

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202000266** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.31

(51) Int. Cl. **A61K 31/4965** (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.07.23

(54) КОМПОЗИЦИЯ ФАВИПИРАВИРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(96) **2020000068 (RU) 2020.07.23**

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Назаров Павел Евгеньевич,
Добрынин Алексей Федорович,
Витусевич Сергей Эдуардович (RU)**

(74) Представитель:
Рыжков И.О. (RU)

(57) Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и касается фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного вещества фавипиравир, а также наполнитель, диоксид кремния коллоидный, повидон, кросповидон, смазывающий агент и необязательно оболочку при определенном массовом соотношении. Фармацевтическая композиция характеризуется приемлемым размером для приема, высокой растворимостью, биодоступностью и стабильностью в сравнении с известным препаратом "AVIGAN". Данная композиция может применяться для лечения вирусных заболеваний, например гриппа, вируса Эболы, новой коронавирусной инфекции COVID-19.

A1

202000266

202000266

A1

Описание

КОМПОЗИЦИЯ ФАВИПИРАВИРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и касается фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного вещества фавипиравир, а также наполнитель, диоксид кремния коллоидный, повидон, кросповидон, смазывающий агент и необязательно оболочку при определенном массовом соотношении. Фармацевтическая композиция характеризуется приемлемым размером для приема, высокой растворимостью, биодоступностью и стабильностью. Данная композиция может применяться для лечения вирусных заболеваний, например, гриппа, вируса Эболы, новой короновиральной инфекции COVID-19.

Уровень техники

Грипп — острое инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое вирусом гриппа. Входит в группу острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

У большинства людей симптомы гриппа проходят в течение недели без медицинской помощи. Но грипп может приводить к тяжелой болезни и смерти, особенно у людей из групп риска. По оценкам ВОЗ, ежегодные эпидемии гриппа приводят к 3–5 миллионам случаев тяжелой болезни и к 290–650 тысячам смертей. Реконвалесцентный период составляет 7–15 дней.

К гриппу восприимчивы все возрастные категории людей. Источником инфекции является больной человек с явной или стёртой формой болезни, выделяющий вирус с кашлем, чиханьем и т. д. Больной заразен с первых часов заболевания и до пятого—седьмого дня болезни. Характеризуется аэрозольным (вдыхание мельчайших капель слюны, слизи, которые содержат вирус гриппа) механизмом передачи и чрезвычайно быстрым распространением в виде эпидемий и пандемий. Эпидемии гриппа, вызванные серотипом А, возникают примерно каждые 2—3 года, а вызванные серотипом В — каждые 4—6 лет. Серотип С не вызывает эпидемий, только единичные вспышки у детей и ослабленных людей. В виде эпидемий встречается чаще в осенне-зимний период. Риск эпидемий является наиболее высоким при температуре от +5 до -5, когда уменьшение влажности воздуха создаёт благоприятные условия для проникновения вирусов в человеческий организм, в силу охлаждения и сухости дыхательных путей. Периодичность эпидемий связана с частым изменением антигенной структуры вируса при пребывании его в естественных условиях.

Группами высокого риска считаются дети, люди преклонного возраста, беременные женщины, люди с хроническими болезнями сердца, лёгких.

В России, начиная с 2005, вплоть до 2019 года, заболеваемость сезонным гриппом в среднем колеблется около 100 человек все на те же 100000 населения (росинфостат).

- В 2017 году на 100 000 населения приходилось 32 умерших человека;
- В 2018 году на 100 000 населения заболевших приходилось 26 летальных исходов;
- За 2019 год на 100 000 населения заболевших приходилось 19 летальных исходов.

Вакцинация против гриппа существенно снизила в последние годы заболеваемость и смертность от сезонного гриппа. Тем не менее, не дает полной гарантии предотвращения заболевания. По статистике в России заболеваемость среди группы привитых составляет около 5 на 100 000 населения, в то время как среди непривитых около 70, то есть в 15 раз больше. Между тем, вирус гриппа может вызывать серьезные осложнения или смерть, особенно у пациентов в

группах риска – пожилых и беременных. Таким образом, даже при полной вакцинации необходимы препараты для лечения осложненной вирусной инфекции, а в случае пандемических штаммов и штаммов с резистентностью к препаратам стандартной терапии (например, осельтамивир) – препараты широкого спектра действия на широкий спектр штаммов вируса гриппа.

