



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2006129278/15**, 11.01.2005(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.01.2005(30) Конвенционный приоритет:
14.01.2004 GB 0400774.6(43) Дата публикации заявки: **20.02.2008**(45) Опубликовано: **10.09.2009** Бюл. № **25**(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **GAO W. "Effects of a SARS-associated coronavirus vaccine in monkeys" Lancet 2003 Dec 6; 362(9399):1895-1896, реферат [Найдено 10.11.2008] Medline [он-лайн] PMID: 14667748. RU 2204385 C2, 20.05.2003. GB 865672 A, 19.04.1961. US 3123528 A, 03.03.1964. WO 98/030214 A, 16.07.1998.**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **14.08.2006**(86) Заявка РСТ:
GB 2005/000062 (11.01.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/067906 (28.07.2005)Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517**(72) Автор(ы):
ГИББ Ян (GB)(73) Патентообладатель(и):
**РЕКИТТ БЕНКАЙЗЕР ХЕЛТКЭА (Ю Кей)
ЛИМИТЕД (GB)****(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к лекарственным средствам и касается фармацевтической композиции, включающей 2,4-дихлорбензиловый спирт в сочетании с амилметакрезолом для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызванных коронавирусом SARS, причем фармацевтическая композиция находится в жидкой подкисленной пероральной форме или

подкисленной сосательной или жевательной твердой лекарственной форме. Также раскрыто применение 2,4-дихлорбензилового спирта и амилметакрезола для производства лекарственного средства для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызываемых коронавирусом SARS. Изобретение направлено на создание средства для лечения вирусных инфекций, вызванных коронавирусом SARS с фенотипом Urbani. 3 н.

RU 2 3 6 6 4 1 1 C 2

RU 2 3 6 6 4 1 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/055 (2006.01)**A61K 31/05** (2006.01)**A61P 31/12** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006129278/15, 11.01.2005**(24) Effective date for property rights:
11.01.2005(30) Priority:
14.01.2004 GB 0400774.6(43) Application published: **20.02.2008**(45) Date of publication: **10.09.2009 Bull. 25**(85) Commencement of national phase: **14.08.2006**(86) PCT application:
GB 2005/000062 (11.01.2005)(87) PCT publication:
WO 2005/067906 (28.07.2005)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):
GIBB Jan (GB)(73) Proprietor(s):
**REKITT BENKAJZER KhELTKEhA (Ju Kej)
LIMITED (GB)****(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medical products and concerns a pharmaceutical composition containing 2,4-dichlorobenzyl alcohol combined with amylmethacresol and used for treatment or prevention of viral infections caused by SARS coronaviruses. The pharmaceutical composition is presented in the liquid acidulous oral form, or acidified sucking or

chewing solid dosage form. There is also disclosed application of 2,4-dihlorobenzyl alcohol and amylmethacresol for making a medicinal agent for treatment or prevention of viral infections caused by SARS coronaviruses.

EFFECT: invention aims at development of the agent for treatment of viral infections caused by SARS coronaviruses with Urbani phenotype.

9 cl, 9 tbl, 27 ex

Настоящее изобретение относится к применению композиций 2,4-дихлорбензилового спирта (или 2,4-DCBA) и амилметакризола (или AMC) для лечения или профилактики тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), вызываемого вирусом.

Тяжелый острый респираторный синдром (SARS) представляет собой вирусное заболевание дыхательных путей, вызываемое новым коронавирусом, называемым коронавирусом SARS (SARS-CoV). Первый случай SARS был впервые зарегистрирован в 2003 году в Китае, а впоследствии заболевание распространилось в более чем двадцати двух странах Северной Америки, Южной Америки, Европы и Азии. Во время вспышки SARS в 2003 заболело свыше 8000 человек, из них приблизительно 800 умерли. В частности, уровень смертности превысил 60% в возрастной группе старше 60 лет. Хотя вспышка SARS в 2003 была локализована, существует вероятность нового возникновения болезни. Более того, в январе 2004 сообщалось о еще одном случае SARS.

Обычно SARS начинается с сильной лихорадки, при которой температура тела повышается выше 38°C. Другие симптомы могут включать сухой кашель, ломоту в теле, затрудненное дыхание и общее ощущение недомогания. Обычно у большинства пациентов, кроме того, развивается воспаление легких.

По-видимому, основным путем передачи SARS является близкий контакт с больным. Вероятно, наиболее легким путем передачи вируса является воздушно-капельный путь, когда инфицированный кашляет или чихает. Мельчайшие капли переносятся по воздуху и попадают на слизистые мембраны рта, носа или глаз находящегося рядом. Вирус также может передаваться через контакт с поверхностью, загрязненной инфицированными каплями, а затем через касание рта, носа или глаз.

Поэтому распространение SARS обычно сдерживают путем изоляции инфицированного вирусом человека и карантина людей, которые были в контакте с вирусом и могли быть заражены, но не больны. Таким образом, существует необходимость в профилактике и лечении вирусных инфекций, вызванных коронавирусом SARS.

