



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146741** (13) **U**

(51) МПК (2021.01)

C07D 493/22 (2006.01)

A61K 31/00

A61P 11/00

A61P 31/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

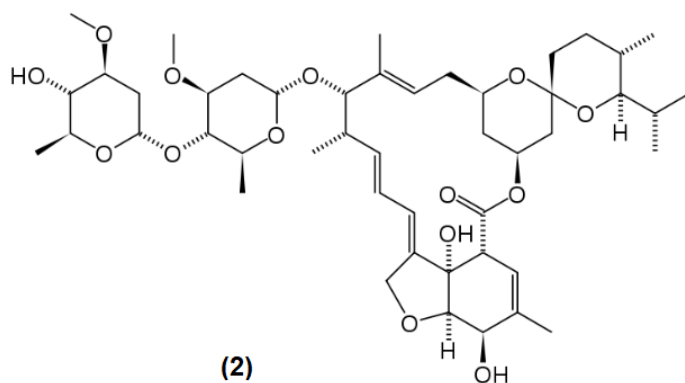
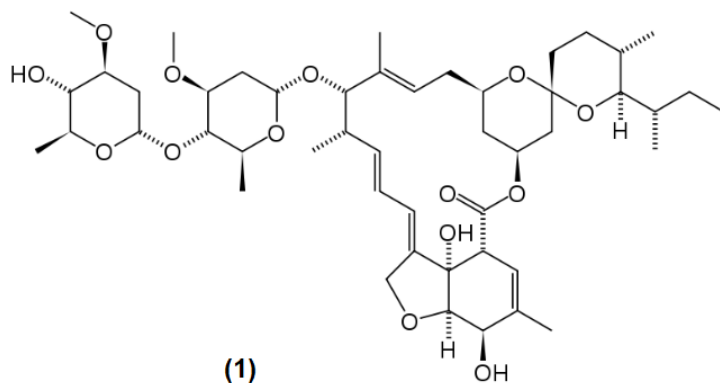
(21) Номер заявки:	u 2020 03830	(72) Винахідник(и):	Нітін Джейн (IN)
(22) Дата подання заявки:	25.06.2020	(73) Володілець (володільці):	ВАН 99 ЛІМІТЕД, 604 Tower A, New Trade Plaza, 6 On Ping Street, Shatin, N. T., Hong Kong, China (HK)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	18.03.2021	(74) Представник:	Якобчук Олена Миколаївна, реєстр. №268
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	17.03.2021, Бюл.№ 11		

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БЕТАКОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

(57) Реферат:

Спосіб лікування бетакоронавірусної інфекції полягає в тому, що людині, яка того потребує, принаймні на одній стадії лікування вводять лікарський засіб, що містить як активний фармацевтичний інгредієнт суміш хімічної сполуки структурної формули (1) та хімічної сполуки структурної формули (2)

UA 146741 U



причому, стадію лікування, на якій людині вводять лікарський засіб, визначають за проявом у людини принаймні двох симптомів бетакоронавірусної інфекції, або коли у людини діагностичним методом виявлено збудник бетакоронавірусної інфекції, при цьому людині вводять лікарський засіб у кількості, необхідній до досягнення концентрації активного фармацевтичного інгредієнта в плазмі крові людини від 30 до 100 нг/мл.

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до способів лікування вірусних захворювань, спричинених вірусами родини ортокоронавірусів, зокрема бетакоронавірусами.

Бетакоронавіруси - це одноланцюгові РНК-віруси, поверхня яких вкрита булавчастими відростками. Бетакоронавіруси є одним із чотирьох родів вірусів, що належать до підродини ортокоронавірусів.

Бетакоронавіруси мають найбільше клінічне значення для людей, оскільки спричиняють широкий спектр захворювань різної тяжкості. В організмі бетакоронавіруси переважно вражають дихальні шляхи, травну систему та нервові тканини, при цьому також часто страждають такі органи як печінка, нирки, серце та очі. Передача захворювань відбувається повітряно-крапельними механізмами, поширення бетакоронавірусних інфекцій відбувається здебільшого в осінньо-зимовий період, а джерелом інфекції є хвора людина.

У минулому, бетакоронавіруси були одними з найчастіших збудників нетяжких уражень верхніх дихальних шляхів людини, а тяжкі захворювання реєстрували переважно при наявності імунodefіцитного стану у пацієнта. Проте, у 21-му ст. ситуація кардинально змінилась в результаті появи спалахів дуже тяжких захворювань, спричинених раніше невідомими бетакоронавірусами, такими як MERS-CoV та SARS-Cov-2.

