

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047936**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.09.30

(21) Номер заявки
202092999

(22) Дата подачи заявки
2020.12.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/4965* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) ПРОТИВОВИРУСНАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 2020119747

(32) 2020.06.15

(33) RU

(43) 2021.12.31

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ПРОМОМЕД РУС" (RU)**

(72) Изобретатель:

Грановская Марина Викторовна (RU)

(74) Представитель:

Махлина М.Г. (RU)

(56) CN-A-105687152
CN-A-104288154
EP-B1-2407166
CN-A-102348458
CN-A-107737128

FURUTA Y, et al. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. PROCEEDINGS OF THE JAPAN ACADEMY. SERIES B, PHYSICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES, 2017, Vol. 93, No 7, p. 449-463. <doi: 10.2183/pjab.93.027.> Весь документ, особенно: реферат, разделы 2; 3.1; 3.2; 4; 5

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Авифавир номер ЛПТ-006225 от 2020-05-29. Государственный реестр лекарственных средств [онлайн] [найден 2021-06-17] Найдено в https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5552b93e-2104-4bec-b65a-49fd46c0c5f4&t= "Состав", "Показания к применению"

(57) Изобретение относится к области фармацевтики и медицины, конкретнее к пероральной лекарственной форме фавипиравира, проявляющей профилактическую и/или терапевтическую активность, представляющей собой покрытую пленочной оболочкой таблетку, обладающей повышенной стабильностью.

B1

047936

**047936
B1**

Настоящее изобретение относится к области фармацевтики и медицины, а именно к лекарственному средству, содержащему в качестве активного компонента фавипиравир, проявляющему противовирусную активность, обладающую высокой стабильностью.

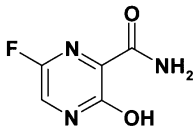
Известное из патента RU2224520 соединение фавипиравир представляющее собой аналог аденозина, обладает хорошим клиническим потенциалом против различных вирусов, в частности, использующих в репликации РНК-зависимую-РНК-полимеразу, в частности, против 2019-nCoV.

Препараты - аналоги нуклеозидов напрямую нацелены на блокировку активности РНК-зависимой-РНК-полимеразы и блокируют синтез вирусной цепи РНК для широкого спектра РНК-вирусов, включая семейство человеческих коронавирусов [De Clercq, E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. Chem. Asian J. 14, 3962-3968, 2019]. Фавипиравир (Т-705), гуаниновый аналог, одобренный в клинической практике для лечения гриппа, доказано эффективно блокирует РНК-зависимую-РНК-полимеразу вирусов гриппа (разных типов), вируса Эбола, желтой лихорадки, чикунгунья, норовирусов, энтеровирусов [De Clercq, E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. Chem. Asian J. 14, 3962-3968, 2019].

Недавнее исследование показало его эффективность против 2019-nCoV ($ЭК_{50}=61.88 \mu\text{M}$ в культуре клеток Vero E6) [Wang, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>, 2020, Rebecca Sheets History and Characterization of the Vero Cell Line. A Report for the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting]. Исследование проверяло сочетанное применение фавипиравира с интерфероном- α (ChiCTR2000029600) и фавипиравира с балокавир марбоксиллом (одобренным в показании для гриппа ингибитором кэп-зависимой эндонуклеазы)(ChiCTR2000029544) у пациентов с SARS-CoV-2.

Фавипиравир проявляет доказанное направленное действие против SARS-CoV-2. Это легко объяснить его свойствами ингибитора РНК-зависимой-РНК-полимеразы, доказанной на множестве исследований РНК-вирусов разных семейств, всех использующих этот фермент, приведенных ниже.

Механизм действия Фавипиравира



Соединение 1

Изначально фавипиравир (соединение 1) был открыт как мощный ингибитор вирусной репликации в исследованиях на вирусе гриппа [Furuta Y., Takahashi K., Kuno-Maekawa M., Sangawa H., Uehara S., Kozaki K., Nomura N., Egawa H., Shiraki K. 2005. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. Antimicrob. Agents Chemother]. В исследованиях in vitro на модели клеточных линий Мадин-Дарби (Madin Darby Canine Kidney), зараженных вирусом гриппа, действие фавипиравира ослаблялось в присутствии пуриновых нуклеозидов или пуриновых оснований, указывая на избирательное соревнование вещества с пуриновыми основаниями при синтезе новых цепей РНК в процессе репликации. К клеткам MDCK добавляли фавипиравир, и далее клеточные метаболиты анализировали с помощью жидкостной хроматографии высокого давления. В результате были выявлены фавипиравир рибофуранозил-5'-трифосфат (фавипиравир - РТФ), фавипиравир-рибофураноза (фавипиравир - Р) и фавипиравир рибофуранозил-5'-монофосфат (фавипиравир - РМФ), указывая на то, что действие фавипиравира происходит при его попадании в клетку. Химически синтезированный фавипиравир - РТФ ингибирует вирусную РНК-зависимую-РНК-полимеразу в нано- и микромолярных концентрациях [Furuta Y., Takahashi K., Kuno-Maekawa M., Sangawa H., Uehara S., Kozaki K., Nomura N., Egawa H., Shiraki K. 2005. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. Antimicrob. Agents Chemother]. Эти данные показали, что фавипиравир как субстанция является про-лекарством и, будучи фосфо-рибозилированным в клетке до фавипиравира-РТФ, ингибирует вирусную РНК-зависимую-РНК-полимеразу.

В настоящий момент считается, что фавипиравир встраивается в растущую цепь вирусной РНК, прерывая ее, а также одновременно структурно взаимодействует с доменами вирусной РзРп, таким образом, ингибируя как транскрипцию, так и трансляцию вирусного генома [Yousuke Furuta, Brian B.Gowen, Kazumi Takahashi, Kimiyasu Shiraki, Donald F. Smees, Dale L. Barnard. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Research. Volume 100, Issue 2, November 2013]. Также в исследованиях на вирусе гриппа было показано, что фавипиравир приводит к летальному мутагенезу вирусного генома, резко снижая вирусные титры в культуре клеток [Baranovich T., Wong S.S., Armstrong J., Marjuki H., Webby R.J., Webster R.G., Govorkova E.A. (2013) T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. J. Virol. 87]. Значимо, что за все время многолетних исследований данного вещества не удалось выявить ни одного вирусного штамма, резистентного к фавипиравиру. Исходя из описанного механизма действия, мутагенез, вызываемый фавипиравиром, может происходить и в других РНК-вирусах, также, как и ингибирование РзРп, что делает его мощным, эффективным и универсальным ингибитором целой группы эпидемиологически значимых вирусов различных семейств, вызывающих серьезные, часто смертельные заболевания [Vanderlinden E., Vrancken B., Van Houdt J., Rajwanshi V.K.,

Gillemot S., Andrei G, Lemey P., Naesens L. (2016) Distinct effects of T-705 (favipiravir) and ribavirin on influenza virus replication and viral RNA synthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.*; e Ávila A.I., Gallego I, Soria M.E., Gregori J., Quer J., Esteban J.I., Rice C.M., Domingo E., Perales C (2016) Lethal mutagenesis of Hepatitis C virus induced by Favipiravir. *PLoS One* 11, e0164691; Arias A., Thorne L., Goodfellow I. (2014) Favipiravir elicits antiviral mutagenesis during virus replication in vivo. *eLife* 3, e03679].

Синтез РНК является неотъемлемой частью жизни человеческой клетки. В отличие от вирусов у людей нет РзРп, однако есть ДНК-зависимая-РНК-полимераза (ДзРп), а также ДНК-зависимая-ДНК-полимераза. Фавипиравир-РТФ способен ингибировать эти два человеческих фермента в разных концентрациях активного лекарственного вещества. Было показано, что фавипиравир-РТФ блокирует РзРп гриппа при IC_{50} 0.341 μ моль/литр, но не оказывал никакого ингибирующего действия на ДНК-полимеразу α , β , γ в концентрациях до 1000 μ моль/литр. Фавипиравир незначительно угнетал человеческую РНК-полимеразу II, относящуюся к ДзРп, но при высоких концентрациях - IC_{50} 905 μ моль/литр [Kiso M., Takahashi K., Sakai-Tagawa Y., Shinya K., Sakabe S., Le Q.M., Ozawa M., Furuta Y., Kawaoka Y. (2010) T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*]. В концентрациях 637 μ моль/литр in vitro в клетках MDCK фавипиравир не блокировал ни синтез клеточной ДНК, ни синтез клеточной РНК.