В декабре 2019 года в городе Ухань (столица провинции Хубэй, Китай) произошла крупная вспышка, вызванная новым коронавирусом. Было установлено, что эта вспышка была вызвана коронавирусом типа 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) (F. Zhou, T. Y. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Были зарегистрированы многочисленные клинические случаи SARS-CoV-2, которые были распределены между более чем половиной стран мира в течение менее чем 6-месячного периода. Нижние дыхательные пути являются основной мишенью инфекции SARS-CoV-2.

Коронавирусы (Coronaviridae) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ, и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. По результатам серологического и филогенетического анализа коронавирусы разделяются на три рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus и Gammacoronavirus. Естественными хозяевами большинства из известных в настоящее время коронавирусов являются млекопитающие¹.

До 2002 года коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами). В конце 2002 года появился коронавирус (SARS-CoV), возбудитель атипичной пневмонии, который вызывал ТОРС у людей. Данный вирус относится к роду Betacoronavirus. Природным резервуаром SARS-CoV служат летучие мыши, промежуточные хозяева – верблюды и гималайские циветты. Всего за период эпидемии в 37 странах по миру зарегистрировано более 8000 случаев, из них 774 со смертельным исходом. С 2004 года новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано.

В 2012 году мир столкнулся с новым коронавирусом MERS (MERS-CoV), возбудителем ближневосточного респираторного синдрома, также принадлежащему к роду Betacoronavirus. Основным природным резервуаром коронавирусов MERS-CoV являются однокорбы верблюды (дромадеры). С 2012 г. по 31 января 2020 г. зарегистрировано 2519 случаев коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 866 закончились летальным исходом. Все случаи заболевания географически ассоциированы с Аравийским полуостровом (82% случаев зарегистрированы в Саудовской Аравии). В настоящий момент MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания.

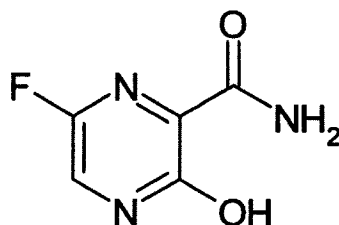
Новый коронавирус SARS-CoV-2 (название, присвоенное Международным комитетом по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года) представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству Coronaviridae, относится к линии Beta-CoV B. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус

¹ Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденные Е.Г.Камкиным, версия 6 от 28.04.2020 г.

SARS-CoV, MERS-CoV). Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79%. Патогенез COVID-19 изучен недостаточно. Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARS-CoV-2 в настоящее время отсутствуют. Иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, не стойкий и возможно повторное заражение.

В отличие от случаев SARS в 2003 г. у некоторых пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 не было продромальных симптомов инфекции верхних дыхательных путей (например, кашель, боль в горле, ринорея), связанных с вирусемией лабораторных нарушений (например, лейкопения, лимфопения, анемия, повышение уровня печеночных ферментов и молочной дегидрогеназы). В дополнение, неопределенная сезонность и инкубационный период инфекции SARS-CoV-2, колеблющийся между 2 и 14 днями, чрезвычайно затрудняют достижение ранней диагностики и своевременное начало лечения. Дети считаются значительно менее восприимчивыми к инфекции и имеют более мягкую степень тяжести заболевания, чем взрослые. Инфекция SARS-CoV-2 в настоящее время стала угрозой для общественного здравоохранения для людей во всем мире из-за высокого потенциала передачи и непредсказуемости прогрессирования заболевания. В России на 8 мая зарегистрировано порядка 200 000 случаев заболевания COVID-19, в мире – порядка 4 000 000 случаев.

Фавипиравир представляет собой синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. Оригинальный препарат фавипиравира (Авиган) был разработан японской компанией Toyama Chemical / FujiFilm в 1998 году.



Структурная формула фавипиравир

Активная фармацевтическая субстанция фавипиравира представляет собой порошок от белого до светло-желтого цвета. Он умеренно растворим в ацетонитриле и метаноле, а также мало растворим в воде и этаноле (99,5). Он мало растворим при pH от 2,0 до 5,5 и умеренно растворим при pH от 5,5 до 6,1. Лекарственное вещество не гигроскопично при 25°C и относительной влажности 51% - 93%. Температура плавления составляет от 187°C до 193°C, а константа диссоциации (pKa) гидроксильной группы фавипиравира составляет 5,1. В системе октанол/вода фавипиравир при pH 2-4 распределяется преимущественно в фазу 1-октанола, а при pH 5-13 в водной фазе (PMDA. Avigan Tablet 200 mg. Report on the Deliberation Results. March 4, 2014).

