

Патентные исследования по лекарственному средству Доравирин

Выполнил Лалаев Борис Юрьевич, к.х.н., заведующий кафедрой химической  
технологии лекарственных веществ ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,  
магистр права СПбГУ

Дата начала исследования – 29.01.2023

Дата окончания исследования – 28.02.2023

**Предмет исследования:** Проведение патентных исследований для следующих веществ: доравирин, его формы и ЛФ, применение, комбинации;

**Объект исследования:** Лекарственное средство Доравирин

**Задачи патентного поиска:**

- 1) поиск патентов на субстанцию доравирин, способы получения субстанции, фармацевтические композиции (составы лекарственных форм), способы их получения;
- 2) выявление блокирующих патентов и исследование патентной чистоты на территории РФ и ЕАЭС;
- 3) определение сроков выхода из-под патентной защиты для субстанции и лекарственной формы на территории РФ и ЕАЭС;

**Источники патентного поиска:**

- 1) патентный поиск осуществлялся в патентных базах РФ, ЕАЭС, ЕС, США и др (Patentoscope, ЕАПО, Espcaenet, USPTO и др.), а также в непатентных базах;

## **Доравирин.**

Объектом настоящих патентных исследований является лекарственное средство Доравирин.

Доравирин представляет собой пиридиновый ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ингибирует репликацию ВИЧ-1 за счет неконкурентного ингибирования обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ-1. Доравирин не ингибирует клеточные ДНК-полимеразы человека  $\alpha$ ,  $\beta$  и митохондриальную ДНК-полимеразу.

**Противовирусная активность в клеточной культуре.** Доравирин демонстрировал значение  $EC_{50}$   $12,0 \pm 4,4$  нмоль/л против лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа при тестировании в присутствии 100% сыворотки здорового человека с использованием репортерных клеток MT4-GFP. Доравирин продемонстрировал противовирусную активность против широкой группы первичных изолятов ВИЧ-1 (А, А1, АЕ, АG, В, ВF, С, D, G, H) со значениями  $EC_{50}$  от 1,2 нмоль/л до 10,0 нмоль/л.

Доравирин был одобрен для медицинского применения в США в августе 2018 года.

**Противовирусная активность в комбинации с другими лекарственными препаратами против ВИЧ.** Противовирусная активность доравирин не была антагонистической при совместном применении с ННИОТ делавирдином, эфавирензом, этравирин, невирапином или рилпивирин; нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) абакавиром, диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовира дизопроксилем, залцитабином или зидовудином; ингибиторами протеазы дарунавиром или индинавиром; ингибитором слияния энфувиртидом; антагонистом корцептора CCR5 маравироком; или ингибитором переноса цепи интегразой ралтегравиром.

**Резистентность.** В клеточной культуре Резистентные к доравирину штаммы были отобраны в клеточной культуре, начиная с ВИЧ-1 дикого типа

различного происхождения и подтипов, а также резистентного к ННИОТ ВИЧ-1. Наблюдавшиеся возникшие аминокислотные замены в обратной транскриптазе (ОТ) включали: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L, Y318F. В исследованиях *in vitro* не были выявлены наиболее часто встречающиеся ННИОТ резистентные мутации (K103N, Y181C). Мутация V106A (порядок кратности резистентности около 19) появилась в качестве начальной замены в подтипе вируса В, V106A или М – в подтипах А и С. Впоследствии мутации F227 (L/C/V) или L234I возникли в дополнение к замене V106 (двойные мутации, приводящие к кратности резистентности >100).

**В клинических исследованиях.** В группах лечения доравирином, в исследованиях у ранее не получавших лечения пациентов, DRIVE-FORWARD и DRIVE-AHEAD (n = 747) возникшие в связи с приемом доравирина мутации резистентности наблюдались у 7 из 23.

У пациентов в подмножестве анализа резистентности (пациенты с уровнем РНК ВИЧ-1 более 400 копий на мл при вирусологической неэффективности или при досрочном прекращении участия в исследовании с данными о резистентности). В группе лечения дарунавир + ритонавир (DRV + r) исследования DRIVE-FORWARD (n = 383) у 11 пациентов в подмножестве анализа резистентности не наблюдалось возникших в связи с приемом дарунавир мутаций резистентности. В группе лечения эфавирензом / эмтрицитабином / тенофовира дизопроксилем (EFV/FTC/ TDF) исследования DRIVE-AHEAD (n = 364) возникшие в связи с приемом эфавиренза мутации резистентности наблюдались у 12 из 24 пациентов в подмножестве анализа резистентности. Возникшие в связи с приемом доравирина мутации резистентности в ОТ включали одну или несколько из следующих: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R и Y318Y/F.