Такой универсальный механизм действия фавипиравира специфично на основополагающий фермент репликативного аппарата вируса предполагает широкий спектр противовирусной активности данного вещества, что было продемонстрировано во многих исследованиях, указанных ниже.

Противовирусная активность фавипиравира.

Согласно глобальному отчету по фарм-субстанциям, в настоящее время фавипиравир вошел в клинические испытания против заболевания COVID-19, исходя из доказанного механизма его действия против вирусной РзРп (<https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/influenza-favipiravir-covid-19/>). В клиническом исследовании Национального Центра Клинических Исследований Инфекционных Заболеваний в Шеньжене, фавипиравир вводился 340 пациентам (возрастные группы и коморбидности не уточняются) в два приема (2 дозы) по 1600 мг в первый день и две дозы по 600 мг последующие 13 дней в дополнение к ингаляционному аэрозолю интерферона-альфа (5 млн единиц* 2/день). Эта дозировка приводила к более быстрому исчезновению вируса до недетектируемых в крови значений), чем в группе пациентов, принимавших комбинацию анти-ВИЧ протеаз - лопинавира / ритонавира, с медианой выведения вирусных частиц в 4 дня, против 11, соответственно, и оценивалась по контролю КТ грудного отдела. По данным текущего исследования применение фавипиравира снижает количество детектируемых вирусных частиц в крови, а значит, доказательно ингибирует вирусную репликацию, отсрочивает развитие агрессивного сценария течения COVID-19 или вовсе предотвращает его.

Эффект применения фавипиравира против вируса гриппа.

Эпидемия гриппа случается во всем мире ежегодно. Заболевание вызвано штаммами вируса гриппа различной вирулентности. Высоко патогенный вирус птичьего гриппа А(Н5N1) вызвал первую вспышку заболевания в Гонг-Конге в 1997г. и продолжает каждый год вызывать локальные вспышки данного вида гриппа. Эпидемия птичьего гриппа А(Н7N9) в Китае в 2013г. и пандемия гриппа А(Н1N1) в 2009 привела к 17,700 смертям, и грипп до сих пор грипп является одной из серьезных проблем для здравоохранения во всем мире, не только по масштабу заболеваемости, но и по критическим для здоровья осложнениям, которые он вызывает [Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza (2010) *Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection*. *N. Engl. J. Med.*]. Эпидемия А(Н1N1) показала, что данный штамм устойчив к осетальмивиру (тамифлю) - ингибитору нейраминидазы и к амантадину - ингибитору неструктурного белка М2. В связи с этим в медицинской практике остро необходимо лекарство другого механизма действия.

Фавипиравир (Т-705; 6-флуоро-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид) эффективен в отношении широкого диапазона штаммов вируса гриппа, включая А(Н1N1) (пандемия 2009), А(Н5N1) и А(Н7N9), за счет того, что вирусная РзРп ошибочно принимает метаболит фавипиравир-РТФ за пуриновый нуклеотид. Фавипиравир прошел исследования III фазы в Японии и Пой - в США по лечению гриппа.

В дополнение к антивирусной активности против гриппа фавипиравир ингибирует репликацию аренавирусов (Юнин, Мачупо и Пичиндэ), флебовирусов (лихорадка Рифт-Валле, вирус флеботомной лихорадки и лихорадка Пунта Торо), хантавирусы (Мапорал, Добрава и Проспект Хилл); флавиовирусы (желтая лихорадка и лихорадка Западного Нила); энтеровирусы (полно- и ринофирусы); альфавирус Западного энцефалита, парамиксовирус респираторного синцития и норовирус [Yousuke Furuta, Brian V.Gowen, Kazumi Takahashi, Kimiyasu Shiraki, Donald F.Smee, Dale L.Barnard. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Research*. Volume 100, Issue 2, November 2013].

Использование фавипиравира в in vitro моделях гриппа.

В исследованиях in vitro фавипиравир показал высокую противовирусную активность в отношении всех штаммов вируса гриппа, А, В и С. Основываясь на подсчете бляшкообразующих единиц (БОЕ) в культуре клеток MDCK, показатель эффективной концентрации (далее ЭК₅₀) был в пределах от 0.014 to 0.55 μ г/мл [Furuta Y., Takahashi K., Fukuda Y., Kuno M., Kamiyama T., Kozaki K., Nomura N, Egawa H., Mi-

nami S., Watanabe Y., Narita H., Shiraki K. (2002) In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob. Agents Chemother.* Лекарство не является цитотоксичным для клеточной культуры MDCK. В табл. 1 приведены измеренные активности фавипиравира против 53 штаммов вируса гриппа, включая сезонные штаммы A(H1N1), A(H3N2), и штаммы вируса гриппа типа B; A(H1N1)pdm09 пандемичный вирус, высокопатогенный птичий грипп A(H5N1), выделенный от человека, штаммы A(H1N1) и A(H1N2), выделенные из свиней, и A(H2N2), A(H4N2), A(H7N2) [78]. В это исследование вошло большое количество штаммов, резистентных к существующим противогриппозным препаратам, таким как амантадин, римантадин, осельтамивир, занамивир [Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K, Nomura N, Egawa H, Minami S, Watanabe Y, Narita H, Shiraki K. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Apr].

Использование фавипиравира в *in vivo* моделях гриппа *In vivo* на мышинных моделях вирусной инфекции летальными дозами штаммов H3N2 (A/Victoria/3/75), H3N2 (A/Osaka/5/70) или H5N1 (A/Duck/MN/1525/81) фавипиравир применялся час спустя после заражения. Выживаемость мышей при дозах от 30 мг/кг/день 2 или 4 раза в день была значительна, тогда как все зараженные мыши контрольной группы погибли.

При применении от 60 до 300 мг/кг/день фавипиравир продемонстрировал свою эффективность в снижении вирусной нагрузки в легких мышей, инфицированных H1N1 (A/California/04/09), а также при отсроченном применении, вплоть до 96 часов после инфицирования [Takahashi K., Furuta Y., Fukuda Y., Kuno M., Kamiyama T., Kozaki K., Nomura N, Egawa H., Minami S., Shiraki K. (2003) In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus. *Antivir. Chem. Chemother*; Sidwell R.W., Barnard D.L., Day C.W., Smees D.F., Bailey K.W., Wong M.H., Morrey J.D., Furuta Y. (2007) Efficacy of orally administered T-705 on lethal avian influenza A (H5N1) virus infections in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*].

Фавипиравир показал значительный терапевтический эффект в сравнении с осельтамивиром на мышцах, которым была введена доза вируса в 100 раз большая, а само лечение было отсрочено на 96 часов пост-инфекции [Takahashi K, Furuta Y, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K, Nomura N, Egawa H, Minami S, Shiraki K. *Antivir Chem Chemother.* In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus. 2003].

Эффективность фавипиравира для других семейств РНК-вирусов в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. *Arenaviridae*.

Аренавирусы вызывают фатальные заболевания человека [Moraz M.L., Kunz S. (2011) Pathogenesis of arenavirus hemorrhagic fevers. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*], от которых не существует противовирусных препаратов, кроме рибавирина, обладающего выраженным токсичным действием.

Использование фавипиравира в *in vivo* моделях аренавирусов.

In vitro фавипиравир показал большую селективность, чем рибавирин. При измерении цитопатического эффекта в культуре клеток значения ЭК₅₀ для препарата составили 0.79-0.94 мкг/мл для вирусов Юнин, Пичинде и Такарибэ. Также вирусная нагрузка при применении фавипиравира значительно уменьшалась уже к третьему дню. При исследовании методом подсчета очагов гемолиза ЭК90s против высокопатогенного штамма Ромеро вируса Гуанарито JUNV (Romero) и вируса Мачупо составила 3.3-8.4 мкг/мл (21-53 мкг) (табл. 2) [Mendenhall M, Russell A, Juelich T, Messina EL, Smees DF, Freiberg AN, Holbrook MR, Furuta Y, de la Torre JC, Nunberg JH, Gowen BB. *Antimicrob Agents Chemother.* T-705 (favipiravir) inhibition of arenavirus replication in cell culture. 2011].