Препарат фавипиравира (Авиган) показал *in vitro* и *in vivo* высокую ингибирующую активность в отношении вирусов гриппа А, В, С, в том числе резистентных к ингибиторам нейраминидазы и блокаторам М2-ионного канала. Он был зарегистрирован в Японии и Китае в 2014 г для применения при гриппе (в случаях неэффективности или недостаточной эффективности других противогриппозных препаратов). Фавипиравир имеет механизм действия, отличный от механизма других активных в отношении вируса гриппа противовирусных препаратов, и активен в

отношении гриппа типа А (H5N1) и А (H7N9) (Sleepman, M. In vitro antiviral activity of favipiravir (T705) against drug-resistant influenza and 2009 (H1N1) viruses [Text] / M. Sleepman [et al.] // Antimicrobial Agents and chemotherapy. - 2010. - №54 (6). - P. 2517-2524). В связи с риском тератогенности, выявленным в экспериментах на лабораторных животных, препарат был одобрен только для использования при заражении новым пандемическим штаммом вируса гриппа А, а также в случае невосприимчивости циркулирующих штаммов к противогриппозным препаратам первой линии.

В РФ референтный (оригинальный) препарат «Авиган» на сегодня не зарегистрирован.

Помимо гриппа, Фавипиравир показал свою эффективность против вируса Эболы (WO2016/120301 от 04.08.2016 года WO2016/172205 от 27.10.2016 года).

18 марта 2020 года были опубликованы данные клинического исследования, проведенного в Китае (n = 80), указывающие на выраженный эффект фавипиравира в отношении коронавирусной инфекции COVID-19 при легком и среднетяжелом течении: в группе фавипиравира выздоровление наступало через 4 дня vs 11 дней в группе контроля (лопиновир/питонавир) (Cai Qingxian, Minghui Yang, Dongjing Liu, Jun Chen, Dan Shu et al Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007> Available online 18 March 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631?via%3Dihub>). В данном исследовании следующий режим дозирования подтвердил свою эффективность и безопасность: в 1-й день прима 1600 мг 2 раза в сутки, 2-14-й дни - 600 мг 2 раза в сутки. Специфическая активность фавипиравира в отношении SARS-CoV-2 была показана также в исследованиях *in vitro* (Cell Research (2020) 30:269–271; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>).

Эффективность фавипиравира против целого ряда вирусных инфекций, включая новую коронавирусную инфекцию COVID-19, делает препараты фавипиравира крайне востребованными.

Патент CN104288154 от 18.01.2017 года раскрывает композицию, содержащую фавипиравир около 200 весовых частей, наполнитель от 0 до 400 весовых частей, выбранный из лактозы моногидрата, D-маннитола, микрокристаллической целлюлозы, дезинтегрирующего агента от 10 до 90 весовых частей, выбранного из рисового крахмала или микрокристаллической целлюлозы, смазывающего вещества от 5 до 10 весовых процентов, выбранного из магния стеарата, кремния диоксида, талька.

Патент CN105687152 от 07.04.2020 года раскрывает композицию фавипиравира немедленного высвобождения, содержащую фавипиравира 200 весовых частей, микрокристаллической целлюлозы 200 весовых частей, солибилизатора (натрия лаурилсульфата, полиоксиэтилен сорбитан моноолеата, полоксомера, повидона) от 5 до 10 весовых частей, дезинтегранта (поливинилпирролидона, натрия карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилкрахмала натрия) от 20 до 50 весовых частей, смазывающего агента (магния стеарата, стеариновой кислоты, натрия стеарилфумарата) от 2 до 10 весовых частей, суспендирующего агента (кремния диоксида, талька) от 5 до 20 частей.

Согласно статье *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, 2006, v.32, p.p.842-848, что для легкого проглатывания необходимо, чтобы диаметр круглой таблетки составлял от 7 до 8 мм и максимальный размер эллиптической таблетки равнялся 9 мм. Таблетку большого размера трудно глотать не только маленьким детям и пациентам с затрудненным глотанием, но и обычным взрослым пациентам из-за ощущения сопротивления и ощущения сдавливания,

что вызывает снижение приверженности пациентов к приему лекарственного средства. Предпочтительно, чтобы размер таблетки не превышал 9 мм.

Существенным недостатком патентов CN104288154 и CN105687152 является большой размер (более 12-14 мм) получающихся таблеток, что ухудшает приверженность лечению, поскольку в первый день лечения фавипиравиром необходимо принять до 16-18 таблеток, содержащих 200 мг фавипиравира.

Патент CN106667926 от 17.01.2020 года раскрывает таблетки фавипиравира, содержащие силицированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве 10-40 % от массы таблетки и адгезивный компонент (смесь поливинилпирролидонов) в количестве 4-7 % от массы таблетки.

