

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043261**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.05.02**

(21) Номер заявки  
**202000165**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.06.18**

(51) Int. Cl. **A61K 31/4965** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61P 31/14** (2006.01)

### (54) ПРОТИВО-РНК ВИРУСНАЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРОТИВО-SARS-COV-2 ВИРУСНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АВИФАВИР

(31) **2020116521**

(32) **2020.05.07**

(33) **RU**

(43) **2021.11.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ  
"КРОМИС" (ООО "КРОМИС") (RU)**

(72) Изобретатель:  
**Ивашенко Андрей Александрович  
(RU), Ивашенко Александр  
Васильевич, Савчук Николай  
Филиппович, Ивашенко Алёна  
Александровна (US), Ильин Алексей  
Петрович, Кравченко Дмитрий  
Владимирович, Папазова Наталья  
Александровна (RU)**

(74) Представитель:  
**Шмакова Е.А. (RU)**

(56) **CN-A-104288154**

**CN-A-105687152**

**EP-B1-2407166**

**WO-A2-2007008752**

**QINGXIAN CAI et al.: Experimental  
Treatment with Favipiravir for COVID-19: An  
Open-Label Control Study//Engineering Available  
online 18 March 2020, реферат, раздел 4  
"Обсуждение", найдено [онлайн] 05.11.2020 на  
сайте [https://www.sciencedirect.com/science/article/  
pii/S2095809920300631](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631)**

**JAMES M. SANDERS et al.: Pharmacologic  
Treatments for Coronavirus Disease 2019  
(COVID-19). A Review. // JAMA Published online  
April, 13, 2020, реферат, табл. 1, фиг. с. E2, с.  
E7 левая колонка, найдено [онлайн] 03.11.2020 на  
сайте [https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarti  
cle/2764727](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727)**

**PRAKASH KHADKA et al.: Pharmaceutical  
particle technologies: An approach to improve  
drug solubility, dissolution and bioavailability//Asian  
journal of pharmaceutical sciences 9(2014) 304-316,  
реферат, фиг. 1, раздел 2, 3.1**

(57) Данное изобретение относится к новой противо-РНК вирусной, в том числе противо-SARS-CoV-2 вирусной фармацевтической композиции Авифавир в форме таблеток или капсул, содержащей менее 50 вес.% микронизированного фавипиравира и остальные вспомогательные вещества. Лекарственное средство Авифавир для профилактики и лечения коронавирусного заболевания COVID-19, представляющее собой фармацевтическую композицию в форме таблеток с покрытием, содержащую 200 или 300 мг, 400 или 600 мг фавипиравира (менее 40-45%), микронизированного фавипиравира с размером частиц  $\leq 60$  мкм и остальные вспомогательные вещества.

**B1****043261****043261****B1**

Данное изобретение относится к новой противо-РНК вирусной, в том числе противо-SARS-CoV-2 вирусной фармацевтической композиции Авифавир, предназначенной для терапии РНК вирусных заболеваний, в том числе для профилактики и лечения COVID-19 и высокопатогенных вирусов гриппа. Внезапная вспышка нового коронавируса в 2019 г., позже названного SARS-CoV-2, в Ухань, Китай, которая быстро превратилась в глобальную пандемию, ознаменовала третье внедрение вирулентного Коронавируса в человеческое общество, влияющего не только на систему здравоохранения, но и на мировую экономику. Эффективные подходы к вакцинации, профилактике и лечению SARS-CoV-2 (COVID-19) и эпидемиологическому контролю все еще отсутствуют.

В этой связи во всем мире ведутся интенсивный поиск вакцин и терапевтических агентов для профилактики и лечения SARS-CoV-2 (COVID-19). Одним из практических подходов в качестве меры быстрого реагирования на возникающую пандемию является перепрофилирование существующих терапевтических агентов, ранее предназначенных для других вирусных инфекций, так как большинство из этих агентов уже были проверены на их безопасность.

Известен противогриппозный препарат Фавипиравир (ФВП) (Favipiravir, T-705, Avigan), запатентованный в 1999 г. японской компанией Тояма Кемикал Ко [RU 2224520]. ФВП используется в Японии для лечения гриппа, в том числе новых высокопатогенного А H5N1 штамма птичьего гриппа [R.W. Sidwell at al. Antimicrob. Agents Chemother. 2007, 51(3): 845-851].