При пероральном применении фавипиравира на модельной линии хомяков, зараженных вирусом Пичинде, препарат предотвращал смертельный исход, уменьшал количество вирусных титров в крови и тканях, при дозировках 60 мг/кг/день двукратно предотвращал разрушение печени при применении в течение 7 дней, начиная с 4 часа постинфицирования [Gowen B.B., Wong M.H., Jung K.H., Sanders A.B., Mendenhall M., Bailey K.W., Furuta Y., Sidwell R.W. (2007) In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* Вирусная нагрузка значительно уменьшалась также при начале лечения от 4, 5 и 6 дня пост-инфекции. При применении в дозировках от 100 мг/кг/день значительно увеличивалась выживаемость животных [Gowen BB., Smees D.F., Wong M.H., Hall J.O., Jung K.H., Bailey K.W., Stevens J.R., Furuta Y., Morrey J.D. (2008) Treatment of late stage disease in a model of arenaviral hemorrhagic fever: T-705 efficacy and reduced toxicity suggests an alternative to ribavirin. *PLoS One* 3, e3725].

На модели заражения морских свинок фавипиравир демонстрировал свою эффективность уже даже после возникновения острых симптомов болезни [Mendenhall M., Russell A., Smees D.F., Hall J.O., Skirpstunas R, Furuta Y., Gowen B.B. (2011) Effective oral favipiravir (T-705) therapy initiated after the onset of clinical disease in a model of arenavirus hemorrhagic fever. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e1342].

При применении фавпиравира в дозе 300 мг/кг/день он показал значимые эффекты для выживаемости: 100% животных, участвующих в эксперименте, выжило, при дозе 150 мг/кг/день показатели снижались до 50 и 25%, животные сохраняли массу тела, у них падала температура до нормы и все показатели в целом были лучше, чем таковые для рибавирина в дозировке 50 мг/кг/день. Значительно дозозависимо понижалась концентрация прогностического маркера тяжести заболевания лихорадкой Ласса в крови -

аспартат аминотрансферазы (AST) к десятому дню заболевания при лечении фавипиравиром. Виремия средней инфекционной дозы на 1 мл элюата снизилась в среднем до 2.1, 1.3, и 1.6 log₁₀ CCID₅₀/мл в группах, пролеченных высокой и средней дозой фавипиравира и рибавирином, соответственно.

Эффективность перорального применения фавипиравира была также показана на моделях, зараженных летальным Ласса вирусом морских свинок и мышей [Safronetz D., Rosenke K., Westover J.B., Martellaro C, Okumura A., Furuta Y., Geisbert J., Saturday G., Komeno T., Geisbert T.W., Feldmann H., Gowen B.B. (2015) The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset. *Sci. Rep.* 5, 14775]. Терапевтический эффект наблюдался на 2-й день после заражения. Подкожное применение фавипиравира в дозировках 300 мг/кг/день 1 раз в день снижало температуру, предотвращало уменьшение массы тела и увеличивало выживаемость животных. Эффекты от применения фавипиравира во много раз превосходили терапевтические результаты от применения рибавирина в дозировке 50 мг/кг/день. Значимое улучшение выживаемости зараженных Ласса-вирусом морских свинок наблюдалось даже на 5, 7 и 9 день постинфицирования [Safronetz D., Rosenke K., Westover J.B., Martellaro C, Okumura A., Furuta Y., Geisbert J., Saturday G, Komeno T., Geisbert T.W., Feldmann H., Gowen B.B. (2015) The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset. *Sci. Rep.* 5, 14775].

Bunyaviridae.

Вирусы семейства Буньявирида, включая вирус Ла Кроче (LACV), вирус лихорадки Рифт-Валле (RVFV), вирус конго-крымской геморрагической лихорадки (CCHFV), вирус острой лихорадки с синдромом тромбоцитопении (SFTSV) и хантавирус, вызывают тяжелые геморрагические лихорадки с сопутствующими легочными и почечными осложнениями.

In vitro исследования показали превосходство применения фавипиравира над другими препаратами в направленности, эффективности и скорости действия против целого ряда подобных вирусов (табл. 3 [Yousuke Furuta, Brian B. Gowen, Kazumi Takahashi, Kimiyasu Shiraki, Donald F. Smees, Dale L. Barnard. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Research.* Volume 100, Issue 2, November 2013, Gowen B.B., Wong M.H., Jung K.H., Smees D.F., Morrey J.D., Furuta Y. (2010) Efficacy of favipiravir (T-705) and T-1106 pyrazine derivatives in phlebovirus disease models. *Antiviral Res.*]). Значения ЭК₅₀ в исследованиях бляшкообразующих единиц (БОЕ) в клеточной культуре начинались в пределах 0.9-30 мкг/мл препарата для вирусов Ласса, Пунта Торо, Рифа-Валле, острой лихорадки (SFTSV), флеботомной лихорадки, и хантавирусов Добрава, Мапорал и Проспект Хилл [Tani H., Fukuma A., Fukushi S., Taniguchi S., Yoshikawa T., Iwata-Yoshikawa N., Sato Y., Suzuki T., Nagata N., Hasegawa H., Kawai Y., Uda A., Morikawa S., Shimojima M., Watanabe H., Saijo M. (2016) Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *mSphere* 1, e00061-15].

Использование фавипиравира в in vitro и in vivo моделях буньявирусов.

Вирус острой лихорадки с тромбоцитопенией (SFTSV) возник несколько лет назад как сезонное заболевание в Китае, Корее и Японии [Yu X., Liang M., Zhang S., Liu Y., Li J., Sun Y., Zhang L., Zhang Q., Popov V.L., Li C, Qu I, Li Q., Zhang Y., Hai R, Wu W., Wang Q., Zhan F., Wang X, Kan B., Wang S., Wan K.L., Jing H.Q., Lu J.X, Yin W.W., Zhou H., Guan X.H., Liu J.F., Bi Z.Q., Liu G.H., Ren L, Wang H, Zhao Z., Song J.D., He J.R., Wan T., Zhang J.S., Fu X.P., Sun L.N., Dong X.P., Feng Z.J., Yang W.Z., Hong T., Zhang Y., Walker D.H, Wang Y., Li D.X (2011) Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N. Engl. J. Med*; Kim K., Yi J., Kim G, Choi S.J., Jun K.I., Kim N., Choe P.G, Kim N., Lee L, Oh M. (2013) Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg. Infect. Dis.*]. Фавипиравир ингибировал репликацию SFTSV в культуре клеток с показателями ЭК₅₀ в 0.71-1.3 мкг/мл.

Терапевтический эффект фавипиравира был продемонстрирован на мышинных моделях с нокаутом рецепторов к интерферону-α (IFNAR^{-/-}), которые не развивают немедленный иммунный ответ.

При пероральном применении фавипиравира в дозе от 300 мг/кг/день в течение 5 дней, начиная с 3 дня пост-заражения, все экспериментальные мыши выжили (P<0.001), а начиная с 4 и 5 дня пост-инфекции - значительно улучшились показатели выживания в группе. На базе данных исследований in vivo в Японии препарат вошел в клинические испытания и успешно их закончил к настоящему моменту [30]. Оно показало эффективность применения фавипиравира даже после начала заболевания и наступления клинических симптомов (табл. 4) [Yousuke Furuta, Brian B. Gowen, Kazumi Takahashi, Kimiyasu Shiraki, Donald F. Smees, Dale L. Barnard. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Research.* Volume 100, Issue 2, November 2013].

Flaviviridae.

Фавипиравир блокирует репликацию вирусов семейства флавиивирида, включая вирус желтой лихорадки (YFV) и вирус Западного Нила (WNV) [Julander J.G, Shafer K., Smees D.F., Morrey J.D., Furuta Y. (2009) Activity of T-705 in a hamster model of yellow fever virus infection in comparison with a chemically related compound T-1106. *Antimicrob. Agents Chemother*; Morrey J.D., Taro B.S., Siddharthan V., Wang H., Smees D.F., Chnstensen A.J., Furuta Y. (2008) Efficacy of orally administered T-705 pyrazine analog on lethal West Nile virus infection in rodents. *Antiviral Res.*], однако, в более высоких концентрациях, чем необходимы для блокировки активности вируса гриппа.

ЭК90 фавипиравира в отношении YFV составляет 51.8 $\mu\text{г}/\text{мл}$ в *in vitro* исследованиях по определению выделения активных вирусных частиц на культуре клеток Vero.

