

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
09 марта 2023 (09.03.2023)



(10) Номер международной публикации
WO 2023/033683 A1

(51) Международная патентная классификация:

A61K 31/4965 (2006.01) A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2022/050274

(22) Дата международной подачи:
02 сентября 2022 (02.09.2022)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2021126189 06 сентября 2021 (06.09.2021) RU
2021140069 30 декабря 2021 (30.12.2021) RU

(71) Заявитель: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ПРОМОМЕД РУС" (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIU "PROMOMED RUS")** [RU/RU]; ул. проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13, Москва, 129090, Moscow (RU).

(72) Изобретатели: **БЕЛЫЙ, Петр Александрович (BELYI, Petr Aleksandrovich)**; ул. Площадь Борьбы, д. 15, кв. 12, Москва, 127055, Moscow (RU). **ЛОПАТУХИН, Эдуард Юрьевич (LOPATUKHIN, Eduard Yurievich)**; ул. Митинская, д. 53, корп. 1, кв. 306, Москва, 125310, Moscow (RU). **КОРОЛЕВ, Владимир Львович (KOROLEV, Vladimir Lvovich)**; ул. Зои и Александра Космодемьянских, д. 35/1, кв. 73, Москва, 125130, Moscow (RU). **ЗАСЛАВСКАЯ, Кира Яковлевна (ZASLAVSKAYA, Kira Yakovlevna)**; микрорайон Д, д. 15, кв. 68, Пущино, Московская область, 142290, Pushchino, Moskovskaya oblast (RU). **ЛЮТОВА, Татьяна Владимировна (LIUTOVA, Tatiana Vladimirovna)**; ул. Бартеиевская, д. 49, кв. 93, Москва, 117041, Moscow (RU).

(74) Агент: **МАХЛИНА, Мария Григорьевна (MAKHLINA, Maria Grigorievna)**; ул. Маршала Ры-

балко, д. 2, корп. 9, офис 535, Москва, 129090, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

— об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

Опубликована:

— с отчетом о международном поиске (статья 21.3)
— в черно-белом варианте; международная заявка в поданном виде содержит цвет или оттенки серого и доступна для загрузки из PATENTSCOPE.

(54) Title: ANTIVIRAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING FAVIPIRAVIR AND AMINO ACID

(54) Название изобретения: ПРОТИВОВИРУСНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ФАВИПИРАВИР И АМИНОКИСЛОТУ

(57) Abstract: The invention relates to the field of the chemical and pharmaceutical industry and medicine, and is a novel pharmaceutical composition of favipiravir or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof and one or more amino acids and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates or solvates thereof, and/or hydrates or solvates of amino acids and/or pharmaceutically acceptable salts thereof. Further claimed is a drug containing said pharmaceutical composition. The invention makes it possible to improve the properties of the pharmaceutical composition and the drug in terms of, for example, bioavailability, stability and safety.

(57) Реферат: Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и медицины, и представляет собой новую фармацевтическую композицию фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата с одной или несколькими аминокислотами и/или их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами или сольватами, и/или гидратами или сольватами аминокислот и/или ее фармацевтически приемлемых солей, а также лекарственное средство, содержащее указанную фармацевтическую композицию. Изобретение позволяет улучшить свойства фармацевтической композиции и лекарственного средства, такие как биодоступность, стабильность и безопасность.



WO 2023/033683 A1

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ФАВИПИРАВИР И АМИНОКИСЛОТУ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и медицины, и представляет собой новую фармацевтическую композицию фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата с одной или несколькими аминокислотами и/или их фармацевтически приемлемыми солями или гидратами, и/или гидратами или сольватами их фармацевтически приемлемых солей, а также лекарственное средство, содержащее указанную фармацевтическую композицию.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Вспышка SARS-CoV-2 по всему миру и связанные с ней последствия являются угрозой для общественного здравоохранения и экономики многих стран. Отсутствие специальной терапии против нового вируса и его высокая изменчивость требует создания новых лекарственных средств.

В рамках борьбы с новой инфекцией был разработан ряд профилактических вакцин, а также средств неспецифической терапии, облегчающих течение заболевания. Однако в дополнение к существующим средствам терапии необходимы специфические препараты, оказывающие непосредственное действие на вирус, приводящие к облегчению симптомов заболевания, ускоренному разрешению заболевания, блокированию передачи инфекции и уменьшению риска развития клинических осложнений.

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. Фавипиравир (6-фторо-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид), 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 эффективность фавипиравира против SARS-CoV-2 ($EC_{50} = 61.88 \mu\text{M}$ 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.* - 2020.- 30, p. 269–271]. Исследование проверяло сочетанное применение фавипиравира с интерфероном- α (ChiCTR2000029600) и фавипиравира с балоквавир марбоксилом

(одобренным в показании для гриппа ингибитором кэп-зависимой эндонуклеазы) (ChiCTR2000029544) у пациентов с SARS-CoV-2.

Универсальный механизм действия фавипиравира специфично действующий 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 фармстанциям, в настоящее время фавипиравир вошел в клинические испытания против заболевания COVID-19, исходя из доказанного механизма его действия против вирусной РзРп. В клиническом исследовании Национального Центра Клинических Исследований Инфекционных Заболеваний в Шеньжэне, фавипиравир вводился 340 пациентам (возрастные группы и ко-морбидности 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 вывода 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 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. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection.- 2010.- 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, флебовирусов (лихорадка Рифт- Валле, вирус флеботомной лихорадки и лихорадка Пунта Торо), хантавирусы (Мапорал, Добрава и Проспект Хилл); флавивирусы (желтая лихорадка и лихорадка Западного Нила); энтеровирусы (полио- и ринофирусы); парамиксовирус респираторного синцития и норовирус [Yousuke Furuta, Brian B.Gowen, KazumiTakahashi, KimiyasuShiraki, Donald F.Smee, Dale L.Barnard. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Research.-2013.- Volume 100, Issue 2].

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 0.55µг/мл [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.-2002.- Antimicrob Agents Chemother; 46(4), p. 977-981].

Известна активность фавипиравира против 53 штаммов вируса гриппа, включая сезонные штаммы А(Н1N1), А(Н3N2), и штаммы вируса гриппа типа В; А(Н1N1)pdm09 пандемичный вирус, высокопатогенный птичий грипп А(Н5N1), выделенный от человека, штаммы А(Н1N1) и А(Н1N2), выделенные из свиней, и А(Н2N2), А(Н4N2), А(Н7N2).

Использование фавипиравира в *in vivo* моделях гриппа

In vivo на мышинных моделях вирусной инфекции летальными дозами штаммов Н3N2 (А/Victoria/3/75), Н3N2 (А/Osaka/5/70) или Н5N1 (А/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. In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus. Antivir. Chem. Chemother.- 2003; Sidwell R.W., Barnard D.L., Day C.W., Smee D.F., Bailey K.W., Wong M.H., Morrey J.D., Furuta Y. Efficacy of orally administered T-705 on lethal avian influenza A (H5N1) virus infections in mice.- 2007.- Antimicrob Agents Chemother]. Фавипиравир показал значительный терапевтический эффект в сравнении с осетальмивиром на мышах, которым была введена доза вируса в 100 раз больше, 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. Pathogenesis of arenavirus hemorrhagic fevers.- 2011.- Expert Rev. Anti Infect. Ther.- 9(1), p. 49-59], 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 мМ) [Mendenhall M, Russell A, Juelich T, Messina EL, Smee 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.- Antimicrob Agents Chemother.- 55(2), p. 782–787].