Недостатком патента CN106667926 является использование достаточно дорогого наполнителя (силицированную микрокристаллическую целлюлозу), специфические требования по размеру частиц, а также низкая твердость таблеток, что делает их применение крайне ограниченным.

В патенте RU2527766 (действует до 12.03.2030 года) раскрывается огромное количество композиций фавипиравира. При этом было показано, что если в качестве дезинтегрантов использовать слаботампеченную гидроксипропилцеллюлозу или натрий кроскармеллозу, то полученная композиция будет прекрасно распадаться и обеспечивать высокую степень растворения фавипиравира. В указанном патенте также раскрывается коммерчески успешный зарегистрированный в Японии препарат фавипиравира «Авиган».

Недостатком указанного патента является использование дорогих дезинтегрантов, хотя с более дешевым дезинтегрантом кросповидоном (содержание 5,2%, Пример 13) не удалось достичь приемлемой растворимости фавипиравира.

В свете вышеизложенного, существует потребность в расширении арсенала композиций фавипиравира, причем композиции не должны уступать уже известному препарату «Авиган» по физико-химическим свойствам, желательно превосходить препарат «Авиган» по физико-химическим параметрам, а также использовать дешевые наполнители. Данная задача решается при помощи композиции по настоящему изобретению.

Раскрытие изобретения

В настоящем изобретении авторы неожиданно обнаружили, что использование кросповидона, диоксида кремния коллоидного, повидона, наполнителя, выбранного из лактозы и микрокристаллической целлюлозы и смазывающего агента, выбранного из натрия стеарилфумарата и солей стеариновой кислоты со щелочноземельными металлами совместно с фавипиравиром при определенных массовых соотношениях, позволяет получать фармацевтические композиции для лечения вирусных заболеваний. Причем получаемые композиции характеризуются не менее высокой стабильностью и улучшенной биодоступностью, в сравнении с препаратом «AVIGAN» (МНН фавипиравир; раскрывается в RU2527766 и зарегистрирован в Японии с 2014 года).

В связи с этим, настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию для лечения вирусных заболеваний, содержащую фавипиравир и вспомогательные вещества в следующих массовых соотношениях, % масс.:

фавипиравир	68-82;
наполнитель, выбранный из лактозы и микрокристаллической целлюлозы	6-14;

диоксид кремния коллоидный	5,5-12;
повидон	2-5;
кросповидон	2-4,5;
смазывающий агент, выбранный из натрия стеарилфумарата и солей стеариновой кислоты со щелочноземельными металлами	0,2-0,8.

В одном варианте изобретения наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, а смазывающий агент представляет собой натрия стеарилфумарат.

В еще одном варианте изобретения композиция дополнительно содержит оболочку.

В более предпочтительном варианте изобретения массовое содержание оболочки составляет 2-4% от массы покрытой оболочкой композиции.

В наиболее предпочтительном варианте изобретения композиция содержит фавипиравир, вспомогательные вещества и оболочку в следующих массовых соотношениях, % масс.:

фавипиравир	73,91;
микрокристаллическая целлюлоза	9,98;
диоксид кремния коллоидный	7,39;
повидон	2,96;
кросповидон	2,96;
натрия стеарилфумарата	0,37;
оболочка	2,43.

Осуществление изобретения

Заявленное изобретение относится к композиции с активным веществом фавипиравир, характеризующейся высокой стабильностью активного вещества и более высокой биодоступностью, чем известный в уровне техники препарат фавипиравира «Авиган».

Реализация настоящего изобретения заключается в использовании в композиции совместно с фавипиравиром, кросповидона, диоксида кремния коллоидного, повидона, наполнителя, выбранного из лактозы и микрокристаллической целлюлозы и смазывающего агента, выбранного из натрия стеарилфумарата и солей стеариновой кислоты со щелочноземельными металлами при определенных массовых долях.

Композиция может быть выполнена в форме таблетки или капсулы для перорального приема, наиболее предпочтительно, в форме таблетки.

Фавипиравир используют в количестве от 68 до 82 %масс. от общей массы композиции. Меньшее содержание фавипиравира недопустимо, поскольку приведет к нежелательному увеличению размера композиции, что может снизить приверженность к лечению.

Предпочтительно в композиции содержится 200 мг фавипиравира, причем в сутки необходимо больному принимать от 400 до 3600 мг фавипиравира, например, за два приема.

В качестве наполнителя можно использовать лактозу или микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 6 до 14 %масс. от общей массы композиции. Микрокристаллическую целлюлозу и лактозу применяют для повышения однородности распределения концентрации терапевтически активного вещества. Также данный агент повышает прочность композиции, определяет текучесть смеси.