Использование фавипиравира в *in vivo* моделях флавивирусов.

Инфицированных YFV-хомяков пролечивали перорально фавипиравиром в дозах от 200 до 400 $\text{мг}/\text{кг}/\text{день}$ в течение 8 дней, начав лечение за 4 часа до инфицирования. Эта терапия серьезно снизила уровень смертности животных при начале лечения [Julander J.G., Shafer K., Smee D.F., Morrey J.D., Furuta Y. (2009) Activity of T-705 in a hamster model of yellow fever virus infection in comparison with a chemically related compound T-1106. *Antimicrob. Agents Chemother.*].

Полное выздоровление было достигнуто при введении 400 $\text{мг}/\text{кг}/\text{день}$, начиная со 2-го дня пост-инфицирования.

In vitro и *in vivo* противовирусная эффективность фавипиравира в отношении вируса Западного Нила достигалась в концентрациях ЭК50 53 $\mu\text{г}/\text{мл}$ в культуре клеток Vero.

Пероральное применение фавипиравира в дозах от 400 $\text{мг}/\text{кг}/\text{день}$ 2 раза в день, спустя 4 ч после заражения спасло 90% мышей от смертельного исхода, а также значительно уменьшило экспрессию вирусных белков и вирусной РНК в тканях мозга. Такая же эффективность была показана и на линиях, зараженных WNV, хомяков в таких же дозах. Белки оболочки вируса WNV не детектировались в мозге пролеченных животных.

Вирус Zika (ZIKV) - недавно возникший вирус вида arbovirus семейства Flaviviridae, передается в основном укусами комара. Данные указывают на связь между инфекцией развивающегося плода и микроцефалией. Фавипиравир блокировал репликацию ZIKV в культуре клеток Vero при ЭК₅₀ от 3.5-3.8 $\mu\text{г}/\text{мл}$ [Zmurko J., Marques R.E., Schols D., Verbeken E., Kaptein S.J., Neyts J. (2016) The viral polymerase inhibitor 7-deaza-2'-C-methyladenosine is a potent inhibitor of *in vitro* Zika virus replication and delays disease progression in a robust mouse infection model. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 10, e0004695].

Togaviridae.

Фавипиравир проявляет противовирусную активность против Западного вируса лошадиного энцефалита (WEEV) в культуре клеток Vero, достигая ЭК₉₀ при 49 $\mu\text{г}/\text{мл}$ [Julander J.G., Smee D.F., Morrey J.D., Furuta Y. (2009) Effect of T-705 treatment on western equine encephalitis in a mouse model. *Antiviral Res.*].

В мышцах, инфицированных WEEV оральное применение фавипиравира значительно увеличивало выживаемость и продолжительность жизни зараженных животных при двукратном применении в дозе 400 $\text{мг}/\text{кг}/\text{день}$ в течение 7 дней, начиная с 4-го часа постинфекции. Вирусные титры в тканях мозга были снижены на 4-ый день пост-инфицирования, однако, полного излечения от инфекции при применении фавипиравира не произошло.

Фавипиравир показал противовирусную активность против вируса Чикунгунья (CHIKV) в культуре клеток Vero, достигая ЭК₅₀ при 0.3-9.4 $\mu\text{г}/\text{мл}$. На мышцах, инфицированных CHIKV, оральное применение фавипиравира улучшало показатели выживаемости при двукратных дозах от 300 $\text{мг}/\text{кг}/\text{день}$, начиная за сутки до или 4 часа после инфицирования [Delang L., Segura Guerrero N., Tas A., Querat G., Pastorino B., Froeyen M., Dallmeier K., Jochmans D., Herdewijn P., Bello F., Snijder E.J., de Lamballerie X., Martina B., Neyts J., van Hemert M.J., Leyssen P. (2014) Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *J. Antimicrob. Chemother.*].

Picornaviridae.

Использование фавипиравира в *in vitro* моделях пикорнавирусов.

Репликация энтеровируса везикулярного стоматита ингибировалась фавипиравиром в исследованиях *in vitro* с ЭК₅₀ в 14 $\mu\text{г}/\text{мл}$ [Sakamoto K., Ohashi S., Yamazoe R., Takahashi K., Furuta Y. (2006) The inhibition of FMD virus excretion from the infected pigs by an antiviral agent, T-1105. *FAO report of the research group of the standing technical committee of european commission for the control of Foot-and-Mouth Disease, Paphos, Cyprus.* *FAO Appendix 64*; Furuta Y., Takahashi K., Shiraki K., Sakamoto K., Smee D.F., Barnard D.L., Gowen B.B., Julander J.G., Morrey J.D. (2009) T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.*].

Фавипиравир также блокировал репликацию вируса полиомиелита в культуре клеток Vero и риновируса в культуре клеток HeLa при ЭК₅₀ в 4.8 и 23 $\mu\text{г}/\text{мл}$, и с индексом селективности в значениях 29 и >43, соответственно [Furuta Y., Takahashi K., Fukuda Y., Kuno M., Kamiyama T., Kozaki K., Nomura N., Egawa H., Minami S., Watanabe Y., Narita H., Shiraki K. (2002) *In vitro* and *in vivo* activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob. Agents Chemother.*]. Фавипиравир ингибировал репликацию Энтеровируса при ЭК₅₀ в 23 $\mu\text{г}/\text{мл}$ [Wang Y., Li G., Yuan S., Gao Q., Lan K., Altmeyer R., Zou G. (2016) *In vitro* assessment of combinations of enterovirus inhibitors against enterovirus 71. *Antimicrob. Agents Chemother.*].

Caliciviridae.

Фавипиравир проявляет активность против мышинового норовируса с показателями ЭК₅₀ от 39 $\mu\text{г}/\text{мл}$ в исследованиях по подсчету вирусных бляшек в клеточной линии мышинных макрофагов RAW 264.7. ПЦР реального времени выявил блокирование синтеза РНК с помощью фавипиравира с ЭК₅₀ от 19 $\mu\text{г}/\text{мл}$ [Rocha-Pereira I., Jochmans D., Dallmeier K., Leyssen P., Nascimento M.S., Neyts J. (2012) Favipiravir (T-705) inhibits *in vitro* norovirus replication. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*].

Использование фавипиравира в *in vivo* моделях рода норовирусов из семейства Калицивирусов.

В мышинной модели персистирующей инфекции оральное применение фавипиравира в дозировке 600 мг/кг/день двукратно в течение 8 недель, спустя 4 недели пост-инфицирования, привело к значительному снижению вирусных титров в испражнениях мышей и количестве норовирус-положительных мышей. Научные данные также подтверждают, что фавипиравир-РТФ ингибирует РНК-полимеразную активность Норовирусов человека [Jin Z., Tucker K., Lin X., Kao C.C, Shaw K., Tan H, Symons J., Behera I., Rajwanshi V.K., Dyatkina N., Wang G, Beigelman L., Deval J. (2015) Biochemical evaluation of the inhibition properties of Favipiravir and 2'-C-methyl-cytidine triphosphates against human and mouse norovirus RNA polymerases. *Antimicrob. Agents Chemother.*].

Filoviridae.

Фавипиравир показал антивирусную активность против вируса Zaire Ebola (штамм Mayinga 1976) в культуре клеток Vero E6 с ЭК₅₀ в 10.5 мкг/мл. В линии мышей, зараженных штаммом Mayinga 1976 с отсутствием рецептора к интерферону-альфа (IFNAR^{-/-} C57BL/6), оральное применение фавипиравира позволило избежать летального исхода и снижало вирусные титры в крови при двукратном применении от 300 мг/кг/день в течение 8 дней с 6 дня пост-инфекции, тогда как в плацебо-группе все мыши умерли [Oestereich L., Lüdtke A., Wurr S., Rieger T., Muñoz-Fontela C, Günther S. (2014) Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res.*]. Сходным образом, в линии A129, нокаутной по рецептору интерферона IFNAR^{-/-}, зараженной штаммом Эбола E718, лечение фавипиравиром орально полностью спасло всех зараженных мышей от смерти при двукратном применении лекарства в дозе от 300 мг/кг/день в течение 14 дней, начиная с 1-го часа после заражения [Smither S.J., Eastaugh L.S., Steward J.A., Nelson M., Lenk R.P., Lever M.S. (2014) Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res.*].