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 пост-инфицирования [Gowen B.B., Wong M.H., Jung K.H., Sanders A.B., Mendenhall M., Bailey K.W., Furuta Y., Sidwell R.W. *In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. Antimicrob. Agents Chemother.*- 2007.- 51(9), p. 3168–3176]. 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 B.B., Smees D.F., Wong M.H., Hall J.O., Jung K.H., Bailey K.W., Stevens J.R., Furuta Y., Morrey J.D. *Treatment of late stage disease in a model of arenaviral hemorrhagic fever: T-705 efficacy and reduced toxicity suggests an alternative to ribavirin.*- 2008.- 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. *Effective oral favipiravir (T-705) therapy initiated after the onset of clinical disease in a model of arenavirus hemorrhagic fever.*-2011.- PLoS Negl. Trop. Dis. 5, e1342].

При применении фавипиравира 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 фавипиравином. 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., et al. *The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset.*- 2015.- Sci. Rep. 5, 14775]. Терапевтический эффект наблюдался на 2ой 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 50мг/кг/день. Значимое улучшение выживаемости зараженных Ласса-вирусом морских свинок наблюдалось даже на 5, 7 и 9 день пост-инфицирования [Safronetz D., et al. The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection post-disease onset.- 2015.- Sci. Rep. 5, 14775].

Bunyaviridae

Вирусы семейства Буньявирида, включая вирус Ла Кроче (LACV), вирус лихорадки Рифт-Валле (RVFV), вирус конго-крымской геморрагической лихорадки (СCHFV), 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 [Yousuke Furuta, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor.- 2013.- Antiviral Research. Volume 100; Gowen B.B., et al. Efficacy of favipiravir (T-705) and T-1106 pyrazine derivatives in phlebovirus disease models.- 2010.- Antiviral Res., Volume 86, Issue 2, p. 121-12]. 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., et al. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus.- 2016.- 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., et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China.- 2011.- N. Engl. J. Med, 364. P. 523-1532]. 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-а (IFNAR^{-/-}), которые не развивают немедленный иммунный ответ.

При пероральном применении фавипиравира в дозе от 300мг/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. Исследования показали эффективность применения фавипиравира даже после начала заболевания и наступления клинических симптомов (Yousuke Furuta, et al.. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor.- 2013.- Antiviral Research. Volume 100, Issue 2].

Flaviviridae

Фавипиравир блокирует репликацию вирусов семейства флавивирида, включая вирус желтой лихорадки (YFV) и вирус Западного Нила (WNV) [Julander J.G., et al. Activity of T-705 in a hamster model of yellow fever virus infection in comparison with a chemically related compound T-1106.- 2009.- Antimicrob. Agents Chemother, 53(1), p.- 202-209; Morrey J.D., et al. Efficacy of orally administered T-705 pyrazine analog on lethal West Nile virus infection in rodents.- 2008.- Antiviral Res., 80(3), p. 377-379], однако, в более высоких концентрациях, чем необходимы для блокировки активности вируса гриппа.

ЭК₉₀ фавипиравира в отношении YFV составляет 51.8 мкг/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 мг/кг/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., et al. Activity of T-705 in a hamster model of yellow fever virus infection in comparison with a chemically related compound T-1106.- 2009.- Antimicrob. Agents Chemother, 53(1), p. 202-209].

Полное выздоровление было достигнуто при введении 400 мг/кг/день, начиная со 2-ого дня пост-инфицирования.

In vitro и *in vivo* противовирусная эффективность фавипиравира в отношении вируса Западного Нила достигалась в концентрациях ЭК₅₀ 53 мкг/мл в культуре клеток Vero.

Пероральное применение фавипиравира в дозах от 400 мг/кг/день 2 раза в день, спустя 4 часа 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.

Togaviridae

Фавипиравир проявляет противовирусную активность против Западного вируса лошадиного энцефалита (WEEV) в культуре клеток Vero, достигая ЭК90 при 49 мкг/мл [Julander J.G., et al. Effect of T-705 treatment on western equine encephalitis in a mouse model. *Antiviral Res*, 82(3), p. 169-171].

В мышах, инфицированных WEEV оральное применение фавипиравира значительно увеличивало выживаемость и продолжительность жизни зараженных животных при двукратном применении в дозе 400 мг/кг/день в течение 7 дней, начиная с 4-ого часа пост-инфекции. Вирусные титры в тканях мозга были снижены на 4-ый день пост-инфицирования.

Фавипиравир показал противовирусную активность против вируса Чикунгунья (CHIKV) в культуре клеток Vero, достигая ЭК50 при 0.3–9.4 мкг/мл. На мышах, инфицированных CHIKV, оральное применение фавипиравира улучшало показатели выживаемости при двукратных дозах от 300 мг/кг/день, начиная за сутки до или 4 часа после инфицирования [Delang L., et al. Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral.- 2014.- *J. Antimicrob. Chemother*, 69(10), p. 2770-2784].

Picornaviridae

Использование фавипиравира в in vitro моделях пикорнавирусов

Репликация энтеровируса везикулярного стоматита ингибировалась фавипиравиром в исследованиях *in vitro* с ЭК50 в 14 мкг/мл [Sakamoto K., et al. 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.- 2006.- Paphos, Cyprus. FAO Appendix 64; Furuta Y., et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections.- 2009.- *Antiviral Res*, ;82(3), p. 95-102].

Фавипиравир также блокировал репликацию вируса полиомиелита в культуре клеток Vero и риновируса в культуре клеток HeLa при ЭК50s в 4.8 и 23 мкг/мл, и с индексом селективности в значениях 29 и >43, соответственно [Furuta Y., et al. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob. Agents Chemother*, 46(4), p. 977-981]. Фавипиравир ингибировал репликацию Энтеровируса при ЭК50 в 23 мкг/мл [Wang Y., et al. *In vitro* assessment of combinations of enterovirus inhibitors against enterovirus 71.- 2016.- *Antimicrob. Agents Chemother*, 60(9), p. 5357–5367].

Caliciviridae

Фавипиравир проявляет активность против мышиноного 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 J., et al. Favipiravir (T-705) inhibits *in vitro* norovirus replication.- 2012.- Biochem. Biophys. Res. Commun, 424(4), p. 777-780].

Использование фавипиравира в in vivo моделях рода норовирусов из семейства Калцивирусов

В мышинной модели персистирующей инфекции оральное применение фавипиравира в дозировке 600мг/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., et al. Biochemical evaluation of the inhibition properties of Favipiravir and 2'-C-methyl-cytidine triphosphates against human and mouse norovirus RNA polymerases.- 2015 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 $\mu\text{г}/\text{мл}$. 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 300мг/кг/день в течение 8 дней с 6 дня пост-инфекции, тогда как в плацебо-группе все мыши умерли [Oestereich L., et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model.- 2014.- Antiviral Res, 105, p. 17-21]. 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 1ого часа после заражения [Smither S.J., et al.- Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model.- 2014.- Antiviral Res, Volume 104, Pages 153-155].

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. Dose regimen

of favipiravir for Ebola virus disease. 2015.- Lancet Infect. Dis, VOLUME 15, ISSUE 2, P.150-151]. Фавипиравир хорошо переносился пациентами и снижал количество смертельных исходов у пациентов с низкими вирусными титрами. Группа китайских исследователей также отметила увеличение выживаемости пациентов с Эбола при применении фавипиравира в Сьерра Леоне [Bai C.Q., Clinical and virological characteristics of Ebola virus disease patients treated with favipiravir (T-705)-Sierra Leone, 2016. Clin. Infect. Dis, 63(10), p.1288-1294].

Rhabdoviridae

Активность фавипиравира против вируса бешенства (RABV) была выявлена на клеточной линии мышинной нейробластомы Neuro-2a с ЭК50s при 5.1–7.0 $\mu\text{г/мл}$ [Yamada K., et al. Efficacy of Favipiravir (T-705) in rabies postexposure prophylaxis. - 2016.- J. Infect. Dis, 213(8), p. 1253-1261]. 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 1ого 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 РНК-инфекций применялись рибавирин и/или альфа-интерферон, однако первый обладает значимо меньшей противовирусной активностью и эффективностью против РНК-вирусов, и оба препарата при длительном применении приводят к debilitating побочным эффектам.