Так, новий бетакоронавірус SARS-Cov-2, наприкінці 2019 року спричинив спалах інфекційного захворювання, що отримало назву коронавірусна хвороба (COVID-19). COVID-19 може протікати у людини безсимптомно, у легкій формі або у тяжкій формі, або з ризиком смерті. Інкубаційний період захворювання становить 1-14 днів. Симптоми, в середньому, розвиваються на 5-6 день після зараження. Інфекція, викликана SARS-Cov-2, проявляється в трьох основних клінічних формах: 1) гостра респіраторна вірусна інфекція легкого ступеня; 2) пневмонія без загрози для життя; та 3) тяжка пневмонія з гострим респіраторним дистрес-синдромом.

У зв'язку з особливостями перебігу захворювання (тривалий інкубаційний період, значна кількість безсимптомних випадків, та великий індекс контагіозності), а також відсутності ефективних засобів та способів лікування, окремі спалахи COVID-19 дедалі збільшувались та згодом набули статусу глобальної пандемії.

Особлива небезпека COVID-19 полягає у великій кількості тяжких наслідків, як для інфікованих людей та їх оточення, так і для системи охорони здоров'я. До груп ризику, що є більш сприйнятливими до COVID-19, відносять курців, людей похилого віку, людей чоловічої статі, людей азійської етногрупи, людей з порушеннями в імунній системі та з хронічними або тяжкими фоновими захворюваннями (напр. цукровий діабет). Даний перелік показує, що значний відсоток населення планети входить до групи ризику, і при їх зараженні COVID-19, великою є вірогідність розвитку саме тяжкої форми захворювання, аж до летальних наслідків.

Серед ускладнень у людей, хворих на COVID-19, наразі були зафіксовані наступні:

- 1) розвиток сильних запальних процесів, які призводять до смертельної пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому;
- 2) розвиток запальних процесів, які мають довготривалий вплив на стан здоров'я серцево-судинної системи, зокрема, які призводять до аритмій, міокардиту, кардіоміопатії тощо;
- 3) розвиток гострої серцевої, ниркової або дихальної недостатності;
- 4) висока ймовірність летального наслідку.

Негативний вплив пандемії на глобальну економіку та систему охорони здоров'я пов'язаний з суттєвим підвищенням кількості людей, що потребують госпіталізації (через одночасне інфікування великої кількості людей). В результаті, виникає перенавантаженість системи, яка характеризується нестачею медичного персоналу, ліжкомісць в лікарнях, спеціалізованого обладнання (напр. апаратів для штучної вентиляції легенів), і загальними ускладненнями в адмініструванні, логістиці та фінансуванні. Результатом є, окрім всього іншого, збільшення загальної смертності серед населення.

На сьогодні не існує ні лікарських засобів для попередження COVID-19, ні схвалених лікарських засобів для його лікування. В основному, пацієнти отримують симптоматичну або підтримувальну терапію, що не є здатною подолати причину виникнення захворювання. У важких випадках COVID-19 процес лікування, здебільшого, направлений на підтримання життєво важливих функцій організму хворого, коли органи вже не є здатними самостійно функціонувати та потребують підтримки ззовні.

Все це обумовлює крайню гостру потребу у винайденні нових способів лікування бетакоронавірусних інфекцій, зокрема спричинених збудником SARS-Cov-2.

На сьогоднішній день вже запропоновано ряд способів лікування бетакоронавірусних інфекцій, зокрема COVID-19. Так, згідно з інформацією з Наказу МОЗ України від 02.04.2020 №

762 "Про затвердження протоколу "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», був затверджений наступний спосіб лікування COVID-19.

Відомий спосіб лікування коронавірусного захворювання COVID-19 полягає в тому, що людині вводять лікарський засіб, що містить як активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) хімічну речовину гідроксихлорохін, хлорохін або хлорохіну фосфат (в залежності від наявності в лікарні). Лікарський засіб з гідроксихлорохіном вводять людині у кількості АФІ 400 мг при підозрі/діагнозі, повторно 400 мг через 12 годин, і надалі по 200 мг двічі на день строком до 5 днів. Лікарський засіб з хлорохіном вводять людині у кількості АФІ 600 мг (10мг/кг від маси тіла людини) при діагнозі, повторно 300 мг у дозуванні 5мг/кг через 12 годин, і надалі по 300 мг у дозуванні 5 мг/кг двічі на день до 5 днів. Лікарський засіб з хлорохіну фосфатом вводять людині у кількості АФІ 1000 мг при діагнозі, повторно 500 мг через 12 годин, і надалі по 300 мг двічі на день протягом дня.

Недоліками відомого способу лікування є те, що лікування припиняють, якщо спостереження за пацієнтом буде продовжуватись вдома. Таким чином, відомий спосіб лікування передбачає тільки використання для клінічного лікування в умовах госпіталізації.

