



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **147268** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
A61K 31/00
A61P 31/12 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

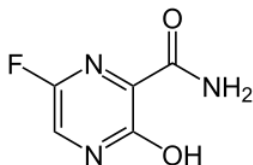
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 02276	(72) Винахідник(и): Нітін Джейн (IN)
(22) Дата подання заявки: 07.04.2020	(73) Володілець (володільці): ВАН 99 ЛІМІТЕД, 604 Tower A, New Trade Plaza, 6 On Ping Street, Shatin, N. T., Hong Kong (HK)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 29.04.2021	(74) Представник: Якобчук Олена Миколаївна, реєстр. №268
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 28.04.2021, Бюл.№ 17	

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 5-ФТОР-2-ОКСО-1Н-ПІРАЗИН-3-КАРБОКСАМІДУ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ АБО ЗНИЖЕННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ, ЯКЕ ВИКЛИКАЄТЬСЯ ВІРУСОМ З РОДИНИ CORONAVIRIDAE, У ЛЮДИНИ, У ЯКОЇ Є РИЗИК ЗАРАЖЕННЯ ВІРУСОМ З РОДИНИ CORONAVIRIDAE, АБО ЯКА ЗАРАЗИЛАСЯ ВІРУСОМ З РОДИНИ CORONAVIRIDAE НЕТРИВАЛИЙ ЧАС ТОМУ

(57) Реферат:

Застосування хімічної сполуки структурної формули:



як засобу для запобігання або зниження тяжкості перебігу захворювання, яке викликається вірусом з родини Coronaviridae, у людини, у якої є ризик зараження вірусом з родини Coronaviridae, або яка заразилася вірусом з родини Coronaviridae нетривалий час тому.

UA 147268 U

UA 147268 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до лікарських засобів для лікування респіраторних захворювань, які спричиняються вірусами родини Coronaviridae.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (скорочено ГРВІ) - це група вірусних інфекцій, яка характеризується загальним інтоксикаційним синдромом і переважним ураженням слизової оболонки дихальних шляхів. Відома значна кількість збудників, які належать до різних нозологічних груп вірусів (віруси грипу, парагрипу, аденовіруси, респіраторно-синцитіальні віруси, риновіруси тощо).

Перебіг ГРВІ у переважній більшості випадків має клінічно виражену симптоматичну картину і характеризується гострим початком, гарячкою, помірно вираженими симптомами інтоксикації, які розвиваються в перші 2-3 доби захворювання (головний біль, зниження апетиту, млявість, адинамія, рідше - блювання); катаральними симптомами (закладення носа, виділення з носа, часто рясні, біль у горлі, гіперемія зів, гіперемія та зернистість задньої стінки глотки, фарингіт, тонзиліт, можлива сиплість голосу, сухий чи з виділенням харкотиння кашель, гіперемія кон'юнктив). У певній кількості випадків перебіг ГРВІ переходить у важку форму захворювання легень, яке називають вірусною пневмонією.

Серед вірусних інфекцій легень вирізняється пневмонія. Вірусна інфекція є найбільш частою причиною пневмонії у людей, і таку пневмонію називають вірусною пневмонією (надалі у тексті скорочено ВП).

ВП - це пневмонія, при якій порушення газообміну у легенях відбувається на рівні легеневого альвеол, і причиною цього порушення є запальний процес, що викликається вірусом або є наслідком імунної реакції організму на вірус.

Повного розуміння патогенезу ВП ще немає. Після зараження більшість вірусів зазвичай розмножуються в епітелії верхніх дихальних шляхів та вторинно інфікують легені. Тяжкі пневмонії можуть спричинити тяжку легеневу консолідацію з різним ступенем вираженості крововиливів, зокрема у деяких пацієнтів розвиваються кров'яні плевральні випоти та дифузні пошкодження альвеол (Levy M.M., Baylor M.S., Bernard G.R. et al. Clinical issues and research in respiratory failure from severe acute respiratory syndrome. Am. J. Respir. Crit. CareMed., 2005. - 171(5). - 518-526).