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 стабильных лекарственных препаратов, что в свою очередь сопряжено возможностью их длительного хранения.

В настоящее время единственной доступной для медицинского применения формой фавипиравира являются таблетки для орального применения с содержанием фавипиравира 200 мг/таблетка, срок годности которых составляет 2 года.

При этом пероральные формы вызывают трудности при приеме лекарств у детей, пожилых пациентов и пациентов с дисфагией различной природы, а также тяжелых пациентов, находящихся на интенсивной терапии, подключенных к аппарату ИВЛ или находящихся в состоянии комы, что может существенно затруднять необходимую терапию. Кроме того, прием большого количества таблеток, особенно в течение длительного времени может оказывать негативное влияние на пищеварительную систему человека.

Кроме того, поступление SARS-CoV в организм хозяина опосредуется взаимодействием между закрепленным на оболочке вируса игольчатым гликопротеином и рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) клеток человека. В наибольшей концентрации рецептор АПФ-2, служащий входными воротами для SARS-CoV-2, экспрессируется в клетках легких, эпителии верхних отделов пищевода, а также в энтероцитах подвздошной и толстой кишки [She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *Journal of Medical Virology*.- 2020; 92, p. 747–754]. SARS-CoV-2, воздействуя на рецепторы АПФ-2 в ЖКТ, способен повышать проницаемость слизистой оболочки кишечника, что приводит к нарушению процессов всасывания жидкости и электролитов энтероцитами. Помимо самого SARS-CoV-2, на органы желудочно-кишечного тракта серьезно влияет и лечение COVID-19 антибиотиками, противовирусными и гормональными препаратами, которые оказывают большую нагрузку на органы ЖКТ. Таким образом, у людей с COVID-19 наблюдается нарушение работы желудочно-кишечного тракта, в том числе, тошнота, рвота, диарея, нарушение моторики, дисбактериоз и тд., тем самым изменяется скорость всасывания лекарственного средства и его биодоступность.

Исходя из вышесказанного, представляется необходимым создание новых лекарственных форм фавипиравира, обладающих противовирусной активностью, с улучшенными фармакотерапевтическими, технологическими, физико-химическими характеристиками, а также с увеличенной биодоступностью, в том числе и лекарственных форм, позволяющих вводить препарат в терапевтически эффективных концентрациях без негативного влияния на пищеварительную систему, присущего пероральным формам.

РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задачей настоящего изобретения являлась разработка новой, промышленно реализуемой, препаративной формы фавипиравира, обладающей улучшенными технологическими характеристиками, стабильностью и биодоступностью.

Техническими результатами настоящего изобретения являются:

- улучшение биодоступности фавипиравира;
- улучшение однородности дозирования активного агента в лекарственных средствах;
- повышение стабильности композиции фавипиравира (в том числе фотостабильности, стабильности в разных климатических зонах и долгосрочной стабильности);
- синергетическая противовирусная активность;
- улучшение противовирусной активности;
- улучшение электрических свойств лекарственного средства фавипиравира в форме порошка;
- уменьшение слеживаемости частиц лекарственного средства фавипиравира в форме порошка;
- улучшение безопасности составов фавипиравира;
- уменьшение времени получения восстановленного из лиофилизата препарата;
- уменьшение местнораздражающего действия при инъекционном введении композиции фавипиравира с аминокислотой;
- расширение арсенала противовирусных препаратов.

При этом, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что лиофилизаты фавипиравира с гидратами аминокислот и/или их фармацевтически приемлемых солей характеризуются также высокой скоростью растворения в фармацевтически приемлемых носителях, за счет чего уменьшается время получения восстановленного из лиофилизата препарата, приводя к образованию более стабильных и безопасных инъекционных растворов.

Ниже приведены термины, которые используются в описании настоящего изобретения. Если не указано иное, все технические и специальные термины, использованные в описании, имеют общепринятое в данной области техники значение.

Термин «фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую фавипиравир и по меньшей мере одну аминокислоту в эффективном количестве, а также фармацевтическая композиция в контексте настоящего изобретения может дополнительно содержать один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых эксципиентов, таких как, не ограничиваясь

указанным, наполнителей, солюбилизаторов, растворителей, со-растворителей, антиоксидантов, буферных агентов, криопротекторов, разбавителей, консервантов, стабилизаторов, увлажнителей, эмульгаторов, лубрикантов, скользящих веществ, суспендирующих агентов, загустителей, подсластителей, отдушек, ароматизаторов, антибактериальных агентов, фунгицидов, регуляторов пролонгированной доставки, изотонических агентов, агентов, регулирующих pH, выбор и соотношение которых зависит от природы, назначения и дозировки.

Неограничивающими (иллюстративными) примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, а также смеси этих веществ.

Защита фармацевтической композиции от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как сорбиновая кислота, парабены (метилпарабен, пропилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен, изобутилпарабен, изопропилпарабен, бензилпарабен, гептилпарабен и их смеси), хлорбутанол и подобные им соединения.

В качестве изотонических агентов фармацевтическая композиция может включать, не ограничиваясь указанным, сахара, хлорид натрия, гидрокарбонат натрия и др. Пролонгированное действие фармацевтической композиции может быть обеспечено, не ограничиваясь указанным, с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного агента (например, гидрофильные и гидрофобные полимерные замедлители высвобождения).

Неограничивающими (иллюстративными) примерами подходящих наполнителей являются лактоза, различные типы крахмала, микрокристаллическая целлюлоза, карбонат и фосфат кальция и др.

В качестве растворителей и разбавителей могут быть использованы, не ограничиваясь указанным, вода, пригодные для парентеральных форм органические сложные эфиры, этанол, полиспирты, а также их смеси. Примерами лубрикантов могут быть стеарат магния или кальция, тальк, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия и др. В качестве скользящих веществ могут выступать диоксид кремния, тальк, каолин, бентониты и др. Для регулирования pH могут быть использованы различные органические и неорганические кислоты или щелочи, такие как, не ограничиваясь указанным, соляная кислота, яблочная, аскорбиновая, лимонная, уксусная, янтарная, винная, фумаровая, молочная, аспарагиновая, глутаровая, глутаминовая, сорбиновая кислоты, гидроксид натрия и тд. Примерами диспергирующих агентов и распределяющих средств являются крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты.

Фармацевтическая композиция может быть введена животным и людям перорально, парентерально (внутрикожно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, в полости), сублингвально, местно, в том числе не ограничиваясь указанным, глазное, назальное введение и др., ректально в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают (без ограничения) пероральные формы: таблетки, капсулы, пеллеты, гранулы, порошки, растворы, растворы для распыления в полости рта и носа, сиропы, суспензии и др., пероральные: растворы, суспензии, эмульсии, концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм, аэрозоли и порошки для ингаляционного введения, порошки и лиофилизаты для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм; ректальные: суппозитории, капсулы и др.; глазные капли.

Термин «эксципиент» в контексте настоящего изобретения характеризует вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении.

«Фармацевтически приемлемый сольват» в контексте настоящего изобретения характеризует продукт присоединения растворителя к растворенным веществам.

«Фармацевтически приемлемый гидрат» в контексте настоящего изобретения характеризует продукт присоединения растворителя к растворенным веществам, где в качестве растворителя выступает вода.

Термин «фармацевтически приемлемый» в контексте настоящего изобретения означает, что данное вещество или композиция, в отношении которых применяется этот термин, должны быть совместимы с точки зрения химии и/или токсикологии с другими ингредиентами, входящими в состав препарата, и безопасны для того, кого лечат этим веществом или композицией.

Термин «протеиногенные аминокислоты» в контексте настоящего изобретения характеризует аминокислоты, которые включаются в состав белков в ходе биосинтеза в рибосомах под генетическим контролем информационной РНК. Протеиногенные нестандартные аминокислоты возникают из стандартных в процессе посттрансляционных модификаций.