Соединение 2,4-дихлорбензилового спирта известно в качестве антисептического агента, то есть в качестве антибактериального и противогрибкового средства, смотри, например, Martindale «The Extra Pharmacopoeia» стр. 561, The Pharmaceutical Press (1982). Амилметакрезол или 6-пентил-м-крезол также известен как дезинфицирующее средство, использующееся в составе жидкости для полоскания рта или в пастилках в сочетании с 2,4-дихлорбензиловым спиртом для лечения инфекций рта, смотри, например, Martindale «The Extra Pharmacopoeia» 28th edition, стр.549, The Pharmaceutical Press (1982). Антисептик, как определено в кратком словаре The Concise Oxford Dictionary (Oxford University Press, Oxford (1982)), представляет собой агент, который препятствует развитию сепсиса, главным образом путем предотвращения бактериального роста.

Сепсис, как определено в медицинском словаре Black's Medical Dictionary (A & C Black, London (1990)), представляет собой отравление продуктами роста микроорганизмов в организме, основными симптомами которого являются симптомы воспаления. Ранее не было показано, что 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол обладают активностью в отношении коронавируса SARS.

Неожиданно было обнаружено, что композиция 2,4-дихлорбензилового спирта и амилметакрезола обладает вицицидной активностью в отношении коронавируса SARS, в частности в отношении коронавируса SARS с фенотипом Urbani.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 2,4-дихлорбензиловый спирт в сочетании с амилметакрезолом, предназначенной для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызываемых коронавирусом SARS, в частности коронавирусом SARS с фенотипом Urbani. Предпочтительно фармацевтическая композиция эффективна для

Соответственно, фармацевтическая композиция может применяться на слизистой пациента любым удобным путем, например назальным, офтальмологическим, вагинальным, ректальным или пероральным путями. Такие композиции могут быть получены любыми способами, известными в фармацевтической области, например смешиванием активных ингредиентов с носителем(ями) или эксципиентом(ами) в стерильных условиях. Предпочтительно фармацевтическая композиция может применяться для назального, офтальмологического или перорального введения, особенно для перорального введения.

Соответственно, фармацевтическая композиция находится в форме жидкости (например, раствор, суспензия, эмульсия, сироп, гель) или твердой лекарственной форме для жевания или рассасывания. В случае получения растворов, сиропов и гелей эксципиенты включают воду, полиолы и сахара, особенно жидкую глюкозу и/или жидкую сахарозу. Для получения суспензий подходящие эксципиенты включают суспензионные масла (например, растительные масла). Подходящие эмульсии включают эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле». Для получения твердых лекарственных форм для рассасывания, например, таблеток 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол могут быть смешаны в расплавленной основе пастилки (например, смесь сахара и жидкой глюкозы плюс эксципиенты или несахарная основа, такая как изомальт плюс необязательные эксципиенты), и смеси придают форму цилиндрической массы, из которой формируют таблетки. Альтернативно, твердая лекарственная форма для жевания или для рассасывания может быть в форме таблетки, капсулы, лепешки или резинки, например жевательной резинки, для жевания или для рассасывания, которая может быть получена способами, известными специалистам в данной области.

Наиболее предпочтительные фармацевтические композиции по настоящему изобретению находятся в твердой лекарственной форме для жевания или рассасывания, такой как таблетки для жевания или рассасывания или пастилки, в форме быстрорастворимой таблетки (Meltlet™), капсулы или лепешки, описанные в настоящем описании. Соответственно, такие лекарственные формы применяют для высвобождения терапевтически эффективного количества 2,4-дихлорбензинового спирта и амилметакрезола на поверхность полости рта больного. Особенно предпочтительная твердая лекарственная форма находится в форме пастилки, которая может быть получена путем охлаждения нагретой сахарной основы пастилки (например, сахарозы и жидкой глюкозы) или нагретой сахарно-спиртовой основы пастилки (то есть ликазина, изомальта и/или сорбита), 2,4-дихлорбензинового спирта, амилметакрезола и других эксципиентов с получением твердых лепешек.

Предпочтительно композиция находится в пероральной лекарственной форме, такой, что при попадании лекарственной формы в полость рта больного лекарственная форма высвобождает терапевтически эффективное количество 2,4-дихлорбензила и амилметакрезола на поверхность полости рта, в частности на слизистую оболочку горла. Предпочтительно фармацевтическая композиция

представляет собой раствор, суспензию, эмульсию, сироп, гель, лекарственную форму для рассасывания и жевания на сахарной основе (например, сахар и/или глюкоза), особенно на основе сахарозы, или на сахарно-спиртовой основе (например, изомальт, ликазин или сорбит).

Когда фармацевтическая композиция находится в форме жидкости (например, раствор, суспензия, эмульсия, сироп или гель), композиция может быть введена в ротовую полость непосредственно в жидкой форме. Альтернативно, такой раствор, суспензия, эмульсия, сироп или гель могут быть инкапсулированы с помощью разрушающегося во рту вещества (например, гидроксипропилметилцеллюлозная пленка или желатиновая) с получением единичной лекарственной формы. После приема такой лекарственной формы материал для инкапсулирования без труда растворяется или разрывается и активные компоненты раствора, суспензии, эмульсии, сиропа или геля высвобождаются в полость рта.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в форме жидкости, предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция находилась в форме раствора, сиропа или суспензии. Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в форме раствора, то композиция может быть упакована в дозирующий контейнер, оснащенный механизмом распыления, который позволяет композиции быть распыленной в полости рта, в частности на слизистую мембрану горла, мельчайших капель.