Диоксид кремния коллоидный используют в количестве от 5,5 до 12 %масс. от общей массы композиции. Обычно диоксид кремния используют в количестве 1-2 %масс в качестве средства препятствующему слеживанию и комкованию композиции, но в настоящем изобретении высокие содержания диоксида кремния коллоидного, вероятно, способствуют ускорению распада композиции, повышению ее твердости и стабильности.

Повидон используют в качестве связующего вещества в количестве от 2 до 5 %масс. от общей массы композиции. Примеры повидона включают повидон K17, повидон K25, повидон K30 и повидон K90.

Кросповидон используют в качестве дезинтегранта в количестве от 2 до 4,5 %масс. от общей массы композиции.

Смазывающий агент используют в количестве от 0,2 до 0,8 %масс. от общей массы композиции. В качестве смазывающего агента могут выступать натрия стеарилфумарат, стеараты щелочноземельных металлов, таких как стеарат кальция и стеарат магния.

Композиция может быть покрыта пленочной оболочкой, например, марки Opadry. Пленочная оболочка может использоваться в количестве от 2 до 4 %масс. от общей массы композиции.

ПРИМЕРЫ

Представленные ниже примеры иллюстрируют (без ограничения объема притязаний) наиболее предпочтительные варианты осуществления изобретения, а также подтверждают возможность получения заявляемой фармацевтической композиции фавипиравира и достижения для нее указанных технических результатов.

Пример 1. Технология получения капсул, содержащих фавипиравир.

В емкость для смешивания гравитационного смесителя загружают предварительно взвешенное сырье в следующей последовательности: повидон, фавипиравир, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, смазывающий агент (например, натрия стеарилфумарат, стеарат кальция или стеарат магния). Далее ведут перемешивание в течение 5 минут со скоростью 30 об/мин. Затем к полученной смеси добавляют необходимое количество наполнителя (например, лактозы или микрокристаллической целлюлозы) и снова перемешивают в течение 3 минут при скорости 30 об/мин. Полученную смесь просеивают через сито с номинальным размером отверстий 5 мм. Просеянную смесь загружают обратно в емкость гравитационного смесителя и перемешивают в течение 3–5 минут при скорости 30 об/мин. Полученной смесью заполняют твердые желатиновые капсулы (например, №2 или №3).

Пример 2. Технология получения таблеток, содержащих фавипиравир.

Повидон, фавипиравир, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, смазывающий агент (например, натрия стеарилфумарат, стеарат кальция или стеарат магния) и наполнитель (например, лактозы или микрокристаллической целлюлозы) взвешивают и просеивают. Готовят водный раствор повидона, добавляют в миксер-гранулятор (скорость увлажнения 60 г/мин) вместе с фавипиравиром, наполнителем (например, лактозой или микрокристаллической целлюлозой) и 4/5 кремния диоксида коллоидного. Проводят грануляцию при скорости импеллера 150 об/мин, скорости чоппера 1000 об/мин. Полученный гранулят переносят в смеситель типа «пьяная бочка» и смешивают с кросповидоном и оставшимся диоксидом кремния коллоидным (время перемешивания 5 минут; скорость перемешивания 30 об/мин), затем добавляют смазывающий агент (например, натрия стеарилфумарат, стеарат кальция или стеарат магния) и продолжают перемешивать (время перемешивания 3 минуты; скорость перемешивания 30 об/мин). Получали ядра таблеток, которые при необходимости покрывали пленкой в установке для покрытия путем распыления водной дисперсии для пленочного покрытия при температуре 50°C.

Пример 3. Композиции фавипиравира в форме капсул.

На основании методики получения композиции фавипиравира в форме капсул из примера 1 были получены следующие составы.

Таблица 1. Составы композиций фавипиравира №01032020, №02032020 и №03032020

Компонент	№01032020, мг (%)	№02032020, мг (%)	№03032020, мг (%)
Фавипиравир	200 (80)	200 (76,9)	200 (76,9)
Лактоза	15 (6)	-	-
Микrokристаллическая целлюлоза	-	28,2 (10,9)	28,6 (11)
Диоксид кремния коллоидный	24 (9,6)	14,3 (5,5)	16,8 (6,5)
Повидон	5 (2)	5 (1,9)	5 (1,9)
Кросповидон	5 (2)	11,7 (4,5)	7,8 (3)
Натрия стеарил фумарат	-	0,8 (0,3)	-
Стеарат кальция	1 (0,4)	-	-
Стеарат магния	-	-	1,8 (0,7)
Вес содержимого капсулы	250,0	260,0	260,0

Пример 4. Композиции фавипиравир в форме таблеток.

