



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
A61K 38/08 (2020.05); A61P 31/14 (2020.05)

(21)(22) Заявка: 2020113639, 16.04.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
16.04.2020

Дата регистрации:  
03.08.2020

Приоритет(ы):  
(22) Дата подачи заявки: 16.04.2020

(45) Опубликовано: 03.08.2020 Бюл. № 22

Адрес для переписки:  
125284, Москва, а/я 8, ООО "Кастальский и партнеры. Патентно-правовая группа", В.Н. Кастальскому

(72) Автор(ы):  
Виноградов Валентин Антонович (RU),  
Скворцова Вероника Игоревна (RU),  
Каркищенко Владислав Николаевич (RU),  
Помыткин Игорь Анатольевич (RU),  
Самойлов Александр Сергеевич (RU),  
Астрелина Татьяна Алексеевна (RU),  
Удалов Юрий Дмитриевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства" (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2672888 C1, 20.11.2018. KR 20200032050 A, 25.03.2020. WO 2006068663 A2, 29.06.2006. WO 2005060520 A2, 07.07.2005. БОРОВСКАЯ Т.Ф. и др. Опыт использования даларгина в лечении больных внебольничной пневмонией. Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2004, вып.17, с.85-88.

## (54) ПРИМЕНЕНИЕ ДАЛАРГИНА ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

(57) Реферат:  
Изобретение относится к области фармакологии и медицины и предназначено для лечения коронавирусной инфекции COVID-19. Для лечения COVID-19 применяют гексапептид формулы Н-Тур-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH (I) или

его фармацевтически приемлемую соль. Использование изобретения обеспечивает эффективное лечение симптомов COVID-19. 3 з.п. ф-лы, 1 ил., 2 табл., 3 пр.

RU 2 728 939 C1

RU 2 728 939 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 38/08 (2020.05); A61P 31/14 (2020.05)*(21)(22) Application: **2020113639, 16.04.2020**(24) Effective date for property rights:  
**16.04.2020**Registration date:  
**03.08.2020**

Priority:

(22) Date of filing: **16.04.2020**(45) Date of publication: **03.08.2020 Bull. № 22**

Mail address:

125284, Moskva, a/ya 8, OOO "Kastalskij i  
partnery. Patentno-pravovaya gruppa", V.N.  
Kastalskomu

(72) Inventor(s):

**Vinogradov Valentin Antonovich (RU),  
Skvortsova Veronika Igorevna (RU),  
Karkishchenko Vladislav Nikolaevich (RU),  
Pomytkin Igor Anatolevich (RU),  
Samojlov Aleksandr Sergeevich (RU),  
Astrelina Tatyana Alekseevna (RU),  
Udalov Yuriy Dmitrievich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe  
uchrezhdenie nauki "Nauchnyj tsentr  
biomeditsinskikh tekhnologij Federalnogo  
mediko-biologicheskogo agentstva" (FGBUN  
NTSBMT FMBA Rossii) (RU)**

**(54) USING DALARGIN FOR PRODUCING AGENTS FOR TREATING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: invention refers to pharmacology and medicine and aims at treating COVID-19 coronavirus infection. For the treatment of COVID-19, a hexapeptide of formula H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-

Arg-OH (I) or its pharmaceutically acceptable salt are used.

EFFECT: use of the invention provides effective treatment of the symptoms of COVID-19.

4 cl, 1 dwg, 2 tbl, 3 ex

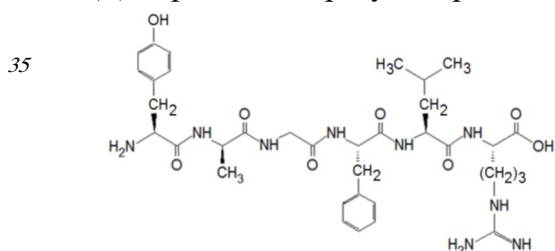
## Область изобретения

Изобретение относится к области фармакологии и медицины, в частности к применению гексапептида даларгина в производстве лекарственных средств, предназначенных для лечения коронавирусной инфекции COVID-19.