Термин «непротеиногенные аминокислоты» в контексте настоящего изобретения характеризует аминокислоты, которые не принимают участия в образовании белков. В некоторых случаях между непротеиногенными и протеиногенными аминокислотами существует близкое структурное родство, поскольку непротеиногенные аминокислоты включают также производные протеиногенных аминокислот.

Термин «изоэлектрическая точка аминокислот» в контексте настоящего изобретения означает величину рН, при которой заряд аминокислоты равен нулю.

Термин «рацемат» в контексте настоящего изобретения обозначает смесь двух энантиомеров. Аминокислота в виде рацемата характеризует смесь L- и D- изомеров аминокислоты в любых пропорциях.

Термин «лекарственное средство» в контексте настоящего изобретения характеризует вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, лечения заболевания, полученные методами синтеза. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты. Лекарственное средство может быть представлено в виде различных готовых форм, предназначенных для введения в организм животного или человека различными способами, например, не ограничиваясь указанным, перорально, сублингвально, местно, ректально, парентерально.

Термин «лиофилизат» в контексте настоящего изобретения характеризует твердое лекарственное средство в виде порошка или пористой массы, полученное лиофилизацией лекарственных средств жидкой или мягкой консистенции. Лиофилизаты могут быть в виде: порошка; аморфной пористой массы; пористой массы, уплотненной в таблетку, и другой формы. Перед применением лиофилизаты растворяют (диспергируют) для получения препаратов в различных лекарственных формах: растворах; суспензиях; эмульсиях.

Термин «концентрат» в контексте настоящего изобретения характеризует жидкую лекарственную форму, предназначенную для применения после разбавления (разведения). Концентрат может быть получен, не ограничиваясь указанным, посредством растворения лиофилизата в фармацевтически приемлемом растворителе. Если преобразование исходной лекарственной формы в форму применения является двухстадийным, термин «концентрат» применяется для обозначения промежуточной формы. Например, если лиофилизат должен быть сначала растворен в небольшом количестве растворителя с получением концентрата, после чего получившийся раствор перед инфузионным введением должен быть дополнительно разведен в большем количестве разбавителя. В таком случае растворитель

и разбавитель могут представлять собой как один и тот же фармацевтически приемлемый эксципиент, так и разные.

Также для целей настоящего изобретения термины «содержащий», «содержит», «включающий» означают, что указанные комбинации, композиции и концентрат включают перечисленные компоненты, но не исключают включение других компонентов.

Термин «терапевтически эффективное количество» в контексте настоящего изобретения означает количество вещества (а также комбинации веществ), которое при введении субъекту для лечения или предотвращения заболевания, или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или нарушения является достаточным для воздействия такого лечения (профилактики) на заболевание, нарушение или симптом. «Терапевтически эффективное количество» может меняться в зависимости от формы вещества (например, полиморфная форма, соль, сольват, гидрат и тд.), заболевания, нарушения и/или симптомов заболевания или нарушения, тяжести заболевания, нарушения и/или симптомов заболевания или нарушения, а также от возраста и/или веса субъекта, которому необходимо такое лечение (профилактика).

Термины «примерно», «приблизительно», «около» характеризуют плюс минус десять процентов от указанной величины.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1 - Дозировка 100 мг фавипиравира + 10 мг гидрата аминокислоты или ее соли.

Фиг. 2 - Дозировка 100 мг фавипиравира + 120 мг гидрата аминокислоты или ее соли.

Фиг. 3 - Дозировка 1200 мг фавипиравира + 120 мг гидрата аминокислоты или ее соли.

Фиг. 4 - Дозировка 1200 мг фавипиравира + 750 мг гидрата аминокислоты или ее соли.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается получением новой фармацевтической композиции, проявляющей профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, содержащей в терапевтически эффективных количествах фавипиравир и по меньшей мере одну аминокислоту и/или ее фармацевтически приемлемую соль.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, где массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,1 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,15 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,2 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,25 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,3 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,35 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,4 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,45 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,5 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,55 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,6 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,65 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,7 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,75 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,8 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,85 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,9 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:0,95 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:1,0 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:1,05 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:1,1 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:1,15 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира к аминокислоте составляет 1,0:1,2 соответственно.

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается получением новой фармацевтической композиции, проявляющей профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, содержащей в терапевтически эффективных количествах фавипиравир или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, и по меньшей мере один гидрат аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к по меньшей мере одному гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается получением новой фармацевтической композиции, проявляющей профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, содержащей в терапевтически эффективных количествах фавипиравир или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, и по меньшей мере один сольват или гидрат аминокислоты и/или сольват или гидрат ее фармацевтически приемлемой соли, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к по меньшей мере одному сольвату, гидрату аминокислоты и/или сольвату, гидрату ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается получением новой фармацевтической композиции, проявляющей профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, содержащей в терапевтически

эффективных количества фавипиравир или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, и по меньшей мере одну аминокислоту и/или ее фармацевтически приемлемую соль, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к по меньшей мере одной аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно. Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,1 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,0 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:0,9 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:0,8 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:0,7 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:0,6 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:0,5 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:0,4 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:1,1 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:1,15 соответственно.

Более предпочтительно массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:1,2 соответственно.

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается получением новой фармацевтической композиции, проявляющей профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, содержащей в терапевтически эффективных количествах фавипиравир или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и по меньшей мере одну аминокислоту и/или ее фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и/или один гидрат или сольват аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, и/или гидрату или сольвату ее фармацевтически приемлемой соли составляет гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается получением новой фармацевтической композиции, в которой массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, и/или гидрату или сольвату ее фармацевтически приемлемой соли гидрату аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1; 1,0:0,15; 1,0:0,2; 1,0:0,25; 1,0:0,3; 1,0:0,35; 1,0:0,4; 1,0:0,45; 1,0:0,5; 1,0:0,55; 1,0:0,6; 1,0:0,65; 1,0:0,7; 1,0:0,75; 1,0:0,8; 1,0:0,85; 1,0:0,9; 1,0:0,95; 1,0:1,0; 1,0:1,05; 1,0:1,1; 1,0:1,15 или; 1,0:1,2.

Одним из вариантов воплощения настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, в которой фавипиравир имеет форму свободного основания.

Одним из вариантов воплощения настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, в которой гидрат аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли представляет собой моногидрат, дигидрат или тригидрат.

Одним из вариантов воплощения настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, в которой гидрат аминокислоты и/или гидрат ее фармацевтически приемлемой соли представляет собой моногидрат, дигидрат или тригидрат.

Все аминокислоты обладают изомерией. Основная масса природных аминокислот представлена α -изомерами, но встречаются и β -, γ -аминокислоты. Все α -аминокислоты, кроме глицина, имеют асимметрический (хиральный) α -углеродный атом и существуют в виде двух энантиомеров (L- и D-аминокислот).

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат представляет собой α -аминокислоту.