На основании методики получения композиции фавипиравир в форме таблеток и примера 2 были получены следующие составы.

Таблица 2. Составы композиций фавипиравира №04032020, №05032020 и №06032020

Компонент	№04032020, мг (%)	№05032020, мг (%)	№06032020, мг (%)
Фавипиравир	200 (80)	200 (80)	180 (72)
Микrokристаллическая целлюлоза	25 (10)	-	20,5 (8,2)
Лактоза	-	15 (6)	-
Диоксид кремния коллоидный	13,75 (5,5)	13,75 (5,5)	30 (12)
Повидон	5 (2)	9,5 (3,8)	12,5 (5)
Кросповидон	5 (2)	11,25 (4,5)	5 (2)
Натрия стеарил фумарат	-	0,5 (0,2)	-
Стеарат кальция	1,25 (0,5)	-	-
Стеарат магния	-	-	2 (0,8)
Вес таблетки	250,0	250,0	250,0

Таблица 3. Составы композиций фавипиравира №07032020, №08032020 и №09032020

Компонент	№07032020, мг (%)	№08032020, мг (%)	№09032020, мг (%)
Фавипиравир	200 (82)	200 (74,6)	200 (73)
Микrokристаллическая целлюлоза	15,3 (6,3)	-	17,6 (6,4)
Лактоза	-	16,1 (6)	-
Диоксид кремния коллоидный	13,4 (5,5)	22,7 (8,5)	32,9 (12)
Повидон	4,9 (2)	5,4 (2)	8,2 (3)
Кросповидон	4,9 (2)	12,1 (4,5)	8,2 (3)
Натрия стеарил фумарат	0,5 (0,2)	-	1,1 (0,4)

Стеарат кальция	-	1 (0,4)	-
Оболочка (Opadry)	4,9 (2)	10,7 (4)	6 (2,2)
Вес покрытой таблетки	243,9	268,0	274,0

Таблица 4. Составы композиций фавипиравира №10032020, №11032020 и №12032020

Компонент	№10032020, мг (%)	№11032020, мг (%)	№12032020, мг (%)
Фавипиравир	200 (73,91)	200 (68)	200 (71,9)
Микрокристаллическая целлюлоза	27 (9,98)	41,2 (14)	-
Лактоза	-	-	31,3 (11,2)
Диоксид кремния коллоидный	20 (7,39)	25,3 (8,6)	19,5 (7)
Повидон	8 (2,96)	8,8 (3)	9,7 (3,5)
Кросповидон	8 (2,96)	8,8 (3)	8,4 (3)
Натрия стеарил фумарат	1 (0,37)	-	1,4 (0,5)
Стеарат магния	-	1,2 (0,4)	-
Оболочка (Opadry)	6,6 (2,43)	8,8 (3)	8 (2,9)
Вес покрытой таблетки	270,6	294,1	278,3

Таблица 5. Составы композиций фавипиравира №13032020, №18032020 и №20032020

Компонент	№13032020, мг (%)	№18032020, мг (%)	№20032020, мг (%)
Фавипиравир	200 (73)	200 (72,4)	200 (70,7)
Микрокристаллическая целлюлоза	38,4 (14)	30,3 (11)	31,1 (11)
Диоксид кремния коллоидный	15,1 (5,5)	22,1 (8)	26,4 (9,3)
Повидон	7,9 (2,9)	8,3 (3)	9,9 (3,5)
Кросповидон	5,5 (2)	8,3 (3)	8,5 (3)
Натрия стеарил фумарат	1,1 (0,4)	0,8 (0,3)	1,1 (0,4)
Оболочка (Opadry)	6 (2,2)	6,3 (2,3)	5,9 (2,1)
Вес покрытой таблетки	274,0	276,1	282,9

Пример 5. Сравнительное изучение стабильности композиций фавипиравира.

Стабильность композиций фавипиравира в условиях ускоренного старения оценивали при 40°C/75% относительной влажности, и определяли содержание примесей в течение 0; 1 и 3 месяцев (с марта 2020 года по июнь 2020 года). Исследованию подверглись все образцы из примера 4 по настоящему изобретению.

В качестве композиции фавипиравира для сравнения (композиция сравнения) использовали композицию препарата «AVIGAN 200 mg» (Производитель «Тояма Кемикал Ко., Лтд», Япония, Серия CI1171).