При вспышке Эбола в западной Африке в 2014 году Французский институт Здоровья и Медицинских Исследований (INSERM) и правительство Гвинеи провели клиническое исследование фавипиравира на больных [Mentré F., Taburet A.M., Guedj I, Anglaret X., Keita S., de Lamballerie X., Malvy D. (2015) Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect. Dis.*]. Фавипиравир хорошо переносился пациентами и снижал количество смертельных исходов у пациентов с низкими вирусными титрами [Sissoko D., Laouenan C, Folkesson E., M'Lebing A.B., Beavogui A.H., Baize S., Camara A.M., Maes P., Shepherd S., Danel C., Carazo S., Conde M.N., Gala J.L., Colin G., Savini H., Bore J.A., Le Marcis F., Koundouno F.R., Petitjean F., Lamah M.C., Diederich S., Tounkara A., Poelart G, Berbain E., Dindart J.M., Duraffour S., Lefevre A., Leno T., Peyrouset O., Irengue L., Bangoura N., Palich R, Hinzmann J., Kraus A., Barry T.S., Berette S., Bongono A., Camara M.S., Munoz V.C., Doumbouya L., Harouna S., Kighoma P.M., Koundouno F.R., Lolamou R, Loua C.M., Massala V., Moumouni K., Provost C., Samake N., Sekou C., Soumah A., Arnould I, Komano M.S., Gustin L., Berutto C., Camara D., Camara F.S., Colpaert J., Delamou L., Jansson L., Kourouma E., Loua M., Malme K., Manfrin E., Maomou A., Milinouno A., Ombelet S., Sidiboun A.Y., Verreckt I., Yombouno P., Bocquin A., Carbonnelle C., Carmoi T., Frange P., Mely S., Nguyen V.K., Pannetier D., Taburet A.M., Treluyer J.M., Kolie J., Moh R, Gonzalez M.C., Kuisma E., Liedigk B., Ngabo D., Rudolf M., Thorn R., Kerber R., Gabriel M., Di Caro A., Wölfel R, Badir J., Bentahir M., Deccache Y., Dumont C., Durant J.F., El Bakkouri K., Uwamahoro M.G, Smits B., Toufik N, Van Cauwenberghes S., Ezzedine K., Dortenzio E., Pizarro L., Etienne A., Guedj J., Fizet A., de Sainte Fare E.B., Murgue B., Tran-Minh T., Rapp C., Piguet P., Poncin M., Draguez B., Allaford Duverger T., Barbe S., Baret G., Defourny I., Carroll M., Raoul H., Augier A., Eholie S.P., Yazdanpanah Y., Levy-Marchal C., Antierrens A., Van Herp M., Gunther S., de, Lamballerie X., Keita S., Mentré F., Anglaret X., Malvy D., JIKI Study Group (2016) Experimental treatment with Favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med.* 13, e1001967]. Группа китайских исследователей также отметила увеличение выживаемости пациентов с Эбола при применении фавипиравира в Сьерра Леоне [Bai C.Q., Mu J.S., Kargbo D., Song Y.B., Niu W.K., Nie W.M., Kanu A., Liu W.W., Wang Y.P., Dafaé F., Yan T., Hu Y., Deng Y.Q., Lu H.J., Yang F., Zhang X.G., Sun Y., Cao Y.X, Su H.X, Sun Y., Liu W.S., Wang C.Y., Qian L,

Liu L., Wang H., Tong Y.G., Liu Z.Y., Chen Y.S., Wang H.Q., Kargbo B., Gao G.F., Jiang J.F. (2016) Clinical and virological characteristics of Ebola virus disease patients treated with favipiravir (T-705)-Sierra Leone, 2014. *Clin. Infect. Dis.*].

Rhabdoviridae.

Активность фавипиравира против вируса бешенства (RABV) была выявлена на клеточной линии мышинной нейробластомы Neuro-2a с ЭК₅₀ при 5.1-7.0 мкг/мл [Yamada K., Noguchi K., Komeno T., Furuta Y., Nishizono A. (2016) Efficacy of Favipiravir (T-705) in rabies postexposure prophylaxis. *J. Infect. Dis.*]. Фавипиравир значительно снизил показатели заболеваемости и смертности у мышей, зараженных RABV, при пероральном применении в дозах от 300 мг/кг/день двукратно в течение 7 дней, начиная с 1-го часа пост-инфекции.

Все описанные выше обобщенные данные по неоспоримой эффективности фавипиравира против очень широкого спектра РНК-вирусов показывают, что данное лекарство прекрасно «закрывает» до сих пор эффективно неохваченную нишу неизлечимых, острых и смертельных вирусных недугов, включая

большой спектр тропических лихорадок. До исследований на фавипиравире, против вышеозначенных РПК-инфекций применялись рибавирин и/или альфа-интерферон, однако первый обладает значимо меньшей противовирусной активностью и эффективностью против РПК-вирусов, и оба препарата при длительном применении приводят к дебилитирующим побочным эффектам. Фавипиравир, в отличие от других противовирусных препаратов, хорошо переносится в клинических исследованиях и заслуживает широкого применения за счет изученности и универсальности механизма.

Фавипиравир, опираясь на широкий спектр и доказанный механизм его действия, также может облегчить течение вирусных заболеваний, при своевременном начале приема, а также значимо снизить вирусную нагрузку при течении заболеваний с осложнениями.

Ввиду универсальности и высокой эффективности, продемонстрированной препаратами фавипиравира, представляется необходимым использовать их в периоды эпидемий.

Однако такое использование сопряжено с рядом затруднений. Так, для оказания быстрой и качественной помощи населению необходимо создание резерва лекарственных препаратов, что в свою очередь сопряжено возможностью их длительного хранения.

Т.е. препараты должны обладать высокой стабильностью в течение длительного времени в различных климатических условиях, особенно в условиях высоких температур и высокой влажности, даже при нарушении условий хранения, в частности, упаковки.

Известные способы повышения качества препаратов, в том числе стабильности при хранении зачастую требуют более сложного процесса их изготовления (большая степень чистоты, субстанции дополнительные дорогостоящие стабилизирующие компоненты), однако применение этих подходов в изготовлении противовирусных препаратов не всегда является оправданным по экономическим соображениям.

Нередко эпидемии вирусных заболеваний возникают в зонах жаркого и жаркого-влажного климата, при этом в таких странах традиционно испытывающих дефицит в поставках и доступностью лекарственных средств ввиду тяжелого экономического положения населения.

В этой связи имеется потребность в лекарственной форме противовирусного препарата, которая была бы достаточно экономична в производстве, но при этом являлась максимально сохраняющей стабильность при длительном хранении, в том числе в условиях нарушения рекомендованных режимов хранения (условиях жаркого и жаркого-влажного климата), особенно такая потребность имеется для пероральных препаратов, оборот и хранение которых после их выдачи населению (часто гуманитарными организациями) практически не контролируется.

Так, вспышки вируса Эбола и Ласса в Западной Африке в 2014г. вызвали большую волну социальной озабоченности возможными последующими вспышками смертоносных вирусов в странах Азии и Африки при недостаточно эффективной их локализации [WHO Ebola Response Team (2014) Ebola virus disease in West Africa-the first 9 months of the epidemic and forward projections. N. Engl. J. Med; Mylne A.Q., Pigott D.M., Longbottom J., Shearer F., Duda K.A., Messina J.P., Weiss D.J., Moyes C.L., Golding N., Hay S.I. (2015) Mapping the zoonotic niche of Lassa fever in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.].

Известно, что фавипиравир обладает плохой растворимостью в воде, что приводит низкой биодоступности содержащих его препаратов.

Многие авторы пытаются решить данную проблему созданием высокорастворимых форм фавипиравира.

Например, заявка CN104288154 раскрывает таблетку фавипиравира повышенной растворимости, содержащую 200 весовых частей фавипиравира, 0-400 весовых частей эксципиента, 10-90 весовых частей разрыхлителя, 5-10 мас.ч. смазывающего агента. При этом распределение частиц фавипиравира по размеру соответствует $D_{10}=0,1\sim 8$ мкм, $D_{50}=10\text{-}30$ мкм и $D_{90}<50$ мкм.

Однако порошки с таким гранулометрическим составом обладают плохой прессуемостью и низкой стабильностью, связанной с развитой активной поверхностью.