Более предпочтительно α -аминокислота представляет собой глицин, аланин, валин, лейцин, глутамин, лизин, гистидин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, изолейцин, пролин, аргинин, фенилаланин, триптофан, метионин, серин, треонин, аспарагин, цистеин, тирозин.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль имеет изоэлектрическую точку от 2 до 11.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль имеет изоэлектрическую точку от 2,5 до 11.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль имеет изоэлектрическую точку от 3,0 до 11.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль имеет изоэлектрическую точку от 3,5 до 11.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль имеет изоэлектрическую точку от 4,0 до 11.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль имеет изоэлектрическую точку от 4,5 до 11.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль имеет изоэлектрическую точку от 5,0 до 11.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль имеет изоэлектрическую точку от 5,5 до 11.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль имеет изоэлектрическую точку от 6,0 до 11.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее сольват, гидрат имеет изоэлектрическую точку от 6,0 до 10.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее сольват, гидрат имеет изоэлектрическую точку от 6,5 до 10.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее сольват, гидрат имеет изоэлектрическую точку от 7,0 до 10.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее сольват, гидрат имеет изоэлектрическую точку от 7,5 до 10.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее сольват, гидрат имеет изоэлектрическую точку от 8,0 до 10.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее сольват, гидрат имеет изоэлектрическую точку от 8,5 до 10.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее сольват, гидрат имеет изоэлектрическую точку от 9,0 до 10.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый сольват или гидрат аминокислоты имеет изоэлектрическую точку от 2 до 10.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая аминокислота представляет собой аминокислоту в L- или D- конфигурации, или в виде рацемата.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат представляет собой аминокислоту в L- или D- конфигурации, или в виде рацемата.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере одна аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, и/или гидрат или сольват ее фармацевтически приемлемой соли представляет собой аминокислоту и/или ее фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и/или гидрат или сольват ее фармацевтически приемлемой соли в L- или D- конфигурации, или в виде рацемата.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере одна аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, и/или гидрат или сольват ее фармацевтически приемлемой соли представляет собой гидрат или сольват α -аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере одна аминокислота представляет собой протеиногенную аминокислоту.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере одна аминокислота представляет собой протеиногенную аминокислоту, за исключением аргинина.

Более предпочтительно протеиногенная аминокислота представляет собой заменимую или незаменимую аминокислоту.

Более предпочтительно протеиногенная аминокислота представляет собой стандартную или нестандартную аминокислоту.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-лизин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-глутамин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-гистидин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-метионин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-аргинин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-изолейцин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-лейцин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-аланин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой глицин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-треонин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-триптофан.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-пролин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-валин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-цистеин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-фенилаланин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-аспарагин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-серин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-тирозин.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-глутаминовую кислоту.

Более предпочтительно протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-аспарагиновую кислоту.

Более предпочтительно протеиногенная нестандартная аминокислота представляет собой L-селеноцистеин.

Более предпочтительно протеиногенная нестандартная аминокислота представляет собой L-пирролизин.

Помимо протеиногенных аминокислот в настоящем изобретении могут использоваться другие непротеиногенные фармацевтически приемлемые аминокислоты, которые не участвуют в синтезе белка. Такие аминокислоты часто образуются в качестве промежуточных метаболических путей для стандартных аминокислот.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере одна аминокислота представляет собой непротеиногенную аминокислоту, выбранную из, не ограничиваясь указанным, N-ацетил-D-аланин, орнитин, N-ацетилглицин, гидроксизин, гидроксипролин, нораргинин, гомоаргинин, гомолизин, 2,7-диаминогептановую кислоту, 2,4-диаминомасляную кислоту, 3-аминоаланин, дегидроаланин, оксипролин, цистин, саркозин, ацетилцистеин и/или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или гидратов.

В предпочтительных неограничивающих воплощениях настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит аминокислоту, выбранную из алифатических, ароматических или гетероциклических аминокислот.

Более предпочтительно алифатические аминокислоты представляют собой амиды моноаминодикарбоновых аминокислот, моноаминомонокарбоновые, оксимонаминокарбоновые, моноаминодикарбоновые, диаминомонокарбоновые или серосодержащие аминокислоты.

Более предпочтительно моноаминомонокарбоновые аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, глицина, аланина, валина, изолейцина или лейцина.

Более предпочтительно оксимонаминокарбоновые аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, серина или треонина.

Более предпочтительно моноаминодикарбоновые аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, аспартат или глутамат.

Более предпочтительно амиды моноаминодикарбоновых аминокислот выбраны из, не ограничиваясь указанным, аспарагина или глутамина.

Более предпочтительно диаминомонокарбоновые аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, лизина, аргинина.

Более предпочтительно серосодержащие аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, цистеина или метионина.

Более предпочтительно ароматические аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, фенилаланина, тирозина или триптофана.

Более предпочтительно гетероциклические аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, триптофана, гистидина, или пролина.

В предпочтительных неограничивающих воплощениях настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит аминокислоту, выбранную из полярных незаряженных, полярных заряженных отрицательно, полярных заряженных положительно или неполярных аминокислот.

Более предпочтительно полярные незаряженные аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, серина, треонина, цистеина, аспарагина, глутамина или тирозина.

Более предпочтительно полярные заряженные отрицательно аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, аспартата или глутамата.

Более предпочтительно полярные заряженные положительно аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, лизина, аргинина или гистидина.

Более предпочтительно неполярные аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, глицина, аланина, валина, изолейцина, лейцина, пролина, метионина, фенилаланина или триптофана.

В предпочтительных неограничивающих воплощениях настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит аминокислоту, выбранную из, не ограничиваясь указанным, глюкогенных, кетогенных или глюко-кетогенных аминокислот.

Более предпочтительно глюкогенные аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, глицина, аланина, валина, пролина, серина, треонина, цистеина, метионина, аспартата, аспарагина, глутамата, глутамина, аргинина или гистидина.

Более предпочтительно кетогенные аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, лейцин или лизин.

Более предпочтительно глюко-кетогенные аминокислоты выбраны из, не ограничиваясь указанным, изолейцина, фенилаланина, тирозина или триптофана.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет от 100 до 100000 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 100 до 50000 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 100 до 25000 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 100 до 10000 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 100 до 5000 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 100 до 4000 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 100 до 3700 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 110 до 3300 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет 300 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет 400 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет 600 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет 800 мг.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет от 1 до 90 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 5 до 90 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 10 до 90 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 15 до 90 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 20 до 90 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 25 до 90 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 30 до 90 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 1 до 70 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 1 до 65 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 1 до 60 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 1 до 55 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 1 до 50 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 1 до 45 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 1 до 35 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в фармацевтической композиции составляет от 1 до 25 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, составляет от 10 до 100000 мг.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли, составляет от 10 до 100000 мг.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 10 до 10000 мг.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 210 до 350 мг.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 220 до 330 мг.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 230 до 310 мг.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 240 до 290 мг.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 55,0 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или гидрат или сольват ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 55,0 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 55,0 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 54,5 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 54,5 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 54,0 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 15,0 до 55,0 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 20,0 до 55,0 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 25,0 до 55,0 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 30,0 до 55,0 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, составляет от 35,0 до 55,0 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, составляет от 45,0 до 55,0 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, составляет от 50,0 до 55,0 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из группы, включающей, не ограничиваясь указанным, стабилизатор, буферный агент или регулирующий pH агент.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемый эксципиент по настоящему изобретению может находиться в фармацевтической композиции в количестве от 75 до 98 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемый эксципиент по настоящему изобретению может находиться в фармацевтической композиции в количестве от 80 до 98 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемый эксципиент в фармацевтической композиции по настоящему изобретению представляет собой гидроксид натрия или соляную кислоту.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в фармацевтической композиции в количестве от 100 до 2000 мг.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, проявляющая профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, где вирус представляет собой РНК-содержащий вирус.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, проявляющая профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, где вирус представляет собой вирус, геном которых закодирован одноцепочечной смысловой (+)-нитью, а также антисмысловой (-)-нитью РНК и которые используют вирусную РНК-зависимую-РНК-полимеразу для своей репликации.

Более предпочтительно вирус по настоящему изобретению представляет собой вирус гриппа, коронавируса, пикорнавирус, аренавирус, флавивирус, буньявирус, филовирс, флебовирус, хантавирус, энтеровирус, тогавирус, калицивирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, риновирусы, метапневмовирусы, ротавирус или норовирус.

Более предпочтительно вирус по настоящему изобретению представляет собой высоковирулентный или низковирулентный вирус.

Более предпочтительно вирус по настоящему изобретению представляет собой SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV или Influenza A, B, C.