Для определения содержания примесей в композициях фавипиравира использовали ВЭЖХ в следующих условиях:

Колонка

- 150×4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии, с размером частиц 3 мкм («YMC-Pack Pro C18», «YMC», Япония, кат. №AS12SO3-1546WT или аналогичная);

Скорость потока	- 1,0 мл/мин;
Температура термостата колонки	- 35 °С;
Температура автосамлера	- 5 °С;
Детектор	- спектрофотометрический, 225 нм;
Объем вводимой пробы	- 20 мкл;
Время хроматографирования	- 45 мин;
Режим элюирования	- градиентный:

<i>Время, мин</i>	<i>Подвижная фаза А, % (об/об)</i>	<i>Подвижная фаза Б, % (об/об)</i>
0	100	0
3	100	0
25	80	20
35	80	20
35,01	100	0
45	100	0

В результате изучения стабильности композиций фавипиравира полученные значения величины примесей для композиций фавипиравира по настоящему изобретению и композиции сравнения были ниже предела чувствительности метода в течение всего периода исследования. Полученные данные свидетельствуют о том, что композиции по настоящему изобретению характеризуются прекрасной стабильностью и не уступают по этому показателю оригинальному зарегистрированному препарату фавипиравира «AVIGAN 200 mg». Таким образом, достигается один из заявленных технических результатов изобретения – высокая стабильность композиций фавипиравира, которая не уступает оригинальному зарегистрированному препарату.

Пример 6. Прочность композиций фавипиравира.

Прочность композиций фавипиравира измеряли в соответствии с ОФС.1.4.2.0011.15 Прочность таблеток на раздавливание. Исследованию подверглись все образцы из примера 4 по настоящему изобретению (таблетки диаметра около 9 мм).

В результате измерений, прочность таблеток составила от 91 до 116 Н, что существенно превышает минимальные допустимые нормы прочности. Таким образом, достигается один из заявленных технических результатов изобретения – высокая прочность композиций.

Пример 7. Определение срока годности композиций фавипиравира.

Сроки годности композиций фавипиравира определяли в соответствии с ОФС.1.1.0009.15 Сроки годности лекарственных средств. Исследованию подверглись все образцы из примера 3-4 по настоящему изобретению.

Температура экспериментального хранения – 60°С;

Время экспериментального хранения – 60 дней (03.04.2020-03.06.2020);

Показатели качества препарата после хранения не изменились, что позволяет присвоить срок годности в 4 года. Однако можно предполагать, что максимальный срок годности препарата может превышать 4 года, поскольку содержание примесей после ускоренного хранения увеличилось незначительно. Таким образом, достигается один из технических результатов изобретения – создание стабильной композиции фавипиравира.

Пример 8. Исследование сравнительной кинетики растворения

Изучена сравнительная кинетика растворения композиций фавипиравира по настоящему изобретению (№07032020, №08032020, №09032020, №10032020, №11032020, №12032020, №13032020, №18032020 и №20032020) с препаратом «Авиган таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг» (Производитель «Тояма Кемикал Ко., Лтд», Япония, Серия C11171).

Исследование проводили на аппарате «Вращающаяся корзинка» при скорости вращения 100 об/мин при температуре $37 \pm 0,5$ °С. Объем среды растворения – 1000 мл. Испытание проводили с использованием трех сред растворения:

- 1) 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (среда по НД)
- 2) Ацетатный буферный раствор pH 4,5;
- 3) Фосфатный буферный раствор pH 6,8.

Временные точки отбора проб: 10 мин, 15 мин, 30 мин и 45 мин. Количественное определение высвободившегося фавипиравира проводили методом УФ - спектрофотометрии.

Ниже представлены результаты высвобождения фавипиравира из композиций в тесте сравнительной кинетики растворения для трех сред.

Таблица 6. Усредненные значения фавипиравира, высвободившегося в раствор из композиций фавипиравира. Среда растворения: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Время, мин Композиция	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин
№09032020	101,7	101,7	100,3	101,0
№10032020	102,6	102,4	100,9	100,9
№20032020	101,7	102,2	100,8	100,9
№07032020	101,2	101,5	100,0	99,9
№11032020	100,1	100,9	99,1	99,4
№08032020	100,3	100,7	100,5	100,7
№12032020	100,5	100,7	100,6	100,7
№13032020	100,0	100,6	99,4	99,1
№18032020	101,2	101,8	100,1	99,8
«Авиган»	86,9	90,3	92,8	94,5

Таблица 7. Усредненные значения фавипиравира, высвободившегося в раствор из композиций фавипиравира. Среда растворения: ацетатный буферный раствор pH 4,5.