Ще одним недоліком відомого способу лікування є те, що використання для лікування композицій з вказаними АФІ (гідроксихлорохін, хлорохін та хлорохіну фосфат) може призвести до розвитку у людини побічних реакцій, характерних для цих хімічних сполук. Крім цього, збільшення дозування АФІ, що передбачено відомими способами лікування, призводить до збільшення ризику розвитку побічних явищ та зменшення ступеня безпечності вказаних способів лікування, які особливо посилюються при застосуванні вказаних способів лікування у комбінації з іншими способами, що включають введення додаткових лікарських засобів (наприклад на основі азитроміцину або оселтамівіру).

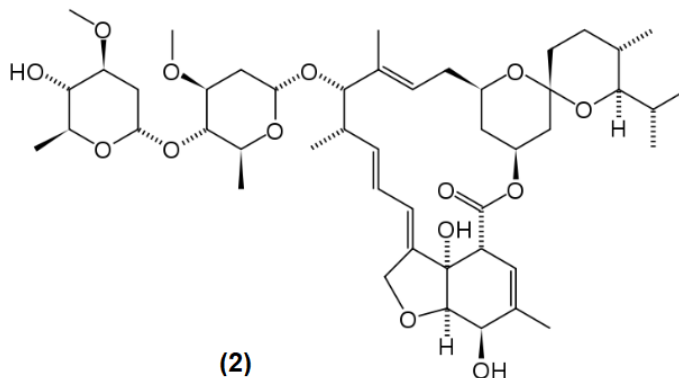
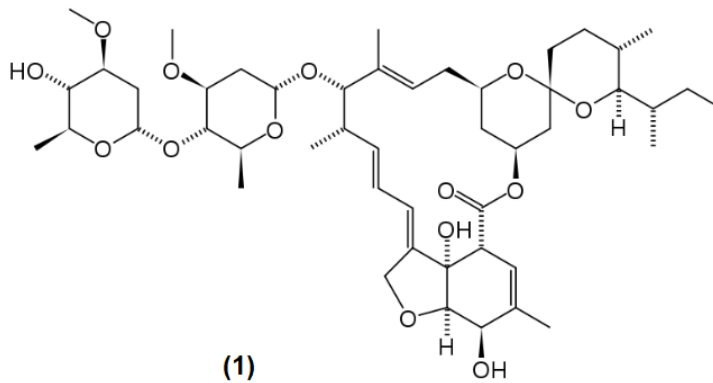
Можливі побічні реакції можуть проявлятися з боку органів зору, шкіри, шлунково-кишкового тракту, нервової системи, опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи, крові, гепатобіліарної системи та імунної системи. Серед найбільш тяжких побічних ефектів відомі такі як необоротна макулопатія та макулярна дегенерація, довготривала міопатія скелетних м'язів, загострення псоріазу та порфірії та ін., які, в поєднанні із загальним важким станом пацієнта можуть призвести до значного ускладнення процесу одужання.

Окрім цього, результати ряду досліджень, згідно з відомими способами лікування COVID-19, є дуже суперечливими. Одні дослідження показують, що використання хлорохінів та гідроксихлорохінів є ефективними при лікуванні пневмонії, викликаній бетакоронавірусною інфекцією. Інші дослідження показали, що лікування відомими способами часто сприяє розвитку вентрикулярної аритмії, та збільшує ризик летального наслідку для госпіталізованого пацієнта, інфікованого бетакоронавірусом.

Таким чином, існує критична необхідність у створенні нових способів лікування коронавірусних інфекцій, таких як COVID-19.

Задачею корисної моделі є створення ефективного та безпечного способу лікування бетакоронавірусної інфекції, який є простим у здійсненні та може бути використаний для клінічного або позаклінічного лікування людини, та дозволяє досягти зниження рівня смертності госпіталізованих людей, у яких діагностовано бетакоронавірусну інфекцію, та є економічно ефективним для впровадження.

Поставлена задача вирішується створенням способу лікування бетакоронавірусної інфекції, який полягає в тому, що людині, яка того потребує, принаймні на одній стадії лікування вводять лікарський засіб, що містить як активний фармацевтичний інгредієнт суміш хімічної сполуки структурної формули (1) та хімічної сполуки структурної формули (2)



причому стадію лікування, на якій людині вводять лікарський засіб, визначають за проявом у людини принаймні двох симптомів із таких наступних симптомів бетакоронавірусної інфекції як підвищення температури, втома, кашель різного типу, втрата апетиту, зміна або втрата відчуття смаку та запаху, задишка, виділення мокротиння, загальне нездужання, сплутаність свідомості, головний біль, біль у м'язах, біль у горлі, відхаркування кров'ю, виділення мокротиння, ускладнене дихання, нежить, діарея, нудота, блювання, симптоми гастроентериту, симптоми пневмонії, симптоми респіраторної інфекції різного ступеня важкості, симптоми респіраторного дистрес-синдрому, дихальна недостатність, симптоми сепсису або септичного шоку, або коли у людини діагностичним методом виявлено збудник бетакоронавірусної інфекції, при цьому людині вводять лікарський засіб у кількості, необхідній до досягнення концентрації активного фармацевтичного інгредієнта в плазмі крові людини від 30 до 100 нг/мл.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, введення лікарського засобу людині, яка того потребує, здійснюють впродовж від 24 годин до 72 годин після прояву у людини симптомів бетакоронавірусної інфекції.

За деякими варіантами здійснення корисної моделі, людині, яка того потребує, вводять лікарський засіб, що виконаний в лікарській формі, що призначена для перорального, парентерального або інгаляційного введення.

За ще одними варіантами здійснення корисної моделі, людині, яка того потребує, вводять лікарський засіб, що виконаний в твердій лікарській формі, напівтвердій лікарській формі, м'якій лікарській формі, рідкій лікарській формі або лікарській формі для інгаляцій.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, людині, яка того потребує, вводять лікарський засіб, що виконаний в дозованій лікарській формі.

За іншим варіантом здійснення корисної моделі, людині, яка того потребує, вводять лікарський засіб, що виконаний в недозованій лікарській формі.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, введення лікарського засобу людині, яка того потребує, здійснюють натщесерце з водою.

За іншим варіантом здійснення корисної моделі, введення лікарського засобу людині, яка того потребує, здійснюють перед прийомом їжі з високим вмістом жирів.

За деякими варіантами здійснення корисної моделі, співвідношення хімічної сполуки структурної формули (1) та хімічної сполуки структурної формули (2) в лікарському засобі складає від 70:30 до 95:5 масових частин.

За деякими варіантами здійснення корисної моделі, людині, яка того потребує, вводять лікарський засіб, що виконаний в дозованій лікарській формі та містить від 1 мг до 5 мг активного фармацевтичного інгредієнта в одиниці дозованої лікарської форми.

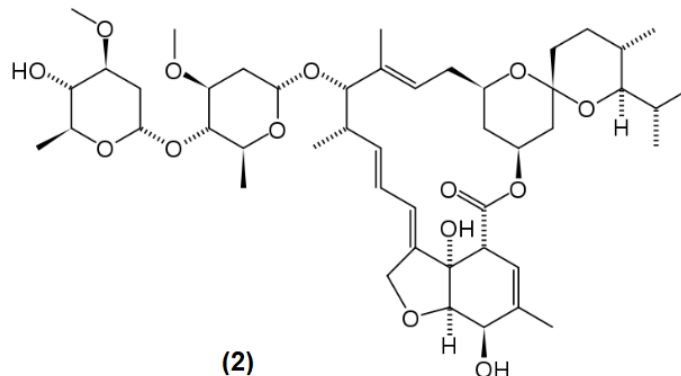
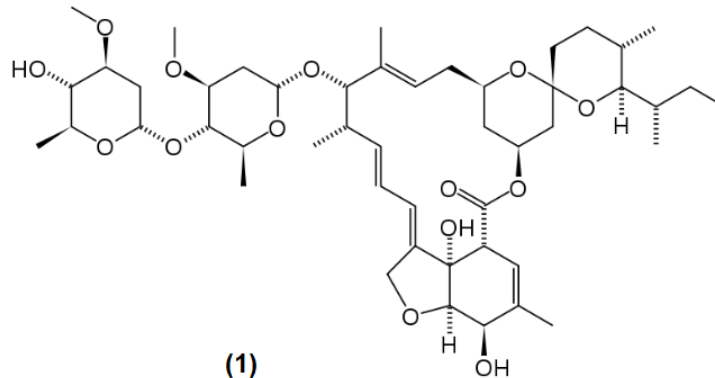
За іншими варіантами здійснення корисної моделі, людині, яка того потребує, вводять лікарський засіб, що виконаний в дозованій лікарській формі та містить 3 мг активного фармацевтичного інгредієнта в одиниці дозованої лікарської форми.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, лікарський засіб людині, яка того потребує, вводить медичний спеціаліст.

За іншим варіантом здійснення корисної моделі, людина приймає лікарський засіб самостійно.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, бетакоронавірусною інфекцією є коронавірусна хвороба КОВІД-19.

Активний фармацевтичний інгредієнт у способі за корисною моделлю являє собою лікарський засіб івермектин, що є сумішшю хімічної сполуки структурної формули (1) та хімічної сполуки структурної формули (2).



Івермектин являє собою кристалічний порошок від білого до жовтуватого кольору, практично нерозчинний у воді, добре розчинний у метанолі, 95 %-ому етанолі та ацетоні.

Після перорального прийому, івермектин досягає середньої концентрації у плазмі крові приблизно через 4 години. Івермектин у печінці, і виводиться у незмінному стані або у вигляді метаболітів з фекаліями протягом приблизно 12 днів.

Івермектин є противірусним засобом з потенційно широким спектром дії. Івермектин значною мірою інгібує накопичення інтегрази, неструктурних білків вірусу та великого пухлинного антигену у ядрі клітин людини за рахунок пригнічення транспорту, залежного від Itra/β1. Загалом, івермектин зменшує накопичення всіх вантажних білків у ядрі клітин людини, які містять клітинний сигнал внутрішньоядерної локалізації, який розпізнають Itra/β1, що обумовлює широкий спектр противірусної дії івермектину, оскільки для багатьох РНК-вірусів критично важливим є ядерний транспорт вірусних білків.

Авторами даної корисної моделі неочікувано було виявлено, що івермектин проявляє активність стосовно збудників бетакоронавірусних інфекцій, таких як вірус SARS-Cov-2, та може бути використаний у способах для лікування людей, хворих на такі бетакоронавірусні інфекції як COVID-19.

Під термінами "людина, яка потребує лікування", "людина, яка того потребує", слід розуміти, якщо не вказано інше, особу, що є хворою на певне захворювання. Згідно суті даної корисної моделі, людиною, яка потребує лікування, є особа, хвора на бетакоронавірусну інфекцію, зокрема, у якої були зафіксовані відмітні ознаки та симптоми бетакоронавірусної інфекції (принаймні два), та/або у якої було виявлено одним або декількома діагностичними методами збудник бетакоронавірусної інфекції.

Під терміном "лікарський засіб", слід розуміти, якщо не вказано інше, одну хімічну сполуку або суміш хімічних сполук, принаймні одна з яких є активним фармацевтичним інгредієнтом. Згідно із суттю даної корисної моделі, АФІ є здатним проявляти активність проти збудників бетакоронавірусних інфекцій. Згідно із суттю даної корисної моделі, лікарський засіб може бути івермектином або сумішшю івермектину і принаймні однієї фармацевтично прийнятної активної або допоміжної речовини.

Спосіб лікування бетакоронавірусної інфекції за корисною моделлю здійснюють таким чином, що людині, яка того потребує, вводять лікарський засіб, втілений в фармацевтично прийнятній дозованій або недозованій лікарській формі, що як АФІ містить івермектин у кількості, що є необхідною для досягнення терапевтично ефективної концентрації івермектину в плазмі крові людини.

Авторами даної корисної моделі, в результаті проведення практичних досліджень, було виявлено, що введення людині, яка потребує лікування, лікарського засобу в дозованій лікарській формі, що містить від 1 мг до 5 мг івермектину, переважно, 3 мг івермектину в одиниці дозованої лікарської форми, дозволяє забезпечити оптимальний показник концентрації АФІ в плазмі крові людини, необхідний для прояву протівірусної активності івермектину проти збудників бетакоронавірусних інфекцій, напр. SARS-Cov-2. В результаті досліджень було встановлено, що концентрація івермектину в плазмі крові людини має бути в діапазоні значень від 30 до 100 нг/мл. Цей діапазон є оптимальним, та є терапевтично ефективним для випадків захворювання COVID-19, що можуть бути індивідуальними, в залежності від тяжкості захворювання та загального стану людини.

Для більшої ефективності заявленого способу лікування пропонується починати процес лікування хворого якомога швидше, переважно протягом перших 72 годин після діагностування у людини коронавірусної інфекції та/або прояву у людини симптомів бетакоронавірусної інфекції (принаймні двох). Подальшу схему лікування визначає медичний спеціаліст на підставі індивідуальних показників стану кожної окремої людини та особливостей перебігу захворювання.

Згідно із суттю корисної моделі, спосіб лікування може передбачати введення людині, яка того потребує, лікарських засобів, втілених в різних лікарських формах, для забезпечення максимального лікувального ефекту та безпечності в кожному конкретному випадку захворювання. Зокрема, лікарський засіб може бути виконаний в дозованій лікарській формі або недозованій лікарській формі, а також в твердій лікарській формі, напівтвердій лікарській формі, м'якій лікарській формі та / або лікарській формі для інгаляцій. Так, до рідких лікарських форм, згідно зі способом за корисною моделлю, належать розчини для інфузії або ін'єкції, сиропи, краплі тощо. До напівтвердих лікарських форм, згідно із способом за корисною моделлю, належать гелі, креми, мазі, лініменти, пасти, супозиторії, пластирі, трансдермальні та плівкові терапевтичні системи, плівкоутворювальні та пінні терапевтичні системи тощо. До твердих лікарських форм, згідно зі способом за корисною моделлю, належать таблетки, капсули, драже, пігулки, льодяники тощо. До лікарських форм для інгаляції, згідно зі способом за корисною моделлю, належать розчини, суспензії, емульсії та порошки для інгаляційних систем (дозованих аерозольних інгаляторів, порошкових інгаляторів, небулайзерів та спейсерів).