Производимый в настоящее время препарат фавипиравира "Авиган" представлен таблеткой, покрытой пленочной оболочкой, содержащей в своем составе фавипиравир, повидон, кремния диоксид коллоидный, гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, натрия стеарил фумарат, гипромеллоза, титана диоксид, тальк, железа оксид желтый.

Авторы патента RU2527766 исследуют стабильность препарата "Авиган", выбранного в качестве прототипа, в условиях упаковки и транспортировки, связывая ее с твердостью таблетки. Однако иные характеристики таблетки, влияющие на ее стабильность, а также сама стабильность таблетки во времени в патенте не исследуется.

Известные из заявки CN107737128 композиции фавипиравира в виде таблетки в общем виде характеризующиеся содержанием 200 мг фавипиравира в виде частиц D_{90} менее 40 мкм и D_{50} 26-33 мкм, 24-45 мг микрокристаллической целлюлозы, 10-18 мг лактозы, 8-16 мг полиэтиленгликоля 6000, 0,8-1,3 мг лаурилсульфата натрия, 2-5 мг коллоидного диоксида кремния, 1-2,5 мг стеарата магния.

Конкретные композиции согласно данному изобретению после хранения в условиях постоянной температуры 30°C и относительной влажности 65% в течение 6 месяцев показали стабильность около 86-87%.

Однако в современных реалиях такие параметры могут быть недостаточными. Кроме того, документ не содержит информации о стабильности композиции в условиях жаркого и влажного климата.

Задачей настоящего изобретения является создание средства, проявляющего профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, обладающего улучшенными технологическими характеристиками, более стабильного при длительном хранении чем известный аналог, устойчивого в при таком длительном хранении в широком диапазоне температур и влажности, а также достаточно экономичного при производстве как ввиду используемых технологических приемов, так и ввиду экономической доступности применяемого средства.

Авторы изобретения решают поставленную задачу созданием лекарственного средства в виде таблетки, покрытой пленочной оболочкой, проявляющего профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, включающего сердцевину следующего состава.

Фавипиравир	200,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	100,00 – 140,00 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	50,00 – 80,00 мг
Кросповидон	14,00 – 25,00 мг
Повидон	15,00 мг
Кремния диоксид коллоидный	8,00 мг
Стеариновая кислота	3,00 мг

Технический результат, проявляющийся при осуществлении заявленного изобретения, заключается в создании средства, обладающего улучшенными технологическими характеристиками.

Технический результат, проявляющийся при осуществлении заявленного изобретения, заключается также в повышенной стабильности средства относительно известного аналога и сохранении композицией своих свойств при транспортировке и длительном хранении, в частности, при длительном хранении в пределах 4 основных климатических зон без ухудшения основных показателей качества, а также то, что предложенное средство является достаточно экономичным при производстве в сравнении с аналогом.

Осуществление изобретения

Изобретение относится к лекарственной форме фавипиравира, проявляющей профилактическую и/или терапевтическую активность, представляющей собой покрытую пленочной оболочкой таблетку, включающую сердцевину и пленочную оболочку, при этом сердцевина таблетки имеет следующий состав (в мг).

Фавипиравир	200,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	100,00 – 140,00 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	50,00 – 80,00 мг
Кросповидон	14,00 – 25,00 мг
Повидон	15,00 мг
Кремния диоксид коллоидный	8,00 мг
Стеариновая кислота	3,00 мг

Лекарственная форма фавипиравира по изобретению может предпочтительно иметь следующий состав сердцевины таблетки (мг).

Фавипиравир	200,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	135,00 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	60,00 мг
Кросповидон	14,00 мг
Повидон	15,00 мг
Кремния диоксид коллоидный	8,00 мг
Стеариновая кислота	3,00 мг

Лекарственная форма фавипиравира по изобретению может также иметь предпочтительно следующий состав сердцевины таблетки.

Фавипиравир	200,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	100,00 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	80,00 мг
Кросповидон	21,00 мг
Повидон	15,00 мг
Кремния диоксид коллоидный	8,00 мг
Стеариновая кислота	3,00 мг

Лекарственная форма фавипиравира по изобретению может также иметь следующий состав сердцевины таблетки.

Фавипиравир	200,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	120,00 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	50,00 мг
Кросповидон	21,00 мг
Повидон	15,00 мг
Кремния диоксид коллоидный	8,00 мг
Стеариновая кислота	3,00 мг

Лекарственная форма предпочтительно покрыта пленочной оболочкой. Пленочная оболочка может быть выполнена из готового покрытия Опадрай 03F220114 желтый, включающего гипромеллозу, титана диоксид, макрогол 4000, железа оксид желтый E172.

Лекарственные средства по настоящему изобретению направлены на профилактику и/или терапию вирусных заболеваний.

В частном варианте лекарственные средства направлены на профилактику и/или терапию вирусных заболеваний, вызванных воздействием вирусов, геном которых закодирован одноцепочечной нитью РНК и которые используют вирусную РНК-зависимую-РНК-полимеразу для своей репликации.

Лекарственные средства по настоящему изобретению направлены на значимое облегчение клинических симптомов, течения и излечения широкого спектра заболеваний, вызванных воздействием вирусов, геном которых закодирован одноцепочечной смысловой (+)-нитью, а также антисмысловой (-)-нитью РНК и которые используют вирусную РНК-зависимую-РНК-полимеразу для своей репликации.

Вирусы, в отношении которых проявляют активность композиции по настоящему изобретению, представляют собой вирусы гриппа штаммов как высокой, так и низкой вирулентности, вирусы семейств Coronaviridae, Picornaviridae, Arenaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Togaviridae, Orthomyxoviridae.

Назначение лекарственных средств по изобретению, а именно, облегчение симптомов, вплоть до

выздоровления, у пациента, нуждающегося в лечении может быть связано с инфицированием пациента вирусом, который представляет собой калицивирус или норавирус.

Лекарственные средства по настоящему изобретению применяются в лечении или профилактике курсом.

Длительность курса и суточная доза определяется задачей, сложностью заболевания и индивидуальными особенностями пациента и может быть скорректирована в ходе терапии и/или профилактики.

Длительность профилактического курса может составлять от одной до четырех недель и включать прием от одной до тридцати лекарственных форм в сутки.

Длительность терапевтического курса может составлять от одной до четырех недель и включать прием от одной до тридцати лекарственных форм в сутки.

Курс для терапии заболеваний может включать прием от 3-х доз лекарственных форм в день в первые 2 дня, далее по 2 дозы.

Курс для терапии заболеваний может включать прием от 2 доз в сутки.

Примеры

Настоящее изобретение и способы его осуществления будет понятно специалисту из следующих неограничивающих примеров его осуществления.

Данные примеры, относящиеся к лекарственным средствам фавипиравира, относятся лишь его частным вариантам реализации, возможные и другие конкретные варианты осуществления.

Пример 1. Получение лекарственного средства следующего состава.

Фавипиравир	200,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	100,00 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	80,00 мг
Кросповидон	21,00 мг
Повидон	15,00 мг
Кремния диоксид коллоидный	8,00 мг
Стеариновая кислота	3,00 мг
Масса ядра	427,00 мг
Пленочное покрытие	18,00 мг
Таблетка ППО	445,00 мг

В основе технологии получения средства было применено два варианта влажной грануляции - в миксере грануляторе с последующей сушкой, и в грануляторе кипящий слой с классическим распылением увлажнителя сверху. Приготовление в миксере грануляторе.

Приготовили 10% раствор увлажнителя. В миксер гранулятор загрузили последовательно низкозамещенную гипролозу, фавипиравир, половину микрокристаллической целлюлозы. Смесь перемешали мешалкой скоростью 100 об/мин в течение 5 мин. Подали увлажнитель со скоростью 5 мл/мин и увлажняли при скорости мешалки 150 об/мин и чоппере 900 об/мин до полного внесения увлажнителя. Гранулировали смесь при скорости мешалки 200 об/мин, чоппера 1500 об/мин в течение 10 мин. Полученные гранулы сушили в установке кипящий слой при температуре продукта 45°C и потоке 35 м³/ч до остаточной влажности не более 2%. Калибровали гранулы через сито с размером ячеек 1 мм.

Для получения готовой смеси для таблетирования, полученный гранулят смешали с оставшейся половиной микрокристаллической целлюлозы, кросповидоном и кремнием диоксидом коллоидным в гравиметрическом смесителе в течение 10 мин. Полученную смесь опудрили стеариновой кислотой в течение 2 мин.

Приготовление в грануляторе кипящий слой.

Приготовили 5% раствор увлажнителя. В корзину смесителя загрузили половину микрокристаллической целлюлозы, фавипиравир, низкозамещенную гипролозу и прогрели смесь до 35°C потоком воздуха 20 м³/ч. Подали увлажнитель скоростью 7 мл/мин.

Увлажняли до полного расходования увлажнителя при температуре продукта 39°C и потоке 30 м³. Сушили при температуре 45°C и потоке 35 м³ до остаточной влажности не более 2%.

Калибровали через сито с размером ячеек 1 мм.

Для получения готовой смеси для таблетирования, полученный гранулят смешали с оставшейся половиной микрокристаллической целлюлозы, кросповидоном и кремнием диоксидом коллоидным в гравиметрическом смесителе в течение 10 мин. Полученную смесь опудрили стеариновой кислотой в течение

ние 2 мин.

Полученные смеси таблетировали на роторном таблет-прессе с 8 станциями, и скорости ротора 50 об/мин.

Полученные ядра покрывали в коутере с перфорированным барабаном. Скорость воздушного потока 140 м³/ч, температура слоя 35°C, подача оболочки 3 мл/мин, скорость барабана 8 об/мин.

В табл. 1 представлены технические характеристики примера 1 по двум технологиям. В таблице далее представлены технических характеристики примера 1 по двум технологиям после суток хранения.

Таблица 1

Технология	Сыпучесть смеси	Сыпучесть смеси после суток хранения	Однородность распределения в смеси по трем точкам	Прочность ядра	Отклонение от средней массы	Истираемость ядра	Распадаемость ядра
Смесь 1	10 г/сек	10 г/сек	99,8 %, 101,0%, 98,5 %	110 Н	+ 2,9%, -1,8%	0,8 %	3 мин
Смесь 2	9,5 г/сек	9,5 г/сек	98,6 %, 99,9 %, 100,8 %	112 Н	+ 3,1 %, - 2,2 %	0,5 %	2 мин, 30 сек

Пример 2.

Получение лекарственного средства следующего состава.

Фавипиравир	200,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	120,00 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	50,00 мг
Кросповидон	21,00 мг
Повидон	15,00 мг
Кремния диоксид коллоидный	8,00 мг
Стеариновая кислота	3,00 мг
Масса ядра	417,00 мг
Пленочное покрытие	18,00 мг
Таблетка ППО	435,00 мг

В предложенной технологии было применено два варианта влажной грануляции - в миксере грануляторе с последующей сушкой, и в грануляторе кипящий слой с классическим распыление увлажнителя сверху. Приготовление в миксере грануляторе.

Приготовили 10% раствор увлажнителя. В миксер гранулятор загрузили последовательно низкозамещенную гипролозу, фавипиравир, половину микрокристаллической целлюлозы. Смесь перемешали мешалкой скоростью 100 об/мин в течение 5 мин. Подали увлажнитель со скоростью 5 мл/мин и увлажняли при скорости мешалки 150 об/мин и чоппере 900 об/мин до полного внесения увлажнителя. Гранулировали смесь при скорости мешалки 200 об/мин, чоппера 1500 об/мин в течение 10 мин. Полученные гранулы сушили в установке кипящий слой при температуре продукта 45°C и потоке 35 м³/ч до остаточной влажности не более 2%. Калибровали гранулы через сито с размером ячеек 1 мм.

Для получения готовой смеси для таблетирования, полученный гранулят смешали с оставшейся половиной микрокристаллической целлюлозы, кросповидоном и кремнием диоксидом коллоидным в гравиметрическом смесителе в течение 10 мин. Полученную смесь опудрили стеариновой кислотой в течение 2 мин.

Приготовление в грануляторе кипящий слой.

Приготовили 5% раствор увлажнителя. В корзину смесителя загрузили половину микрокристаллической целлюлозы, фавипиравир, низкозамещенную гипролозу и прогрели смесь до 35°C потоком воздуха 20 м³/ч. Подали увлажнитель скоростью 7 мл/мин.

Увлажняли до полного расходования увлажнителя при температуре продукта 39°C и потоке 30 м³. Сушили при температуре 45°C и потоке 35 м³ до остаточной влажности не более 2%.

Калибровали через сито с размером ячеек 1 мм.

Для получения готовой смеси для таблетирования, полученный гранулят смешали с оставшейся половиной микрокристаллической целлюлозы, кросповидоном и кремнием диоксидом коллоидным в гравиметрическом смесителе в течение 10 мин. Полученную смесь опудрили стеариновой кислотой в течение 2 мин.

Полученные смеси таблетировали на роторном таблет-прессе с 8 станциями, и скорости ротора 50 об/мин.

Полученные ядра покрывали в коутере с перфорированным барабаном. Скорость воздушного потока 140 м³/ час, температура слоя 35°C, подача оболочки 3 мл/мин, скорость барабана 8 об/мин.

В табл. 2 представлены технические характеристики примера 2 по двум технологиям.

Таблица 2

Технология	Сыпучесть смеси	Сыпучесть смеси после суток хранения	Однородность распределения в смеси по трем точкам	Прочность ядра	Отклонение от средней массы	Истираемость ядра	Распадаемость ядра
Смесь 1	11,5 г/сек	11,5 г/сек	98,8 %, 100,0%, 99,5 %	100 Н	+ 2,3%, -1,5%	0,7 %	4 мин 20 сек
Смесь 2	9,8 г/сек	9,8 г/сек	99,6 %, 99,9 %, 100,8 %	95 Н	+ 3,0 %, - 2,7 %	0,8 %	3 мин, 35 сек

Пример 3.

Получение лекарственного средства следующего состава.

Фавипиравир	200,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	135,00 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	60,00 мг
Кросповидон	14,00 мг
Повидон	15,00 мг
Кремния диоксид коллоидный	8,00 мг
Стеариновая кислота	3,00 мг
Масса ядра	435,00 мг
Пленочное покрытие	18,00 мг
Таблетка ППО	453,00 мг

В указанной технологии было применено два варианта влажной грануляции - в миксере грануляторе с последующей сушкой, и в грануляторе кипящий слой с классическим распылением увлажнителя сверху.

Приготовление в миксере грануляторе.

Приготовили 10% раствор увлажнителя. В миксер гранулятор загрузили последовательно низкозамещенную гипролозу, фавипиравир, половину микрокристаллической целлюлозы.

Смесь перемешали мешалкой скоростью 100 об/мин в течение 5 мин. Подали увлажнитель со скоростью 5 мл/мин и увлажняли при скорости мешалки 150 об/мин и чоппере 900 об/мин до полного внесения увлажнителя. Гранулировали смесь при скорости мешалки 200 об/мин, чоппера 1500 об/мин в течение 10 мин. Полученные гранулы сушили в установке кипящий слой при температуре продукта 45°C и потоке 35 м³/ч до остаточной влажности не более 2%. Калибровали гранулы через сито с размером ячеек 1 мм.

Для получения готовой смеси для таблетирования, полученный гранулят смешали с оставшейся половиной микрокристаллической целлюлозы, кросповидоном и кремнием диоксидом коллоидным в гравиметрическом смесителе в течение 10 мин. Полученную смесь опудрили стеариновой кислотой в течение 2 мин.

Приготовление в грануляторе кипящий слой.

Приготовили 5% раствор увлажнителя. В корзину смесителя загрузили половину микрокристаллической целлюлозы, фавипиравир, низкозамещенную гипролозу и прогрели смесь до 35°C потоком воздуха 20 м³/ч. Подали увлажнитель скоростью 7 мл/мин.

Увлажняли до полного расходования увлажнителя при температуре продукта 39°C и потоке 30 м³. Сушили при температуре 45°C и потоке 35 м³ до остаточной влажности не более 2%.

Калибровали через сито с размером ячеек 1 мм.

Для получения готовой смеси для таблетирования, полученный гранулят смешали с оставшейся половиной микрокристаллической целлюлозы, кросповидоном и кремнием диоксидом коллоидным в гравиметрическом смесителе в течение 10 мин. Полученную смесь опудрили стеариновой кислотой в течение 2 мин.

Полученные смеси таблетировали на роторном таблет-прессе с 8 станциями, и скорости ротора 50 об/мин.

Полученные ядра покрывали в коутере с перфорированным барабаном. Скорость воздушного потока 140 м³/ч, температура слоя 35°C, подача оболочки 3 мл/мин, скорость барабана 8 об/мин.

В табл. 3 представлены технические характеристики примера 3 по двум технологиям.

Таблица 3

Технология	Сыпучесть смеси	Сыпучесть смеси	Однородность распределения в смеси по трем точкам	Прочность ядра	Отклонение от средней массы	Истираемость ядра	Распадаемость ядра
Смесь 1	13,5 г/сек	13,5 г/сек	99,3 %, 101,9%, 98,2 %	110 Н	+ 1,8%, -1,3%	0,5 %	3 мин 25 сек
Смесь 2	10,2 г/сек	10,2 г/сек	98,8 %, 99,5 %, 101,8%	95 Н	+ 2,0%, - 1,7 %	0,3 %	3 мин, 35 сек

Пример 4. Определение стабильности лекарственного средства, а именно таблеток фавипиравира, полученных согласно изобретению.

Определяли методом ускоренного старения при температуре 40±2°C и относительной влажности 75±5% в течение 15 месяцев. В качестве критериев для оценки стабильности были выбраны показатели растворение и посторонние примеси, определяемые методами УФ-спектрометрии и ВЭЖХ, условия проведения испытаний приведены ниже: Тест растворения. Растворение проводят, используя прибор типа "Лопастная мешалка". Среда растворения - хлористоводородная кислота раствор 0,1 М; объем среды растворения - 900 мл, скорость вращения - 50 об/мин, время растворения - 45 мин, температура среды растворения - (37±0,5)°C. Количество перешедшего в раствор фавипиравира определяют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 320 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве стандарта для расчетов используют известную таблетку (Авиган). Примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ. Условия хроматографирования:

прибор - жидкостной хроматограф высокого давления, снабженный УФ-детектором;

колонка - из нержавеющей стали "Kromasil C18" 250мм×4,6 мм, размер частиц 5 мкм или аналогичная, удовлетворяющая требованиям теста "Проверка пригодности хроматографической системы";

длина волны - 210 нм;

скорость потока - 1,0 мл/мин;

температура термостатирования колонки - 30°C;

объем вводимой пробы - 10 мкл;

время хроматографирования - 55 мин;

градиентный режим хроматографирования в соответствии с программой.

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0	95	5
10	95	5
20	90	10
35	65	35
45	65	35
46	95	5
55	95	5

Подвижная фаза А. 1,4 г калия дигидрофосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 950 мл воды, доводят рН до $(4,00 \pm 0,05)$ потенциометрически с помощью фосфорной кислоты концентрированной, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр типа "Миллипор" с размером пор 0,45 мкм и дегазируют любым удобным способом. Подвижная фаза В: Ацетонитрил.

Для растворения пробы используют смесь подвижных фаз А и В в соотношении 60 к 40. Пригодными считались таблетки, полученные в соответствии с примерами 1-3, у которых процент высвобождаемого в условиях растворения был не ниже 75, при этом сумма примесей не превышала 1,5%, при условии, что единичная примесь не превышает 0,1%. Испытания проводили каждые три месяца. Полученные результаты изучения стабильности приведены в табл. 4, 5.

Таблица 4

Стабильность полученных таблеток фавипиравира по показателю растворимость в условиях ускоренных испытаний

Срок хранения	Растворимость фавипиравира за 45 минут в процентах от заявленного количества					
	Исходный	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	15 месяцев
Пример 1 Смесь 1	95	94	95	94	93	94
Пример 2 Смесь 1	97	95	96	95	94	96
Пример 3 Смесь 1	94	94	93	92	93	93
Пример 1 Смесь 2	95	95	94	95	96	94
Пример 2 Смесь 2	96	95	92	93	95	93
Пример 3 Смесь 2	95	93	93	94	93	93
Референт. образец	-	-	85	85	82	83

Таблица 5
 Стабильность смесей и таблеток фавипиравира по показателю посторонние примеси
 в условиях ускоренных испытаний

		Содержание примесей в таблетках фавипиравира в процентах по отношению к основному веществу					
Срок хранения		Исходный	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	15 месяцев
Таблетки							
Пример 1 Смесь 1	Сумма, %	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7
	Един., %	0,05	0,05	0,055	0,06	0,06	0,06
Пример 1 Смесь 2	Сумма, %	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7
	Един., %	0,05	0,05	0,055	0,06	0,06	0,06
Пример 2 Смесь 1	Сумма, %	0,5	0,6	0,6	0,7	0,78	0,8
	Един., %	0,05	0,05	0,055	0,06	0,07	0,07
Пример 2 Смесь 2	Сумма, %	0,5	0,6	0,6	0,67	0,7	0,7
	Един., %	0,05	0,05	0,055	0,07	0,07	0,07
Пример 3 Смесь 1	Сумма, %	0,5	0,6	0,65	0,67	0,7	0,7
	Един., %	0,05	0,056	0,06	0,07	0,07	0,07
Пример 3 Смесь 2	Сумма, %	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7
	Един., %	0,05	0,05	0,055	0,06	0,06	0,06
<i>Референт. образец</i>	Сумма, %	-	-	0,89	0,85	0,90	0,11
	Един., %	-	-	0,075	0,09	0,085	0,09
Смеси							
Пример 1 Смесь 1	Сумма, %	0,5	0,62	0,59	0,66	0,74	0,88
	Един., %	0,05	0,05	0,055	0,06	0,06	0,06
Пример 1 Смесь 2	Сумма, %	0,5	0,5	0,57	0,64	0,73	0,79
	Един., %	0,05	0,05	0,06	0,07	0,06	0,07
Пример 2 Смесь 1	Сумма, %	0,5	0,54	0,6	0,68	0,75	0,84
	Един., %	0,05	0,05	0,08	0,09	0,1	0,09
Пример 2 Смесь 2	Сумма, %	0,54	0,58	0,68	0,66	0,76	0,8
	Един., %	0,05	0,06	0,055	0,06	0,06	0,06

Пример 3 Смесь 1	Сумма, %	0,5	0,6	0,6	0,7	0,78	0,8
	Един., %	0,05	0,05	0,055	0,06	0,07	0,07
Пример 3 Смесь 2	Сумма, %	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7
	Един., %	0,05	0,05	0,055	0,06	0,06	0,06

Приведенные в табл. 4, 5 данные позволяют утверждать, что заявленный в патенте состав таблеток фавипиравира позволяет получать препарат обладающий превосходными технологическими характеристиками, такими как исключительно высокой стабильностью в условиях ускоренного старения, что, в свою очередь, позволяет сделать вывод о возможности его применения в широком спектре климатических зон без потери эффективности и качества препарата.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма фавипиравира, проявляющая профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, представляющая собой покрытую пленочной оболочкой таблетку, включающую сердцевину и пленочную оболочку, отличающаяся тем, что сердцевина таблетки имеет следующий состав (мг):

Фавипиравир	200,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	100,00- 140,00 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	50,00- 80,00 мг
Кросповидон	14,00 мг
Повидон	15,00 мг
Кремния диоксид коллоидный	8,00 мг
Стеариновая кислота	3,00 мг

2. Лекарственная форма фавипиравира по п.1, где сердцевина таблетки имеет следующий состав (мг):

Фавипиравир	200,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	135,00 мг
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	60,00 мг
Кросповидон	14,00 мг
Повидон	15,00 мг
Кремния диоксид коллоидный	8,00 мг
Стеариновая кислота	3,00 мг

3. Лекарственная форма фавипиравира по п.1, в которой вирус представляет собой вирус, геном которого закодирован одноцепочечной нитью РНК и который использует вирусную РНК-зависимую-РНК-полимеразу для своей репликации.

4. Лекарственная форма фавипиравира по п.3, в которой вирус представляет собой вирус гриппа, коронавируса, пикорнавируса, аренавируса, флавивируса, буньявируса, тогавируса, калицивируса или норавируса.

5. Лекарственная форма фавипиравира по п.4, в которой вирус гриппа представляет собой высоко-вирулентный вирус или низковирулентный вирус.