Протягом останнього десятиліття фахівці вказують на поступове збільшення чисельності захворюваності людей на захворювання легень. Завдяки вдосконаленню методів діагностики та поширенню засобів діагностики відмічається, що переважною причиною захворювання легень є вірусні інфекції.

Найчастішими чинниками ВП є такі віруси як віруси грипу типів А і В; респіраторно-синцитіальні віруси, віруси парагрипу, аденовіруси, метапневмовіруси. Вірус грипу типу А та В є причиною більше ніж половини всіх випадків ВП у хворих, особливо під час спалахів епідемій грипу. У публікаціях вказується, що найближчим часом частота діагностування ВП, спричиненої іншими збудниками (коронавірус, метапневмовірус тощо), може зростати через удосконалення засобів діагностики та їх доступність.

Статистика показує, що вірусна пневмонія найчастіше вражає дітей молодшого віку та людей літнього віку. Фахівці вказують, що у майже 50 відсотків випадків ВП причиною захворювання є вірус грипу типів А і В. Так, у 2010 році в США відбулась епідемія вірусу грипу типу А, в результаті якої кількість випадків ВП за оцінкою була приблизно 200 тисяч хворих, а кількість померлих від ВП становила майже 10 тисяч осіб.

Фахівці вказують, що причиною смерті при ВП та важких станів хворих при ВП є сильний запальний процес, що виникає внаслідок надмірного відклику імунної системи організму на дію вірусу. Запалення є однією з реакцій імунної системи на інфекцію, що розвивається. Симптомами запалення є почервоніння, набряк, підвищення температури, хворобливість запаленої ділянки, які обумовлені підвищеним кровотоком у вогнищі запалення. Температура, яка розвивається у хворого, вказує на рівень запального процесу в організмі - чим вище температура, тим сильніше запальний процес.

Джерелом інфекції є носій вірусу. Носій вірусу - це людина, яка:
або є хворою із клінічно вираженою симптоматикою захворювання;
або в якій захворювання відбувається у безсимптомній формі;
або в якій захворювання ще немає і діагностичними методами встановлено наявність вірусу в організмі, тобто людина заражена та заражає інших.

Фахівці останнім часом серед збудників ГРВІ виділяють віруси з родини Coronaviridae. Віруси Coronaviridae - це родина одноланцюгових РНК-вірусів, що містить 39 видів вірусів, об'єднаних у дві підродини Letovirinae та Orthocoronavirinae. Віруси цієї родини уражають людину, котів, птахів, собак, велику рогату худобу, свиней, кажанів, деяких диких хижих ссавців тощо. Первинна репродукція вірусу відбувається в слизовій носоглотки й дихальних шляхів, у

результаті чого виникає рясний нежить, а при подальшому поширенні вниз по респіраторній системі, особливо у дітей, виникає бронхіт і пневмонія. У більшості випадків захворювання, яке викликане інфекцією вірусами з родини Coronaviridae, перебігає легко, проте в XXI столітті відбулися спалахи тяжких захворювань, викликаних вірусом SARS-CoV, вірусом MERS-CoV, вірусом SARS-CoV-2. Вірус SARS-CoV, вірус MERS-CoV, вірус SARS-CoV-2 спричиняють у відносно значній кількості випадків захворювання гострий респіраторний дистрес-синдром, що є причиною підвищеної смертності серед хворих.

Як вказують епідеміологи, дуже важливим для лікування ГРВІ та упередження спалаху епідемій ГРВІ, є перші дві доби від моменту контакту людини із носієм вірусу або з моменту зараження людини. Протягом цього часу кількість вірусів в організмі людини дуже мала, і якщо у цей момент людина застосовує якийсь лікарський засіб, який пригнічує розмноження вірусу, то захворювання або не настає, або якщо настає, то перебіг захворювання відбувається більш легко.