Соответственно, когда фармацевтический состав находится в форме жидкости, например раствора, суспензии, геля или сиропа, предпочтительно 2,4-дихлорбензиловый спирт присутствует в количестве, большем или равном 10 мкг/мл, более предпочтительно большем или равном 0,1 мг/мл, наиболее предпочтительно большем или равном 1 мг/мл, исходя из общего объема фармацевтической композиции.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в форме жидкости, например в виде раствора, суспензии, геля или сиропа, предпочтительно, чтобы 2,4-дихлорбензиловый спирт присутствовал в количестве, меньшем или равном 10 мг/мл, более предпочтительно меньшем или равном 7 мг/мл, наиболее предпочтительно меньшем или равном 5 мг/мл, исходя из общего объема фармацевтической композиции.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в форме жидкости, предпочтительно, чтобы амилметакрезол находился в количестве, большем или равном 10 мкг/мл, предпочтительно большем или равном 50 мкг/мл, наиболее предпочтительно большем или равном 100 мкг/мл, предпочтительно большем или равном 400 мкг/мл, исходя из общего объема фармацевтической композиции.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в форме жидкости, предпочтительно, чтобы амилметакрезол находился в количестве, меньшем или равном 5 мг/мл, предпочтительно меньшем или равном 2,0 мг/мл, наиболее предпочтительно меньшем или равном 1 мг/л, исходя из общего объема фармацевтической композиции.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в форме жидкости, тогда общее количество фармацевтической композиции больше или равно 2 мл, предпочтительно больше или равно 3 мл, наиболее предпочтительно больше или равно 5 мл. Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в форме жидкости, тогда общий объем фармацевтической композиции меньше или равен 10 мл, предпочтительно меньше или равен 8 мл, наиболее предпочтительно меньше или

равен 7 мл.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в форме раствора или суспензии, основной компонент жидкой фазы содержит воду. Предпочтительно такие растворы и суспензии содержат воду в количестве, большем или равном 2 мл, 5 предпочтительно большем или равном 3 мл, наиболее предпочтительно большем или равном 5 мл. Предпочтительно такие растворы и суспензии содержат воду в количестве, меньшем или равном 10 мл, предпочтительно меньшем или равном 8 мл, наиболее предпочтительно меньшем или равном 7 мл.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в форме сиропа, основной компонент жидкой фазы содержит жидкий сахар. Под используемым здесь термином «жидкий сахар» понимают сахар, растворенный в подходящем растворителе, предпочтительно растворителе, содержащем воду. Наиболее 15 предпочтительные жидкие сахара включают жидкую глюкозу, содержащую водный раствор глюкозы (например, 65-00% по весу глюкозы), и жидкую сахарозу, содержащую водный раствор сахарозы (например, 55-80% по весу сахарозы). Соответственно, сироп содержит жидкий сахар в количестве, большем или равном 2 мл, предпочтительно большем или равном 3 мл, наиболее предпочтительно большем 20 или равном 5 мл. Предпочтительно сироп содержит жидкий сахар в количестве, меньшем или равном 10 мл, предпочтительно меньшем или равном 8 мл, наиболее предпочтительно меньшем или равном 7 мл.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в форме жидкости, тогда жидкая фаза (то есть вода для суспензий и растворов и жидкий сахар для 25 сиропов) находится в количестве, большем или равном 90% по весу, более предпочтительно большем или равном 95% по весу, исходя из общего веса фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция находится в форме лекарственной 30 формы для жевания, в частности пастилки или таблетки, капсулы или пастилки для жевания или рассасывания. Под используемым здесь термином «пастилка» понимают лекарственную форму, коорую получают при охлаждении расплавленной массы на основе сахара (например, сахар или глюкоза) или на сахарно-спиртовой основе (например, сорбит, и/или изомальт, и/или ликазин), содержащей активное 35 вещество. Предпочтительной твердой лекарственной формой для рассасывания является пастилка, полученная путем охлаждения нагретой основы для пастилки, содержащей сахар, главным образом сахарозу и/или глюкозу, 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол и, необязательно, другие эксципиенты, например регуляторы 40 кислотности, замутнители, стабилизаторы, буферные агенты, ароматизаторы, подсластители, красители и консерванты, с получением твердых пастилок. Пастилки могут быть получены стандартными методами, известными специалисту в данной области, как описано в европейском патенте № 0862424B (PCT/EP96/05208), The Boots Company PLC.

Например, пастилки могут быть получены путем нагревания основы для пастилок 45 (например, смеси сахарозы и жидкой глюкозы или водной смеси ликазина, и/или изомальта, и/или сорбита) под вакуумом для удаления избытка воды, а оставшиеся компоненты (например, 2,4-дихлорбензиловый спирт и другие необязательные 50 эксципиенты) затем смешивают. Полученную смесь затем вытягивают в непрерывную цилиндрическую массу, из которой получают отдельные пастилки. Пастилки затем охлаждают, подвергают визуальному контролю и упаковывают в подходящий упаковочный материал (то есть блистерную упаковку). Пациент вынимает пастилку,

надавливая на блистер, вынуждая пастилку разорвать пленку блистера и выйти наружу. Пациенты обычно сосут пастилки с высвобождением 2,4-дихлорбензилового спирта и амилметакрезола.