5 Сведения о предшествующем уровне техники

Коронавирусы (Coronaviridae) составляют большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека. Коронавирус SARS-CoV-2 (название, присвоенное Международным комитетом по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года) представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к 10 семейству Coronaviridae, относится к линии Beta-CoV В, отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства, такие как вирус SARS-CoV и MERS-CoV. Коронавирус SARS-CoV-2 вызывает инфекционное заболевание COVID-19. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2), 15 преимущественно в эпителиоцитах желудка и кишечника, и эпителии верхних дыхательных путей. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020). Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Международная классификация болезней 10-й пересмотр (МКБ-10) разделяет COVID-19 (коды МКБ- 20 10: U07.1 и U07.2) и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) (коды МКБ-10: J00-J06; J20-J22), вызываемые вирусами гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), вирусом парагриппа, риновирусами, аденовирусами, человеческими метапневмовирусами, сезонные коронавирусами, как разные заболевания. COVID-19 вызывает значительную смертность среди пациентов, особенно среди тех, кто старше 25 60 лет. Сепсис и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) были общими симптомами COVID-19. Следующая последовательность событий наблюдалась среди тех, кто погиб от COVID-19: в дополнение к сепсису и ОРДС у пациентов развивались вторичная бактериальная инфекция. Zhou F et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020, 30 395(10229):1054-1062. На настоящий момент нет доказанных средств лечения COVID-19. Таким образом, существует огромная необходимость в средствах лечения COVID-19, особенно направленных на снижение смертности.

Даларгин – это регуляторный гексапептид, имеющий химическую формулу:



соответствующую аминокислотной последовательности Н-Тур-D-Ала-Гли-Фе-Леу-Арг-ОН (YdAGFLR). Даларгин является сильным основанием и используется в форме фармацевтические приемлемых, то есть нетоксичных солей, почти исключительно в форме диацетата.

45 Даларгин входит в состав коммерчески доступных средств лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатита и панкреонекроза. Применение даларгина в составе лекарственных средств раскрыто в следующих патентах РФ (№№): 2032422, 2241488, 2198641, 2104717, 2270025, 2351334, 2343885, 2405534, 2363455, 2515550, 2180598, 2635083, 2436588, 2473325, 2144831, 2646569, 2200026, 2146530, 2155608, 2185176,

2139725, 2266130, 2326661, 2299742, 2218896, 2416398, 2318503, 2430753, 2299438, 2258529, 2099077, 2122415, 2261713, 2006039, 2366416, 2228762, 2185849, 2496493, 2366417, 2017488, 2167671, 2181564, 2284192, 2290203, 2286793, 2366432, 2299065, 2429002, 2196603, 2142814, 2285522, 2203693, 2230549, 2180591, 2142736, 2113856, 2217139, 2266752, 2261722, 2362580, 2223741, 222814869, 2217186, 2266130, 2326661, 2299742, 2218896, 2672888, 2416398, 2318503, 2430753, 2299438, 2258529, 2099077, 2122415, 2261713, 2006039, 2366416.

Патент РФ 2672888 раскрывает применение назальной композиции, содержащей гексапептид тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения острых респираторных вирусных заболеваний ОРВИ. Однако, эффективность даларгина в лечении COVID-19 не заявлена и не изучалась. Кроме того, COVID-19 не относится к классу ОРВИ. 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) (коды МКБ-10: J00-J06; J20-J22), вызываемые вирусами гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), вирусом парагриппа, риновирусами, аденовирусами, человеческими метапневмовирусами, сезонные коронавирусами, как разные заболевания.

#### Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к применению гексапептида формулы Н-Тур-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства, предназначенного для лечения COVID-19.

Далее, настоящее изобретение относится к применению гексапептида формулы Н-Тур-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH (I) или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения COVID-19.

Техническим результатом настоящего изобретения является то, что лекарственное средство, содержащее гексапептид формулы (I) в качестве действующего вещества, обеспечивает эффективное лечение симптомов COVID-19.

Термин «COVID-19» означает острое инфекционное заболевание вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, коды U07.1-U07.2 в соответствии с Международной классификацией болезней 10-й пересмотр (МКБ-10).

Гексапептид формулы (I) имеет брутто-формулу  $C_{35}H_{51}N_9O_8$ , молекулярную массу 725,84 дальтон и регистрационный номер CAS 81733-79-1 в качестве идентификатора.

Настоящее изобретение относится к гексапептиду формулы (I) и всем его фармацевтически приемлемым солям, а также сольватам. Предпочтительной фармацевтически приемлемой солью гексапептида формулы (I) является диацетат гексапептида (I), имеющий формулу  $C_{35}H_{51}N_9O_8 \times 2C_2H_4O_2$ .

Гексапептид формулы (I) может быть получен любым способом известным из уровня техники, в частности, твердофазным синтезом. Гексапептид формулы (I) и его соли и сольваты коммерчески доступны, например, в каталоге Bachem № 4030569.0100 (<https://shop.bachem.com/4030569.html>). Кроме того, диацетат гексапептида формулы (I) производится в качестве коммерчески доступной фармацевтической субстанции в Российской Федерации несколькими производителями.