Более предпочтительно вирус гриппа по настоящему изобретению представляет собой, не ограничиваясь указанным, вирус гриппа А, включая штаммы А (H1N1), А (H1N1) pdm09, А (H1N2), А (H3N2), А (H2N2), А (H4N2), А (H7N2), свиной грипп типа А, птичий грипп типа А, включая высокопатогенные штаммы (в том числе, H5N1 и H7N9).

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что представляет собой фармацевтическую композицию в твердой форме.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что представляет собой фармацевтическую композицию в жидкой форме.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата составляет от 0,1 до 20 мас/об %.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата аминокислоты и/или сольвата или гидрата ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,1 до 20 мас/об %.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,1 до 20 мас/об %.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 0,2 до 17 мас/об %.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 0,3 до 15 мас/об %.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 0,4 до 13 мас/об %.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 0,5 до 10 мас/об %.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 0,6 до 7 мас/об %.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 0,7 до 5 мас/об %.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 0,8 до 5 мас/об %.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 0,9 до 4 мас/об %.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 1,0 до 3 мас/об %.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата составляет от 0,1 до 20 мас/об %.

Одним из вариантов воплощения изобретения является фармацевтическая композиция, в которой количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата составляет от 0,1 до 20 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в фармацевтической композиции составляет от 0,2 до 17 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в фармацевтической композиции составляет от 0,3 до 15 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в фармацевтической композиции составляет от 0,4 до 13 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в фармацевтической композиции составляет от 0,5 до 10 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в фармацевтической композиции составляет от 0,6 до 7 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в фармацевтической композиции составляет от 0,7 до 5 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в фармацевтической композиции составляет от 0,8 до 5 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в фармацевтической композиции составляет от 0,9 до 4 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в фармацевтической композиции составляет от 1,0 до 3 мас/об %.

Одним из вариантов исполнения изобретения является фармацевтическая композиция, состоящая из фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и аминокислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективных количествах, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, и/или гидрату или сольвату ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

Одним из вариантов исполнения изобретения является фармацевтическая композиция, состоящая из фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, аминокислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективных количествах и гидроксида натрия, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, и/или гидрату или сольвату ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

Одним из вариантов исполнения изобретения является фармацевтическая композиция, состоящая из фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, аминокислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективных количествах, гидроксида натрия и инъекционной воды, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, и/или гидрату или сольвату ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается за счет получения лекарственного средства, проявляющего профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, содержащего фармацевтическую

композицию по настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается за счет получения лекарственного средства, проявляющего профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, содержащего фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, в котором количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет от 100 до 4000 мг.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, в котором количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет от 100 до 2000 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 100 до 3900 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 100 до 1900 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 100 до 1800 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 100 до 1700 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 100 до 1600 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 110 до 1500 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 120 до 1400 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 130 до 1300 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 140 до 1200 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 150 до 1100 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 160 до 1000 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 170 до 900 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 180 до 800 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 190 до 700 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 200 до 600 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 100 до 3800 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 100 до 3700 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 110 до 3300 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 120 до 3000 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 130 до 2700 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 140 до 2400 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 150 до 2100 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 160 до 1800 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 170 до 1500 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 180 до 1200 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 190 до 900 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 200 до 600 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 200 до 400 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 100 до 1900 мг.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 1 до 80 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 1 до 75 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 1 до 70 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 1 до 65 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 1 до 60 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 1 до 55 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 1 до 50 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 1 до 45 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 1 до 35 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Более предпочтительно количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в лекарственном средстве составляет от 1 до 25 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, в котором количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата составляет от 10 до 1000 мг.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, в котором количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, составляет от 45,0 до 55,0 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Более предпочтительно количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, составляет от 50,0 до 55,0 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, представляющее собой твердое лекарственное средство.

Более предпочтительно твердое лекарственное средство по настоящему изобретению представляет собой, не ограничиваясь указанным, таблетку, капсулу, пеллету, саше, драже, порошок или лиофилизат.

Лиофилизация (лиофильная сушка) представляет собой процесс удаления растворителя из замороженного материала путем возгонки (сублимации) кристаллов растворителя в условиях вакуума, т.е. превращения его в пар, минуя жидкую фазу. Лекарственное средство в форме лиофилизата полностью сохраняет свою фармакологическую активность.

Удаление растворителя при лиофилизационной сушке осуществляется главным образом за счет сублимации. Сублимация- это удаление растворителя из замороженного объекта без образования жидкой фазы, она проводится под вакуумом или значительно реже в инертном газе. Стадия замораживания является одной из определяющих стадий для получения качественного лекарственного средства в форме лиофилизата.

Растворение фавипиравира или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов в водном растворе указанных в заявке сольватов или гидратов аминокислот и/или их фармацевтически приемлемых солей позволяет получать прозрачные, стабильные растворы с концентрацией фавипиравира или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов, не ограничиваясь указанным, 10-150 мг/мл. Полученные растворы фавипиравира или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов могут быть подвергнуты лиофильному высушиванию для получения соответствующих твердых лиофилизатов, которые обеспечивают наилучшую стабильность компонентов препарата при хранении. Лиофилизаты могут быть восстановлены в стабильные растворы с концентрацией фавипиравира 10-150 мг/мл.

К вспомогательным эксципиентам, используемым в лиофильно высушенных лекарственных препаратах по настоящему изобретению, относятся: растворители, солилизаторы (ЭДТА, α -циклодекстрин и др.), наполнители (маннит, глицин, глюкоза, сахароза, лактоза, и др.), консерванты (бензиловый спирт, этил- и

метилпарагидроксибензоат и др.), регуляторы pH (буферные растворы, натрия хлориднатрия гидроксид, хлористоводородная кислота), стабилизаторы, криопротекторы (декстран, желатин, гидроксиэтилкрахмал и др.), твин, полоксамеры.

В форме лиофилизатов по настоящему изобретению могут быть представлены как индивидуальные лекарственные вещества, так и их смеси с вспомогательными веществами.

Лиофилизат может быть представлен в форме двух или более компонентов, в которых фавипиравир или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов упакован отдельно от других компонентов. Например, первый компонент, например, в унифицированной дозированной форме, например, саше, флакон или контейнер может содержать фавипиравир. Второй компонент, например, унифицированная дозированная форма, например, саше (пакетированная форма) или флакон, содержащая аминокислоту.

В настоящее время известны проблемы возникновения статического электричества при контакте или ударе частиц сухих компонентов лиофилизированных веществ. Заряд статического электричества возникает при любых перемещениях порошка при изготовлении композиций, при измельчении, пересыпании, тряске. К тому же, при производстве и в процессе хранения твердых лекарственных форм зачастую наблюдается слипание частиц компонентов лекарственного средства, что в свою очередь негативно сказывается на его терапевтической активности. При разработке лекарственного средства в форме порошка проблемой также является получить порошок относительно высокой сыпучести и низкой гигроскопичности.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что при использовании по меньшей мере одной аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, или сольватов, или гидратов аминокислот и/или их фармацевтически приемлемых солей в твердой лекарственной форме, содержащей фавипиравир или его фармацевтически приемлемую соль, гидрата или сольвата, удается избежать всех указанных выше недостатков.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство в жидкой форме.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, в котором количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата составляет от 0,1 до 20 мас/об %.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, в котором количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата аминокислоты и/или сольвата или гидрата ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,1 до 20 мас/об %.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, в котором количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата составляет от 0,1 до 20 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в лекарственном средстве составляет от 0,2 до 17 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в лекарственном средстве составляет от 0,3 до 15 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в лекарственном средстве составляет от 0,4 до 13 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в лекарственном средстве составляет от 0,5 до 10 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в лекарственном средстве составляет от 0,6 до 7 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в лекарственном средстве составляет от 0,7 до 5 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в лекарственном средстве составляет от 0,8 до 5 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в лекарственном средстве составляет от 0,9 до 4 мас/об %.

Более предпочтительно количество фавипиравира и/или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в лекарственном средстве составляет от 1,0 до 3 мас/об %.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, представляющее собой концентрат.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, представляющее собой концентрат, в котором концентрация фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет от 10 до 150 мг/мл.

Более предпочтительно концентрат по настоящему изобретению имеет рН от 6,5 до 8,5.

Более предпочтительно концентрат по настоящему изобретению имеет рН от 7,0 до 7,5.

Концентрат по настоящему изобретению, полученный в том числе восстановлением лиофилизата, в свою очередь, разбавляется до раствора, который подходит для инъекции или инфузии пациенту. Объем водного материала, используемого для восстановления, диктуется концентрацией фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в конечной фармацевтической композиции. Восстановление с использованием меньшего объема восстановителя, чем объем прелиофилизации, дает получение композиции, которая является более концентрированной, чем перед лиофилизацией.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, представляющее собой парентеральное лекарственное средство.

Парентеральное введение лекарственных средств — это такие пути введения лекарственных средств в организм, при которых они минуют желудочно-кишечный тракт, в отличие от перорального способа применения лекарств. Парентеральные лекарственные средства — это стерильные препараты, предназначенные для введения путем инъекций, инфузий, ингаляций или имплантаций в организм человека или животного. К ним относятся растворы, эмульсии, суспензии, аэрозоли, порошки и таблетки для получения растворов и имплантации, порошки для ингаляций, лиофилизированные препараты для получения лекарственных форм, вводимых в организм парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, в различные полости).

Парентеральные пути введения включают введение в ткани (внутрикожно, подкожно, внутримышечно, внутрикостно), в сосуды (внутривенно, внутриартериально, в лимфатические сосуды), в полости (в плевральную, брюшную, сердечную и суставную полости), в субарахноидальное пространство, а также ингаляционное, интраназальное и субконъюнктивальное введение.

Более предпочтительно парентеральное лекарственное средство по настоящему изобретению представляет собой, не ограничиваясь указанным, инфузионный раствор, инъекционный раствор, ингаляционное лекарственное средство, в том числе, аэрозоль, спрей или порошок.

Более предпочтительно парентеральное лекарственное средство по настоящему изобретению представляет собой инфузионный раствор.

Более предпочтительно парентеральное лекарственное средство по настоящему изобретению представляет собой инъекционный раствор.

Более предпочтительно парентеральное лекарственное средство по настоящему изобретению представляет собой ингаляционное лекарственное средство.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, представляющее собой лекарственное средство для местного введения.

Под местным введением лекарственных средств понимается нанесение лекарственного препарата на слизистые оболочки (в т.ч. глазное, назальное, ректальное, вагинальное применение, нанесение на десны, слизистую оболочку полости рта и др.), а также введение в наружный слуховой проход.

Более предпочтительно местное лекарственное средство по настоящему изобретению представляет собой лекарственное средство для глазного, назального и ректального введения.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, представляющее собой лекарственное средство для ректального введения.

Более предпочтительно ректальное лекарственное средство по настоящему изобретению представляет собой, не ограничиваясь указанным, суппозитории или капсулы.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, в котором фармацевтически приемлемые эксципиенты выбраны из группы, включающей, не ограничиваясь указанным, формообразующие вещества, стабилизаторы, солубилизаторы, растворители, увлажнители, лубриканты, скользящие вещества, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, фунгициды, регуляторы пролонгированной доставки, соразтворители, разбавители, наполнители, эмульгаторы, консерванты, антиоксиданты, буферные агенты, криопротекторы, регулирующие pH агенты, вещества для поддержания изотоничности или корректирующие вещества.

Более предпочтительно растворитель по настоящему изобретению представляет собой, не ограничиваясь указанным, физиологический раствор, инъекционную воду, апиrogenную воду, дистиллированную воду, раствор Рингера, раствор Хартмана или раствор глюкозы.

Фармацевтически приемлемый эксципиент по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 0 до 98 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Фармацевтически приемлемый эксципиент по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 1 до 98 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемый эксципиент по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 85 до 98 мас.% от массы всего лекарственного средства.

Более предпочтительно фармацевтически приемлемый эксципиент в лекарственном средстве по настоящему изобретению представляет собой, не ограничиваясь указанным, гидроксид натрия или соляную кислоту.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 5 до 200 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 10 до 200 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 10 до 190 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 15 до 180 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 20 до 170 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 25 до 160 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 30 до 150 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 35 до 140 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 40 до 130 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 45 до 120 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 50 до 110 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 55 до 100 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 60 до 90 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 65 до 80 мг.

Более предпочтительно гидроксид натрия по настоящему изобретению может находиться в лекарственном средстве в количестве от 50 до 150 мг.

Одним из вариантов исполнения настоящего изобретения является лекарственное средство, состоящее из фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и по меньшей мере одной аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективных количествах, и гидроксида натрия, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

Одним из вариантов исполнения настоящего изобретения является лекарственное средство, состоящее из фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и по меньшей мере одной аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективных количествах, гидроксида натрия и инъекционной воды, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, проявляющее профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, где вирус представляет собой РНК-содержащий вирус.

Одним из вариантов воплощения изобретения является лекарственное средство, проявляющее профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, где вирус представляет собой вирус, геном которых закодирован одноцепочечной смысловой (+)-нитью, а также антисмысловой (-)-нитью РНК и которые используют вирусную РНК-зависимую-РНК-полимеразу для своей репликации.

Более предпочтительно вирус по настоящему изобретению представляет собой вирус гриппа, коронавируса, пикорнавирус, аренавирус, флавивирус, буньявирус, филовирс, флебовирус, хантавирус, энтеровирус, тогавирус, калицивирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, риновирусы, метапневмовирусы, ротавирус или норавирус.

Более предпочтительно вирус по настоящему изобретению представляет собой высоковирулентный или низковирулентный вирус.

Более предпочтительно вирус по настоящему изобретению представляет собой SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV или Influenza A, B, C.

Более предпочтительно вирус гриппа по настоящему изобретению представляет собой, не ограничиваясь указанным, вирус гриппа А, включая штаммы А (H1N1), А (H1N1) pdm09, А (H1N2), А (H3N2), А (H2N2), А (H4N2), А (H7N2), свиной грипп типа А, птичий грипп типа А, включая высокопатогенные штаммы (в том числе, H5N1 и H7N9).

Лекарственные средства по настоящему изобретению применяются в лечении человека в том числе курсом.

Длительность курса, суточная доза, а также лекарственная форма определяются задачей, сложностью заболевания и индивидуальными особенностями пациента и может быть скорректирована в ходе терапии.

Длительность профилактического курса может составлять от четырех дней до четырех недель и включать прием, не ограничиваясь указанным, от одной до пяти доз в сутки, что соответствует 100-2000 мг фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме).

Одним из вариантов исполнения терапии является следующий режим дозирования: по 1600 мг фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 800 мг 2 раза в день в течении 10 дней.

Одним из вариантов исполнения терапии является следующий режим дозирования: по 1600 мг фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 600 мг 2 раза в день в течении 10 дней.

Одним из вариантов исполнения терапии является следующий режим дозирования: по 1800 мг фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 800 мг 2 раза в день в течении 10 дней.

Дозировки могут быть изменены в зависимости от индивидуальных особенностей пациента (в том числе возраста и массы тела).

В случае парентерального введения для введения разовой дозы 1600 мг фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) по настоящему изобретению используют, не ограничиваясь указанным, 4 флакона по 10 мл или 2 флакона по 20 мл концентрата фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) (концентрация 40 мг фавипиравира/мл) по

настоящему изобретению, для введения 800 мг фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) используют 2 флакона по 10 мл или 1 флакон по 20 мл концентрата фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) (концентрация 40 мг фавипиравира/мл).