Відомі такі хімічні сполуки як лопінавір та ритонавір, які застосовують у комбінації для лікування грипу. Відомо застосування комбінації лопінавір/ритонавір для лікування людини на початку захворювання, викликаного вірусом SARS-CoV-2, або для лікування людини, що заразилась вірусом SARS-CoV-2 і в неї немає симптомів захворювання (публікація на веб-сторінці з адресою: <https://kubnews.ru/obshchestvo/2020/03/25/chem-lechit-koronavirus-lopinavir-ritonavir-plyus-obilnoe-pite/>). Проведені дослідження на двох групах пацієнтів, в яких в одній групі одержували комбінації лопінавір/ритонавір, а в іншій групі її не одержували, показують, що недоліками застосування комбінації лопінавір/ритонавір для лікування людини на початку захворювання, викликаного вірусом SARS-CoV-2, або для лікування людини, що заразилась вірусом SARS-CoV-2 і в неї немає симптомів захворювання, є низька ефективність:

застосування лопінавіру/ритонавіру не приводило достатистично значущого зменшення часу до клінічного поліпшення;

смертність у пацієнтів двох дослідних груп достовірно не розрізнялася;

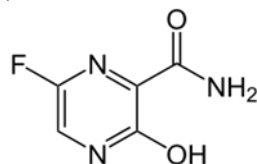
частка пацієнтів, у яких виявляли РНК вірус у різні періоди, також була подібною в обох дослідних групах;

у модифікованому аналізі intention-to-treat, лопінавір/ритонавір приводив до скорочення часу клінічного поліпшення на один день порівняно із групою стандартної терапії;

гастроінтестинальні побічні ефекти частіше виявлялись на фоні терапії лопінавіром/ритонавіром;

терапія лопінавіром/ритонавіром призводить до значних побічних ефектів у 13 відсотків пацієнтів.

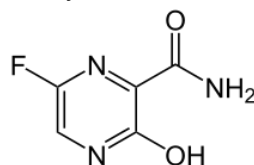
Хімічна сполука структурної формули (стаття на веб-сторінці з адресою <https://uk.wikipedia.org/wiki/Фавіпіравір>)



яка має назву за ІЮПАК 5-фтор-2-оксо-1Н-піразин-3-карбоксамід, відома з 1998 року. Ця сполука вже приблизно 15 років застосовується як лікарський засіб для лікування таких захворювань, викликаних вірусами грипу як гарячки Західного Нілу, жовтої гарячки, ящура. Механізм дії хімічної сполуки полягає у селективному пригніченні ферменту РНК-залежної РНК-полімерази, тобто хімічна сполука не інгібує синтез РНК та ДНК у клітинах ссавців, і тому не має токсичного ефекту на них.

В основу корисної моделі поставлена задача підвищити ефективність терапії захворювань, викликаних вірусом із родини Coronaviridae, розширити арсенал і асортимент лікарських засобів для лікування захворювань, викликаних вірусом із родини Coronaviridae.

Поставлена задача вирішується застосуванням хімічної сполуки структурної формули:



як засобу для запобігання або зниження тяжкості перебігу захворювання, яке викликається вірусом з родини Coronaviridae, у людини, у якій є ризик зараження вірусом з родини Coronaviridae, або яка заразилась вірусом з родини Coronaviridae нетривалий час тому.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, вірусом з родини Coronaviridae є вірус SARS-CoV, вірус MERS-CoV, вірус SARS-CoV-2.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, хімічну сполуку починають застосовувати протягом 48 годин після контакту людини з носієм вірусу.

5 Крім цього, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, людина заразилася не більш як 48 годин тому.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, хімічну сполуку починають застосовувати протягом 48 годин після зараження людини.

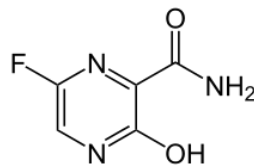
10 Крім цього, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, хімічну сполуку застосовують у вигляді монотерапії або у складі комбінованої терапії, або на фоні підтримуючої терапії.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, хімічну сполуку застосовують для лікування дорослих, педіатричних та геріатричних пацієнтів.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, хімічну сполуку застосовують у формі солі.

15 Крім цього, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, хімічну сполуку застосовують у формі такої солі як сульфат або фосфат.

В результаті проведених досліджень було виявлено, що хімічна сполука структурної формули



20 може запобігати або знижувати тяжкість перебігу захворювання, яке викликається вірусом з родини Coronaviridae, у людини, у якої є ризик зараження вірусом з родини Coronaviridae, або яка заразилася вірусом з родини Coronaviridae нетривалий час тому.