Термин «лекарственное средство» в настоящем изобретении означает вещество или комбинации веществ, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Термин «фармацевтическая субстанция» означает обладающее фармакологической активностью действующее вещество, которое предназначено для производства,

изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность

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

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

Термин «лекарственное средство для ингаляций» означает жидкую или твердую лекарственную форму препарата, предназначенную для введения действующего  
10 вещества (веществ) в легкие в виде паров или дисперсий твердых или жидких частиц в газовой среде с целью получения эффекта.

Термин «лекарственное средство для инъекций» означает жидкую лекарственную форму препарата, предназначенную для введения действующего вещества (веществ) в кровотоки в виде водного или неводного раствора, эмульсии типа «масло в воде» или  
15 «вода в масле», или суспензии лекарственного вещества (веществ) в соответствующем растворителе.

Лекарственное средство для ингаляций настоящего изобретения содержит гексапептид формулы (I) в качестве фармацевтической субстанции в количестве от 0,1 до 50 мг в одной дозе.

20 Лекарственное средство для инъекций настоящего изобретения содержит гексапептид формулы (I) в качестве фармацевтической субстанции в количестве от 0,1 до 50 мг в одной дозе.

Термин «доза» означает количество действующего вещества, которое должно быть принято за один раз.

25 Лекарственное средство настоящего изобретения может содержать вспомогательные вещества.

Термин «вспомогательное вещество» означает вещество неорганического или органического происхождения, используемое в процессе производства, изготовления лекарственного препарата для придания ему необходимых физико-химических свойств.

30 Неэксклюзивные примеры вспомогательных веществ для использования в ингаляционной лекарственной форме настоящего изобретения включают очищенную воду, воду для инъекций, пропелленты, растворители, антимикробные консерванты, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие агенты, эмульгаторы, буферные компоненты для поддержания значения pH на уровне 3,0-8,5. Подбор вспомогательных  
35 веществ для использования в производстве лекарственной формы препарата настоящего изобретения может быть осуществлен на основе следующих критериев: вспомогательное вещество не должно влиять на основное терапевтическое действие лекарственного препарата, не должно быть токсичными в используемых количествах.

40 В некоторых воплощениях настоящего изобретения, ингаляционное лекарственное средство настоящего изобретения может содержать от 0,001 до 99,999% вспомогательного вещества.

Лекарственное средство настоящего изобретения может быть произведено как в виде жидкой, так и твердой (порошок) лекарственной форме, предназначенной для инъекционного введения.

45 В одном воплощении настоящего изобретения, твердая лекарственная форма (лиофилизат) растворяется в изотоническом растворе натрия хлорида до концентрации 1 мг/мл непосредственно перед введением пациенту, нуждающемуся в этом.

Лекарственное средство настоящего изобретения может быть произведено как в

виде жидкой, так и твердой (порошок) лекарственной форме, предназначенной для ингаляционного введения.

В одном из воплощений настоящего изобретения, жидкая лекарственная форма для ингаляций производится в виде суспензии, эмульсии, или раствора для последующего распыления с помощью небулайзера.

В другом воплощении настоящего изобретения, твердая лекарственная форма (лиофилизат) растворяется или диспергируется в жидкой среде перед применением и полученная суспензия, эмульсия, или раствор распыляется с помощью небулайзера.

Термин «небулайзер» обозначает устройство для ингаляций, обеспечивающее преобразование жидкого лекарственного средства для распыления в дисперсию в газовой среде для доставки действующего вещества в легкие. Примеры небулайзеров включают компрессорные, ультразвуковые, либо небулайзеры иного типа.

В другом воплощении настоящего изобретения, лекарственная форма для ингаляций производится в виде суспензии, эмульсии или раствора, находящегося под давлением в упаковке с дозирующей клапанно-распылительной системой (аэрозоли и спреи) для последующего распыления.

В другом воплощении настоящего изобретения, твердая лекарственная форма для ингаляций производится в виде одной или несколько доз порошка (лиофилизата) для последующего распыления с помощью порошкового ингалятора, приспособленного для использования с однократными капсулами, блистерами или иными подходящими формами, содержащими порошок для ингаляций, либо имеющих резервуар для порошка. В последнем случае доза отмеряется с помощью дозирующего устройства ингалятора.

