; байкалин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 15% по массе действующих компонентов; и пиперин в количестве от приблизительно 0,03% до приблизительно 3% по массе действующих компонентов.

В одном из вариантов осуществления композиция представлена в виде жидкого состава. В одном из вариантов осуществления композиция представлена в виде суспензии для перорального применения.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен состав суспензии, причем указанная суспензия содержит (i) действующие компоненты, включающие: терапевтически эффективное количество гесперидина; терапевтически эффективное количество куркумина; терапевтически эффективное количество эпигаллокатехина; терапевтически эффективное количество рутина; терапевтически эффективное количество кверцетина; терапевтически эффективное количество лютеолина; терапевтически эффективное количество байкалина; и терапевтически эффективное количество пиперина; и (ii) содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

В одном из вариантов осуществления состав суспензии содержит: (i) действующие компоненты, включающие: гесперидин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; куркумин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе действующих компонентов; эпигаллокатехин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 30% по массе действующих компонентов; рутин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; кверцетин в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 8% по массе действующих компонентов; лютеолин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по массе действующих компонентов; байкалин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 15% по массе действующих компонентов; а также пиперин в количестве от приблизительно 0,03% до приблизительно 3% по массе действующих компонентов; и (ii) содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ). В одном из вариантов осуществления состав суспензии содержит действующие компоненты в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 20% по массе композиции и остаток содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

В одном из вариантов осуществления состав суспензии содержит: (i) действующие компоненты в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 10% по массе композиции, причем указанные действующие компоненты включают: гесперидин в количестве приблизительно 16,22% по массе действующих компонентов; куркумин в количестве приблизительно 26,06% по массе действующих компонентов; эпигаллокатехин в количестве приблизительно 22,28% по массе действующих компонентов; рутин в количестве приблизительно 18,45% по массе действующих компонентов; кверцетин в количестве приблизительно 2,68% по массе действующих компонентов; лютеолин в количестве приблизительно 5,14% по массе действующих компонентов; байкалин в количестве приблизительно 8,83% по массе действующих компонентов; и Пиперин в количестве приблизительно 0,34% по массе действующих компонентов; и (ii) остаток содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

В одном из вариантов осуществления состав суспензии содержит, в 50 мл суспензии, гесперидин в количестве, варьирующем от 500 мг до 850 мг, предпочтительно, от 600 мг до 750 мг, куркумин в количестве, варьирующем от 800 мг до 1250 мг, предпочтительно, от 900 мг до 1200 мг, эпигаллокатехин в количестве, варьирующем от 600 мг до 1050 мг, предпочтительно, от 750 мг до 1000 мг, рутин в количестве, варьирующем от 600 мг до 900 мг, предпочтительно, от 650 мг до 850 мг, кверцетин в количестве, варьирующем от 50 мг до 200 мг, предпочтительно, от 75 мг до 125 мг, лютеолин в количестве, варьирующем от 100 мг до 300 мг, предпочтительно, от 150 мг до 250 мг, байкалин в количестве, варьирующем от 125 мг до 450 мг, предпочтительно, от 150 мг до 400 мг, пиперин в количестве, варьирующем от 5 мг до 50 мг, предпочтительно, от 10 мг до 30 мг, а также глицирризин в количестве, варьирующем от 300 мг до 700 мг, предпочтительно, от 400 мг до 600 мг.

В одном из вариантов осуществления композиция представлена в форме таблетки. В одном из вариантов осуществления композиция представлена в виде таблетки для перорального диспергирования. В одном из вариантов осуществления композиция представлена в виде жидкости для перорального употребления. В одном из вариантов осуществления композиция приготавливается в виде сиропа. В одном из вариантов осуществления композиция представлена в виде суспензии для перорального применения. В одном из вариантов осуществления композиция представлена в виде назальных капель. В одном из вариантов осуществления композиция представлена в виде жидкости, готовой для ингаляции или аэрозолизации. В одном из вариантов осуществления композиция приготовлена в виде жидкости, готовой для распыления. В одном из вариантов осуществления композиция представлена в виде раствора для инъекций. Однако следует понимать, что настоящая композиция может быть приготовлена в виде любой жидкой, полутвердой или твердой композиции в соответствии с желаемым путем введения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений у субъекта, причем указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей: (i) действующие компоненты, включая гесперидин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; куркумин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе действующих компонентов; эпигаллокатехин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 30% по массе действующих компонентов; рутин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; кверцетин в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 8% по массе действующих компонентов; лютеолин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по массе действующих компонентов; байкалин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 15% по массе действующих компонентов; и пиперин в количестве от приблизительно 0,03% до приблизительно 3% по массе действующих компонентов; а также (ii) содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

Дальнейший аспект настоящего изобретения относится к композиции для лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений, причем указанная композиция содержит: (i) действующие компоненты, включая гесперидин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; куркумин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе действующих компонентов; эпигаллокатехин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 30% по массе действующих компонентов; рутин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; кверцетин в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 8% по массе действующих компонентов; лютеолин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по массе действующих компонентов; байкалин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 15% по массе действующих компонентов; и пиперин в количестве от приблизительно 0,03% до приблизительно 3% по массе действующих компонентов; а также (ii) содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению композиции для изготовления лекарственного средства для лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений, причем указанная композиция содержит: (i) действующие компоненты, включая гесперидин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; куркумин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе действующих компонентов; эпигаллокатехин в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 30% по массе действующих компонентов; рутин в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 25% по массе действующих компонентов; кверцетин в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 8% по массе действующих компонентов; лютеолин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по массе действующих компонентов; байкалин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 15% по массе действующих компонентов; а также пиперин в количестве от приблизительно 0,03% до приблизительно 3% по массе действующих компонентов; и (ii) содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений у субъекта, указанный способ включает введение нуждающемуся в этом, эффективного количества суспензионного состава, указанная суспензия содержит, в 50 мл суспензии, гесперидин в количестве, варьирующем от 500 мг до 850 мг, предпочтительно, от 600 мг до 750 мг, куркумин в

количестве, варьирующем от 800 мг до 1250 мг, предпочтительно, от 900 мг до 1200 мг, эпигаллокатехин в количестве, варьирующем от 600 мг до 1050 мг, предпочтительно, от 750 to 1000 мг, рутин в количестве, варьирующем от 600 мг до 900 мг, предпочтительно, от 650 мг до 850 мг, кверцетин в количестве, варьирующем от 50 мг до 200 мг, предпочтительно, от 75 мг до 125 мг, лютеолин в количестве, варьирующем от 100 мг до 300 мг, предпочтительно, от 150 мг до 250 мг, байкалин в количестве, варьирующем от 125 мг до 450 мг, предпочтительно, от 150 to 400 мг, пиперин в количестве, варьирующем от 5 мг до 50 мг, предпочтительно, от 10 мг до 30 мг, и глицирризин в количестве, варьирующем от 300 мг до 700 мг, предпочтительно, от 400 мг до 600 мг.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к составу суспензии для лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений, указанная суспензия содержит, в 50 мл суспензии, гесперидин в количестве, варьирующем от 500 мг до 850 мг, предпочтительно, от 600 мг до 750 мг, куркумин в количестве, варьирующем от 800 мг до 1250 мг, предпочтительно, от 900 мг до 1200 мг, эпигаллокатехин в количестве, варьирующем от 600 мг до 1050 мг, предпочтительно, от 750 to 1000 мг, рутин в количестве, варьирующем от 600 мг до 900 мг, предпочтительно, от 650 мг до 850 мг, кверцетин в количестве, варьирующем от 50 мг до 200 мг, предпочтительно, от 75 мг до 125 мг, лютеолин в количестве, варьирующем от 100 мг до 300 мг, предпочтительно, от 150 мг до 250 мг, байкалин в количестве, варьирующем от 125 мг до 450 мг, предпочтительно, от 150 to 400 мг, пиперин в количестве, варьирующем от 5 мг до 50 мг, предпочтительно, от 10 мг до 30 мг, и глицирризин в количестве, варьирующем от 300 мг до 700 мг, предпочтительно, от 400 мг до 600 мг.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена таблетка, содержащая терапевтически эффективное количество *Citrus reticulata*, терапевтически эффективное количество *Curcuma longa*, терапевтически эффективное количество *Camellia sinensis*, терапевтически эффективное количество *Sophora japonica* L, терапевтически эффективное количество *Agachis hypogaea*, терапевтически эффективное количество *Occhylum indicum*, и терапевтически эффективное количество *Piper pigum* L. В одном из вариантов осуществления композиция дополнительно содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

В одном из вариантов осуществления содержится один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ), включая любой или комбинацию объемобразующего агента, солюбилизатора, связывающего вещества, разрыхлителя, хелатирующего агента, лубриканта, загустителя, вещества, способствующего скольжению, вкусового агента, красителя, тонирующего агента, подсластителя, буферного агента, консерванта, суспендирующего агента и растворителя.