Були проведені рандомізовані, відкриті дослідження, що охопили госпіталізованих дорослих пацієнтів, на двох групах по 20 пацієнтів із підтвердженим зараженням вірусом SARS-CoV-2 або з високою ймовірністю заразитися таким, так як знаходяться у "зоні ризику" за своїм віком та контактують із зараженою особою.

Учасникам однієї групи призначали вказану хімічну сполуку двічі в день по 1000 мг протягом 7 днів на тлі підтримуючої стандартної терапії за симптомами. Учасникам другої групи призначали підтримуючу стандартну терапію за симптомами.

30 Вихідні характеристики учасників досліджень: медіана віку - 58 років (49-68), чоловіків - 60,3 %. Пацієнтів відбирали з числа "групи ризику" за віком та серед тих, хто контактував останні 48 години із зараженими особами вдома, наприклад були родичами хворих, які мали вже позитивний результат тесту на вірус SARS-CoV-2.

35 Первинна кінцева точка була встановлена часом, що пройшов до моменту фіксації клінічних поліпшень, під якими розумілося або поліпшення хоча б на два пункти за порядковою семибальною шкалою клінічного статусу, або виписки з лікарні, або ж відсутністю захворювання.

40 Застосування хімічної сполуки відбулося на заявленій кінцевій точці ефективності лікування: медіанний час до значних клінічних поліпшень склав для 16 пацієнтів від 5 до 7 днів проти 10-15 днів для пацієнтів стандартної терапії, а для 2 пацієнтів відзначено відсутність настання симптомів захворювання і негативний результат тестів на вірус SARS-CoV-2 під час курсу терапії, у той час як у групі стандартної терапії позитивний результат тесту на вірус SARS-CoV-2 був у усіх пацієнтів на третій день (результати тесту на вірус SARS-CoV-2 пацієнтів обох груп надано у Таблиці). Тобто, можна зробити висновок, що застосування хімічної сполуки за корисною моделлю призвело до запобігання захворюванню, яке викликається вірусом, у двох пацієнтів, які нещодавно тісно контактували із носієм вірусу.

Таблиця

Кількість та частка пацієнтів, в яких не виявлено вірус

День курсу терапії	Основна група - хімічна сполука + стандартна терапія, кількість (%)	Контрольна група - стандартна терапія, кількість (%)	Різниця, кількість (%)
День 3	2 (10)	0 (0)	2 (10)
День 5	6 (30)	0 (0)	6 (30)
День 7	12 (60)	0 (0)	12 (60)
День 10	19 (95)	1 (5)	18 (90)
День 11	19 (95)	4 (20)	15 (75)
День 14	19 (95)	12 (60)	7 (35)
День 16	20 (100)	16 (80)	4 (20)
День 17	20 (100)	18 (90)	2 (10)
День 18	20 (100)	20 (100)	0 (0)

Додавання хімічної сполуки на тлі стандартної терапії змінило час до клінічних погіршень порівняно зі стандартною терапією для 16 пацієнтів, а для 2 пацієнтів погіршення не настало.

5 У групі пацієнтів, які отримували хімічну сполуку, зазначено значно меншу кількість серйозних ускладнень ГРВІ. Застосування хімічної сполуки призвело до істотної відмінності з контрольною групою в тому, що стосується необхідності застосування оксигенотерапії і її тривалості: оксигенотерапія знадобилася всього 1 пацієнтові, в якого дуже швидко з'явилися симптоми захворювання ГРВІ, порівняно із 5 пацієнтами з групи стандартної терапії.

10 Пропорція пацієнтів, котрі засвідчили клінічні поліпшення і одужання після закінчення 10 днів, виявилася значно більше в групі із застосуванням хімічної сполуки - 19 пацієнтів проти 1 пацієнта з групи стандартної терапії. Показники навантаження вірусної РНК, якщо брати до уваги тривалість захворювання, по ходу лікування у пацієнтів двох груп значно відрізнялися - пацієнти, які отримували хімічну сполуку, мали значно менше навантаження.