В одном из воплощений настоящего изобретения, лекарственное средство для инъекционного введения представляет собой стабильный водный раствор, содержащий гексапептид формулы (I) в воде при следующих соотношениях, мас. %:

Гексапептид формулы (I), диацетат	0,01 – 1,00 %
Вода для инъекций	до 100 %

В другом воплощении настоящего изобретения, лекарственное средство для ингаляционного введения представляет собой стабильный водный раствор, содержащий гексапептид формулы (I) в воде при следующих соотношениях, мас. %:

Гексапептид формулы (I), диацетат	0,01 – 1,00 %
Вода для инъекций или вода очищенная	до 100 %

В другом воплощении настоящего изобретения, лекарственное средство для ингаляционного введения представляет собой стабильный водный раствор, содержащий диацетат гексапептида формулы (I) в воде при следующих соотношениях, мас. %:

Гексапептид формулы (I), диацетат	0,01 – 1,00 %
Хлорид натрия	0,40 – 0,90
Вода для инъекций или вода очищенная	до 100 %

Лекарственное средство для ингаляций настоящего изобретения может быть произведено способами, хорошо известными из уровня техники и в соответствии с признанными фармацевтическими процедурами, например, описанными в Фармацевтическом научном справочнике Ремингтона, 17-е издание, под ред. Альфонсо Р. Дженнаро, Мак Пабблишинг Компании, Истон, Пенсильвания, 18-е издание (Remington's Pharmaceutical Sciences, seventeenth edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa., Eighteenth edition, 1990).

Настоящее изобретение предоставляет далее способ лечения коронавирусной

инфекции COVID-19, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество гексапептида формулы H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH (I) или его фармацевтически приемлемой соли вводят в субъекта, нуждающегося в этом.

В одном из воплощений настоящего изобретения, лекарственное средство в способе 5 лечения коронавирусной инфекции COVID-19 вводят инъекционно.

В другом воплощении настоящего изобретения, лекарственное средство в способе лечения коронавирусной инфекции COVID-19 вводят ингаляционно.

Термин «лечение» означает уменьшение проявления одного или нескольких 10 клинических признаков (симптомов) заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает такое количество гексапептида формулы (I), которое достаточно для того чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект. В предпочтительном варианте, терапевтически эффективное количество гексапептида (I) составляет от 0,01 до 1 мг/кг веса тела субъекта.

15 Термин «субъект» означает млекопитающего, в том числе человека.

Описание иллюстрируется рисунком 1, на котором показаны кривые выживания Каплана-Мейера животных согласно эксперименту.

Следующие примеры демонстрируют изобретение. Примеры иллюстрируют изобретение и не предназначены для ограничения объема изобретения тем или иным 20 образом.

Пример 1.

Пример иллюстрирует приготовление лекарственного средства для инъекций.

Для приготовления лекарственного средства для инъекций, лиофилизат диацетата гексапептида (I) и натрия хлорид в соотношениях, указанных в таблице 1 растворяют 25 в воде для инъекций и полученный раствор разливают во флаконы или ампулы в атмосфере азота. В способе лечения COVID-19 полученный раствор вводится субъекту, нуждающемуся в этом инъекционно.

Таблица 1. Состав лекарственного средства для инъекций.

Состав	Содержание, мас. %
Гексапептид (I) диацетат	0,01-1,00
Натрия хлорид	0,90
Вода для инъекций	до 100

35 Пример 2.

Пример иллюстрирует приготовление лекарственного средства для ингаляций.

Для приготовления ингаляционного лекарственного средства, лиофилизат диацетата гексапептида (I) растворяют в очищенной воде в соотношениях указанных в таблице 2 и полученный раствор разливают во флаконы или ампулы в атмосфере азота. В 40 способе лечения COVID-19 полученный раствор вводится субъекту, нуждающемуся в этом, ингаляционно в виде аэрозоля с помощью небулайзера.

Таблица 2. Состав ингаляционного лекарственного средства.

Состав	Содержание, мас. %
Гексапептид (I) диацетат	0,01-1,00
Вода очищенная	до 100

Пример 3.

Пример иллюстрирует эффективность лекарственного средства настоящего

изобретения в лечении симптомов COVID-19.