Твердые лекарственные формы для жевания могут быть получены способами, используемыми для получения жевательных конфет или жевательных резинок. Например, твердая лекарственная форма для жевания может быть получена из формованной смеси сахарной основы (например, сахарозы и жидкой глюкозы) или сахарно-спиртовой основы (например, ликазин, изомальт или сорбит), к которой был добавлен 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол, с необязательным добавлением веществ, облегчающих взбивание, увлажнителей, lubricантов, ароматизаторов и красителей (смотри Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1, Second Edition edited by H A Lieberman, L Lachman and J B Schwartz published in 1989).

Таблетки для жевания или рассасывания могут быть получены из прессованных порошков или гранул или паст способами, хорошо известными специалисту в данной области.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в форме твердой лекарственной формы для рассасывания или твердой лекарственной формы для жевания (то есть в форме пастилки), предпочтительно, чтобы 2,4-дихлорбензиловый спирт присутствовал в количестве, большем или равном 0,2 мг, более предпочтительно большем или равном 0,5 мг, еще более предпочтительно большем или равном 1,0 мг, наиболее предпочтительно большем или равном 1,5 мг, исходя из общего веса фармацевтической композиции.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в твердой лекарственной форме для рассасывания или жевания (то есть в форме пастилки), предпочтительно, чтобы 2,4-дихлорбензиловый спирт присутствовал в количестве, меньшем или равном 5 мг, более предпочтительно меньшем или равном 3 мг, еще более предпочтительно меньшем или равном 2 мг, наиболее предпочтительно меньшем или равном 1,75 мг, исходя из общего веса фармацевтической композиции.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в твердой лекарственной форме для рассасывания или жевания (то есть в форме пастилки), предпочтительно, чтобы амилметакрезол присутствовал в количестве, большем или равном 50 мкг, более предпочтительно большем или равном 100 мкг, еще более предпочтительно большем или равном 250 мкг, наиболее предпочтительно большем или равном 500 мкг, исходя из общего веса фармацевтической композиции.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в твердой лекарственной форме для рассасывания или жевания (то есть в форме пастилки), предпочтительно, чтобы амилметакрезол присутствовал в количестве, меньшем или равном 1500 мкг, более предпочтительно меньшем или равном 1000 мкг, еще более предпочтительно меньшем или равном 800 мкг, наиболее предпочтительно меньшем или равном 700 мкг, исходя из общего веса фармацевтической композиции.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в твердой лекарственной форме для рассасывания или жевания (то есть в форме пастилки), предпочтительно, чтобы общий вес фармацевтической композиции был больше или равен 1 г, более предпочтительно больше или равен 1,5 г, наиболее предпочтительно больше или равен 2 г.

Соответственно, когда фармацевтическая композиция находится в твердой лекарственной форме для рассасывания или жевания (то есть в форме пастилки), предпочтительно, чтобы общий вес фармацевтической композиции был меньше или

равен 4 г, более предпочтительно меньше или равен 3,5 г, наиболее предпочтительно меньше или равен 3 г.

Специалисту в данной области будет понятно, что остальная часть лекарственной формы для рассасывания или жевания, помимо 2,4-дихлорбензилового спирта и амилметакрезола, по существу, состоит из (то есть часть, которая составляет больше или равна 90% по весу, более предпочтительно больше или равна 95% по весу, еще более предпочтительно больше или равна 97% по весу, наиболее предпочтительно больше или равна 98% по весу, особенно составляет около 99% по весу сахарной основы) сахарной основы, в частности сахарозы и/или глюкозы, или сахарно-спиртовой основы, в частности сорбита, и/или изомальта, и/или ликазина, как определено здесь. Сахарную основу или сахарно-спиртовую основу предпочтительно подкисляют, как описано здесь. Соответственно, когда фармацевтическая композиция содержит кислую сахарную основу или кислую сахарно-спиртовую основу, тогда общее количество такой кислой основы предпочтительно составляет такое же предпочтительное количество, как количество сахарной и сахарно-спиртовой основы соответственно.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения представлена композиция 2,4-дихлорбензилового спирта и амилметакрезола для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызываемых коронавирусом SARS, которая подобна Strepsils™.

Предпочтительно, чтобы амилметакрезол присутствовал в количестве, большем или равном 0,01% по весу, более предпочтительно большем или равном 0,02% по весу, наиболее предпочтительно большем или равном 0,025% по весу, исходя из общего веса фармацевтической композиции.

Предпочтительно, чтобы амилметакрезол присутствовал в количестве, меньшем или равном 0,5% по весу, более предпочтительно меньшем или равном 0,1 по весу, наиболее предпочтительно меньшем или равном 0,05% по весу, исходя из общего веса фармацевтической композиции.

Предпочтительно, чтобы 2,4-дихлорбензиловый спирт присутствовал в количестве, большем или равном 0,02% по весу, более предпочтительно большем или равном 0,04% по весу, наиболее предпочтительно большем или равном 0,05% по весу, исходя из общего веса фармацевтической композиции.

Предпочтительно, чтобы 2,4-дихлорбензиловый спирт присутствовал в количестве, меньшем или равном 1% по весу, более предпочтительно меньшем или равном 0,2% по весу, наиболее предпочтительно меньшем или равном 0,1% по весу, исходя из общего веса фармацевтической композиции.

Предпочтительно весовое отношение амилметакрезола и 2,4-дихлорбензилового спирта в фармацевтической композиции находилось в пределах 1:20, более предпочтительно, 1:10, еще более предпочтительно 1:5, наиболее предпочтительно 1:2.