Прийом лікарського засобу, згідно зі способом за корисною моделлю, втіленого у лікарській формі для перорального застосування може здійснюватися натщесерце або безпосередньо перед прийомом їжі. Зокрема, введення лікарського засобу перед прийомом їжі з великою кількістю жирів, дозволяє значно збільшити біодоступність івермектину (з огляду на хімічну будову сполуки, бо івермектин практично не розчиняється у воді). Той чи інший переважний спосіб введення лікарського засобу людині, яка потребує лікування, визначає медичний спеціаліст, згідно з індивідуальними потребами людини у лікуванні.

Лікарський засіб, згідно зі способом за корисною моделлю, може бути одержаний з використанням фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, наприклад носіїв, наповнювачів, формоутворювальних речовин, пропелентів, ковзних агентів, зволожувальних агентів, змазувальних агентів, зв'язуючих агентів, дезінтегруючих агентів, загусників, стабілізаторів, солюбілізаторів, пролонгаторів, консервантів, регуляторів рН, поверхнево-активних речовин, коригентів смаку, коригентів запаху, барвників, пігментів, які забезпечують доставку івермектину в організм людини на рівні, достатньому для прояву протівірусної активності проти збудників бетакоронавірусних інфекцій.

Для доведення ефективності способу лікування бетакоронавірусної інфекції за корисною моделлю було проведено низку доклінічних та клінічних досліджень. Частину результатів цих досліджень наведено нижче, проте ці результати не є вичерпними, оскільки дослідження наразі ще продовжуються.

ПРИКЛАД 1

Дослідження противірусної ефективності способу за корисною моделлю.

Клітини аденокарциноми шиї людини культивували у модифікованому по Дульбекко середовищі Ігла, яке містило 10 % об. фетальної сироватки бика, 1 мМ L-глутамату, 1 мМ пеніциліну / стрептоміцину та 20 мМ ГЕПЕС, при 37 °С в 5 % CO₂. За 24 год. до трансфекції клітини висіювали на покривні стекла. В клітини експресували рекомбінаційні білки, які містили клітинні сигнали внутрішньоядерної локалізації, які розпізнаються різними видами імпортинів. За 1 годину до аналізу під мікроскопом, клітини обробляли івермектином при кінцевій концентрації 25 мкМ протягом 1 год. або залишали без обробки.

Результати дослідження показали, що івермектин інгібує лише цитомегаловірус людини та полімерази UL54, які містили клітинні сигнали внутрішньоядерної локалізації, які розпізнаються імпортинами Imp α / β 1. При цьому, не було виявлено жодного впливу на фактор визначення статі, пептид, споріднений до паратиреоїдного гормону, гістон H2B та тиреотропний релізінг-гормон, які транспортуються у ядра за допомогою лише Imp β 1. Аналогічно, жодного впливу не спостерігається на SUMO-кон'югуювальний фермент, який транспортується за допомогою Imp13.

Таким чином, результати дослідження показали, що івермектин пригнічує ядерний транспорт, опосередкований Imp α / β 1 і може бути ефективним проти РНК-вірусів, які транспортуються Imp α / β 1. Отже, спосіб за корисною моделлю є ефективним для лікування РНК-вірусів людини, які використовуються Imp α / β 1.

ПРИКЛАД 2

Було проведено доклінічне дослідження по визначенню ефективності способу за корисною моделлю у пригніченні збудника коронавірусного захворювання COVID-19.

Клітини Vero/hSLAM культивували у мінімально збагаченому середовищі, яке містило 7 % фетальної сироватки бика, 2 мМ L-глутаміну, 1 мМ пірувату натрію, 1500 мг/л бікарбонату натрію, 15 мМ ГЕПЕС та 0,4 мг/мл генетицину, при 37 °С та 5 % CO₂. За 24 години до інфікування SARS-CoV-2 клітини висіювали у 12-лунковий планшет для культур тканин. Інфікування відбувалося у інфекційному середовищі протягом 2 годин. Середовище, яке містило посівну культуру, видаляли і заміняли 1 мл свіжого середовища, яке містило активний фармацевтичний інгредієнт при концентрації 5 мкМ, середовищем ДМСО та інкубували протягом 0-3 днів. У заданий час клітинну надосадову рідину збирали та центрифугували протягом 10 хв. Отриману після центрифугування надосадову рідину збирали у пробірки для аналізу. Моношари клітини збирали зіскоблюванням і повторно диспергували їх у 1 мл свіжого середовища. Ефективність івермектину визначали у надосадовій рідині та клітинному осаді за показником реплікації РНК SARS-CoV-2 по полімеразній ланцюговій реакції зі зворотною транскрипцією. Контроль представляв собою клітини Vero/hSLAM, інфіковані SARS-CoV-2, які обробляли ДМСО.