В одном из вариантов осуществления объемобразующий агент (объемобразующие агенты) включают, но не ограничиваются ими, лактозу в соответствии с требованиями Фармакопеи Соединенных Штатов Америки (USP), крахмал 1500, маннит, сорбит, мальтодекстрин, малитол или другие невосстанавливающие сахара; микрокристаллическую целлюлозу (например, авицел), двухосновный фосфат кальция (безводный или дигидрат), сахарозу и т.д. и их смеси. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что любой другой (любые другие) объемобразующий агент (объемобразующие агенты) может быть использован для достижения намеченной цели, не выходя за рамки объема и сущности изобретения.

В одном из вариантов осуществления солюбилизатор(ы) включают, но не ограничиваются ими, циклодекстрины, регуляторы pH, соли и буферы, поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, фосфолипиды, металлы жирных кислот и т.п. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что любой другой (любые другие) солюбилизующий агент (солюбилизующие агенты) могут быть использованы для достижения намеченной цели, не выходя за рамки объема и сущности изобретения.

В одном из вариантов осуществления связывающее вещество (связывающие вещества) включают, но не ограничиваются ими, производные целлюлозы (такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксиэтилметилцеллюлоза и т.д.), полиакрилаты (такие как карбопол, поликарбофил и т.д.), повидон (все марки), полиокс любой молекулярной массы и марки, облученный или необлученный, крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), авицел и т.п. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что любое другое (любые другие) связывающее вещество (связывающие вещества) могут быть использованы для достижения намеченной цели, не выходя за рамки объема и сущности изобретения.

В одном из вариантов осуществления глидант, вещество, способствующее скольжению (глиданты, вещества, способствующие скольжению) включают, но не ограничиваются, коллоидный диоксид кремния, осажденный диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния (CAB-O-SIL M-5P, торговая марка Cabot Corporation), стеаровет и стеротекс, диоксиды кремния (такие как диоксиды кремния SILOID и SILOX - торговые марки Grace Davison Products, аэросил - торговая марка Degussa Pharma), высшие жирные кислоты, их соли металлов, гидрогенизированные растительные масла и т.п. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что любой другой (любые другие) глидант (глиданты), могут быть использованы для достижения намеченной цели, не выходя за рамки объема и сущности изобретения.

В одном из вариантов осуществления вкусовая агент (вкусовые агенты) включают, но не ограничиваются ими, фруктовые вкусовые агенты / вкусо-ароматическое вещества, такие как апельсин, банан,

клубника, вишня, дикая вишня, лимон; кардамон, анис, мята, ментол, ванилин и этилванилин и другие подобные вкусо-ароматическое вещества или их смеси. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что любой другой вкусовой агент (вкусовые агенты) могут быть использованы для достижения намеченной цели, не выходя за рамки объема и сущности изобретения.

В одном из вариантов осуществления подсластитель (подсластители) включают, но не ограничиваются ими, сукралозу, ацесульфам-К, аспартам, сахарин или сахарин натрия и соли кальция, цикламат натрия, сахарозу, фруктозу, глюкозу, сорбит, глицирризин или их смеси. В одном из вариантов осуществления подсластитель включает глицирризин. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что любой другой (любые другие) подсластитель (подсластители) могут быть использованы для достижения намеченной цели, не выходя за рамки объема и сущности изобретения.

В одном из вариантов осуществления буферная система включает, но не ограничивает ими, цитрат натрия, цитрат калия, дигидрат цитрата натрия, лимонную кислоту, моногидрат лимонной кислоты, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, дигидрофосфат натрия и дигидрофосфат калия и т.п. или их комбинацию. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что любая буферная система может быть использована для достижения намеченной цели, не выходя за рамки объема и сущности изобретения.

В одном из вариантов осуществления растворители включают, но не ограничиваются ими, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, гексан, гептан, петролейный эфир, циклогексан, диэтиловый эфир, дузопропиловый эфир, этилацетат, метилацетат, этилформиат, метилформиат, изобутилацетат, н-бутилацетат, метилхлорид, этиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, ацетон, этилметилкетон, диизобутилкетон, метилизобутилкетон, 1,4-диоксан, толуол, раствор аммиака, ледяную уксусную кислоту, гидроксид аммония, гидроксид натрия, гидроксид кальция, карбонат кальция, гидроксид калия, карбонат калия, воду и т.п. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что любой другой растворитель или комбинация растворителей могут быть использованы для достижения преследуемой цели, не выходя за рамки области и сущности изобретения.

В одном из вариантов осуществления суспендирующие вещества включают, но не ограничиваются ими, анионные поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат аммония, лаурилсульфат натрия, лауретсульфат натрия (лаурилэфирсульфат натрия или SLES) и миретсульфат натрия, докзат (диоктилсульфосукцинат натрия), перфтороктансульфонат (ПФОС), перфторбутансульфонат, фосфаты алкиларилового эфира, фосфаты алкилового эфира, стеарат натрия, лауроилсаркозинат натрия и фторсодержащие поверхностно-активные вещества на основе карбоксилата, такие как перфторнонаноат, перфтороктаноат (ПФОК или ПФО), катионные поверхностно-активные вещества, такие как соли четвертичного аммония, такие как цетилтриметиламмоний бромид (ЦТАБ), хлорид цетилпиридиния (СРС), хлорид бензалкония (ВАС), хлорид бензетония (ВЗТ), хлорид диметилдиоктадециламмония и бромид диоктадецилдиметиламмония (DODAB), неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как этоксилаты жирных спиртов, этоксилаты алкилфенолов, этоксилаты жирных кислот и т.п., сложные эфиры жирных кислот и сорбита, такие как монолаурат сорбитана, моностеарат сорбитана, тристеарат сорбитана, твин, сложные эфиры жирных кислот и глицерина, такие как моностеарат глицерина и монолаурат глицерина, полиэлектролиты, смачивающие агенты и стабилизаторы.

Хотя различные варианты осуществления настоящего изобретения подробно описаны в настоящем документе со ссылкой на части трав и/или экстракты трав (или их частей), либо в порошкообразной форме, либо в другой форме, следует понимать, что те же самые (или один или более действующих компонентов композиции) можно использовать либо в его/их микронизированной форме, либо в конъюгированной форме (например, конъюгация или связывание гесперидина с альфа-глюкозилным фрагментом) или в таких других формах для улучшения его растворимости и/или биодоступности. Ожидается, что специалист в данной области техники будет знаком с подходами, обычно используемыми для улучшения растворимости и/или биодоступности ингредиентов для удовлетворения требований, предъявляемых к композиции, и, для краткости, они не описаны в данном документе подробно. Соответственно, в одном, нескольких или всех вариантах осуществления настоящего изобретения композиция может содержать действующие компоненты одного, нескольких или всех трав, упомянутых в ней, вместо использования трав или их частей или использования экстракта трав или их частей. Кроме того, один, несколько или все действующие компоненты, присутствующие в композиции, могут быть представлены в микронизированной форме, конъюгированной форме или таких других формах, которые улучшают или иным образом способствуют улучшению их растворимости или биодоступности для достижения желаемых характеристик состава.

Примеры

Предварительное исследование.