Понятно, что фармацевтическая композиция в любой форме (то есть в форме жидкости или твердого вещества) может включать указанные выше предпочтительные %-ные количества по весу 2,4-дихлорбензилового спирта и амилметакрезола и/или предпочтительное весовое отношение дихлорбензилового спирта и амилметакрезола.

Неожиданно также было обнаружено, что фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обладает улучшенной вирулицидной активностью против коронавируса SARS, если она находится в кислой среде. Соответственно, в предпочтительном аспекте настоящего изобретения фармацевтическая композиция

находится в кислой форме (то есть подкислена). Более предпочтительно фармацевтическая композиция включает твердую лекарственную форму для рассасывания или жевания (то есть пастилку) в кислой форме, главным образом пастилку, которая содержит кислую сахарную основу (то есть сахарозу и/или глюкозу) или кислую сахарно-спиртовую основу (то есть сорбит, и/или изомальт, и/или ликазин), особенно кислую сахарную основу, в особенности кислую сахарозную и/или глюкозную основу.

Предпочтительно рН фармацевтической композиции меньше или равно 6,8, более предпочтительно меньше или равно 6,5, наиболее предпочтительно меньше или равно 6,0. Предпочтительно рН фармацевтической композиции по настоящему изобретению больше или равно 5,0, более предпочтительно больше или равно 5,5.

Соответственно, если фармацевтическая композиция содержит отдельную кислоту, то предпочтительно рН композиции меньше или равно 5,0, более предпочтительно меньше или равно 4,5, наиболее предпочтительно меньше или равно 4,0.

Соответственно, если фармацевтическая композиция содержит отдельную кислоту, то предпочтительно рН композиции больше или равно 2,0, более предпочтительно больше или равно 2,5. Понятно, что если фармацевтическая композиция находится в твердой лекарственной форме, то рН фармацевтической композиции может быть измерена путем растворения и/или диспергирования композиции в дистиллированной воде, предпочтительно в 5 мл дистиллированной воды. Значение рН полученной водной дисперсии и/или раствора фармацевтической композиции предпочтительно такое, как определено в предыдущих предложениях. Наиболее предпочтительно фармацевтическая композиция содержит кислую основу (то есть кислую сахарную основу или кислую сахарно-спиртовую основу), в частности кислую сахарную основу, особенно кислую сахарозную основу.

Таким образом, во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол в кислой сахарной основе (особенно основе на сахарозе и/или глюкозе) или кислотной сахарно-спиртовой основе (особенно основе не изомальте и/или сорбите), в частности в кислой сахарной основе, особенно кислой сахарозной и глюкозной основе, для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызываемых коронавирусом SARS.

Предпочтительно, когда композиция включает кислую сахарную основу или кислую сахарно-спиртовую основу, тогда кислая основа является преобладающим компонентом фармацевтической композиции. Предпочтительно сахарная или сахарно-спиртовая основа присутствует в количестве, большем или равном 90% по весу, более предпочтительно большем или равном 95% по весу, наиболее предпочтительно большем или равном 98% по весу, исходя из общего веса фармацевтической композиции.

Кислая основа может быть получена введением отдельной кислоты в фармацевтическую композицию по настоящему изобретению. Подходящими кислотами являются органические кислоты, главным образом лимонная, яблочная, малеиновая, фумаровая, янтарная, адипиновая и/или винная кислота.

Предпочтительно кислота присутствует в количестве, большем или равном 0,1% по весу, более предпочтительно большем или равном 0,2% по весу, наиболее предпочтительно большем или равном 0,5% по весу, исходя из общего веса фармацевтической композиции. Предпочтительно кислота присутствует в количестве, меньшем или равном 2% по весу, более предпочтительно меньшем или равном 1,6%

по весу, наиболее предпочтительно меньшем или равном 1,4% по весу, исходя из общего количества фармацевтической композиции.

Также предполагают, что фармацевтические композиции могут включать антиоксиданты, буфера, противомикробные добавки, растворенные вещества, суспендирующие агенты и загустители. Эксципиенты, которые могут использоваться, включают, например, воду, спирты, многоатомные спирты, глицерин и растительные масла.

Фармацевтические композиции могут содержать консерванты, солюбилизующие агенты, стабилизирующие агенты, смачивающие вещества, эмульгаторы, подсластители, красители, одоранты, соли (вещества по настоящему изобретению могут сами быть получены в форме фармацевтически приемлемой соли), буфера, агенты покрытия или антиоксиданты. Также композиции могут содержать, кроме вещества по настоящему изобретению, терапевтически активные средства.

Дозы вещества по настоящему изобретению могут изменяться в широких пределах, в зависимости от возраста и состояния больного и тому подобное, и врач, в конечном счете, определит адекватные дозы для применения.

Характерная фармацевтическая композиция в твердой формы для рассасывания или жевания состоит, по существу, из:

Ингредиент	% веса
(a) Кислота	0,2-1,6
(b) 2,4-дихлорбензиловый спирт	0,02-0,10
(c) Амилметакрезол	0,01-0,05
(d) Эксципиенты (ароматизатор, краситель, консерванты и тому подобное)	0,1-1,5
(e) Сахарная или сахарно-спиртовая основа	Баланс композиции, обычно больше или равен 97% по весу
(f) Вода	До 4% по весу, предпочтительно 1-3% по весу

где сумма компонентов (a)-(f) составляет 98% по весу или больше, более предпочтительно 99% по весу или больше, наиболее предпочтительно, по существу, 100% по весу композиции.