**Перекрестная резистентность.** Лабораторные штаммы ВИЧ-1, несущие частые связанные с ННИОТ мутации замены K103N, Y181C или K103N /

Y181C в ОТ, характеризуются снижением чувствительности к доравирину менее чем в 3 раза по сравнению с вирусом дикого типа при оценке в присутствии 100% сыворотки здорового человека. Доравирин был способен ингибировать следующие связанные с ННИОТ замены: мутации K103N, Y181C, G190A и E138K в клинически значимых концентрациях. Перечень из 96 различных клинических изолятов, содержащих связанные с ННИОТ мутации, был изучен в отношении чувствительности к доравирину в присутствии 10% фетальной бычьей сыворотки. Клинические изоляты, содержащие замену Y188L или замены V106 в комбинации с A98G, H221Y, P225H, F227C или Y318F, характеризовались снижением чувствительности к доравирину более чем в 100 раз. Другие установленные ННИОТ замены характеризовались 5 - 10 кратным снижением чувствительности (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V1081/Y181C, Y181V (5,1)). Клиническая значимость снижения чувствительности в 5-10 раз неизвестна. Возникшие после начала лечения мутации, связанные с резистентностью к доравирину, могут обуславливать перекрестную резистентность к эфавирензу, рилпивирину, невирапину и этравирину. В базовых исследованиях из 7 пациентов, у которых развилась высокая степень резистентности к доравирину, у 6 пациентов была фенотипическая резистентность к эфавирензу и невирапину, у 3 пациентов – к рилпивирину, и у 2 пациентов была частичная резистентность к этравирину

#### **Химические названия Доравирин:**

3-Хлор-5-({ 1-[(4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил }окси)бензонитрил

Структура Доравирин показана на рисунке 1.

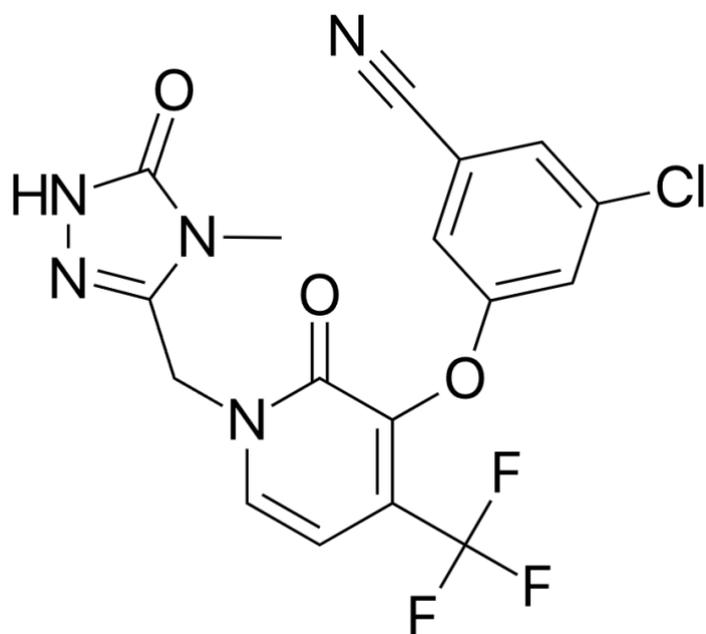


Рисунок 1

Наименование изобретения Номер патента	Патентообладатель	Срок действия	Правовая охрана	
			РФ	ЕАЭС
Фармацевтические композиции, содержащие доравирин, тенофовира дизопроксила фумарат и ламивудин Патент РФ №2736941	Мерк Шарп энд Доум корп. (US)	29.11.2016 29.11.2036	+	Россия
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, композиции, их содержащие, и их применение	МЕРК КЭНЭДА ИНК. (СА)	28.03.2011- 27.03.2031 пп. 14-17 (до 04.06.2034)	+	Арм., Азер., Белар. Россия Казахст.

Патент ЕА 024804				
------------------	--	--	--	--

Наименование изобретения Номер патента	Объект правовой охраны (вещество, композиция, применение, ЛФ)
Фармацевтические композиции, содержащие доравирин, тенофовира дизопроксила фумарат и ламивудин Патент РФ №2736941	Фармацевтическая композиция
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, композиции, их содержащие, и их применение Патент ЕА 024804	Вещество (молекула) Фармацевтическая композиция Применение фармацевтической композиции

### **Заключение:**

На территории Российской Федерации и других стран – участниц Евразийской Патентной Конвенции на лекарственное средство Доравирин зарегистрированы патенты, обеспечивающие правовую охрану изобретений, относящихся к фармацевтической композиции Доравирин и фармацевтически приемлемых солей, способа применения и фармацевтические композиции содержащие Доравирин, тенофовира дизопроксила фумарат и ламивудин

Патент РФ №2736941 Фармацевтические композиции, содержащие доравирин, тенофовира дизопроксила фумарат и ламивудин может быть аннулированы, по средством подачи возражения против действия патента на территории РФ по несоответствию условию патентноспособности изобретательский уровень

Блокирующие патенты, которые могут быть признаны недействительными	Условия признания патентов недействительными
Патент РФ №2736941 Фармацевтические композиции, содержащие доравирин, тенофовира дизопроксила фумарат и ламивудин	Изобретательский уровень