Клинические симптомы COVID-19 у тех пациентов, которые погибли, включали первоначальное заражение вирусом SARS-CoV-2, которое на 17-й день в среднем сопровождалось заражением вторичной бактериальной инфекцией, приводившей к гибели пациентов, в среднем в течение ближайших двух суток. Zhou F et al., Lancet. 2020, 395(10229):1054-1062. Это летальное течение COVID-19 моделировали на животных введением керамида и через 24 ч введением липополисахарида (ЛПС). Экспрессия керамида в ответ на вирусы является одним из иммунных ответов, призванных подавить репликацию вируса. Soudani N et al., J Virology. 2019, 93:e00053-19. ЛПС, основной компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, вызывает иммунный ответ направленный на подавление бактериальной инвазии. Однако, вместе эти два фактора, при последовательном введении, сначала керамид, а затем ЛПС, что соответствует реальной последовательности событий при COVID-19, приводят к избыточному иммунному ответу, способному вызывать гибель животных, как это наблюдается у человека при COVID-19. Мыши-самцы линии C57Bl были отбраны методом рандомизации в три группы по 15 особей в каждой. Всем мышам вводили интратрахеально альфа-галактозилкерамид (1 мкг/мышь) и через 24 часа ЛПС (E.coli; 300 мкг/мышь) с добавлением комплекса иммуносенсибилизаторов мурамилдипептида G2 и полного адьюванта Фрейнда. Режим дозирования: Через 1 час после введения ЛПС в первой группе (группа ЛПС, контроль) животные получали 50 мкл физ. раствора в/м и далее ежедневно 50 мкл физ. раствора в/м один раз в день; во второй группе через 1 час после введения ЛПС животные получали 100 мкг/кг гексапептида (I) диацетата в 50 мкл водного раствора в/м инъекций (группа ЛПС+ГП в/м) и далее ежедневно 100 мкг/кг гексапептида (I) диацетата один раз в день; в третьей группе через 1 час после введения ЛПС животные получали ингаляционно 100 мкг/кг гексапептида (I) диацетата в 50 мкл водного раствора (группа ЛПС+ГП ингал.) и далее 100 мкг/кг гексапептида (I) диацетата ингаляционно ежедневно один раз в день. Через 72 ч после введения ЛПС животным, индуцированным керамидом, в контрольной группе наблюдалась гибель 87% (13/15) животных, а в группах животных, которые получали гексапептид (I) инъекционно или ингаляционно 27% (4/15) (ЛПС+ГП в/м), и 7% (1/15) (ЛПС+ГП ингал), соответственно. На рисунке 1 показаны кривые выживания Каплана-Мейера для животных, индуцированных последовательно керамидом и ЛПС, в течение 144 часов с момента введения ЛПС при различных режимах введения препаратов. Анализ кривых выживания показал, что существуют достоверное отличие между группами ( $p < 0,0001$ ; логранковый тест Мантеля-Кокса). Таким образом, введение диацетата гексапептида (I) как в виде лекарственной формы для ингаляций, так и в виде лекарственной формы для инъекций, эффективно снижает летальность животных.

#### (57) Формула изобретения

1. Применение гексапептида формулы H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения COVID-19.
2. Применение по п.1, отличающееся тем, то фармацевтически приемлемая соль - это диацетат гексапептида формулы (I).
3. Применение по п.1 и 2, отличающееся тем, что лекарственное средство вводится инъекционно.
4. Применение по п.1 и 2, отличающееся тем, что лекарственное средство вводится ингаляционно.



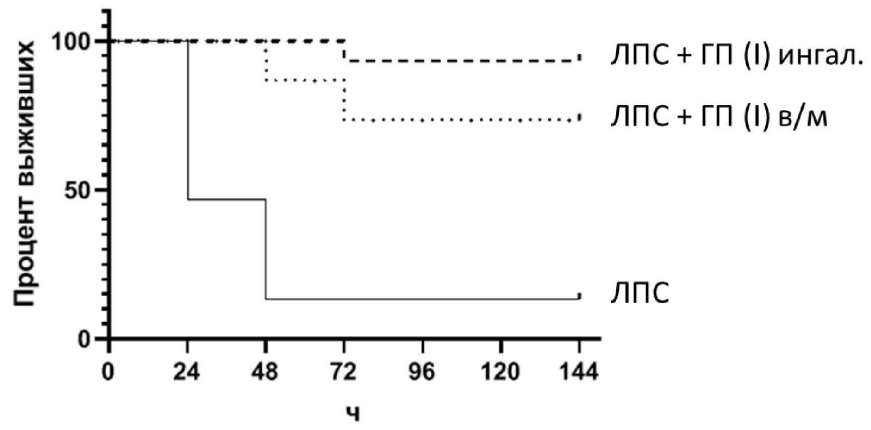


Рис.1