Чрезвычайно предпочтительная фармацевтическая композиция в твердой форме для рассасывания или жевания содержит:

0,01-0,05% по весу амилметакрезола;

0,02-0,10% по весу 2,4-дихлорбензинового спирта; и

0-1,4% по весу органической кислоты, предпочтительно 0,8%-1,4% по весу органической кислоты; более 95% по весу сахара, особенно сахарозы и/или глюкозы.

Альтернативная чрезвычайно предпочтительная композиция в твердой форме для рассасывания или жевания содержит:

0,01-0,05% по весу амилметакрезола;

0,02-0,10% по весу 2,4-дихлорбензинового спирта; и

0-1,4% по весу органической кислоты, предпочтительно 0,8%-1,4% по весу органической кислоты; более 95% по весу сахарно-спиртовой основы, особенно сорбита и/или изомальта и/или ликазина.

Соответственно, в связи с тем, что композиция пастилок для полости рта Strepsils™ использовалась, по существу, двадцать лет или больше, то было сделано предположение, что смесь имеет небольшой побочный эффект на клетки слизистой полости рта пациента. Соответственно, смесь может также использоваться для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызванных коронавирусом SARS.

Согласно третьему аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, как определено здесь, для производства лекарственного средства для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызванных коронавирусом SARS.

Согласно четвертому аспекту настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения вирусных инфекций, вызванных коронавирусом SARS, предусматривающим прием пациентом фармацевтической композиции, как определено здесь. Хотя специалисту в данной области будет понятно, что такой способ лечения с применением фармацевтической композиции предусматривает одновременное введение 2,4-дихлорбензилового спирта и амилметакрезола пациенту, также больной может принимать 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол последовательно.

Таким образом, согласно пятому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическому продукту, такому как набор из частей, содержащему 2,4-дихлорбензиловый спирт в сочетании с амилметакрезолом для последовательного приема для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызванных коронавирусом SARS. Предпочтительно настоящее изобретение относится к фармацевтическому продукту, содержащему 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол как объединенную фармацевтическую композицию, как определено здесь.

Согласно шестому аспекту настоящее изобретение относится к применению 2,4-дихлорбензилового спирта и амилметакрезола, в частности, фармацевтической композиции, как определено здесь, для профилактики, ингибирования или уничтожения коронавируса SARS.

Согласно седьмому аспекту настоящее изобретение относится к применению 2,4-дихлорбензилового спирта и амилметакрезола для производства лекарственного средства для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызываемых коронавирусом SARS.

Для разрешения сомнений признаки первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого и седьмого аспектов настоящего изобретения и их предпочтительные признаки рассматриваются как общие предпочтительные признакам всех аспектов изобретения.

Далее изобретение будет описано посредством неограничивающих примеров: Материалы и способы

(a) Положительный контрольный образец

Получали следующий положительный контрольный образец, содержащий поверхностно-активное вещество (Triton X100), которое, как известно, разрушает вирусные оболочки.

Положительный
контроль 1 (PC1):

Искусственная слюна (0,1% NaHCO_3 , 18% KH_2PO_4 и 0,1% желудочный муцин в дважды дистиллированной воде, pH довели до 6,0-6,5) плюс 0,1% Triton X100

(b) Отрицательный контрольный образец

Получали следующий отрицательный контрольный образец, который не содержит активный агент, разрушающий вирусные оболочки.

Отрицательный
контроль 1 (PC1):

Искусственная слюна (0,1% NaHCO_3 , 18% KH_2PO_4 и 0,1% желудочный муцин в дважды дистиллированной воде, pH довели до 6,0-6,5)

Вirus SARS с фенотипом Urbani разводили в минимальной питательной среде Дульбекко (DMEM) с окончательным разведением 10^{-2} .

(с) Исследуемая композиция (ТС)

Коммерческую пастилку для горла Strepsils Original от компании The Boots Company PCL, которая содержит 1,2 мг 2,4-дихлорбензилового спирта и 0,6 мг амилметакрезола в сахарозной основе (кислой), растворяли в 5 мл искусственной слюны (0,1% NaHCO_3 , 18% KH_2PO_4 и 0,1% желудочного муцина в дважды дистиллированной воде) так, чтобы значение pH смеси составляло 6,0-6,5.

Клеточные культуры

Клетки C1008 (клон Vero 76) использовали для тестов виروцидной активности и клетки культивировали в среде RPMI 1640 (доступный от Sigma Chemical Company, UK) с добавлением 10% эмбриональной сыворотки телят (FCS), инактивированной нагреванием (56°C, 30 минут), 2 mM L-глутамина, 100 мкг/мл пенициллина и стептомицина.