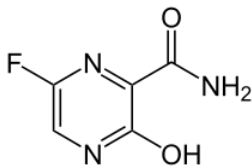
15 Кількість побічних ефектів у групі пацієнтів, які отримували хімічну сполуку за корисною моделлю, була майже удвічі менша порівняно із групою стандартної терапії. Це можна пояснити тим, що час лікування у групі із хімічною сполукою на фоні стандартної терапії за симптомами, був значно коротшим за час лікування пацієнтів із стандартною терапією, і пацієнти отримали значно меншу сумарну дозу різних лікарських засобів, навантаження лікарських засобів на організм людини було значно меншим.

20 Клінічні випробування на групах із 20 осіб із лабораторно підтвердженим діагнозом зараження вірусом SARS-CoV-2 показали наступне: зазначена хімічна сполука чинить значну лікувальну дію, що проявляється у запобіганні захворюванню або зниженні тяжкості перебігу захворювання, яке викликається вірусом з родини Coronaviridae. Те, що призначення хімічної сполуки за корисною моделлю на фоні стандартного лікування інфекції, викликаній вірусом із родини Coronaviridae, а саме вірусом SARS-CoV-2, продемонструвало значний терапевтичний ефект, пояснюється механізмом дії хімічної сполуки - пригнічення утворення ферменту РНК-залежної РНК-полімерази на етапі, коли вірус тільки потрапив в організм, та вірусне навантаження в організмі дуже мале, призводить до того, що в клітинах певний час не може утворюватися РНК вірус. За цей час імунна система організму здійснює розпізнавання вірусу, який потрапив до організму, та починає виробляти антитіла до вірусу в достатній кількості, щоб організм міг подолати вірусну інфекцію. Таким чином, застосування хімічної сполуки за корисною моделлю на самому початку інфікування людини вірусом із родини Coronaviridae - протягом часу не більше 48 годин від моменту контакту людини із носієм вірусу, призводить до значного зменшення часу навилікування вірусної інфекції, значного зменшення кількості випадків із тяжким перебігом у захворюванні, зменшує вірусне навантаження на організм, зменшує час перебування людини у закладі лікування.

40 Технічним результатом, який досягається корисною моделлю, є підвищення ефективності терапії захворювань, викликаних вірусом із родини Coronaviridae, розширення арсеналу і асортименту лікарських засобів для лікування захворювань, викликаних вірусом із родини Coronaviridae.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

45 1. Застосування хімічної сполуки структурної формули:



- як засобу для запобігання або зниження тяжкості перебігу захворювання, яке викликається вірусом з родини Coronaviridae, у людини, у якої є ризик зараження вірусом з родини Coronaviridae, або яка заразилася вірусом з родини Coronaviridae нетривалий час тому.
- 5 2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що вірусом з родини Coronaviridae є вірус SARS-CoV, вірус MERS-CoV, вірус SARS-CoV-2.
3. Застосування за будь-яким із пп. 1-2, яке **відрізняється** тим, що хімічну сполуку починають
- 10 застосовувати протягом 48 годин після контакту людини з носієм вірусу.
4. Застосування за будь-яким із пп. 1-2, яке **відрізняється** тим, що людина заразилася не більше як 48 годин тому.
5. Застосування за будь-яким з пп. 1-2, 4, яке **відрізняється** тим, що хімічну сполуку починають застосовувати протягом 48 годин після зараження людини.
- 15 6. Застосування за будь-яким із пп. 1-5, яке **відрізняється** тим, що хімічну сполуку застосовують у вигляді монотерапії або у складі комбінованої терапії, або на фоні підтримуючої терапії.
7. Застосування за будь-яким із пп. 1-6, яке **відрізняється** тим, що хімічну сполуку застосовують для лікування дорослих, педіатричних та геріатричних пацієнтів.
- 20 8. Застосування за будь-яким із пп. 1-7, яке **відрізняється** тим, що хімічну сполуку застосовують у формі солі.
9. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що хімічну сполуку застосовують у формі такої солі як сульфат або фосфат.