ФВП проявляет антивирусную активность в отношении многих других РНК-вирусов, таких как аренавирусы, буньявирусы и филовирусы, которые, как известно, вызывают смертельную геморрагическую лихорадку [Y. Furuta et al. Review Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc. Jpn. Acad., Ser. B 93, 2017, 449-463].

ФВП успешно прошел испытание лечения прогрессирующей инфекции у мышей, вызванной вирусом Эбола [L. Oestereich et al. Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Antiviral Research 2014, 105, 17-21] и является обнадеживающим драг-кандидатом, но пока он не одобрен ВОЗ.

Вирусная Эбола (EVD), также известная как геморрагическая лихорадка Эбола (EHF) или просто лихорадка Эбола, представляет собой вирусную геморрагическую лихорадку людей и других приматов, вызванную эболавирусами. Заболевание имеет высокий риск смерти, убивая от 25 до 90% инфицированных, в среднем около 50%. Вспышки EVD периодически возникают в тропических регионах Африки к югу от Сахары. В период с 1976 по 2013 г. ВОЗ сообщает о 24 вспышках, в которых зарегистрировано 2387 случаев заболевания с 1590 смертельными исходами. Крупнейшей вспышкой на сегодняшний день была эпидемия в Западной Африке, которая произошла с декабря 2013 г. по январь 2016 г., с 28646 случаями заболевания и 11323 смертельными исходами. Вакцина против Эболы была одобрена в США в декабре 2019 г. По состоянию на 2019 г. не было утвержденного лечения Эболы [[https://en.wikipedia.org/wiki/Ebola\\_virus\\_disease](https://en.wikipedia.org/wiki/Ebola_virus_disease)].

В феврале 2020 г. ФВП был успешно опробован в начальном рандомизированном исследовании в Китае в качестве противовирусной терапии коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19). ФВП получил краткосрочное одобрение в Китае 16 февраля 2020 г. в качестве эффективного противовирусного средства против COVID-19 в течение пяти лет. В настоящее время он производится в Китае под названием Фавилавир [<https://de.wikipedia.org/wiki/Favipiravir>].

ФВП, продаваемый в Японии под торговой маркой Авиган (Avigan Tablet 200 mg, Тояма Кемикал Ко) и в Китае под торговой маркой Фавилавир (Favilavir Tablet 200 mg, Zhejiang Hisun Pharm.), является противовирусным препаратом, используемым в Японии для лечения гриппа. Он разрабатывается и производится компанией Тояма Кемикал Ко (группа Фуджифильм) и был одобрен для медицинского применения в Японии в 2014 году [Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. Pharmacology & Therapeutics 2020, 107512. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107512].

В 2016 г. Фуджифильм лицензировал ФВП китайской фармацевтической компании Zhejiang Hisun. [E.J. Lane (June 22, 2016). "Fujifilm in Avigan API license with Zhejiang Hisun Pharmaceuticals". Retrieved April 20, 2020.]. В 2019 г. ФВП стал дженериком.

В 2010 г. была опубликована международная заявка РСТ JP 2010/054191 (12.03.2010) [WO 2010/104170 (16.09.2010)], по которой выдан RU 2527766 C2 на "Таблетки и гранулированные порошки, содержащие 6-фтор-3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамид".

15 марта 2020 г. ФВП был одобрен в Китае для лечения коронавируса [Yangfei Z. "Potential coronavirus drug approved for marketing". Chinadaily.com.cn. Retrieved 2020-03-21].

По состоянию на 30 апреля 2020 г. коронавирус COVID-19 поразил 210 стран и территорий, всего было зарегистрировано 3308233 случаев инфицированных SARS-CoV-2 человек, выздоровело 1042819 человек и умерло 234105 человека [[https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm\\_campaign=homeAdvegas1?](https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1?)].

Учитывая, что SARS-CoV-2 представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения и экономики во всем мире, представляется целесообразным поиск новых эффективных противовирусных препаратов.

Известные 200 мг таблетки с покрытием Avigan компании Тояма Кемикал Ко., ЛТВ Тоуама защищены патентом RU 2527766, согласно которому содержание ФВП в таблетке составляет 50-95%. Однако во всех представленных 19-и примеров содержание ФВП в таблетках изменяется в интервале 70-80%.

Предметом данного изобретения является противо-РНК вирусная, в том числе противо-SARS-CoV-2 вирусная, фармацевтическая композиция Авифавир в форме таблеток или капсул, содержащая менее 50 вес.% микронизированный ФВП и остальные вспомогательные вещества.