Пример 1 Активность in vitro

К 360 мкл исследуемого соединения (ТС), отрицательному контрольному образцу (NC1) и положительному контрольному образцу (PC1) соответственно, как указано выше, добавляли 40 мкл коронавируса SARS фенотипа Urbani (первоначальный титр составлял $10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{мл}$). Все растворы тщательно смешивали и инкубировали в 37°C и 22,9°C в течение 30 секунд, 1 минуты, 2 минут и 8 минут. Окончательный титр коронавируса SARS фенотипа Urbani после смешивания составлял $10^{3,5} \text{ TCID}_{50}/\text{мл}$ в случае анализа, проводимого при 22,9°C, и $10^3 \text{ TCID}_{50}/\text{мл}$ в случае анализа, проводимого при 37°C. Взаимодействие между вирусом и исследуемой композицией или контрольными образцами определяли путем эффекта разведения, добавляя 3,6 мл среды (DMEM). В этот конкретный момент времени соответствующую смесь вирус/соединение (100 мкл) титровали на клеточной культуре C1088 с десятикратным разведением в 96-луночном планшете и планшет ингибировали в течение 5-6 дней при 37°C. Результаты были проанализированы в отношении вирусных титров, определенных методом Karber, и представлены в табл. 1 и 2 ниже.

На нижеприведенной таблице показано логарифмическое восстановление вирусного титра как для исследуемой композиции (PC1), так и для контрольных композиций в анализе на вируцидную активность, проводимых при 37°C

Таблица 1					
Исследуемые/контрольные соединения	Время контактирования				
	Время (минуты)				
	0,5	1	2	4	8
Пастилка для горла Strepsils Original	1,0	1,5	2	3,5*	3,5*
Только слюна (NC1)	0,5	0	0	0	0
Слюна + Triton X (PC1)	3,5*	2,5*	2,5*	2,5*	2,5*
Титр вируса $\sim 10^3 \text{ TCID}_{50}/\text{мл}$					
* Вирусного восстановления не было. Тем не менее, используя способ вычисления по Karber (учитывая начальное разведение 1/10), был получен титр $0,5 \text{ TCID}_{50}/\text{мл}$					

На нижеприведенной таблице показано логарифмическое восстановление вирусного титра как для исследуемой композиции, так и для контрольных композиций в анализе на вируцидную активность, проводимых при 22,9°C

Таблица 2					
-----------	--	--	--	--	--

Исследуемые/контрольные соединения	Время контактирования				
	Время (минуты)				
	0,5	1	2	4	8
Пастилка для горла Strepsils Original	0,50	0,50	0,50	1,50	1,00
Только слюна (NC1)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
Слюна + Triton X (PC1)	3,0*	3,92*	3,92*	3,92*	3,92*
Титр вируса ~ 10 ³ TCID ₅₀ /мл					
* Вирусного восстановления не было. Тем не менее, используя способ вычисления по Karber (учитывая начальное разведение 1/10), был получен титр 0,5 TCID ₅₀ /мл					

В исследовании цитотоксичности с использованием вируса SARS фенотипа Urbani, исследуемой композиции (TC), PC1 и TC1, было установлено, что эти композиции являются нетоксичными в отношении клеток C1008 в анализе на вируцидную активность. Результаты, представленные в табл.1 и 2, указывают на очень значительную способность смеси 2,4-дихлорбензилового спирта и 0,6 мг амилметакрезол в кислом растворе сахарозы уменьшать инфекционность короновируса SARS с фенотипом Urbani. Соответственно, эти результаты были поддержаны цитопатическим наблюдением (CPE) каждого образа, в дублированном количестве, используя электронную микроскопию, как подробно представлено в табл.3, 4 и 5 ниже.

Таблица 3								
Наблюдение CPE из анализа вируцидной активности с пастилками для горла Strepsils Original (TC) при 37°C								
Время (минуты)	Разведение*→							Только клетки
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	
1	+	+/-	-	-	-	-	-	-
2	+	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-
Вирусный контроль	+	+	+/-	+/-	-	-	-	-
* Относится к разведению остаточного вируса								

Таблица 4								
Наблюдение CPE из анализа вируцидной активности только со слюной (NC) при 37°C								
Время (минуты)	Разведение*→							Только клетки
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	
1	+	+	+/-	-	-	-	-	-
2	+	+	+/-	-	-	-	-	-
4	+	+	+/-	-	-	-	-	-
8	+	+/-	+/-	-	-	-	-	-
Вирусный контроль	+	+	-	-	-	-	-	-
* Относится к разведению остаточного вируса								

Таблица 5								
Наблюдение CPE из анализа вируцидной активности со слюной и Triton X100 (PC) при 37°C								
Время (минуты)	Разведение*→							Только клетки
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-
Вирусный контроль	+	+	-	-	-	-	-	-
* Относится к разведению остаточного вируса								

В вышеуказанных табл.3-5 символы обозначают следующее:

+ = положительный для цитопатического наблюдения в обеих лунках

- = отрицательный для цитопатического наблюдения в обеих лунках

+/- = положительный для цитопатического в одной лунке и отрицательный для цитопатического наблюдения в другой лунке

Соответственно, результаты, приведенные в табл.3 и 4, показывают, что кислая сахарозная основа, включающая 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол, обеспечивает повышенное отрицательное цитопатическое действие по сравнению с действием только слюны, что таким образом указывает на повышенную вируцидную активность против коронавируса фенотипа Urbani.

Примеры 2-9

Нижепредставленные пастилки на сахарной основе получали, как описано в табл.6. Ингредиенты полученных пастилок выражены в миллиграммах.