На 0 день кількість вірусної РНК у надосадовій рідині та клітинному осаді становила 100 %. На 1 день кількість вірусної РНК у надосадовій рідині становила приблизно 8 %, а у клітинному осаді = приблизно 0,2 %. Тобто вже через 24 години спостерігалось майже повне знищення збудника COVID-19. В подальші дні дослідження кількість вірусної РНК у надосадовій рідині та клітинному осаді становила не більше 0,01 % від початкової кількості.

Таким чином, спосіб за корисною моделлю, успішно знищує клінічно виділений SARS-CoV-2 in vitro.

ПРИКЛАД 3

Було проведено багатоцентрове, обсерваційне, псевдорандомізоване дослідження типу випадок-контроль шляхом проспективного відбору даних людей, у яких було діагностовано захворювання COVID-19.

Діагностування COVID-19 відбувалося за допомогою високопродуктивного секвенування або аналізу полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією у режимі реального часу зразків мазків з носа або глотки. Результат лікування людини - виписка з лікарні, успішне проходження госпіталізації або смерть під час госпіталізації. Для дослідження були відібрані особи з підтвердженим діагнозом COVID-19, для лікування яких застосовували лікарський засіб, згідно зі способом за корисною моделлю, в формі таблетки без покриття, що містить як активний фармацевтичний інгредієнт суміш хімічної сполуки структурної формули (1) та хімічної сполуки структурної формули (2) (івермектин) у кількості 3 мг в одній таблетці. Лікарський засіб, згідно зі способом за корисною моделлю, також містив такі допоміжні компоненти як полівінілполіпіролідон, кукурудзяний крохмаль, стеарат магнію, карбоксиметилцелюлоза натрію, бутильований гідроксіанізол та смакова добавка. Для кожної людини, що отримувала лікарський засіб, згідно зі способом за корисною моделлю, був підібраний відповідний контроль (людина з діагностованою коронавірусною інфекцією, яку не лікували способом за корисною моделлю).

Аналіз був проведений по даним для 1408 госпіталізованих осіб з діагностованим захворюванням COVID-19, з яких 704 особи приймали лікарський засіб у середній добовій кількості 125 мкг на 1 кг ваги людини (1-а група), і 704 особи, які отримували лікування за встановленим протоколом лікування COVID-19 з використанням гідроксихлорохіну (2-а група).

Основним показником ефективності було співвідношення осіб, які померли в обох групах. При цьому, кожна група була поділена на дві підгрупи: а) особи, які отримували штучну вентиляцію легенів, б) особи, які не отримували штучну вентиляцію легенів.

Результати аналізу виявили, що загальна смертність нижча в 1-ій групі, яка приймала лікарський засіб, згідно із досліджуваним способом лікування (1,4 %), порівняно з 2-ою групою, яка не приймала вказану композицію (8,5 %). При цьому, в підгрупах, які потребували штучної вентиляції легенів, смерть було зафіксовано у 7,3 % (1 група) та 21,3 % людей (2 група).

Таким чином, спосіб лікування бетакоронавірусної інфекції за корисною моделлю сприяє статистично значущому зменшенню смертності хворих на COVID-19, порівняно з тими особами, які отримували лікування за встановленим протоколом для лікування COVID-19.

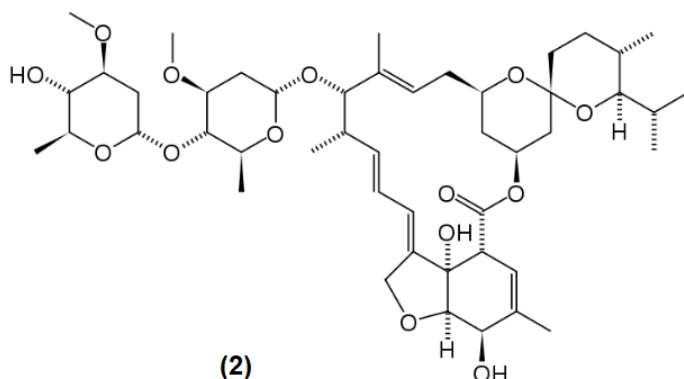
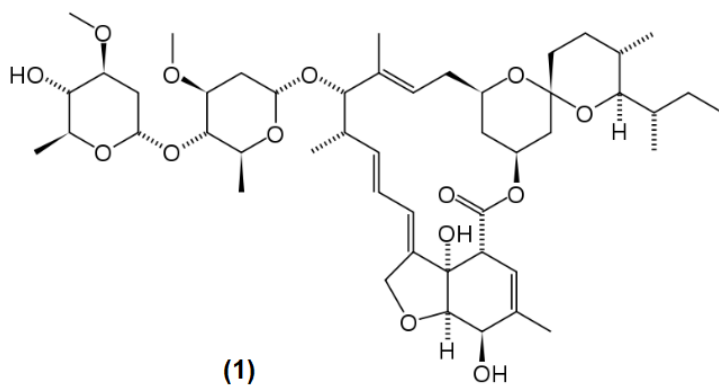
Наведені приклади призначені лише для ілюстрації корисної моделі і не призначені яким-небудь чином обмежувати наведену Корисна модель.

Реалізація корисної моделі дозволяє досягти наступного технічного результату:

- Ефективне та безпечне лікування бетакоронавірусної інфекції при застосуванні способу за корисною моделлю;
- Можливість клінічного та позаклінічного лікування бетакоронавірусної інфекції, що додатково полегшує та спрощує режим лікування для людей з легким та середнім ступенем захворювання;
- Зменшення смертності серед хворих на бетакоронавірусну інфекцію, зокрема серед людей, яким необхідна штучна вентиляція легенів, при застосуванні способу за корисною моделлю;
- Зменшення навантаження на систему охорони здоров'я та медичні заклади за рахунок можливості застосування способу за корисною моделлю для позаклінічного лікування, а також успішного лікування та зменшення смертності госпіталізованих людей.

30 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб лікування бетакоронавірусної інфекції, який полягає в тому, що людині, яка того потребує, принаймні на одній стадії лікування вводять фармацевтичну композицію, який **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить як активний фармацевтичний інгредієнт суміш хімічної сполуки структурної формули (1) та хімічної сполуки структурної формули (2):



та містить принаймні один фармацевтично прийнятний допоміжний інгредієнт, причому стадію лікування, на якій людині вводять фармацевтичну композицію, визначають за проявом у людини принаймні двох симптомів із таких наступних симптомів бетакоронавірусної інфекції як підвищення температури, втома, кашель різного типу, втрата апетиту, зміна або втрата відчуття смаку та запаху, задишка, виділення мокротиння, загальне нездужання, сплутаність свідомості, головний біль, біль у м'язах, біль у горлі, відхаркування кров'ю, виділення мокротиння, ускладнене дихання, нежить, діарея, нудота, блювання, симптоми гастроентериту, симптоми пневмонії, симптоми респіраторної інфекції різного ступеня важкості, симптоми респіраторного дистрес-синдрому, дихальна недостатність, симптоми сепсису або септичного шоку, або коли у людини діагностичним методом виявлено збудник бетакоронавірусної інфекції, при цьому людині вводять фармацевтичну композицію у кількості, необхідній до досягнення концентрації активного фармацевтичного інгредієнта в плазмі крові людини від 30 до 100 нг/мл.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що введення фармацевтичної композиції здійснюють впродовж від 24 годин до 72 годин після прояву у людини симптомів бетакоронавірусної інфекції.

3. Спосіб за будь-яким із пунктів 1, 2, який **відрізняється** тим, що введення фармацевтичної композиції здійснюють натщесерце з водою.

4. Спосіб за будь-яким із пунктів 1, 2, який **відрізняється** тим, що введення фармацевтичної композиції здійснюють перед прийомом їжі з високим вмістом жирів.

5. Спосіб за будь-яким із пунктів 1-4, який **відрізняється** тим, що співвідношення хімічної сполуки структурної формули (1) та хімічної сполуки структурної формули (2) складає від 70:30 до 95:5 масових частин.

6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що співвідношення хімічної сполуки структурної формули (1) та хімічної сполуки структурної формули (2) складає від 80:20 до 90:10 масових частин.

7. Спосіб за будь-яким із пунктів 1-6, який **відрізняється** тим, що людині, яка того потребує, вводять фармацевтичну композицію, що виконана в твердій лікарській формі, напівтвердій лікарській формі, м'якій лікарській формі, рідкій лікарській формі або лікарській формі для інгаляцій.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що людині, яка того потребує, вводять фармацевтичну композицію, що виконана в дозованій лікарській формі.

9. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що людині, яка того потребує, вводять фармацевтичну композицію, що виконана в недозованій лікарській формі.

10. Спосіб за будь-яким із пунктів 8, 9, який **відрізняється** тим, що людині, яка того потребує, вводять фармацевтичну композицію, що виконана в лікарській формі, що призначена для перорального, парентерального або інгаляційного введення.
11. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що людині, яка того потребує, вводять
- 5 фармацевтичну композицію, що виконана в дозованій лікарській формі, що містить від 1 мг до 5 мг активного фармацевтичного інгредієнта в одиниці дозованої лікарської форми.
12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що людині, яка того потребує, вводять фармацевтичну композицію, що виконана в дозованій лікарській формі, що містить 3 мг активного фармацевтичного інгредієнта в одиниці дозованої лікарської форми.
- 10 13. Спосіб за будь-яким із пунктів 1-13, який **відрізняється** тим, що бетакоронавірусною інфекцією є КОВІД-19.