Предпочтительной является Авифавир в виде таблеток с покрытием или капсул, содержащих менее 45% микронизированный ФВП с размером частиц  $\leq 60$  мкм и включающих 200, 300, 400 или 600 мг ФВП, который обладает улучшенной растворимостью.

В качестве вспомогательных веществ могут использоваться наполнители, дезинтегранты, связующие, глйданты, лубриканты и оболочки.

Более предпочтительным является Авифавир в форме таблеток с покрытием, включающий 43,3% ФВП, 42,1% целлюлозы микрокристаллической, 5,8% кроскармеллозы натрия, 4,9% повидона, 0,7% магния стеарата, 0,6% кремния диоксида коллоидного и 2,6% пленочной оболочки.

Как видно из табл. 1, снижение размера частиц ФПВ в фармацевтической композиции в виде таблетки с покрытием приводит к значительному улучшению его основного параметра - времени высвобождения ФПВ из таблетки в различных средах. Действительно, время высвобождения ФПВ из таблетки 3, содержащей минимальный размер частиц ФПВ, значительно превышает время высвобождения ФПВ из таблеток 1 и 2, в которых размер частиц превышает  $\leq 60$  мкм.

Следует отметить, что пониженное содержание ФВП также приводит к снижению времени высвобождения ФВП из фармацевтической композиции в виде таблетки с покрытием. Так процент высвобождения ФПВ из таблеток с покрытием в растворе с pH 4.5 по примерам 2 и 3 (таблица) из патента RU 2527766, содержащих соответственно 79 и 86% ФПВ, составляет 93,5 и 86,7% за 15 мин. В то же время таблетка 3 по данному изобретению, содержащая 43,3% ФВП, высвобождает более высокий процент ФВП (98.1%, таблица) в три раза быстрее (за 5 мин).

Аналогичная картина наблюдается и при сравнении времени высвобождения (95,1-99,7% за 15 мин) ФПВ из таблеток с покрытием в растворе с pH 4.5 по примерам 4-10 из патента RU 2527766, содержащих 77,5% ФПВ. В то же время таблетка 3 по данному изобретению, содержащая 43,3% ФВП, высвобождает 100% (таблица) ФВП за 10 мин.

Отметим, что таблетки 3 по данному изобретению также быстро и практически количественно высвобождают ФВП в растворах с pH 1.2 и pH 6.8 (таблица).

Таблица. Рецептуры таблеток с покрытием Авифавир и процент высвобождения ФВП в зависимости от размера размера частиц ФВП, кислотности растворов и времени перемешивания последних

| Состав                                               | Рецептуры таблеток с покрытием |                   |                   |
|------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                      | Авифавира, мг                  |                   |                   |
|                                                      | 1*                             | 2**               | 3*                |
| ФВП                                                  | 200,00<br>(42,28%)             | 200,00<br>(45,8%) | 200,00<br>(43,3%) |
| Размер микрокристаллов ФВП, мкм                      | $\leq 67,1$                    | $\leq 211,0$      | $\leq 40-50$      |
| Наполнитель - целлюлоза микрокристаллическая МКЦ 102 | 213,14                         | -                 | 194,65            |
| Наполнитель - Prosolv SMCC 90                        | -                              | 194,8             |                   |
| Дезинтегрант -Кроскармеллоза натрия                  | -                              | 21                | 27,0              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |                            |        |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|--------|-------|
| Глиданти - Аэросил 200                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |              | 2,275                      | 1,26   |       |
| Дезинтегрант - L-НПС LH-21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              | 22,75                      | -      |       |
| Связующее - Повидон-К30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |              | 13,65                      | -      | 22,5  |
| Лубрикант - Стеарат магния                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              | 3,185                      | 2,94   | 3,15  |
| кремния диоксид коллоидный<br>(USP/NF, Ph.Eur.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |                            |        | 2,7   |
| Оболочка - Opadry 85F38183 yellow                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              | 18,2                       | 16,8   | 12,0  |
| Итого                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              | 473,20                     | 436,80 | 462,0 |
| <b>Среда***</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Время</b> | <b>% высвобождения ФВП</b> |        |       |
| pH 1.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5 мин        | 36,6                       | 62,1   | 89,6  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 10 мин       | 73,8                       | 76,0   | 100,5 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 15 мин       | 81,6                       | 82,7   | 101,6 |
| pH 4.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5 мин        | 50,0                       | 78,3   | 98,1  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 10 мин       | 83,7                       | 83,5   | 100,6 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 15 мин       | 89,3                       | 85,3   | 101,2 |
| pH 6.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5 мин        | 45,7                       | 70,2   | 100,0 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 10 мин       | 83,2                       | 75,0   | 101,8 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 15 мин       | 90,1                       | 77,5   | 102,4 |
| *микронизированный ФВП и влажная грануляция, **прямое прессование.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |                            |        |       |
| ***Исследование проводили на аппарате «Лопастная мешалка» при скорости вращения 75 об/мин при температуре 37±0,5 °С. Среда растворения pH 1,2 – 0,2% раствор натрия хлорида в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты. Среда растворения pH 4,5 – натрия ацетатный буферный раствор pH 4,5 (среда контроля качества). Среда растворения pH 6,8 – фосфатный буферный раствор pH 6,8. |              |                            |        |       |

Кроме того, благодаря снижению содержания ФВП в фармацевтической композиции Авифавир удалось значительно улучшить технологические свойства гранулята (фармацевтической композиции): сыпучесть, прессуемость, что обеспечивает высокую производительность процесса прессования и высокую однородность дозирования действующего вещества в каждой единицы лекарственной формы.

Технология и состав таблеток Авифавира позволяет сократить временные затраты производственного процесса. Высокая производительность стадии таблетирования и стадии нанесения пленочной оболочки обеспечиваются отличными технологическими свойствами гранулята и использованием пленочной оболочки на основе поливинилового спирта (позволяет использовать более концентрированную суспензию с содержанием твердых вещества до 20%).

Данное изобретение иллюстрируется, но не ограничивается следующими примерами.

Пример 1. Получение фармацевтической композиции Авифавира в форме капсул, содержащих 200 мг (45%) ФВП

Тщательно смешивают 200 г микронизированного ФВП с размером микрокристаллов ≤40-50 мкм и 250 г порошка лактозы. Полученную порошкообразную смесь упаковывают по 450 мг в желатиновые капсулы подходящего размера, каждая из которых содержит 200 мг (44,4%) ФВП.

Пример 2. Получение фармацевтической композиции Авифавира в форме таблеток с покрытием, содержащих 200, 300, 400 или 600 мг ФВП (рецептура 3 в таблице).

Взвешивают всё сырьё и просеивают магния стеарат для опудривания. В миксер-гранулятор последовательно загружают 200 г ФВП (микронизированного с размером микрокристаллов ≤40-50 мкм), 194,65 г целлюлозы микрокристаллической МКЦ 102, 27,0 г кроскармеллозы натрия, 2,7 г диоксида кремния коллоидного (USP/NF, Ph.Eur.) и перемешивают компоненты до однородного состояния смеси. При постоянном перемешивании смеси в миксер-гранулятор вносят ранее приготовленный 6% раствор 22,5 г повидона К30, в полном объёме, до достижения конечной точки грануляции. Влажный гранулят калибруют через сито 2,0 мм. Калиброванный влажный гранулят сушат до заданной остаточной влажности. Высушенный гранулят калибруют через сито 0,5 мм, задавая оптимальный фракционный состав. Полученный гранулят опудривают в смесителе предварительно просеянным 3,15 г стеаратом магния. Опудренную смесь делят на три части и таблетуют на роторном таблеточном прессе. Полученные таблетки-ядра с массой ≈450, ≈675 и ≈1350 мг, содержащие соответственно по 200, 300, 400 или 600 мг ФВП, каждая, с твердостью от 60 Н, истираемостью не более 5% и распадаемостью не более 3 мин передают на стадию покрытия. Процесс нанесения пленочной оболочки (Opadry 85F38183 yellow) проводят в коутере до достижения заданной массы таблетки с покрытием Авифавира весом 462, 693 или 1386 мг соответственно.

Аналогично получают фармацевтические композиции Авифавира в форме таблетки с покрытием, соответствующие рецептурам 1 и 2 (таблица).

Пример 3. Кинетика растворения Авифавира в виде таблеток с покрытием, содержащих 200 мг ФПВ, в трех буферных.

Исследование кинетики растворения Авифавира в виде таблеток с покрытием, содержащих 200 мг ФПВ, проводят в соответствии с "руководством по экспертизе лекарственных средств" [Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. - М.: Гриф и К., 2013. - 328 с, глава 7. 5. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 3. - М.: ПОЛИГРАФПЛЮС, 2014. - 344 с, глава 11] в трех буферных средах со значением pH 1,2, 4,5 и 6,8, моделирующих основные участки желудочно-кишечного тракта, в которых происходит высвобождение и абсорбция активного ингредиента. В исследовании использовали следующие среды: 0,2% раствор натрия хлорида в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты pH 1,2, натрия ацетатный буферный раствор pH 4,5 (среда контроля качества), фосфатный буферный раствор pH 6,8, приготовленные в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи 7,0, ОФС 5.17.1 "Рекомендации к тесту растворение" [ЕП.7.0. 5.17.1 "Recommendations on dissolution testings"]. Временные точки отбора проб подбирали таким образом, чтобы обеспечить достоверное описание профиля растворения с постепенным нарастанием и последующим выходом на уровень полного высвобождения (не менее 85% действующего вещества) или плато. При проведении исследования кинетики растворения были выбраны следующие временные точки отбора проб: 5, 10, 15, 20 и 30 мин. Для получения статистически достоверных результатов для каждого препарата испытание проводили на 12 единицах лекарственной формы. Количественное содержание ФПВ, высвободившегося в среду растворения, определяли методом ВЭЖХ. При проведении расчетов учитывалось изменение объема среды растворения.

Исследование кинетики растворения проводили на аппарате Тестер для определения растворения таблеток/капсул DT828 (Erweka, Германия). Количественное определение проводили с использованием жидкостных хроматографов: - Agilent 1260 (Agilent Technologies, США) с программным обеспечением OpenLab ChemStation и LC-20A Prominence (Shimadzu, Япония) с программным обеспечением LabSolutions. В качестве вспомогательного оборудования использовали: весы лабораторные MB210A (Сарто-Госм, Россия), Acculab VIC-210d2 (Acculab, Sartorius Group, США) и Quintix 64-10RU (Sartorius Group, Германия); pH-метр SEVEN MULTI (Mettler Toledo, Швейцария). Статистическую обработку результатов эксперимента осуществляли с использованием пакета Microsoft Office Excel 2007. В работе использовали мерную лабораторную посуду классов "А" (мерные колбы вместимостью 50, 500, 1000 мл), "AS" (аналитические пипетки 1 и 5 мл) и "В" (мерные цилиндры 100, 250 и 1000 мл).

Испытание проводили в соответствии с требованиями ГФ XIV, ОФС 1.4.2.0014.15 "Растворение для твердых дозированных лекарственных форм" [ГФ XIV. Том 2, 2018, - 2164 с., ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм], "Руководство по экспертизе лекарственных средств" [Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. - М.: Гриф и К., 2013, - 328 с, глава 7. 5. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 3. - М.: ПОЛИГРАФПЛЮС, 2014. - 344 с, глава 11], а также в соответствии с рекомендациями научно-практического руководства для фармацевтической отрасли "Тест "Растворение" в разработке и регистрации лекарственных средств" под ред. И.Е. Шохина [Тест "Растворение" в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли/Под ред. Шохина И.Е. - М. Издво Перо, 2015. - 320 с].

Условия проведения испытания: тип аппарата - "Лопастная мешалка"; температура -  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ; объем среды - 900 мл; скорость вращения - 75 об/мин; временные точки отбора - 5, 10, 15, 20 и 30 мин. Полученные результаты исследования высвобождения ФВП из трех рецептур таблеток Авифавира в зависимости от размера частиц ФВП, кислотности растворов и времени перемешивания представлены в таблице.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Фармацевтическая композиция для получения лекарственной формы в виде таблетки с покрытием в качестве средства против вируса SARS-CoV-2, содержащая 43,3 вес.% микронизированного фавипирира с размером микронизированных частиц  $\leq 40\text{-}50$  мкм, 56,7 вес.% вспомогательных веществ и включающая в качестве вспомогательных веществ 5,8-5,9 вес.% кроскармеллозы натрия в качестве дезинтегранта, 4,8-4,9 вес.% повидона в качестве связующего, 0,68-0,7 вес.% стеарата магния в качестве лубриканта, 0,58-0,6 вес.% кремния диоксида коллоидного, 2,6 вес.% пленочной оболочки и остальное до 100 вес.% микрокристаллической целлюлозы в качестве наполнителя.