Таблица 6							
Пастилки на сахарной основе							
Ингредиент (мг)	пр.2	пр.3	пр.4	пр.5	пр.6	пр.7	пр.8
Сахароза	1400	1400	1400	1300	1450	1425	1450
Глюкоза	1100	1100	1100	1150	1260	1260	1200
2,4-Дихлорбензиловый спирт	0,5	1,2	2,5	1,5	1,5	1,6	2,8
Амилметакрезол	0,25	0,6	1,0	0,5	0,5	0,7	0,75
Винная кислота	-	-	-	-	4	-	-
Лимонная кислота	-	-	-	-	-	4,5	3,5
Инертные наполнители (ароматизатор, консервант, краситель)	-	-	-	-	-	3,0	-
Вода	Следовые количества						

Смесь сахарозы и жидкой глюкозы (80% по массе глюкозы и 20% по массе воды от Cerestar, Великобритания) нагревали до 140°C и уменьшали водное содержание смеси под вакуумом. В герметизированный сосуд добавляли эксципиенты. 2,4-Дихлорбензиловый спирт, амилметакрезол и кислоту (в соответствующем случае) смешивали и смесь добавляли к остальным ингредиентам. Полученную смесь охлаждали и формировали в непрерывную цилиндрическую массу, из которой получали отдельные таблетки.

Примеры 10-17

Нижеприведенные пастилки на сахарно-спиртовой основе, как описано в табл.7, получали в соответствии с примером 2, за исключением того, что сахарную основу заменяли соответствующей сахарно-спиртовой основой и добавляли приблизительно 20% воды. Полученную смесь нагревали до 145-170°C под вакуумом для уменьшения содержания воды в смеси и другие компоненты смешивали, ак описано в примере 2.

Таблица 7								
Ингредиент (мг)	Пр.10	пр.11	пр.12	пр.13	пр.14	пр.15	пр.16	пр.17
Сорбит	2200	2300	-	-	-	-	2444	-
Изомальт	-	-	2450	1225	2455	2450	-	-
Ликазин	-	-	-	1225	-	-	-	2301
2,2-Дихлорбензиловый спирт	1,6	2,9	1,6	1,6	0,9	1,2	2,9	1,8
Амилметакрезол	0,6	2,4	0,6	0,6	0,7	0,5	0,7	0,8
Винная кислота	-	4,0	-	-	20	4,0	5,0	4,6
Лимонная кислота	-	-	-	-	-	-	-	-

Инертные наполнители (ароматизатор, консервант, краситель)	-	3,0	-	-	-	4,0	4,2	3,8
Вода	Следовые количества							

Примеры 18-23

Нижеприведенные таблетки для рассасывания или жевания получали смешиванием ингредиентов, как представлено в табл.8, в течение приблизительно 15 минут и прессовали полученную смесь в аппарате для изготовления таблеток.

Таблица 8						
Ингредиент (мг)	пр.18	пр.19	пр.20	пр.21	пр.22	пр.23
Сахароза	2350	2340	2560	-	-	-
Глюкоза				2500		
2,4-Дихлорбензиловый спирт	1,5	1,8	1,7	1,2	1,2	1,2
Амилметакрезол	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6
Винная кислота	-	-	4,0	3,5	3,5	-
Лимонная кислота	-	4,0	4,0	3,5	4,0	3,0
Инертные наполнители (ароматизатор, консервант, краситель)	-	-	-	-	2489	2401

Примеры 24-27

Нижеприведенные растворы, сиропы и суспензии были получены путем смешивания соответствующих ингредиентов при комнатной температуре в течение 15 минут.

Ингредиент	Раствор пр.24	Сироп пр.25	Сироп пр.26	Суспензия пр.27
Амилметакрезол	0,6 мг	0,6 мг	0,6 мг	0,6 мг
2,4-Дихлорбензиловый спирт	1,2 мг	1,2 мг	1,2 мг	1,2 мг
Экспциент (ароматизатор, консервант, краситель)	1 мг	1 мг	1 мг	1 мг
Вода	4,5 мг	-	-	4,5 мл
Этанол	0,5 мг	0,5 мл	0,5 мл	-
Жидкая сахароза (70% по массе сахарозы, 30% по массе воды)	-	4,5 мл	-	-
Жидкая глюкоза (80% по массе сахарозы, 20% по массе воды)	-	-	4,5 мл	-
Полимерный суспендирующий агент (например, гуаровая смола или крахмал)	-	-	-	5 мг

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, включающая 2,4-дихлорбензиловый спирт в сочетании с амилметакрезолом для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызванных коронавирусом SARS, причем фармацевтическая композиция находится в жидкой подкисленной пероральной форме или подкисленной сосательной или жевательной твердой лекарственной форме.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где коронавирус SARS включает коронавирус SARS фенотипа Urbani.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где композицию применяют для перорального приема.

4. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме пастилки.

5. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где весовое отношение амилметакрезола и 2,4-дихлорбензинового спирта находится в диапазоне от 1:5 до 1:1.

6. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где фармацевтическая композиция включает подкисленную сахарную основу, предпочтительно подкисленную сахарозную основу, в частности подкисленную сахарозную и/или глюкозную основу.

5 7. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где фармацевтическая композиция включает подкисленную сахарно-спиртовую основу.

8. Применение 2,4-дихлорбензилового спирта и амилметакрезола для производства лекарственного средства для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызываемых коронавирусом SARS.

10 9. Фармацевтический продукт, включающий 2,4-дихлорбензиловый спирт в сочетании с амилметакрезолом для последовательного применения для лечения или профилактики вирусных инфекций, вызванных коронавирусом SARS.

15

20

25

30

35

40

45

50