

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2022/250578 A1

(43) Дата международной публикации
01 декабря 2022 (01.12.2022)

(51) Международная патентная классификация:
A61K 31/417 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)

Опубликована:

— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU2022/050162

(22) Дата международной подачи:
23 мая 2022 (23.05.2022)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2021114645 24 мая 2021 (24.05.2021) RU

(71) Заявитель: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТ-
ВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ"**
(LTD "VALENTA-INTELLEKT") [RU/RU]; ул. Ряби-
новая, д. 26, стр. 10, к. 6-26 Москва, 121471, Moscow
(RU).

(72) Изобретатель: **ВЛАДЫКИН, Александр Львович**
(VLADYKIN, Aleksandr Lvovich); пос. Внуково, ул.
Спортивная, 4, кв. 20 Москва, 119027, Moscow (RU).

(74) Агент: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТ-
СТВЕННОСТЬЮ "ПАТЕНТНО-ПРАВОВАЯ ФИР-
МА "ЮС" (PATENT & LAW FIRM 'YUS', LIMITED**
LIABILITY COMPANY); Проспект мира, д.6 Москва,
129090, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM,
ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: USE OF 2-(IMIDAZOL-4-YL)-ETHANAMIDE 1,5-PENTANEDIOIC ACID TO TREAT COVID-19

(54) Название изобретения: ПРИМЕНЕНИЕ 2-(ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)-ЭТАНАМИД ПЕНТАНДИОВОЙ- 1,5 КИСЛОТЫ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

(57) Abstract: The proposed invention relates to the use of 2-(imidazol-4-yl)-ethanamide 1,5-pentanedioic acid or a pharmaceutically
acceptable salt thereof to treat COVID-19 and its symptoms.

(57) Реферат: Предложенное изобретение относится к применению 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты
или его фармацевтически приемлемой соли для лечения COVID-19 и ее симптомов.



WO 2022/250578 A1

**ПРИМЕНЕНИЕ 2-(ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)-ЭТАНАМИД ПЕНТАНДИОВОЙ- 1, 5
КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19**

5 **Область техники, к которой относится изобретение**

Изобретение относится к области фармацевтики и медицины, и представляет собой применение 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли для лечения COVID-19 и ее симптомов.

Уровень техники

10 Коронавирусы (Coronaviridae) - это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. Современная классификация включает четыре группы - альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы.

Коронавирус SARS-CoV-2, являющийся возбудителем COVID-19, значительно отличается от ранее известных коронавирусов, в частности от вируса SARS-CoV-1 (а также 15 MERS-CoV и других представителей семейства коронавирусов) как по строению, так и по степени вирулентности и воздействия на организм (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024307/>).

Международная классификация болезней 10-й пересмотр (МКБ-10) разделяет COVID- 19 (коды МКБ-10: U07.1 и U07.2) и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) 20 (коды МКБ-10: J00-J06; J20-J22), вызываемые вирусами гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), вирусом парагриппа, риновирусами, аденовирусами, человеческими метапневмовирусами, сезонными коронавирусами, как разные заболевания.

Для заболевания COVID-19 у взрослых характерно наличие клинических симптомов ОРВИ: повышение температуры тела, сухой кашель, одышка, чувство заложенности в 25 грудной клетке, утомляемость, миалгия, спутанность сознания, тошнота, диарея, рвота. Особое внимание обращают на потерю обоняния, вкуса и, что существенно отличает COVID-19 от гриппа и других респираторных заболеваний, – нарушение тригеминальной чувствительности полости рта. Симптомы в дебюте инфекции могут не сопровождаться лихорадкой. Как правило, к 6–8-му дню болезни появляются одышка, лимфопения со 30 снижением уровня Т-лимфоцитов, поражение периферических отделов легких. Неблагоприятный вариант развития заболевания сопровождается нарастанием дыхательной

недостаточности, развитием ОРДС, системного васкулита, сепсиса с множественным тромбозом жизненно важных органов и летальным исходом.

Кроме того, клинические варианты и проявления COVID-19 включают пневмонию без дыхательной недостаточности, пневмонию с острой дыхательной недостаточностью (ОДН),
5 мультисистемный воспалительный синдром (МВС) у детей, связанный с SARS-CoV-2, протекающий с симптоматикой неполного синдрома Кавасаки, а также гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом/синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным синдромом (ГФС) септический (инфекционно-токсический) шок, ДВС-синдром, тромбозы и тромбоемболии, изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного
10 поражения, кожные сыпи.

Тяжелое течение может прогрессировать развитием нарушений гемостаза, цитокинового шторма, сепсиса, полиорганной недостаточности. Лимфопения и нарушение свертываемости крови являются одними из ключевых факторов тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

15 С учетом темпов распространения COVID-19 по всему миру, тяжести заболевания и количества летальных случаев, а также установленным фактам различных пост-ковидных осложнений у перенесших данное заболевание пациентов, существует огромная необходимость в эффективных средствах лечения и профилактики данного заболевания и его симптомов.

20 В настоящее время можно выделить несколько потенциальных этиотропных препаратов, которые предполагалось использовать при лечении COVID-19, к ним относятся фавипиравир, гидроксихлорохин, хлорохин, лопинавир/ритонавир, азитромицин (в сочетании с гидроксилорохином), препараты интерферонов, а также ремдесивир и умифеновир. Обычно проходит достаточное количество времени от получения
25 первоначальных перспективных результатов в доклинических исследованиях до завершения полноценных клинических исследований (КИ) и внедрения препаратов в медицинскую практику, однако ситуация с пандемией COVID-19 снизила строгость к проведению КИ, в результате чего первоначально выведенные на рынок лекарства в дальнейшем показали отсутствие эффективности, либо наличие неприемлемых побочных эффектов. Например,
30 ранее сообщалось об активности гидроксихлорохина и хлорохина в отношении коронавируса и синергетического действия гидроксихлорохина в комбинации с азитромицином, однако впоследствии были обнаружены неприемлемые побочные эффекты со стороны сердечно-

сосудистой системы и ВОЗ завершила исследования (Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849., Borba M, Val F, Sampaio VS, Alexandre M, Melo GC, Brito M, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e208857.). Другим примером может послужить комбинация лопинавира с ритонавиром – несмотря на данные об эффективности указанной комбинации в отношении SARS-CoV-1 (Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-256.) была показана неэффективность указанной комбинации в отношении ингибирования SARS-CoV-2 (RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396:1345–52.).

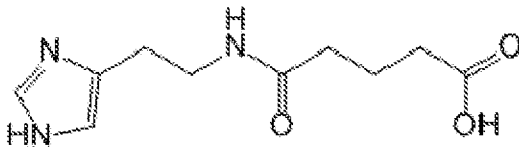
Аналогичные результаты были получены и для умифеновира. Указанный препарат рассматривался в качестве перспективного для лечения COVID-19 на основании данных о снижении репродукции вируса SARS-CoV-1 *in vitro* (Khamitov R.A., Loginova S., Shchukina V.N., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Shuster A.M. [Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures] *Vopr Virusol*. 2008;53:9–13). Однако клинические исследования на пациентах с COVID-19 не подтвердили предположения о его эффективности в отношении SARS-CoV-2 (Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:917–21.).

Похожая ситуация наблюдается и в отношении других перспективных препаратов, проявляющих ингибирующую активность в отношении SARS-CoV-1. Так были получены данные о неэффективности ремдесивира (Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395:1569–78., Goldman JD, Lye D, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383:1827–37.), фавипиравира (Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020;6:1192–8.) и интерферона- α 2b (Wang N, Zhan Y, Zhu L, Hou Z, Liu F, Song P, et

al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. Cell Host Microbe. 2020;28:455–64.) для терапии COVID-19, вызванной SARS-CoV-2.

Однако, с учетом серьезности последствий и скорости распространения COVID-19, имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии данными препаратами свидетельствуют о необходимости поиска новых соединений, эффективных в отношении COVID-19 и ее симптомов, вызванных SARS-CoV-2.

Известно применение 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты, который обладает выраженной противовирусной активностью против широкого спектра вирусных возбудителей, в том числе вируса гриппа, при различных патологических состояниях [Патент РФ № 2141483, 20.11.1999 г.].



2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты

Известно также применение 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты для лечения вирусного гепатита С. Данное средство может также вводиться в комбинации с пэгилированным интерфероном и рибавирином. Известна также фармацевтическая композиция 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты для лечения вирусного гепатита С, обладающая выраженным противовирусным действием и эффективная в лечении вирусного гепатита С, позволяющая существенно снизить частоту побочных эффектов противовирусной терапии [Патент РФ № 2496512, 27.10.2013 г.].

Известно также применение 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или ее фармацевтически приемлемых солей для предотвращения или лечения заболеваний, вызванных (+)РНК-содержащими вирусами, принадлежащими к роду энтеровирусов или роду флавивирусов, [WO2014035297, 29.08.2013 г.].

Известно также применение 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли в качестве средства для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с пониженной плотностью интерфероновых рецепторов, за счет восстановления или увеличения плотности интерфероновых рецепторов для преодоления резистентности к терапии интерферонами [Патент РФ № 2595862, 27.08.2016 г., Патент РФ № 2668538, 01.10.2018 г.].

В качестве прототипа настоящего изобретения можно считать решение, описанное в источнике [Патент ЕА 020283], из которого известно применение композиции, содержащей 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты, для лечения и профилактики высокопатогенных инфекционных заболеваний, в частности острых респираторных вирусных заболеваний ОРВИ, и тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), обусловленного коронавирусом IV генотипа.

При этом из уровня техники не известна терапевтическая активность 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты в отношении COVID-19 и ее симптомов, вызванных вирусом SARS-CoV-2.

Таким образом, задачей данного изобретения является расширение арсенала средств для профилактики, лечения и повышения эффективности лечения COVID-19 и ее симптомов, вызванных вирусом SARS-CoV-2.

Раскрытие изобретения

В настоящем изобретении предложено применение 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве для лечения COVID-19 и ее симптомов.

В одном из вариантов настоящего изобретения COVID-19 протекает в легкой форме, в среднетяжелой форме, в тяжелой форме или крайне тяжелой форме.

В одном из вариантов настоящего изобретения COVID-19 протекает с проявлениями пневмонии и/или тяжелого острого респираторного дистресс синдрома.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные симптомы COVID-19 затрагивают сердечно-сосудистую, дыхательную, мочевыделительную, покровную, эндокринную, нервную, репродуктивную системы организма, органы желудочно-кишечного тракта и панкреатогепатобилиарной системы и/или систему гемостаза.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные симптомы COVID-19 относятся к респираторным симптомам, включая одышку, кашель; сердечно-сосудистым симптомам, включая стеснение в груди, боль в груди, palpitation; генерализованным симптомам, включая усталость, проявления астенического синдрома, жар, боль; неврологическим симптомам, включая когнитивные нарушения, в том числе мозговой туман, потерю концентрации или проблемы с памятью, головную боль, нарушение сна; симптомы периферической нейропатии, в том числе покалывания и онемение, головокружение, делирий; симптомам ЖКТ, включая боль в животе, тошноту, диарею, анорексию и снижение

аппетита; скелетно-мышечным симптомам, включая боль в суставах, боль в мышцах; психологическим/психиатрическим симптомам, включая симптомы депрессии, симптомы беспокойства; ЛОР симптомам, включая тиннитус, боль в ушах, боль в горле, головокружение, потерю вкуса и/или запаха; дерматологическим симптомам, включая кожную сыпь; проблемам работы почек, обострению хронических заболеваний, симптомам ОРВИ, изменению психологического статуса, психосоматическим расстройствам, гематологическим нарушениям, гормональному дисбалансу, неврологическим расстройствам, резкому снижению устойчивой физической нагрузки, в том числе неспособности тренироваться, быть активным, гипергликемии, мультисистемному воспалительному синдрому, аутоиммунным процессам.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные симптомы ОРВИ представляют собой лихорадку, озноб, слабость, кашель, насморк, чихание, першение в горле и заложенность носа, миалгию.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные изменения психологического статуса представляют собой повышенную возбудимость, депрессию, тревогу, нарушение сна, бессонницу, недосыпание, замкнутость, подавленное настроение, апатию, потерю интереса к окружающему.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные психосоматические расстройства представляют собой дыхательный невроз, термоневроз, панические атаки.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные расстройства дыхательной системы представляют собой одышку, затрудненное дыхание, гипоксию, в том числе гипоксемию.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные гематологические нарушения представляют собой нарушения свертываемости крови.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные хронические заболевания выбраны из группы, включающей заболевания сердца, органов дыхания, пищеварительной системы, почек, печени, эндокринной системы, в том числе сахарный диабет.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные неврологические расстройства представляют собой головную боль, головокружение, проблемы с памятью.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 0,1-100 мг/кг массы тела.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 0,5-5 мг/кг массы тела.

5 В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двойной дозировке в зависимости от возраста в первые три дня проявления выраженных симптомов.

В одном из вариантов настоящего изобретения лечение проводят в течение 1-14 дней.

10 В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 3, 5, 7, 10 или 14 дней.

В одном из вариантов настоящего изобретения доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 30 до 180 мг/сутки.

15 В одном из вариантов настоящего изобретения доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 60 до 180 мг/сутки.

В одном из вариантов настоящего изобретения доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 60 до 120 мг/сутки.

20 В одном из вариантов настоящего изобретения доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 90 до 180 мг/сутки.

В одном из вариантов настоящего изобретения доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет 30 мг/сутки, 60 мг/сутки, 90 мг/сутки, 120 мг/сутки, 180 мг/сутки.

В одном из предпочтительных вариантов настоящего изобретения доза составляет 90 мг/сутки.

В одном из наиболее предпочтительных вариантов настоящего изобретения доза составляет 180 мг/сутки в первые 1-3 дня лечения.

30 В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве - 30 мг/сутки в течение 3, 5, 7, 10 или 14 дней, или

- 60 мг в сутки в 1-3 дни начала лечения, и в количестве 30 мг в сутки на 4-5 день лечения, на 4-7 день лечения, 4-10 день лечения, или 4-14 день лечения.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве

5 - 60 мг/сутки в течение 3, 7, 10 или 14 дней, или

- 120 мг в сутки в 1-3 дни начала лечения, и в количестве 60 мг в сутки на 4-7 день лечения, 4-10 день лечения, или 4-14 день лечения.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве

10 - 90 мг/сутки в течение 3, 7, 10 или 14 дней, или

- 180 мг в сутки в 1-3 дни начала лечения, и в количестве 90 мг в сутки на 4-7 день лечения, 4-10 день лечения, или 4-14 день лечения.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве

15 180 мг в сутки в 1-3 дни начала лечения, и в количестве 90 мг в сутки на 4-7 день лечения.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде твердой лекарственной формы, такой как капсулы.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде жидкой лекарственной формы.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят взрослому пациенту.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят ребенку.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят ребенку в возрасте от 7 лет.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят ребенку в возрасте от 3 до 6 лет.

5 В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль применяют для получения фармацевтической композиции для лечения COVID-19 и ее симптомов.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль применяют для получения лекарственного средства для лечения COVID-19 и ее симптомов.

10 В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способу лечения COVID-19 и ее симптомов, включающему введение эффективного количества 2-(имидазол-4-ил)-этанами́да пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с COVID-19.

15 В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способу лечения COVID-19 и ее симптомов, отличающемуся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 180 мг в сутки в 1-3 дни начала лечения, и в количестве 90 мг в сутки на 4-7 день лечения.

20 В одном из вариантов настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции или лекарственному средству, содержащим 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве, для применения для лечения COVID-19 и ее симптомов, как описано выше.

В одном из вариантов настоящего изобретения 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль применяют в качестве упреждающей противовоспалительной терапии.

25 Техническими результатами настоящего изобретения являются:

- снижение риска развития и последствий вирусной пневмонии, в том числе существенное снижение риска развития дыхательной недостаточности и вторичной бактериальной инфекции;

- снижение риска возникновения пост-ковидных симптомов и продолжающегося 30 симптоматического COVID-19;

- повышение длительности профилактического эффекта препарата по настоящему изобретению в отношении повторного заражения COVID-19 после выздоровления пациента;

- снижение риска развития психо-неврологических последствий COVID-19;
- снижение риска развития нейросенсорных последствий COVID-19;
- снижение риска развития респираторных последствий COVID-19;
- снижение риска развития сердечно-сосудистых последствий COVID-19;
- 5 - снижение риска тромбообразования при COVID-19;
- снижение риска развития последствий COVID-19 со стороны ЖКТ;
- снижение риска развития иммунопатологических последствий COVID-19;
- снижение риска развития последствий COVID-19 со стороны системы кроветворения;
- 10 -снижение риска развития эндокринных последствий COVID-19;
- снижение риска развития последствий COVID-19 со стороны функции почек;
- снижение риска развития репродуктивных последствий COVID-19;
- снижение риска развития общесоматических последствий COVID-19;
- повышение эффективности применения антиагрегантов в терапии COVID-19;
- 15 - ускорение процесса регенерации и восстановления функции внешнего дыхания легких в процессе лечения COVID-19 и пост-ковидный период;
- повышение эффективности антиоксидантов и антигипоксантов в терапии COVID-19;
- ускорение сроков восстановления сатурации;
- расширение арсенала лекарственных средств для лечения COVID-19 и ее симптомов,
- 20 обусловленной различными штаммами вируса SARS-CoV-2.

Авторами настоящего изобретения неожиданно было выявлено, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты эффективен в лечении COVID-19 и ее симптомов, усиливая при этом эффективность лекарственных средств, таких как антиагреганты, антиоксиданты, антигипоксанты, ноотропы и адаптогены, сокращая длительность и
25 уменьшая тяжесть заболевания.

Дополнительно широкий спектр фармакологической активности 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты дает возможность сократить дозы и количество вводимых в комплексе с ним препаратов, что позволяет снизить частоту возможных побочных явлений.

30 Поставленная задача решается, а результат достигается путем использования 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли в терапии COVID-19 и ее симптомов.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Терапевтическая активность 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты в отношении лечения COVID-19 и ее симптомов подтверждена следующими примерами, не ограничиваясь ими.

5

Пример 1. Оценка клинической эффективности и безопасности применения препарата Ингавирин® у пациентов с COVID-19.

Оценка клинической эффективности и безопасности применения препарата Ингавирин® у пациентов с COVID-19 проводилась на выборке из 80 субъектов (по 40 человек в каждой из двух когорт).

В клиническое исследование включались пациенты, которым врач ранее назначил препарат Ингавирин®, капсулы, 90 мг и/или стандартную терапию COVID-19, в возрасте 18–75 лет включительно с диагнозом COVID-19, выставленным на основании лабораторного подтверждения наличия вируса SARS-CoV-2, проведенным не ранее чем за 14 дней до госпитализации, и/или двусторонних изменений в лёгких, характерных для COVID-19, по данным КТ органов грудной клетки.

В исследование также включались пациенты со среднетяжелой формой ($t \geq 38.0^{\circ}\text{C}$; ЧДД $> 22/\text{мин}$; $\text{SpO}_2 < 95\%$), которым не требуется инвазивная вентиляция легких и/или HFNT (высокопоточная назальная терапия, High flow nasal therapy), и/или ЭКМО (экстракорпоральная мембранная оксигенация) на момент начала терапии COVID-19 (на основании ВМР) и пациенты, нуждающиеся в кислородотерапии с категорией 4 по шкале ВОЗ.

В исследовании также оценивались количество и частота НЯ (нежелательных явлений) и СНЯ (серьезных нежелательных явлений).

Контрольная группа (СТ) получала стандартную терапию коронавирусной болезни 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) в соответствии с актуальными требованиями Минздрава России.

Группа Ингавирина® получала лечение по 2 капсулы (180 мг) препарата в первые 3 дня заболевания и по 1 капсуле (90 мг) в последующие 4 дня заболевания внутрь 1 раз в день.

30

Оценка терапевтической эффективности

Основным параметром эффективности являлось время до клинического улучшения. Наличие всех нижеперечисленных факторов в течение 48 ч:

- Температура тела $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ без приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и/или парацетамола;
- ЧДД ≤ 22 мин без кислородотерапии;
- SpO₂ $\geq 95\%$ без кислородотерапии;

Время до наступления улучшения анализировалось с помощью регрессионной модели Кокса и метода Каплана-Мейера. В качестве времени использовался параметр – количество дней до наступления события.

Среднее время наступления события ($M \pm SD$) составило 7.1 ± 1.0 день в группе стандартной терапии и 4.5 ± 1.0 дня в группе Ингавирина®.

Доля пациентов с клиническим улучшением к дню 2–21. Наличие всех нижеперечисленных факторов в течение 48 ч:

При анализе с помощью точного критерия Фишера выявлено статистически значимое различие частоты выздоровления между группами в день 5 ($p = 0.015$). Так в группе СТ наблюдалось 64.1% выздоровлений ко дню 5, в группе Ингавирина® 89.2%.

Среднее время до достижения SpO₂ $\geq 95\%$

Среднее время составило 6.4 и 3.6 дня в группах стандартной терапии и Ингавирина® соответственно. Когорты продемонстрировали значимое статистическое различие.

Среднее время до достижения 3 категории и ниже по шкале ВОЗ

Выявлены статистически значимые различия по времени достижения 3 категории и ниже по шкале ВОЗ (госпитальные пациенты без необходимости в оксигенотерапии или амбулаторные пациенты с/без ограничения активности). HR = 1.8 ($p = 0.020$), среднее время 14.9 дней в группе СТ и 10.3 дней в группе Ингавирина®.

Кроме того, было установлено, что в группе Ингавирина® увеличена доля пациентов с баллом ≤ 2 (кашель редкий в течение дня и/или приводящий к прерыванию сна не более чем 2 раза за ночь) при оценке по шкале дневного и ночного кашля к Дню 2–21, увеличена доля пациентов с уменьшением до 3 категории и ниже по шкале ВОЗ к Дню 2–21, увеличена доля пациентов со средним изменением категории по шкале ВОЗ к Дню 2–21 в сторону

уменьшения по сравнению с исходным значением, а также снижено среднее время до достижения балла ≤ 2 по шкале NEWS (пациент не требует консультации врача интенсивной терапии и маршрутизации в ОРИТ).

Оценка безопасности. Нежелательные явления.

5 В ходе исследования в отношении нежелательных явлений статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таким образом, результаты вышеприведенных клинических исследований однозначно подтверждают эффективность Ингавирина® (содержащего в качестве действующего вещества 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты) для лечения COVID-19, а также отсутствие каких-либо побочных эффектов, выходящих за пределы утвержденной на данный момент стандартной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

Пример 2. Оценка клинической эффективности и безопасности применения препарата Ингавирин® (2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты) у 15 пациентов с COVID-19.

Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы.

В исследование были включены пациенты, отвечающие всем указанным критериям:

- 20 - Пациенты в возрасте 18–75 лет включительно;
- Диагноз «COVID-19», выставленный на основании лабораторного подтверждения наличия вируса SARS-CoV-2, проведенным в течение не более 3 дней до приема первой дозы препарата. Допускалось определение вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР, либо иным методом, регламентированным в ВМР (временные методические рекомендации);
- 25 - Пациенты с легким течением COVID-19 в соответствии с ВМР;
- Наличие хотя бы 2 критериев: $SpO_2 \geq 95\%$ (обязательный критерий), температура тела $< 38^\circ\text{C}$, ЧДД $\leq 22/\text{мин}$;
- Длительность заболевания не более 3 полных суток от момента появления одного или нескольких следующих симптомов до приема первой дозы препарата исследования:
- 30 повышение температуры тела; сухой кашель или кашель с небольшим количеством мокроты; одышка; миалгия; утомляемость; ощущение заложенности в грудной клетке; боль в горле;

заложенность носа/ринорея; головная боль; чувство жара или лихорадки; снижение обоняния и/или вкуса;

- Наличие как минимум двух симптомов по Шкале оценки основных симптомов COVID-19 с оценкой 2 и более балла.

5 Было рандомизировано 233 пациента: 119 пациентов в группу препарата Ингавирин® (группа 1) и 114 пациентов в группу Плацебо (группа 2).

Группа 1 (группа исследуемого препарата): 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты, капсулы, 90 мг в суточных дозах:

– в дни 1-3: 180 мг (по 2 капсулы 1 раз в день);

10 – в дни 4-7: 90 мг (по 1 капсуле 1 раз в день);

В дни 1-7: патогенетическая и симптоматическая терапия COVID-19, указанная в ВМР.

Группа 2 (группа препарата сравнения): Плацебо, соответствующее препарату Ингавирин®, капсулы, 90 мг:

15 – в дни 1-3: 180 мг (по 2 капсулы 1 раз в день);

– в дни 4-7: 90 мг (по 1 капсуле 1 раз в день);

В дни 1-7: патогенетическая и симптоматическая терапия COVID-19, указанная в ВМР.

20 Максимальная длительность лечения составила 7 дней. После завершения периода приема препарата осуществляли последующее наблюдение в течение 21 ± 1 дня. Общая длительность наблюдения за пациентом составила 28 дней, что считается достаточным согласно Рекомендациями FDA по разработке лекарственных средств для лечения и профилактики COVID-19.

25 **Оценка терапевтической эффективности**

Основным параметром эффективности являлось время в часах от первого приема препарата до клинического выздоровления.

30 Среднее (СО) время в часах от первого приема препарата до клинического выздоровления в популяции ИТТ в группе препарата Ингавирин® составило 186,7 ч; в группе Плацебо составило 234,5 ч.

Отношение рисков для препарата Ингавирин® против Плацебо, рассчитанное с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с учётом цензурирования, составило

1,462. 95%-ДИ для отношения рисков составил 1,123 - 1,904. 95%-ДИ целиком лежит выше 1, что свидетельствует о статистически значимом превосходстве препарата Ингавирин® над Плацебо.

5 *Вторичные конечные точки:*

Анализ эффективности по вторичным конечным точкам продемонстрировал статистически значимое более выраженное снижение средней температуры тела по сравнению с исходным значением в группе терапии препаратом Ингавирин®.

Также установлено превосходство исследуемого препарата, проявляющееся в более
10 выраженном или более быстром ослаблении таких проявлений новой коронавирусной инфекции, как общая утомляемость, чувство жара и диарея. В частности, по симптому «общая утомляемость» статистически значимо более низкая доля пациентов с баллом ≤ 1 , а также более выраженное снижение балла в группе терапии препаратом Ингавирин® наблюдалось уже в дни 2-4. По симптому «чувство жара» - в день 4. Приведенные
15 результаты позволяют сделать заключение о способности препарата Ингавирин® в короткие сроки благоприятно влиять на проявления интоксикационных симптомов при COVID-19.

Также было выявлено положительное влияние препарата Ингавирин® и на катаральные симптомы: кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, заложенность носа, снижение обоняния. Уже к 7 дню исследования общая доля пациентов с
20 клиническим улучшением (1 балл и менее) по каждому из 16 симптомов шкалы COVID-19 по сравнению с исходным значением в группе препарата Ингавирин® была статистически значимо большей, чем в группе плацебо.

Оценка безопасности

25 Результаты оценки нежелательных явлений, данных лабораторных анализов и ЖВП (жизненно важных показателей) показали, что исследуемый препарат Ингавирин®, капсулы, 90 мг, имеет благоприятный профиль безопасности при применении в дозе 180 мг в сутки в течение первых трех дней, затем в дозе 90 мг в сутки у пациентов с легким течением COVID-19. В исследовании не было зарегистрировано ни одного НЯ, расценённого как связанное с
30 исследуемым препаратом.

Таким образом, результаты, полученные в ходе данного исследования, однозначно доказывают превосходство препарата Ингавирин® по сравнению с плацебо в отношении более раннего выздоровления пациентов. А именно, в ходе терапии шанс выздороветь при приеме препарата Ингавирин® больше в 1,46 раза, чем в группе плацебо. Также была установлена статистически значимая разница между группами сравнения в отношении времени от первого приема препарата до клинического выздоровления, в группе препарата Ингавирин® данный показатель был меньше на 47,8 часов.

Результаты анализа ВКТ указывают на превосходство препарата Ингавирин®, проявляющееся в более выраженном снижении средней температуры тела по сравнению с исходным значением, а также в более выраженном и быстром регрессе интоксикационных (общая утомляемость, чувство жара, диарея) и катаральных (кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, заложенность носа, снижение обоняния) симптомов COVID-19 по сравнению с группой плацебо.

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования препарата Ингавирин® в терапии пациентов с COVID-19 продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата. За время исследования не было зарегистрировано ни одного случая НЯ с летальным исходом и ни одного случая НЯ, классифицированного как связанное с процедурами исследования или с исследуемым препаратом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве для лечения COVID-19 и ее симптомов.
- 5 2. Применение по п. 1, где COVID-19 протекает в легкой форме, в среднетяжелой форме, в тяжелой форме или крайне тяжелой форме.
3. Применение по п.1, где COVID-19 протекает с проявлениями пневмонии и/или тяжелого острого респираторного дистресс синдрома.
4. Применение по п. 1, где указанные симптомы затрагивают сердечно-сосудистую,
10 дыхательную, мочевыделительную, покровную, эндокринную, нервную, репродуктивную системы организма, органы желудочно-кишечного-тракта и панкреатогепатобилиарной системы и/или систему гемостаза.
5. Применение по п. 1, где указанные симптомы COVID-19 относятся к респираторным симптомам, включая одышку, кашель, сердечно-сосудистым симптомам, включая
15 стеснение в груди, боль в груди, palpitation, генерализованным симптомам, включая усталость, проявления астенического синдрома, жар, боль, неврологическим симптомам, включая когнитивные нарушения, в том числе мозговой туман, потерю концентрации или проблемы с памятью, головную боль, нарушение сна, симптомы периферической
20 нейропатии, в том числе покалывания и онемение, головокружение, делирий, симптомам ЖКТ, включая боль в животе, тошноту, диарею, анорексию и снижение аппетита, скелетно-мышечным симптомам, включая боль в суставах, боль в мышцах, психологическим/психиатрическим симптомам, включая симптомы тревоги и депрессии, симптомы беспокойства, ЛОР симптомам, включая тиннитус, боль в ушах, боль в горле, головокружение, потерю вкуса и/или запаха, дерматологическим симптомам, включая
25 кожную сыпь, проблемам работы почек, обострению хронических заболеваний, симптомам ОРВИ, изменению психологического статуса, психосоматическим расстройствам, гематологическим нарушениям, гормональному дисбалансу, неврологическим расстройствам, резкому снижению устойчивой физической нагрузки, в том числе неспособности тренироваться, быть активным, гипергликемии,
30 мультисистемному воспалительному синдрому, аутоиммунным процессам.

6. Применение по п. 5, где указанные симптомы ОРВИ представляют собой лихорадку, озноб, слабость, кашель, насморк, чихание, першение в горле и заложенность носа, миалгию.
7. Применение по п. 5, где указанные изменения психологического статуса представляют собой повышенную возбудимость, депрессию, тревогу, нарушение сна, бессонницу, недосыпание, замкнутость, подавленное настроение, апатию, потерю интереса к окружающему.
8. Применение по п. 5, где указанные психосоматические расстройства представляют собой дыхательный невроз, термоневроз, панические атаки.
9. Применение по п. 4, где указанные расстройства дыхательной системы представляют собой одышку, затрудненное дыхание, гипоксию, в том числе гипоксемию.
10. Применение по п. 5, где указанные гематологические нарушения представляют собой нарушения свертываемости крови.
11. Применение по п. 5, где указанные хронические заболевания выбраны из группы, включающей заболевания сердца, органов дыхания, пищеварительной системы, почек, печени, эндокринной системы, в том числе сахарный диабет.
12. Применение по п. 5, где указанные неврологические расстройства представляют собой головную боль, головокружение, проблемы с памятью.
13. Применение по п. 1, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 0,1-100 мг/кг массы тела.
14. Применение по п. 12, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 0,5-5 мг/кг массы тела.
15. Применение по п. 13, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в двойной дозировке в зависимости от возраста в первые три дня проявления выраженных симптомов.
16. Применение по п.1, отличающееся тем, что лечение проводят в течение 1-14 дней.
17. Применение по п.16, отличающееся тем, что лечение проводят в течение 3, 5, 7, 10 или 14 дней.

18. Применение по п.16, отличающееся тем, что доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 30 до 180 мг/сутки.
19. Применение по п.18, отличающееся тем, что доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 60 до 180 мг/сутки.
20. Применение по п.18, отличающееся тем, что доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 60 до 120 мг/сутки.
21. Применение по п.18, отличающееся тем, что доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 90 до 180 мг/сутки.
22. Применение по п.18, отличающееся тем, что доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет 30 мг/сутки, 60 мг/сутки, 90 мг/сутки, 120 мг/сутки, 180 мг/сутки.
23. Применение по п.18, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве
- 30 мг/сутки в течение 3, 5, 7, 10 или 14 дней, или
24. Применение по п.18, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве
- 60 мг в сутки в 1-3 дни начала лечения, и в количестве 30 мг в сутки на 4-5 день лечения, на 4-7 день лечения, 4-10 день лечения, или 4-14 день лечения.
25. Применение по п. 18, где доза составляет 180 мг/сутки в первые 1-3 дня лечения.
26. Применение по п. 18, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве
- 90 мг/сутки в течение 7, 10 или 14 дней, или

- 180 мг в сутки в 1-3 дни начала лечения, и в количестве 90 мг в сутки на 4-7 день лечения, 4-10 день лечения, или 4-14 день лечения.

27. Применение по п. 26, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 180 мг в сутки в 1-3 дни начала лечения, и в количестве 90 мг в сутки на 4-7 день лечения.

28. Применение по п. 1-27, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

29. Применение по п. 1-28, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде твердой лекарственной формы, такой как капсулы.

30. Применение по п. 1-28, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде жидкой лекарственной формы.

31. Применение по п. 1-30, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят взрослому пациенту.

32. Применение по п. 1-30, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят ребенку в возрасте от 7 лет.

33. Применение по п. 1-30, отличающееся тем, что 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят ребенку в возрасте от 3 до 6 лет.

34. Применение 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения COVID-19 и ее симптомов.

35. Применение 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения COVID-19 и ее симптомов.

36. Способ лечения COVID-19 и ее симптомов, включающий введение эффективного количества 2-(имидазол-4-ил)-этаномида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с COVID-19.

37. Способ по п. 36, в котором лечение проводят в течение 1-14 дней.
38. Способ по п.36, в котором лечение проводят в течение 3, 5, 7, 10 или 14 дней.
39. Способ по п. 36, в котором доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 30 до 180 мг/сутки.
- 5 40. Способ по п. 39, в котором доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 60 до 180 мг/сутки.
41. Способ по п. 39, в котором доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 60 до 120 мг/сутки.
42. Способ по п. 39, в котором доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5
- 10 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 90 до 180 мг/сутки.
43. Способ по п.39, в котором доза 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемой соли составляет 30 мг/сутки, 60 мг/сутки, 90 мг/сутки, 120 мг/сутки, 180 мг/сутки.
44. Способ по п. 39, в котором 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или
- 15 его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве
- 30 мг/сутки в течение 3, 5, 7, 10 или 14 дней, или
 - 60 мг в сутки в 1-3 дни начала лечения, и в количестве 30 мг в сутки на 4-5 день лечения, на 4-7 день лечения, 4-10 день лечения, или 4-14 день лечения.
45. Способ по п. 39, в котором 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или
- 20 его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве
- 60 мг/сутки в течение 3, 7, 10 или 14 дней, или
 - 120 мг в сутки в 1-3 дни начала лечения, и в количестве 60 мг в сутки на 4-7 день лечения, 4-10 день лечения, или 4-14 день лечения.
46. Способ по п. 39, в котором доза составляет 180 мг/сутки в первые 1-3 дня лечения.
- 25 47. Способ по п. 39, в котором 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве
- 90 мг/сутки в течение 7, 10 или 14 дней, или
 - 180 мг в сутки в 1-3 дни начала лечения, и в количестве 90 мг в сутки на 4-7 день лечения, 4-10 день лечения, или 4-14 день лечения.
- 30 48. Способ по п.47, в котором 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 180 мг в сутки в 1-3 дни начала лечения, и в количестве 90 мг в сутки на 4-7 день лечения.

49. Способ по п. 36-48, в котором 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.
50. Способ по п. 36-49, в котором 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде твердой лекарственной формы, такой как капсулы.
51. Способ по п. 36-49, в котором 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде жидкой лекарственной формы.
52. Способ по п. 36-51, в котором 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят взрослому пациенту.
- 10 53. Способ по п. 36-51, в котором 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят ребенку в возрасте от 7 лет.
54. Способ по п. 36-51, в котором 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль вводят ребенку в возрасте от 3 до 6 лет.
- 15 55. Фармацевтическая композиция, содержащая 2-(имидазол-4-ил)-этанами́д пентандиовой-1,5 кислоты или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве, для применения по любому из п.п. 1-33.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2022/050162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/417 (2006.01); A61P 31/14(2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/417, A61P 31/14 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSearch (RUPTO internal), USPTO, PAJ, Espacenet, DWPI, EAPATIS, PATENTSCOPE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MALIK, Ivan et al. Ingavirin might be a promising agent to combat Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Ceska a Slovenska farmacie: casopis Ceske farmaceuticke spolecnosti a Slovenske farmaceuticke spolecnosti. vol. 69,3 (2020): 107-111	1-12, 34-36, 55
Y		13-28, 37-49
X	EA 020283 B1 (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIU "VALENTA-INTELLEKT") 30.10.2014, points 4, 7, 11 of the claims, p.3-4, examples 2-3	55
Y	Registratsionnoe udostoverenie LP-006482/08. Instruktsiia po primeneniui. 29.09.2020	13-28, 37-49
P, X	WO 2022/056115 A1 (ACCENCIO LLC) 17.03.2022, the claims of the invention	1-55
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 September 2022 (06.09.2022)		Date of mailing of the international search report 08 September 2022 (08.09.2022)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2022/050162

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ <i>A61K 31/417 (2006.01)</i> <i>A61P 31/14 (2006.01)</i></p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																				
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p style="text-align: center;">A61K 31/417, A61P 31/14</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p style="text-align: center;">PatSearch (RUPTO internal), USPTO, PAJ, Espacenet, DWPI, EAPATIS, PATENTSCOPE</p>																				
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>MALIK, Ivan et al. Ingavirin might be a promising agent to combat Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Ceska a Slovenska farmacie: casopis Ceske farmaceuticke spolcnosti a Slovenske farmaceuticke spolcnosti. vol. 69,3 (2020): 107-111</td> <td>1-12, 34-36, 55</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>13-28, 37-49</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EA 020283 B1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ") 30.10.2014, пункты 4, 7, 11 формулы изобретения, с.3-4, примеры 2-3</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Регистрационное удостоверение ЛП-006482/08. Инструкция по применению. 29.09.2020</td> <td>13-28, 37-49</td> </tr> <tr> <td>P, X</td> <td>WO 2022/056115 A1 (ACCENCIO LLC)17.03.2022, формула изобретения</td> <td>1-55</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X	MALIK, Ivan et al. Ingavirin might be a promising agent to combat Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Ceska a Slovenska farmacie: casopis Ceske farmaceuticke spolcnosti a Slovenske farmaceuticke spolcnosti. vol. 69,3 (2020): 107-111	1-12, 34-36, 55	Y		13-28, 37-49	X	EA 020283 B1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ") 30.10.2014, пункты 4, 7, 11 формулы изобретения, с.3-4, примеры 2-3	55	Y	Регистрационное удостоверение ЛП-006482/08. Инструкция по применению. 29.09.2020	13-28, 37-49	P, X	WO 2022/056115 A1 (ACCENCIO LLC)17.03.2022, формула изобретения	1-55
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №																		
X	MALIK, Ivan et al. Ingavirin might be a promising agent to combat Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Ceska a Slovenska farmacie: casopis Ceske farmaceuticke spolcnosti a Slovenske farmaceuticke spolcnosti. vol. 69,3 (2020): 107-111	1-12, 34-36, 55																		
Y		13-28, 37-49																		
X	EA 020283 B1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ") 30.10.2014, пункты 4, 7, 11 формулы изобретения, с.3-4, примеры 2-3	55																		
Y	Регистрационное удостоверение ЛП-006482/08. Инструкция по применению. 29.09.2020	13-28, 37-49																		
P, X	WO 2022/056115 A1 (ACCENCIO LLC)17.03.2022, формула изобретения	1-55																		
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>																				
<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <table border="0"> <tr> <td>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</td> <td>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> <tr> <td>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </table>			“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета							
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение																			
“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности																			
“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста																			
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом																			
“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.																				
“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета																				
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p style="text-align: center;">06 сентября 2022 (06.09.2022)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p style="text-align: center;">08 сентября 2022 (08.09.2022)</p>																		
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация тел. +7(499)240-60-15, факс +7(495)531-63-18</p>		<p>Уполномоченное лицо: <p style="text-align: center;">Фокина О.А.</p> Телефон № (499) 240-25-91</p>																		

Графа II Замечания для случая, когда некоторые пункты формулы не подлежат поиску
(Продолжение пункта 2 первого листа)

Настоящий отчет о международном поиске не был подготовлен в отношении некоторых пунктов формулы в соответствии со статьей 17(2)(a) по следующим причинам:

1. пункты №:
т.к. они относятся к объектам, по которым данный Международный поисковый орган не обязан проводить поиск, а именно:

2. пункты №:
т.к. они относятся к частям международной заявки, настолько не соответствующим установленным требованиям, что по ним нельзя провести полноценный международный поиск, а именно:

3. пункты №: 29-33, 50-54
т.к. они являются зависимыми пунктами и не составлены в соответствии со вторым и третьим предложениями Правила 6.4(a).

Графа III Замечания для случая несоблюдения единства изобретения
(Продолжение пункта 3 первого листа)

Настоящий Международный поисковый орган обнаружил несколько групп изобретений в данной международной заявке, а именно:

1. Т.к. все необходимые дополнительные пошлины были уплачены своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает все пункты формулы изобретения, по которым можно провести поиск.
2. Т.к. все пункты формулы, по которым можно провести поиск, могут быть рассмотрены без затрат, оправдывающих дополнительную пошлину, Международный поисковый орган не требовал оплаты дополнительной пошлины.
3. Т.к. только некоторые из требуемых дополнительных пошлин были уплачены заявителем своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает лишь те пункты формулы, за которые была произведена оплата, а именно пункты №:

4. Необходимые дополнительные пошлины своевременно не были уплачены заявителем. Следовательно, настоящий отчет о международном поиске ограничивается группой изобретений, упомянутой первой в формуле изобретения; а именно пунктами №:

- Замечания по возражению**
- Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя и, если применимо, уплатой пошлины за возражение.
 - Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя, но соответствующие пошлины за возражение не были уплачены в течение срока, указанного в предложении.
 - Уплата дополнительных пошлин за поиск не сопровождалась возражением заявителя.