Коронавирусное заболевание (COVID-19) приобрело характер пандемии и кризиса общественного здравоохранения глобального масштаба. У большинства людей, заболевших COVID-19, наблюдаются симптомы легкой или средней степени тяжести, и они выздоравливают без какого-либо специального лечения. Тем не менее, некоторые расстройства были связаны с пациентами, испытывающими умеренные или тяжелые симптомы. Преимущественно такие расстройства, связанные с COVID-19, включают

цитокиновую бурю (гиперцитокинемию), острое воспаление легких, повреждение миокарда, такое как инфаркт миокарда, сгущение крови и/или образование тромбов, нарушение функции головного мозга, одышку, боль в теле, суставах и мышцах и т.п., причем повреждение миокарда является наиболее заметным и представляющим серьезную проблему для здоровья. Принимая данный факт во внимание, были проведены предварительные исследования, чтобы понять воздействия только галлата эпигаллокатехина (EGCG), только байкалина, только кверцетина и их комбинации в модели инфаркта миокарда, вызванного изопротеренолом, у крыс. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что EGCG, байкалин и кверцетин при введении в комбинации проявляют функциональную синергию между ними, при этом комбинация значительно реверсирует параметры, связанные с инфарктом миокарда, по сравнению с отдельными видами лечения.

Предварительное исследование проводили на 60 крысах, которые были поровну разделены на пять групп: группа 1, группа 2, группа 3, группа 4 и группа 5. группа 1 представляет собой крыс, получавших изопротеренол в дозировке 90 мг/кг массы тела (т.е. контрольная группа); группа 2 представляет собой крыс, получавших изопротеренол 90 в дозировке мг/кг массы тела + галлат эпигаллокатехина (egcg) в дозировке 138 мг/кг массы тела; группа 3 представляет собой крыс, получавших - изопротеренол в дозировке 90 мг/кг массы тела + байкалин в дозировке 138 мг/кг массы тела; группа 4 представляет собой крыс, получавших изопротеренол в дозировке 90 мг/кг массы тела + кверцетин в дозировке 138 мг/кг массы тела; и группа 5 представляет собой крыс, получавших изопротеренол в дозировке 90 мг/кг массы тела + комбинацию, содержащую EGCG в дозировке 91,4 мг/кг массы тела, байкалин в дозировке 36,3 мг/кг массы тела и кверцетин в дозировке 10,3 мг/кг массы тела (всего 138 мг/кг массы тела). Ниже в табл. 2 представлены результаты предварительного исследования, устанавливающего синергизм между EGCG, байкалином и кверцетином.

Эффективность композиций на крысиной модели инфаркта миокарда, индуцированного изопротеренолом

| ГРУППЫ | ПАРАМЕТРЫ | | | |
|--|--|--|------------------------------|---|
| | ГПТ (глутамат- пируват- трансаминаза) | ГОТ (глутамат- оксалацетат- трансаминаза) | ЛДГ (лактатдегидрогеназа) | ФНО- альфа (фактор некроза опухолей альфа) |
| Группа 1 (Изопротеренол в дозировке 90 мг/кг массы тела) | 92,83 | 109,17 | 188,33 | 577,56 |
| Группа 2 (изопротеренол в дозировке 90 мг/кг массы тела + галлат эпигаллокатехина (EGCG) в дозировке 138 мг/кг массы тела) | 75,30 | 139,15 | 138,67 | 408,29 |
| Группа 3 (изопротеренол в дозировке 90 мг/кг массы тела + байкалин в дозировке 138 мг/кг массы тела) | 79,57 | 110,37 | 138,67 | 438,58 |
| Группа 4 (изопротеренол в дозировке 90 мг/кг массы тела + кверцетин в дозировке 138 мг/кг массы тела) | 90,47 | 103,33 | 121,00 | 411,70 |
| Группа 5 (изопротеренол в дозировке 90 мг/кг массы тела + смесь в дозировке 138 мг/кг массы тела) | 74,17 | 97,43 | 119,67 | 400,47 |

Из табл. 2 видно, что EGCG, байкалин и кверцетин, при назначении в комбинации, проявляют

функциональную синергию между собой, при этом комбинация значительно реверсирует параметры ГПТ, ГОТ, ЛДГ и ФНО- α , связанные с инфарктом миокарда, по сравнению с отдельными видами лечения в той же дозировке.

На основании предварительных исследований авторы настоящего изобретения провели многочисленные эксперименты, включающие другие действующие компоненты/экстракты растений в составе вышеуказанной смеси. После серии экспериментов авторы настоящего изобретения неожиданно получили композицию, которая полностью или частично предотвращает репликацию вируса и/или проникновение вируса в клетки человека, одновременно модулируя иммунный ответ пациента. Кроме того, можно отметить, что композиция по настоящему изобретению помогает облегчить симптомы, связанные с COVID-19, такие как цитокиновая буря (гиперцитокинемия), острое воспаление легких, сгущение крови (или образование тромбов), повреждение почек, мышечные и суставные боли, и повреждение миокарда, такое как инфаркт миокарда.

Пример 1. Суспензия для перорального применения состав и лекарственная форма.

Было приготовлено 50 мл суспензии для перорального применения, состав и лекарственная форма которой представлены ниже в табл. 3.

Таблица 3

Состав и лекарственная форма суспензии (V9)

| Действующие компоненты | Количество (в мг) |
|---------------------------------------|--|
| Гесперидин | 725 |
| Куркумин | 1165 |
| Эпигаллокатехин | 996 |
| Рутин | 825 |
| Кверцетин | 120 |
| Лютеолин | 230 |
| Байкалин | 395 |
| Пиперин | 15 |
| Глицирризин (подсластитель) | 529 |
| Экципиенты (вспомогательные вещества) | в достаточном количестве (<i>quantum satis</i>) для приготовления 50 мл |

Эффективность (сохранение синергической активности).

Эффективность разработанной композиции (композиция продемонстрирована в табл. 3) оценивали на крысиной модели инфаркта миокарда, индуцированного изопроterenолом, для подтверждения сохранения синергической активности.

Таблица 4

Эффективность композиции на крысиной модели инфаркта миокарда, индуцированного изопротеренолом

| ГРУППЫ | ПАРАМЕТРЫ | | | |
|--|--|---|------------------------------|--|
| | ГПТ (глутамат-пируват-трансаминаза) | ГОТ (глутамат-оксалацетат-трансаминаза) | ЛДГ (лактатдегидрогеназа) | ФНО- альфа (фактор некроза опухолей) |
| Группа 1 (Изопротеренол в дозировке 90 мг/кг массы тела) | 92,83 | 109,17 | 188,33 | 577,56 |
| Группа 2 (изопротеренол в дозировке 90 мг/кг массы тела + V9 в дозировке 464 мг/кг массы тела) | 74,53 | 94,47 | 123,67 | 339,28 |

Как видно из табл. 4 выше, разработанная композиция (как показано в табл. 3 выше) проявляет синергетическую активность, сравнимую (или даже превосходящую) с комбинацией EGCG, Байкалина и Кверцетина, подтверждая, что присутствие других активных компонентов не препятствует синергической активности в отношении реверсии параметров ГПТ, ГОТ, ЛДГ и ФНО- α , связанных с/соответствующих инфаркту миокарда. Фиг. 1А и 1В иллюстрируют фрагменты, отражающие воздействие разработанной композиции (как показано в табл. 3 выше) на гистопатологию сердец крыс, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с контрольной группой. У крыс 1-й группы (фиг. 1А) наблюдалась дегенерация миокарда, инфильтрация воспалительными клетками и внесосудистыми эритроцитами, тогда как у крыс 2-й группы (фиг. 1А) наблюдалась минимальная дегенерация миокарда, вакуолизация, отсутствие инфильтрации воспалительных клеток и кровоизлияний.

Клиническое исследование.

Суспензию (V9), приготовленную в приведенном выше примере 1, подвергали клиническим испытаниям для лечения COVID-19 и связанных с ним нарушений. Рандомизированное открытое многоцентровое диагностическое исследование с параллельной эффективностью и активным контролем для оценки эффективности и безопасности суспензии (V9) в качестве дополнительного лечения к стандартному лечению/стандартному вмешательству (далее именуемое S, приведенное ниже в табл. 5) для лечения пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Для исследования были отобраны около 124 взрослых с гриппоподобными симптомами и подтвержденным тестом ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией) на COVID-19.

Продолжительность исследования: лечение - 12 ± 2 дня и последующее наблюдение - 30 дней.