Время, мин Композиция	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин
№09032020	102,6	103,2	103,1	104,1
№10032020	105,4	105,7	105,2	105,9
№20032020	103,9	103,7	104,1	105,1
№07032020	104,8	105,7	105,7	105,6

№11032020	103,4	103,7	103,7	103,4
№08032020	103,2	103,8	103,6	103,9
№12032020	103,3	103,9	103,7	104,0
№13032020	102,4	103,3	103,6	104,4
№18032020	104,4	104,5	104,9	105,2
«Авиган»	89,1	93,2	91,3	91,4

Таблица 8. Усредненные значения фавипиравира, высвободившегося в раствор из композиций фавипиравира. Среда растворения: фосфатный буферный раствор pH 6,8.

<i>Время, мин</i> <i>Композиция</i>	<i>10 мин</i>	<i>15 мин</i>	<i>30 мин</i>	<i>45 мин</i>
№09032020	100,4	102,6	101,7	100,7
№10032020	102,7	103,1	102,8	102,9
№20032020	102,5	102,1	102,8	101,9
№07032020	103,6	103,0	102,6	101,0
№11032020	102,2	102,2	102,0	101,3
№08032020	102,5	102,1	101,8	101,3
№12032020	102,5	103,4	102,8	103,3
№13032020	103,4	103,0	102,4	101,6
№18032020	102,4	101,9	102,4	101,3
«Авиган»	95,2	95,3	95,2	98,3

Как видно из представленных данных, скорость высвобождения фавипиравира из композиций по настоящему изобретению выше, чем скорость высвобождения фавипиравира из оригинального препарата «Авиган». Более того, для некоторых сред фавипиравир из композиций по настоящему изобретению незамедлительно (через 10-15 минут) высвобождается на 10-15% больше. Таким образом, данный пример подтверждает достижение еще одного технического результата – большее высвобождение препарата фавипиравира из композиции и большая биодоступность фавипиравира.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для лечения вирусных заболеваний, содержащая фавипиравир и вспомогательные вещества в следующих массовых соотношениях, % масс.:

фавипиравир	68-82;
наполнитель, выбранный из лактозы и микрокристаллической целлюлозы	6-14;
диоксид кремния коллоидный	5,5-12;
повидон	2-5;
кросповидон	2-4,5;
смазывающий агент, выбранный из натрия стеарилфумарата и солей стеариновой кислоты со щелочноземельными металлами	0,2-0,8.

2. Композиция по п. 1, в которой наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, а смазывающий агент представляет собой натрия стеарилфумарат.

3. Композиция по п. 1, которая дополнительно содержит оболочку.

4. Композиция по п. 3, в которой массовое содержание оболочки составляет 2-4% от массы покрытой оболочкой композиции.

5. Композиция по любому п.п. 1-4, которая содержит фавипиравир, вспомогательные вещества и оболочку в следующих массовых соотношениях, % масс.:

фавипиравир	73,91;
микрокристаллическая целлюлоза	9,98;
диоксид кремния коллоидный	7,39;
повидон	2,96;
кросповидон	2,96;
натрия стеарилфумарата	0,37;
оболочка	2,43.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202000266

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/4965, 31/495, 31/395, 31/33, 47/06, 47/00, A61P 31/14

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Google, Google patents, Embase, EAPATIS, Espasenet, Patentscope, RUPTO, USPTO, Pat_Search, favipiravir, COVID19, SARS-CoV-2, antiviral, ингибиторы репликации вируса гриппа, фавипиравир, avigan, 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide, МКЦ, Т-705

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	RU 2527766 C2 (ТОЯМА КЕМИКАЛ КО, ЛТД) 10.09.2014, реферат, описание, особенно табл 3, 4 (пр 12-17), с. 6.	1-5
Y	CN 107737128 A (WEIHAI GUANBIAO INFORMATION TECH CO LTD) 27.02.2018, реферат, формула пп. 1-3, описание (перевод на английский язык Patenttranslate на сайте Espasenet).	1-5
Y	CN 105687152 A (SHANDONG QIDU PHARMACEUTICAL) 22.06.2016, реферат, формула, описание примеры 1-4 (перевод на английский язык Patenttranslate на сайте Espasenet).	1-5
Y	Регистрационное удостоверение на лекарственный препарат ЛП -006225 от 29.05.2020, Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Авифавир, раздел «Состав».	1-5
A	CN 102348458 A (TOYAMA CHEMICAL CO LTD) 08.02.2012, формула, описание примеры.	1-5

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

«Р» - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

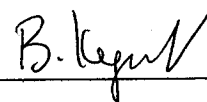
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **01/02/2021**

Уполномоченное лицо:

/Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан