

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

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
29 июня 2023 (29.06.2023)



(10) Номер международной публикации
WO 2023/121519 A1

- (51) Международная патентная классификация:
A61K 31/454 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки: PCT/RU2022/050407
- (22) Дата международной подачи:
22 декабря 2022 (22.12.2022)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (30) Данные о приоритете:
2021138506 23 декабря 2021 (23.12.2021) RU
- (71) Заявители: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (LTD "VALENTA-INTELLEKT")** [RU/RU]; ул. Рябиновая, д. 26, стр. 10, к. 6-26 Москва, 121471, Moscow (RU). **НЕБОЛЬСИН, Владимир Евгеньевич (NEBOLSIN, Vladimir Evgenievich)** [RU/RU]; ул. Голицынская, д. 457 Московская обл., Истринский р-н, дер. Борзые, 143581, Moskovskaya obl., Istrinsky r-n, der. Borzые (RU).
- (72) Изобретатель: **НЕБОЛЬСИН, Владимир Евгеньевич (NEBOLSIN, Vladimir Evgenievich)**; ул. Голицынская, д. 457 Московская обл., Истринский р-н, дер. Борзые, 143581, Moskovskaya obl., Istrinsky r-n, der. Borzые (RU).
- (74) Агент: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ПАТЕНТНО-ПРАВОВАЯ ФИРМА "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, CV, 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, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, CV, 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, ME, 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).

Опубликована:

- с отчётом о международной поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))
- в черно-белом варианте; международная заявка в поданном виде содержит цвет или оттенки серого и доступна для загрузки из PATENTSCOPE.



WO 2023/121519 A1

(54) Title: USE OF 1-[2-(1-METHYLIMIDAZOLE-4-YL)-ETHYL]PERHYDROAZINE-2,6-DIONE FOR TREATING COVID-19

(54) Название изобретения: ПРИМЕНЕНИЕ 1-[2-(1-МЕТИЛИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)-ЭТИЛ]ПЕРГИДРОАЗИН-2,6-ДИОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

(57) Abstract: The invention relates to the field of pharmaceuticals and medicine and concerns the use of 1-[2-(1-methylimidazole-4-yl)-ethyl]perhydroazine-2,6-dione or its pharmaceutically acceptable salts for the treatment and/or prophylaxis of COVID-19 and its symptoms.

(57) Реферат: Изобретение относится к области фармацевтики и медицины, и представляет собой применение 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемых солей для лечения и/или профилактики COVID-19 и её симптомов.

**ПРИМЕНЕНИЕ 1-[2-(1-МЕТИЛИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)-ЭТИЛ]ПЕРГИДРОАЗИН-
2,6-ДИОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19**

Изобретение относится к области фармацевтики и медицины, и представляет собой применение 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемых солей для лечения и/или профилактики COVID-19.

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) – это третья коронавирусная инфекция за последние два десятилетия. Число заболевших, зарегистрированных с декабря 2019, уже давно перешагнуло миллионный рубеж.

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется высокой вариабельностью клинической симптоматики. Чаще всего это неспецифические симптомы: повышение температуры, кашель, недомогание и одышка. Большинство пациентов испытывают только лёгкие симптомы (кашель, недомогание, незначительное повышение температуры). Однако часть заболевших подвержена развитию более серьезного течения болезни с появлением гипоксии на фоне пневмонии и вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Умеренное и тяжелое течение может прогрессировать развитием нарушений гемостаза, цитокинового шторма, сепсиса, полиорганной недостаточности.

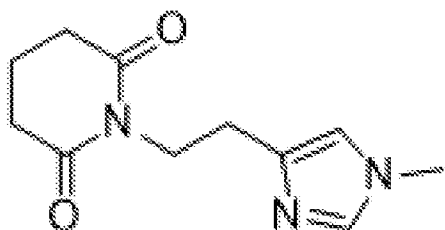
Цитокиновый шторм является крайне опасным патологическим состоянием, зачастую приводящим к развитию неконтролируемого воспаления, множественного повреждения органов и, в конечном итоге приводит к смерти пациента. Исследования показали, что у некоторых пациентов с ОРВИ, несмотря на уменьшение вирусной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

В настоящий момент отсутствуют клинические данные по терапии цитокинового шторма путем ингибирования аберрантной активности интерлейкина-6. Однако, в исследованиях на животных было показано, что ингибирование ядерного фактора каппа-В (NF-κB), ключевого фактора транскрипции интерлейкина-6, приводило к снижению продукции интерлейкина-6, предотвращало развитие цитокинового шторма и повышало

выживаемость животных [J Virol . 2014 Jan;88(2):913-24]. Более того для COVID-19, было показано, что повышенные уровни интерлейкина-6 могут служить прогностическим биомаркером тяжести заболевания и коррелировать с вероятностью развития синдрома высвобождения цитокинов и ОРДС. В ходе ретроспективного когортного исследования на 5 большой группе пациентов было показано, что уровни ИЛ-6 коррелируют со смертностью у пациентов с COVID-19 [Lancet, 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062]. Таким образом, терапия, направленная на подавление aberrантной активности ИЛ-6, может быть эффективной стратегией для профилактики и лечения цитокинового шторма у пациентов с COVID-19.

10 Таким образом, существует выраженная потребность в лекарственных препаратах, способных подавлять aberrантную активность интерлейкина-6 и развитие синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма. Подавление цитокинового шторма имеет важное значение в терапии COVID-19 умеренного и тяжелого течения.

Из уровня техники известно соединение 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион (синоним: 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион).



20 Соединение 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион известно и описано в заявке на изобретение WO 2014/168522 (опубл. 16.10.2014). В указанной патентной заявке раскрывается способ получения данного соединения, а также исследована его противовирусная активность и применение для лечения риновирусов и других заболеваний верхних дыхательных путей.

25 В заявке WO 2015/072893 (опубл. 21.05.2015) описано применение 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона для лечения заболеваний, ассоциированных с развитием эозинофильного воспаления, включая эозинофильную астму.

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион проявляет активность в отношении заболевания COVID-19.

5 Задачей настоящего изобретения является разработка нового лекарственного средства, эффективного для терапии высокопатогенных коронавирусных инфекций, в том числе COVID-19.

Техническим результатом данного изобретения является разработка эффективного лекарственного средства для терапии и/или профилактики COVID-19, снижение выраженности симптомов COVID-19.

10 Предметом настоящего изобретения является применение соединения 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или профилактики заболевания COVID-19 и её симптомов.

Предпочтительным является применение, где COVID-19 протекает в легкой форме, в среднетяжелой форме, в тяжелой форме или крайне тяжелой форме.

15 Также предпочтительным является применение для лечения и/или профилактики заболевания COVID-19 и её симптомов у амбулаторных пациентов.

Наиболее предпочтительным является применение, где COVID-19 с проявлениями пневмонии, цитокинового шторма, острого респираторного дистресс синдрома и/или тяжелого острого респираторного дистресс синдрома.

20 Наиболее предпочтительным является применение, где указанные симптомы затрагивают сердечно-сосудистую, дыхательную, мочевыделительную, покровную, эндокринную, нервную, репродуктивную системы организма, органы желудочно-кишечного тракта и панкреатогепатобилиарной системы и/или систему гемостаза.

Наиболее предпочтительным является применение, где 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, 25 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 30

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 кожную сыпь, проблемам работы почек, обострению хронических заболеваний, симптомам ОРВИ, изменению психологического статуса, психосоматическим расстройствам, гематологическим нарушениям, 5 гормональному дисбалансу, неврологическим расстройствам, резкому снижению устойчивой физической нагрузки, в том числе неспособности тренироваться, быть активным, гипергликемии, мультисистемному воспалительному синдрому, аутоиммунным процессам.

10 Наиболее предпочтительным является применение, где указанные симптомы ОРВИ представляют собой лихорадку, озноб, слабость, кашель, насморк, чихание, першение в горле и заложенность носа, миалгию.

Наиболее предпочтительным является применение, где указанные изменения психологического статуса представляют собой повышенную возбудимость, депрессию, 15 тревогу, нарушение сна, бессонницу, недосыпание, замкнутость, подавленное настроение, апатию, потерю интереса к окружающему.

Наиболее предпочтительным является применение, где указанные психосоматические расстройства представляют собой дыхательный невроз, термоневроз, панические атаки.

20 Наиболее предпочтительным является применение, где указанные расстройства дыхательной системы представляют собой одышку, затрудненное дыхание, гипоксию, в том числе гипоксемию, ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром).

Наиболее предпочтительным является применение, где указанные гематологические нарушения представляют собой нарушения свертываемости крови.

25 Наиболее предпочтительным является применение, где указанные хронические заболевания выбраны из группы, включающей заболевания сердца, органов дыхания, пищеварительной системы, почек, печени, эндокринной системы, в том числе сахарный диабет.

Наиболее предпочтительным является применение, где указанные неврологические 30 расстройства представляют собой головную боль, головокружение, проблемы с памятью.

Наиболее предпочтительным является применение, где 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 0,1-100 мг/кг массы тела.

Наиболее предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 100-200 мг в сутки.

5 Также предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для лечения и/или профилактики заболевания COVID-19 и её симптомов.

10 Наиболее предпочтительной является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что композиция выполнена в форме таблетки, капсулы, гранул или порошка.

Также предметом настоящего изобретения является применение фармацевтической композиции, содержащей 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для лечения и/или профилактики заболевания COVID-19 и её симптомов.

Наиболее предпочтительным является применение, характеризующееся тем, что активное соединение вводят в количестве 100-200 мг в сутки.

20 Также предметом настоящего изобретения является применение 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики заболевания COVID-19 и её симптомов.

25 Термин «лекарственное средство» означает вещество (или комбинацию веществ), вступающее в контакт с организмом человека или животного, проникающее в органы и ткани организма человека или животного, и предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

30 Термин «лекарственный препарат», «препарат» означает лекарственное средство в виде лекарственной формы, применяемой для лечения и профилактики заболевания.

Термин «лекарственная форма» означает состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

Термин «фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, и по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, дезинтегранты, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от их природы, способа введения композиции и дозировки.

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

Термины «содержащий», «содержит» означает, что указанные комбинации, композиции и наборы включают перечисленные компоненты, но не исключают включение других компонентов.

Термины «лечение», «терапия» охватывают лечение патологических состояний у млекопитающих, предпочтительно у человека, и включают: а) снижение, б) блокирование (приостановку) течения заболевания, в) облегчение тяжести заболевания, т.е. индукцию регрессии заболевания, г) реверсирование заболевания или состояния, к которому данный

термин применяется, или одного или более симптомов данного заболевания или состояния.

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

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

Представленные ниже примеры иллюстрируют, но не охватывают все возможные варианты осуществления изобретения и не ограничивают изобретение.

Пример 1. Получение таблеток 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона.

1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион, наполнитель, разрыхлитель, просеивают через сито с установленным диаметром ячеек. Просеянные субстанции помещают в смеситель, где смешиваются в течение времени необходимого для получения однородной смеси.

К полученной смеси добавляют лубриканты, глиданты и другие опудривающие вещества и проводят смешивание.

Полученную таблеточную массу таблетуют на роторном автомате прессования. Таблетки должны быть белого или белого с кремоватым оттенком цвета, с цельными краями, гладкой и однородной поверхностью, без трещин и сколов.

Дополнительно таблетки покрывают пленочным покрытием.

В качестве наполнителя предпочтительно использовать безводную лактозу, лактозу моногидрат и комбинированные наполнители, в составе которых входит лактоза, микрокристаллическую целлюлозу, маннитол или их смеси.

5 Разрыхлитель выбирают из кросповидона, повидона, коповидона, карбоксиметилкрахмала натрия и их смесей.

Лубрикант выбирают из талька, солей стеариновой кислоты, солей стерилфумарата, кремния диоксида коллоидного и их смесей.

<i>Ингредиент</i>	<i>Масс. %</i>
1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	20-40
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
лактоза безводная	60-80
Карбоксиметилкрахмал натрия	0,5-5
Тальк, магния стеарат	0,1-2,5
<i>Пленочная оболочка</i>	3-5

10 Наиболее предпочтительной является следующая композиция:

<i>Компоненты</i>	<i>масс.%</i>
1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	33,33
Лактоза безводная	63,33
Карбоксиметилкрахмала натрия	1,84
Тальк	0,50
Магния стеарат	1,00

Также данная фармацевтическая композиция может быть выполнена в форме капсул, помещенных в желатиновую оболочку, в форме гранул и порошка для растворения.

Пример 2. Исследование активности 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона в ходе клинических испытаний.

Было проведено проспективное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы III.

Пациенты были случайным образом распределены в две группы:

– **Группа 1 (группа исследуемого препарата, 69 пациентов):** 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион, таблетки 100 мг + стандартная терапия COVID-19, указанная в ВМР (временные методические рекомендации по лечению и диагностике COVID-19 Минздрава России);

– **Группа 2 (группа препарата сравнения, 68 пациентов):** Плацебо, соответствующее препарату 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона, таблетки 100 мг + стандартная терапия COVID-19, указанная в ВМР.

В ходе исследования был использован следующий способ применения: по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14 полных суток.

В ходе проведения клинического исследования было показано, что только у 1 пациента (в 1,4% случаев) в группе 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона на фоне лечения наблюдался переход к среднетяжелому течению COVID-19 или хуже за весь период исследования. В группе плацебо переход к среднетяжелому течению COVID-19 или хуже за весь период исследования наблюдался статистически значимо чаще – у 8 пациентов (в 11,8% случаев), $p = 0,017$.

Средний (SD) срок до стойкого снижения суммарного балла по шкале основных симптомов COVID-19 до величины ≤ 1 балл в группе 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона был статистически значимо ниже ($p = 0,024$) по сравнению с таковым в группе плацебо – 11.2 (3.46) дня против 13.2 (5.43) дня, соответственно.

Медианы срока достижения стойкого снижения суммарного балла по шкале основных симптомов COVID-19 до величины ≤ 1 балл с соответствующим 95% ДИ (доверительный интервал) составили 10.0 (95% ДИ 10.0-12.0) дней в группе 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона и 11.5 (95% ДИ 11.0-13.0) дня в группе плацебо.

Анализ различий с использованием лог-рангового теста показал, что на фоне терапии 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дионом стойкое снижение суммарного балла по шкале основных симптомов COVID-19 до величины ≤ 1 балл

5 достигалось статистически значимо быстрее по сравнению с группой плацебо, что также свидетельствует о превосходстве 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона над плацебо в отношении второго компонента первичной конечной точки (срока достижения стойкого снижения суммарного балла по шкале основных симптомов COVID-19 до величины ≤ 1 балл).

10 Таким образом, в результате клинического исследование было продемонстрировано превосходство препарата 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона над плацебо в отношении суммарной частоты перехода от легкого к среднетяжелому течению COVID-19 и хуже за весь период исследования и медианы срока достижения стойкого снижения суммарного балла по шкале основных симптомов COVID 19 до величины ≤ 1 балл.

Формула изобретения

1. Применение соединения 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или профилактики заболевания COVID-19 и её симптомов.

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 с проявлениями пневмонии, цитокинового шторма, острого респираторного дистресс синдрома и/или тяжелого острого респираторного дистресс синдрома.

4. Применение по п. 1, где указанные симптомы затрагивают сердечно-сосудистую, 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 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 изменение 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 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.

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, ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром).

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, где 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 0,1-100 мг/кг массы тела.

14. Применение по п. 1, характеризующееся тем, что 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 100-200 мг в сутки.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для лечения и/или профилактики заболевания COVID-19 и её симптомов.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, характеризующаяся тем, что композиция выполнена в форме таблетки, капсулы, гранул или порошка.

17. Применение композиции по п.15 для лечения и/или профилактики заболевания COVID-19 и её симптомов.

18. Применение по п. 17, характеризующееся тем, что активное соединение вводят в количестве 100-200 мг в сутки.

19. Применение 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции по п. 15.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2022/050407

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/454 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01) A61P 43/00 (2010.01) 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 31/454, C07D 401/06, A61P 43/00 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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VORONINA Elena. Tri eksperimentalnykh preparata nachali otsenivat pri COVID-19 v Rossii [online] 30.06.2020. Retrieved from: < https://pharmvestnik.ru/content/news/Tri-eksperimentalnyh-preparat-a-nachali-ocenivat-pri-COVID-19-v-Rossii.html >	1, 2, 15-17, 19
Y		3-14, 18
D, X	WO 2014/168522 A1 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOSTYU "FARMINTERPRAYSEZ ") 16.10.2014, claims 10, 22, 24-26, page 20, table 1, connection 5, page 42, lines 3-5, 13-23, page 44, lines 3-6	15, 16, 19
Y		3-14, 18
<input checked="" 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	"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
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 17 March 2023 (17.03.2023)		Date of mailing of the international search report 20 April 2023 (20.04.2023)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2022/050407

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	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 spolocnosti a Slovenske farmaceuticke spolocnosti vol. 69,3 (2020): 107-111	1-19
A	PSHENICHNAYA N. Yu. et al. Predvaritel'nye rezultaty adaptivnogo randomizirovannogo otkrytogo kontroliruemogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti preparata enisamiya iodid dlya lecheniya gospitalizirovannykh bolnykh s COVID-19. RMZH. Meditsinskoe obozrenie, 29 November 2021,5(11):705-711 DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-705-711	1-19

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2022/050407

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p style="text-align: right;"><i>A61K 31/454</i> (2006.01) <i>C07D 401/06</i> (2006.01) <i>A61P 43/00</i> (2010.01)</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 31/454, C07D 401/06, A61P 43/00</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</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>ВОРОНИНА Елена. Три экспериментальных препарата начали оценивать при COVID-19 в России [он-лайн] 30.06.2020. Найдено в: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Tri-eksperimentalnyh-preparata-nachali-ocenivat-pri-COVID-19-v-Rossii.html></td> <td>1, 2, 15-17, 19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>3-14, 18</td> </tr> <tr> <td>D, X</td> <td>WO 2014/168522 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 16.10.2014, пункты 10, 22, 24-26 формулы, страница 20, таблица 1, соединение 5, страница 42, строки 3-5, 13-23, страница 44, строки 3-6</td> <td>15, 16, 19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>3-14, 18</td> </tr> </tbody> </table>		Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X	ВОРОНИНА Елена. Три экспериментальных препарата начали оценивать при COVID-19 в России [он-лайн] 30.06.2020. Найдено в: < https://pharmvestnik.ru/content/news/Tri-eksperimentalnyh-preparata-nachali-ocenivat-pri-COVID-19-v-Rossii.html >	1, 2, 15-17, 19	Y		3-14, 18	D, X	WO 2014/168522 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 16.10.2014, пункты 10, 22, 24-26 формулы, страница 20, таблица 1, соединение 5, страница 42, строки 3-5, 13-23, страница 44, строки 3-6	15, 16, 19	Y		3-14, 18
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №														
X	ВОРОНИНА Елена. Три экспериментальных препарата начали оценивать при COVID-19 в России [он-лайн] 30.06.2020. Найдено в: < https://pharmvestnik.ru/content/news/Tri-eksperimentalnyh-preparata-nachali-ocenivat-pri-COVID-19-v-Rossii.html >	1, 2, 15-17, 19														
Y		3-14, 18														
D, X	WO 2014/168522 A1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 16.10.2014, пункты 10, 22, 24-26 формулы, страница 20, таблица 1, соединение 5, страница 42, строки 3-5, 13-23, страница 44, строки 3-6	15, 16, 19														
Y		3-14, 18														
<p><input checked="" 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> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“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)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p> <p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” 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</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>																
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p style="text-align: center;">17 марта 2023 (17.03.2023)</p>	<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p style="text-align: center;">20 апреля 2023 (20.04.2023)</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: Фокина О. Телефон № 8(495)531-64-81</p>															

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2022/050407

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	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	1-19
A	ПШЕНИЧНАЯ Н. Ю. и др. Предварительные результаты адаптивного рандомизированного открытого контролируемого исследования эффективности и безопасности препарата энисамия йодид для лечения госпитализированных больных с COVID-19. РМЖ. Медицинское обозрение, 29 ноября 2021,5(11):705-711 DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-705-711	1-19