Временные точки исследования: скрининг (со 2-го по 0-й день ± 2 дня), рандомизация и госпитализация (1-й день ± 2 дня), 5-й день ± 2 дня, 12-й день ± 2 дня и визит для последующего наблюдения (45-й день ± 2 дня)

Вмешательство: пациенты были рандомизированы для приема любой из следующих схем приема лекарств.

1) Стандартное вмешательство, S (n-62).

2) SV9 (Состав и лекарственная форма суспензии, V9 + Стандартное вмешательство, S (n-62)).

Дозировка и способ применения: стандартное вмешательство - в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения и поддержки семьи (Индии) в отношении COVID-19.

Состав и лекарственная форма суспензии, V9 (5000 мг в 50 мл суспензии в сутки) - ударная доза в 1-й день - по 25 мл за 1 ч перед завтраком, обедом и ужином; поддерживающая доза со 2-го по 12-й день ± 2 дня - по 20 мл, 15 мл и 15 мл через 1 час перед завтраком, обедом и ужином соответственно.

| Стандартное лечение/стандартное вмешательство (S) | | |
|---|---|---|
| Класс лекарственных средств | Название лекарственного препарата или медицинского применения | Название лекарственного препарата для медицинского применения |
| терапевтическая классификация | | |
| Антибиотик | Доксициклин + лактобактерии спорогены | Азитромицин |
| | Азитромицин | |
| | Цефиксим | |
| Антигельминтное или противоглистное средство | Ивермектин | — |
| Жаропонижающее | Парацетамол | Парацетамол |
| Пищевая добавка | Витамин С | Витамин С |
| | Аскобил пальмитат | Кальций и Витамин D3 |
| | Витамин С / аскорбиновая кислота + L-лизин | |
| | Мультивитамины, включая цинк | Мультивитамины |
| Стероидный препарат | Метилпреднизолон | Дексаметазон |
| | Дексаметазон | |
| Ингибитор протонной помпы (ИПП) | Омепразол | — |
| | Пантопразол | |
| Пробиотик | | — |

Фиг. 2 иллюстрирует воздействие SV9 (S+ V9) на отчет пациента, который стал отрицательным в определенные дни (проведения теста ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией) на COVID-19) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 14 день, т.е. сравнение количества пациентов, у которых сыворотка стала отрицательной с 0 по 14 день, когда применяли адъювант V9 5000 мг вместе со стандартным вмешательством (S) по сравнению со стандартным вмешательством (S). Данные представлены как изменение ожидаемых и наблюдаемых значений в двух сопоставимых интервенционных группах (n=62 на группу).

Фиг. 3 иллюстрирует воздействие SV9 (S+ V9) на значение КТ (вирусную нагрузку) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 5 день, то есть сравнение средней разницы значений КТ в сутки (вирусной нагрузки) с 0-го по 5-й день, когда применяли адъювант V9 5000 мг вместе со стандартным вмешательством (S) по сравнению со стандартным вмешательством (S) отдельно. Данные представлены как изменение уровней значения КТ (вирусной нагрузки) (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения) в двух сопоставимых интервенционных группах (n = 62 на группу). Достоверно при *p(0,05, **p(0,01, ***p(0,001, ****p(0,0001 при сравнении до и после вмешательства на 5-й день в обеих интервенционных группах.

Фиг. 4 иллюстрирует воздействие SV9 (S+ V9) на уровни сывороточного IL-6 (пг/мл) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 5 день и с 0 по 12 день. Данные интерпретируются следующим образом: сравнение уровней IL-6 в сыворотке (пг/мл) с 0 по 5 день и с 0 по 12 день, когда применяли адъювант V9 5000 мг вместе со стандартным вмешательством (S) по сравнению со стандартным вмешательством (S) отдельно. Данные представлены как изменение уровней IL-6 в сыворотке (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения) в двух сопоставимых интервенционных группах (n=62 на группу). Достоверно при *p(0,05, **p(0,01, ***p(0,001, ****p(0,0001 при сравнении до и после вмешательства на 5 и 12 день в обеих интервенционных группах.

Фиг. 5 иллюстрирует воздействие SV9 (S+ V9) на уровни СРБ в сыворотке (мг/л) у пациентов с положительным результатом на COVID-19 с 0 по 5 день и с 0 по 12 день. Данные интерпретируются следующим образом: сравнение уровней СРБ в сыворотке (мг/л) с 0 по 5 день и с 0 по 12 день, когда применяли адъювант V9 5000 мг вместе со стандартным вмешательством (S) по сравнению со стандартным

шим образом: сравнение уровней CD16/56 в сыворотке (пг/л) с 0-го по 12-й день, когда применяли адъювант V9 5000 мг вместе со стандартным вмешательством (S) по сравнению со стандартным вмешательством (S) отдельно. Данные представлены как изменение уровней CD16/56 в сыворотке (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения) в двух сопоставимых интервенционных группах (n=62 на группу). Достоверно при *p(0,05, **p(0,01, ***p<0,001, ****p(00001 при сравнении до и после вмешательства на 12-й день в обеих интервенционных группах.

Фиг. 14 Иллюстрирует воздействие SV9 (S+ V9) на пациентов с COVID-19, находящихся в группе риска (остающихся положительными) с 0 по 14 день. Данные интерпретируются следующим образом: сравнение средней разницы у пациентов, остающихся положительными с 0 по 14 день, когда применяли адъювант V9 5000 мг вместе со стандартным вмешательством (S) по сравнению со стандартным вмешательством (S) отдельно. Данные представлены как изменение количества пациентов, оставшихся положительными (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения) в двух сопоставимых интервенционных группах (n = 62 на группу). Достоверно при *p(0,05, **p(0,01, ***p(0,001, ****p(00001 при сравнении до и после вмешательства на 5-й день в обеих интервенционных группах.

Фиг. 15 Иллюстрирует воздействие SV9 (S+ V9) и S на кумулятивное число пациентов с COVID-19, которые стали отрицательными.

Фиг. 16 иллюстрирует график, изображающий влияние SV9 (S+ V9) на пациентов (n=62 в каждой группе), страдающих COVID-19, показывающий процент пациентов с нормальными и аномальными результатами рентгенографии с 0 по 45 день заражения коронавирусом COVID-19. В 0-й день 37,10% (n=23/62) пациентов имели патологические рентгенологические данные при стандартном вмешательстве (S) и 90,32% (n=56/62) в группе SV9. После 12 ± 2 дней лечения S и SV9 только у 22,95% (n=14/61) пациентов в группе SV9 были обнаружены отклонения от нормы, в результате чего у 77,05% (n=47/61) пациентов были нормальные результаты по сравнению со стандартным вмешательством (S), которое не показывает изменений в состоянии пациента, начиная с 0-го дня.

Табл. 6 ниже иллюстрирует воздействие композиции по настоящему изобретению на протромбиновое время (ПТВ).

Таблица 6

Воздействие композиции по настоящему изобретению на протромбиновое время (ПТВ)

| Протромбиновое время (ПТВ) (в секундах) | | | | | | | |
|---|---|------------------|------------------|------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|
| | Среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения | | | | Среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения | | |
| | День 0 | День 5 | День 12 | День 45 | День 0 по сравнению с Днем 5 | День 0 по сравнению с Днем 12 | День 0 по сравнению с Днем 45 |
| Стандарт (S) | 16,61 \pm 0,24 | 16,56* 0,26 | 16,48 \pm 0,25 | 16,64 \pm 0,34 | ns (0,7638) | ns (0,4095) | ns (0,7747) |
| SV9 | 16,15 \pm 0,27 | 15,95 \pm 0,48 | 15,70 \pm 0,35 | 15,66 \pm 0,31 | ns (0,6262) | ns (0,1388) | ns (0,1022) |

Пример 2. Суспензия для перорального применения.

Было приготовлено 50 мл суспензии для перорального применения, состав и лекарственная форма которой представлены ниже в табл. 7.

Композиция суспензии для перорального применения

| Действующие компоненты | Количество (в мг) |
|--|---|
| Экстракт <i>Curcuma longa</i> | 1052 |
| Экстракт <i>Camellia sinensis</i> | 888,89 |
| Рутин | 736,84 |
| Экстракт <i>Citrus reticulata Blanc</i> | 666,67 |
| <i>Scutellaria baicalensis</i> (в виде байкалина) | 352,94 |
| Экстракт <i>Arachis hypogaea</i> (в виде) | 200 |
| Кверцетин в порошкообразной форме | 100 |
| Экстракт <i>Piper nigrum</i> (в виде пиперина) | 15 |
| Экстракт <i>Glycyrrhiza glabra</i> (в виде глицирризина 20%) (подсластителя) | 500 |
| Другие эксципиенты (вспомогательные вещества) | в достаточном количестве (<i>quantum satis</i>) для приготовления 50 мл |

Наряду с облегчением состояния инфицированных, предлагаемая композиция также способствует более быстрому выздоровлению, оказывая иммуномодулирующее, нейропротекторное, противовоспалительное, защитное действие на жизненно важные органы/ткани и антиоксидантное действие. Предлагаемая композиция обладает оптимальной питательной ценностью, нетоксичностью, натуральными растительными экстрактами, легко усваивается, обладает защитными и омолаживающими функциями для улучшения симптомов и/или синдромов COVID-19, а также общего состояния здоровья и самочувствия.

Соответственно, настоящее изобретение предлагает высокоэффективную и синергетическую композицию широкого спектра действия, включающую один или несколько стандартизированных фитоэкстрактов из одного или нескольких растительных компонентов, обеспечивающую комбинацию целевых соединений и их %, выбранных специально с учетом генетики, различных возможностей инфицирования, размножения и передачи SARS-CoV-2, тип и количество которых тщательно рассчитаны для обеспечения терапевтически или профилактически желаемого эффекта ингибирования проникновения в клетки, размножения и передачи SARS-CoV-2 и для лечения нарушений, связанных с COVID-19.

Приведенное выше описание конкретных вариантов осуществления настолько полно раскрывает общий характер вариантов осуществления, приведенных в данном документе, что другие лица могут, применяя современные знания, легко модифицировать и/или адаптировать для различных применений такие конкретные варианты осуществления, не отступая от общей концепции, и, следовательно, такие адаптации и модификации следует и должны пониматься в пределах значения и диапазона эквивалентов раскрытых вариантов осуществления. Следует понимать, что фразеология или терминология, используемые в данном документе, предназначены для описания, а не для ограничения. Таким образом, несмотря на то, что варианты осуществления в данном документе были описаны в терминах предпочтительных вариантов осуществления, специалисты в данной области техники поймут, что варианты осуществления в данном документе могут применяться на практике с модификацией в рамках сущности и объема изобретения для вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

Преимущества.

Настоящее раскрытие предмета изобретения обеспечивает композицию, которая может помочь в лечении COVID-19 и связанных с ним расстройств.

Настоящее раскрытие предмета изобретения обеспечивает композицию для повышения иммунитета и общего самочувствия субъекта.

Настоящее раскрытие предмета изобретения обеспечивает композицию, которая, по существу, лишена каких-либо побочных эффектов.

Настоящее изобретение обеспечивает композицию, которую легко приготовить и которая является экономичной.

Другие преимущества настоящего раскрытия будут очевидны из описания раскрытия предмета изобретения, представленного в данном документе выше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для лечения COVID-19 и расстройств, связанных с инфицированием вирусом SARS-CoV-2 и его вариантами, включающих утомляемость, одышку, затрудненное дыхание, кашель, боль в суставах, боль в груди, проблемы с памятью, проблемы с концентрацией внимания, проблемы со сном, мышечную боль, головную боль, учащенное сердцебиение, сильное сердцебиение, потерю обоняния, потерю вкуса, депрессию, тревогу, лихорадку, головокружение, свертывание крови, инфаркт миокарда, повреждение легких, тяжелый острый респираторный синдром, почечную недостаточность, воспаление, инсульты, судороги и синдром Гийена-Барре, указанная композиция включает

(i) действующие компоненты, включающие

гесперидин в количестве, варьирующем от 10 до 25% по массе действующих компонентов; куркумин в количестве, варьирующем от 15 до 35% по массе действующих компонентов; эпигаллокатехин в количестве, варьирующем от 15 до 30% по массе действующих компонентов; рутин в количестве, варьирующем от 10 до 25% по массе действующих компонентов; кверцетин в количестве, варьирующем от 0,5 до 8% по массе действующих компонентов; лютеолин в количестве, варьирующем от 1 до 10% по массе действующих компонентов; байкалин в количестве, варьирующем от 1 до 15% по массе действующих компонентов; и пиперин в количестве, варьирующем от 0,03 до 3% по массе действующих компонентов; а также

(ii) один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

2. Композиция по п.1, где композиция содержит действующие компоненты в количестве, варьирующем от 1 до 20% по массе состава и лекарственной формы, и (ii) остаток содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

3. Композиция по п.1, где вспомогательное вещество включает любой из компонентов или их комбинацию: объемобразующий агент, солубилизатор, связывающее вещество, лубрикант, загуститель, вкусо-ароматическое вещество, краситель, тонирующий агент, подсластитель, суспендирующий агент, буферный агент, консервант и растворитель.

4. Композиция по п.1, где композиция представлена в форме пастилки, таблетки, жидкости для приема внутрь, сиропа или суспензии.

5. Суспензия для перорального применения для лечения COVID-19 и расстройств, связанных с инфицированием вирусом SARS-CoV-2 и его вариантами, включающих утомляемость, одышку, затрудненное дыхание, кашель, боль в суставах, боль в груди, проблемы с памятью, проблемы с концентрацией внимания, проблемы со сном, мышечную боль, головную боль, учащенное сердцебиение, сильное сердцебиение, потерю обоняния, потерю вкуса, депрессию, тревогу, лихорадку, головокружение, свертывание крови, инфаркт миокарда, повреждение легких, тяжелый острый респираторный синдром, почечную недостаточность, воспаление, инсульты, судороги и синдром Гийена-Барре, указанная суспензия включает

(i) действующие компоненты, включающие

гесперидин в количестве, варьирующем от 10 до 25% по массе действующих компонентов; куркумин в количестве, варьирующем от 15 до 35% по массе действующих компонентов; эпигаллокатехин в количестве, варьирующем от 15 до 30% по массе действующих компонентов; рутин в количестве, варьирующем от 10 до 25% по массе действующих компонентов; кверцетин в количестве, варьирующем от 0,5 до 8% по массе действующих компонентов; лютеолин в количестве, варьирующем от 1 до 10% по массе действующих компонентов; байкалин в количестве, варьирующем от 1 до 15% по массе действующих компонентов; и пиперин в количестве, варьирующем от 0,03 до 3% по массе действующих компонентов; а также

(ii) один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

6. Суспензия по п.5, где один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ) включают объемобразующий агент, солубилизатор, загуститель, вкусо-ароматическое вещество, краситель, тонирующий агент, подсластитель, буферный агент, суспендирующий агент, консервант и растворитель.

7. Суспензия по п.5, где суспензия содержит действующие компоненты в количестве, варьирующем от 1 до 20% по массе суспензии, и остаток содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

8. Композиции для лечения COVID-19 и расстройств, связанных с инфицированием вирусом SARS-CoV-2 и его вариантами, включающих утомляемость, одышку, затрудненное дыхание, кашель, боль в суставах, боль в груди, проблемы с памятью, проблемы с концентрацией внимания, проблемы со сном, мышечную боль, головную боль, учащенное сердцебиение, сильное сердцебиение, потерю обоняния, потерю вкуса, депрессию, тревогу, лихорадку, головокружение, свертывание крови, инфаркт миокарда, повреждение легких, тяжелый острый респираторный синдром, почечную недостаточность, воспаление, инсульты, судороги и синдром Гийена-Барре, указанная композиция включает

(i) активные ингредиенты, включающие

экстракт *Citrus reticulata* в количестве от 2 до 20% по массе активных ингредиентов, причем экстракт *Citrus reticulata* содержит гесперидин в качестве действующего компонента;

экстракт *Cucurbita longa* в количестве от 5 до 20% по массе активных ингредиентов, причем экстракт *Cucurbita longa* содержит куркумин в качестве действующего компонента;

экстракт *Camellia sinensis* в количестве от 5 до 25% по массе активных ингредиентов, причем экстракт *Camellia sinensis* содержит эпигаллокатехин в качестве действующего компонента;

экстракт *Sophora japonica* L. в количестве от 10 до 40% по массе активных ингредиентов, причем экстракт *Sophora japonica* L. содержит рутин и кверцетин в качестве действующих компонентов;

экстракт *Arachis hypogaea* в количестве от 2 до 20% по массе активных ингредиентов, причем экстракт *Arachis hypogaea* содержит лютеолин в качестве действующего компонента;

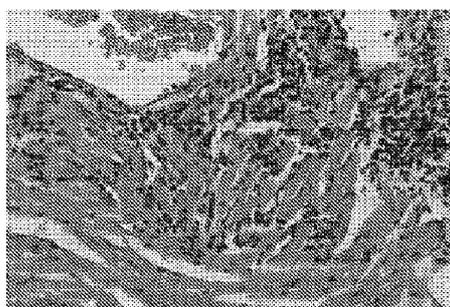
экстракт *Ocimum indicum* в количестве от 20 до 40% по массе активных ингредиентов, причем экстракт *Ocimum indicum* содержит байкалин в качестве действующего компонента; и

экстракт *Piper nigrum* L. в количестве от 0,01 до 3,0% по массе активных ингредиентов, причем экстракт *Piper nigrum* L. содержит пиперин в качестве действующего компонента; и

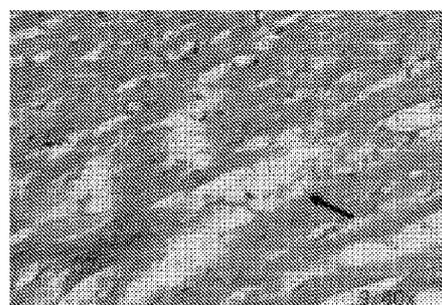
(ii) один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

9. Композиция по п.8, где композиция содержит активные ингредиенты в количестве, варьирующем от 1 до 20% по массе композиции, и (ii) остаток содержит один или несколько эксципиентов (вспомогательных веществ).

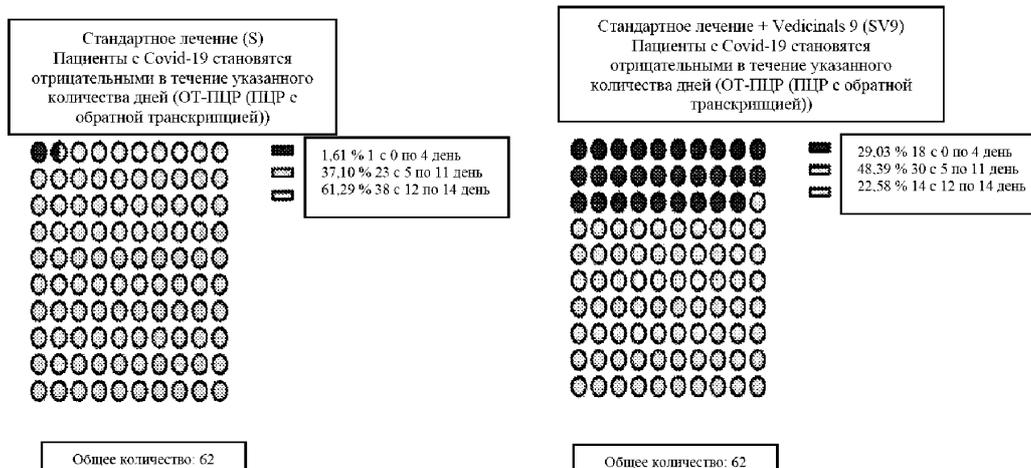
10. Композиция по п.8, где композиция составлена в виде жидкости для перорального применения.



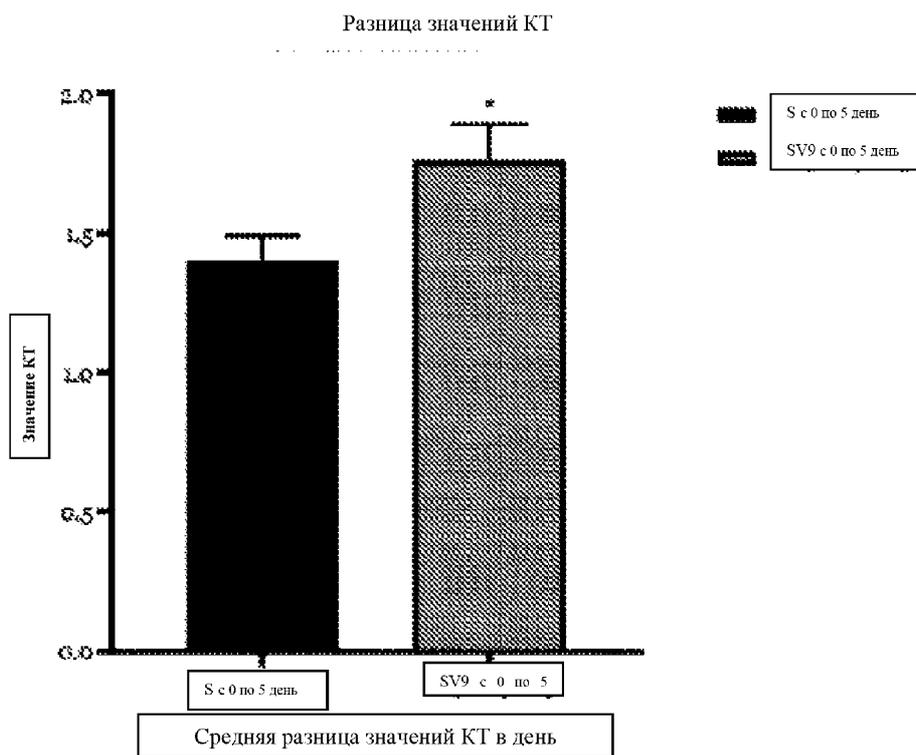
Фиг. 1А



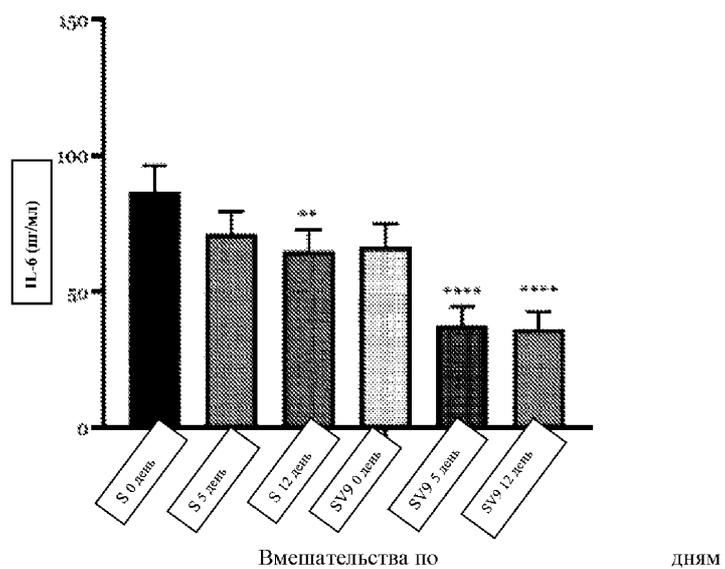
Фиг. 1В



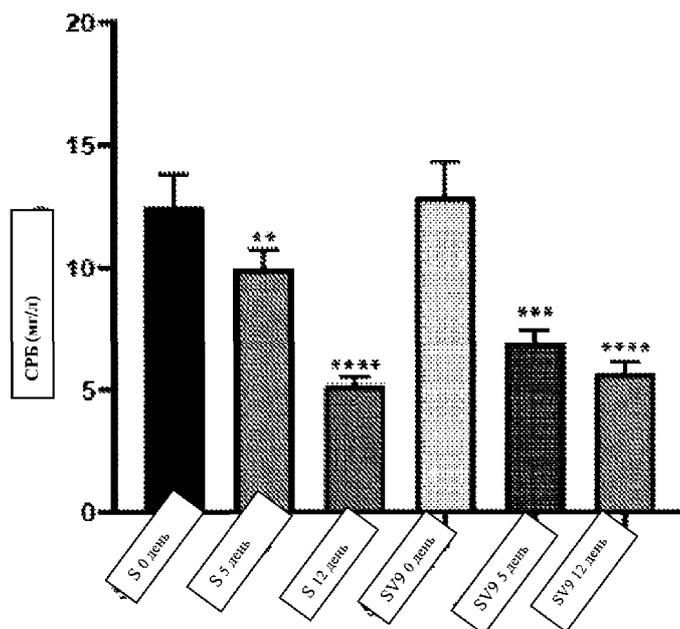
Фиг. 2



Фиг. 3

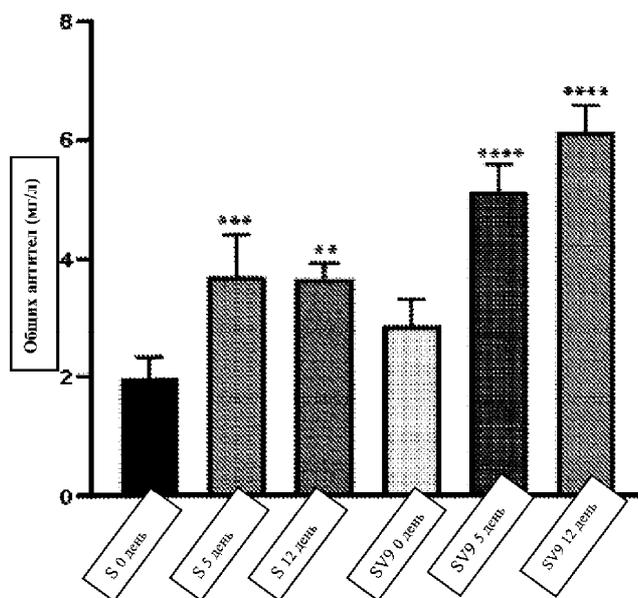


Фиг. 4



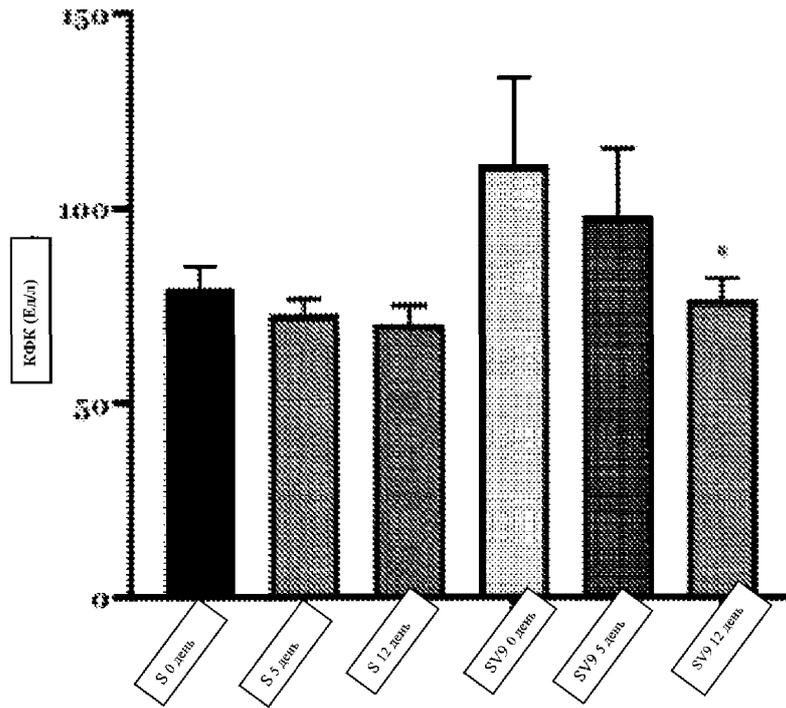
Вмешательства по дням

Фиг. 5

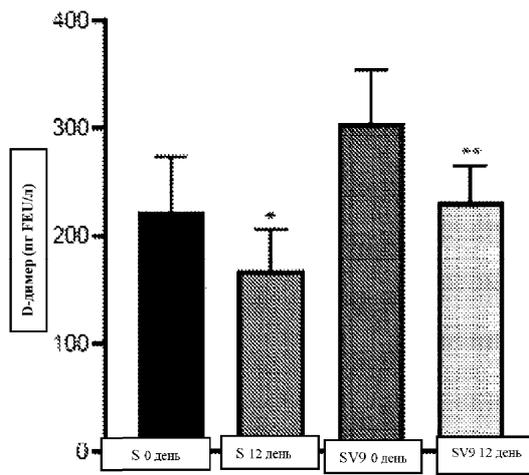


Вмешательства по дням

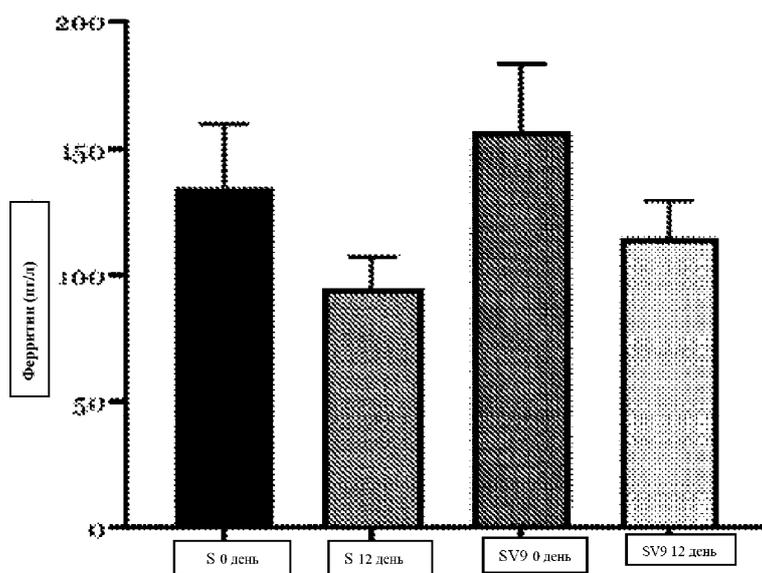
Фиг. 6



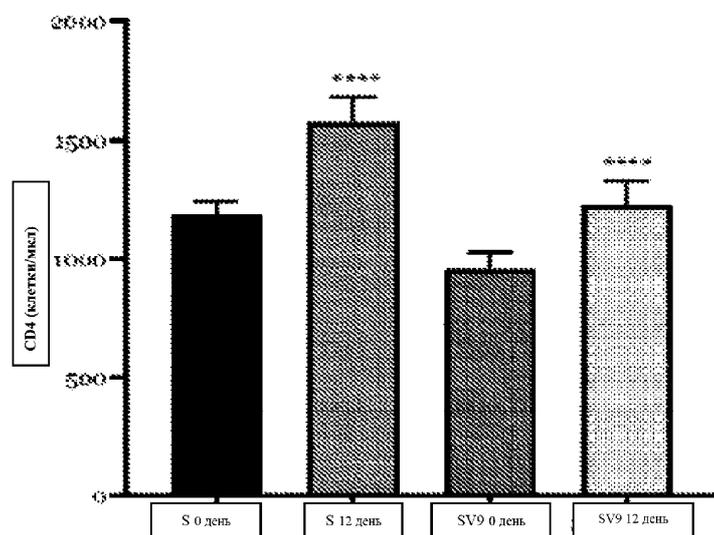
Вмешательства по дням
Фиг. 7



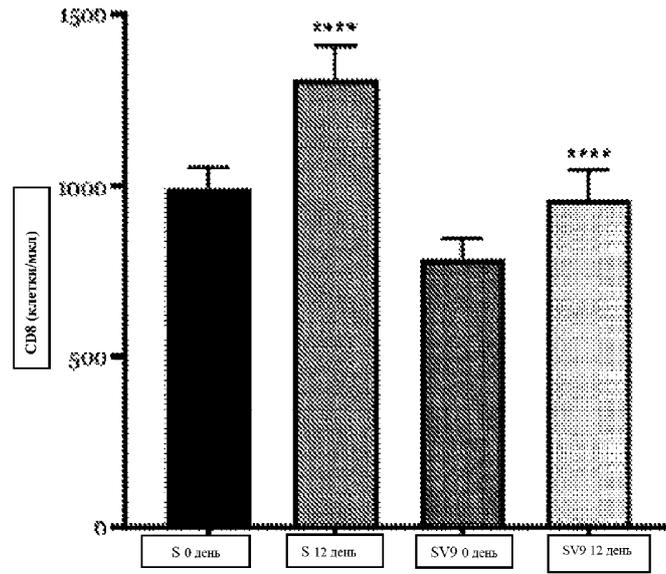
Вмешательства по дням
Фиг. 8



Дни лечения
Фиг. 9

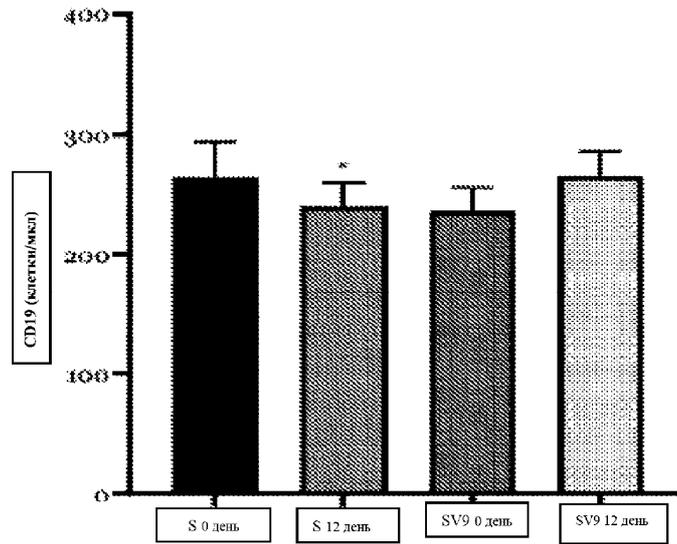


Вмешательства по дням
Фиг. 10



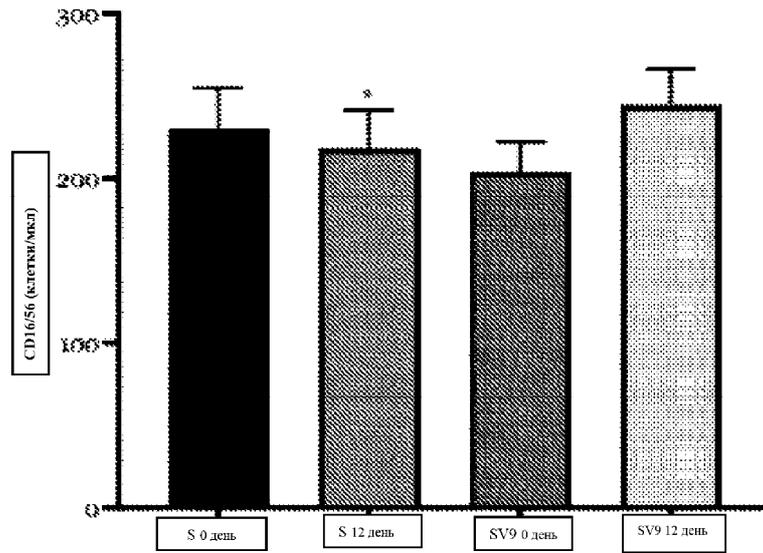
Вмешательства по дням

Фиг. 11



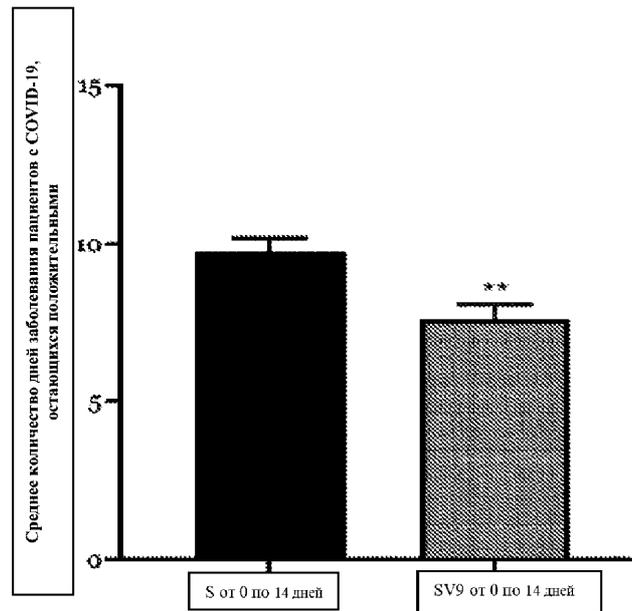
Вмешательства по дням

Фиг. 12



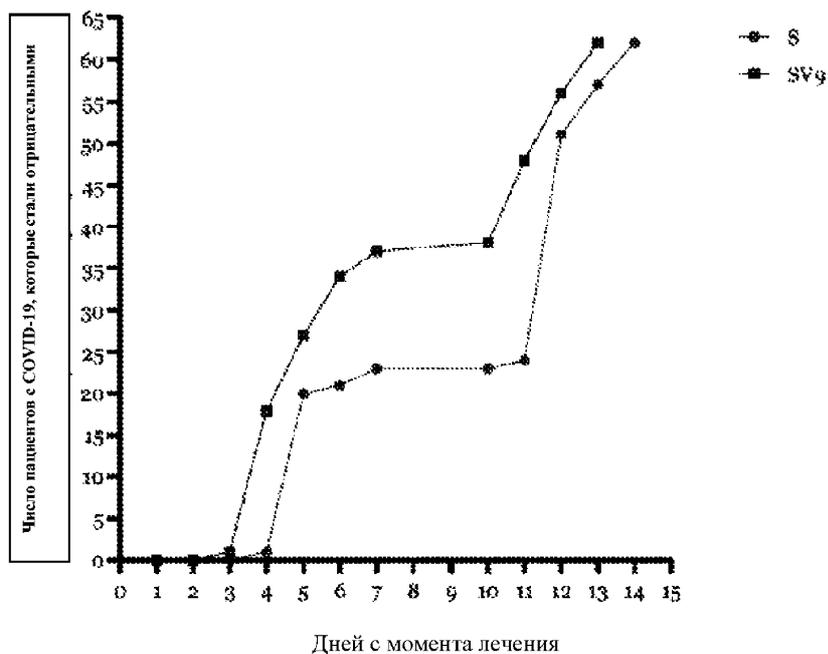
Вмешательства по дням

Фиг. 13

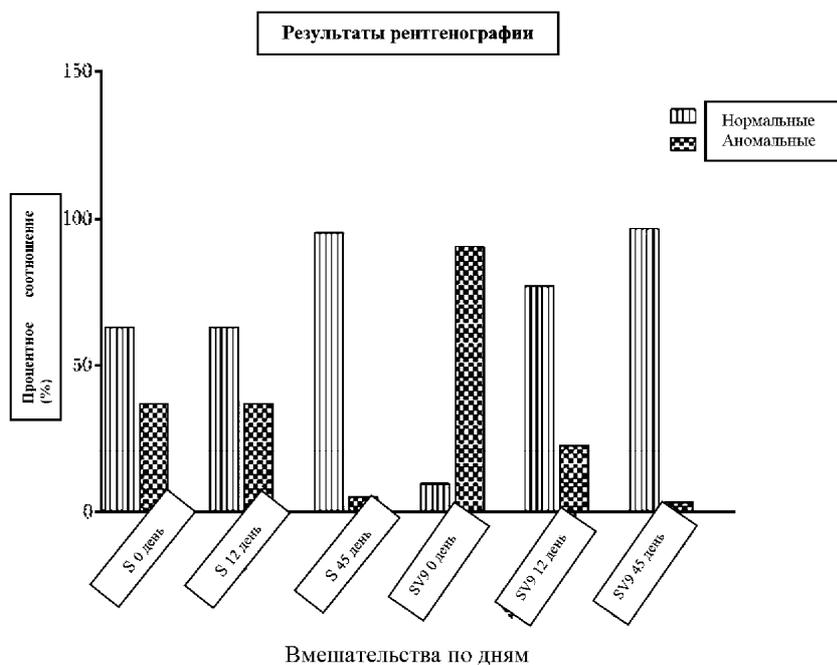


Вмешательства по дням

Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16