Одна доза (объемом равным, не ограничиваясь указанным, 4 мл) парентерального раствора с концентрацией фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) 30-100 мг/мл, предпочтительно 50 мг/мл. Введение осуществляют внутривенно или внутримышечно.

В случае парентерального введения, если лекарственное средство фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата находится в форме порошка (в том числе лиофилизата) для приготовления парентерального раствора по настоящему изобретению, для введения дозировки фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) 1600 мг необходимо использовать, не ограничиваясь указанным, 4 флакона лекарственного средства по настоящему изобретению по 400 мг фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) в каждом или 2 флакона по 800 мг фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) в каждом. Для введения дозировки фавипиравира в размере 800 мг необходимо использовать, не ограничиваясь указанным, 2 флакона лекарственного средства по 400 мг фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) в каждом или 1 флакон по 800 мг фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) в каждом.

В случае перорального введения для введения разовой дозировки фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) в количестве 1600 мг можно использовать, не ограничиваясь указанным, 4 таблетки по 400 мг фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) (или 8 таблеток по 200 мг фавипиравира) по настоящему изобретению, для введения разовой дозировки фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме) в количестве 800 мг можно использовать 2 таблетки фавипиравира (или 4 таблетки по 200 мг фавипиравира) по настоящему изобретению.

Длительность терапевтического курса может составлять от одной до четырех недель и включать прием от двух до десяти лекарственных форм в сутки, что соответствует 400-4000 мг фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата (в пересчете на фавипиравир в свободной форме).

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается за счет применения фармацевтической композиции по настоящему изобретению для получения лекарственного средства, проявляющего профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность.

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается за счет применения фармацевтической композиции по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики вирусных инфекций.

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается за счет применения фармацевтической композиции или лекарственного средства для лечения и/или профилактики вирусных инфекций.

Более предпочтительно вирусная инфекция, для лечения и/или профилактики которой применяют фармацевтическую композицию или лекарственное средство по настоящему изобретению, представляет собой РНК-содержащий вирус.

Более предпочтительно вирусная инфекция, для лечения и/или профилактики которой применяют фармацевтическую композицию или лекарственное средство по настоящему изобретению, представляет собой вирус, геном которых закодирован одноцепочечной смысловой (+)-нитью, а также антисмысловой (-)-нитью РНК и которые используют вирусную РНК-зависимую-РНК-полимеразу для своей репликации.

Более предпочтительно вирусная инфекция, для лечения и/или профилактики которой применяют фармацевтическую композицию или лекарственное средство по настоящему изобретению, представляет собой вирус гриппа, коронавируса, пикорнавирус, аренавирус, флавивирус, буньявирус, филовирус, флебовирус, хантавирус, энтеровирус, тогавирус, калицивирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, риновирусы, метапневмовирусы, ротавирус или норовирус.

Более предпочтительно вирус по настоящему изобретению представляет собой высоковирулентный или низковирулентный вирус.

Более предпочтительно вирус по настоящему изобретению представляет собой SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV или Influenza A, B, C.

Более предпочтительно вирус гриппа по настоящему изобретению представляет собой, не ограничиваясь указанным, вирус гриппа А, включая штаммы А (H1N1), А (H1N1)

pdm09, A (H1N2), A (H3N2), A (H2N2), A (H4N2), A (H7N2), свиной грипп типа А, птичий грипп типа А, включая высокопатогенные штаммы (в том числе, H5N1 и H7N9).

Далее приводятся примеры осуществления изобретения, которые иллюстрируют изобретение, но не охватывают все возможные варианты его осуществления и не ограничивают изобретение.

Специалисту в данной области понятно, что возможны и другие частные варианты осуществления изобретения, включающие иные лекарственные формы фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемых солей, или сольвата, или гидрата аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемых солей в соответствии с настоящим изобретением, не описанные в настоящих примерах.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Приготовление фармацевтической композиции фавипиравира с аминокислотами в виде раствора.

1.1. Фармацевтические композиции фавипиравира с гидратами аминокислот или их солей

Составы, указанные в табл. 1, получали следующим образом. Предварительно в отдельной емкости смешивали 50 % от рассчитанного количества порошка фавипиравира с рассчитанным количеством порошка гидрата аминокислоты (или ее соли). В емкость для приготовления растворов помещали воду для инъекций и нагревали до 60-70°C, далее подщелачивали ее и в полученный раствор при перемешивании добавляли предварительно смешанные порошки фавипиравира с гидратами аминокислот или их солей. Перемешивание продолжали до полного растворения компонентов. К полученному раствору прибавляли оставшееся количество фавипиравира и продолжали перемешивание при температуре 60-70°C до получения прозрачной фармацевтической композиции в виде раствора. Далее измеряли рН раствора, и при необходимости, корректировали его значение прибавлением раствора гидроксида натрия или соляной кислоты. При достижении требуемого значения рН раствор доводили водой для инъекций до заданного объема и фильтровали через мембранный фильтр, фильтрат разливали в тару и герметично укупоривали.

Аналогичным способом получали фармацевтические композиции фавипиравира с другими гидратами и/или сольватами аминокислот и/или их фармацевтически приемлемых солей.

Таблица 1. Составы фармацевтических композиций фавипиравира с гидратами аминокислот или их солей в виде растворов.

№ Состав	Фавипиравир, мг	Аминокислота, мг	Вода для инъекций, мл
1	100000,0	Гидрат лизина-10000,0	До 1000
2	100000,0	Гидрат натриевой соли аспарагиновой кислоты-10000,0	До 1000
4	100000,0	Гидрат пролина-10000,0	До 1000
5	100000,0	Гидрат гистидина гидрохлорида-10000,0	До 1000
6	100000,0	Гидрат лизина-100000,0	До 1000
7	100000,0	Гидрат пролина-100000,0	До 1000
8	25000,0	Гидрат лизина-25000,0	До 1000
9	25000,0	Гидрат натриевой соли аспарагиновой кислоты-25000,0	До 1000
10	25000,0	Гидрат гистидина гидрохлорида-25000,0	До 1000
11	50000,0	Гидрат лизина-60000,0	До 1000
12	50000,0	Гидрат пролина-60000,0	До 1000
13	25000,0	Гидрат лизина-37500,0	До 1000

1.2. Фармацевтические композиции фавипиравира с аминокислотами в свободном виде

Предварительно в отдельной емкости смешивали 50 % от рассчитанного количества порошка фавипиравира с рассчитанным количеством порошка лизина. В

емкость для приготовления растворов помещали воду для инъекций и нагревали до 60-70°C, далее подщелачивали ее и в полученный раствор при перемешивании добавляли предварительно смешанные порошки фавипиравира с лизином. Перемешивание продолжали до полного растворения компонентов. К полученному раствору прибавляли оставшееся количество фавипиравира и продолжали перемешивание при температуре 60-70°C до получения прозрачной фармацевтической композиции в виде раствора. Далее измеряли pH раствора, и при необходимости, корректировали его значение прибавлением раствора гидроксида натрия или соляной кислоты. При достижении требуемого значения pH раствор доводили водой для инъекций до заданного объема и фильтровали через мембранный фильтр, фильтрат разливали в тару и герметично укупоривали.

Аналогичным способом получали фармацевтические композиции фавипиравира с другими аминокислотами и/или их фармацевтически приемлемыми солями.

Также авторами были получены и изучены составы фавипиравира с различными соединениями основной природы, отличными от аминокислот.

Композиции фавипиравира (общим объемом 50 мл) с растворами натрия гидроксида различной концентрации готовили следующим образом. В емкость для приготовления растворов помещали воду для инъекций и нагревали до 60-70°C, далее при непрерывном перемешивании добавляли рассчитанное количество раствора натрия гидроксида. К полученному раствору при перемешивании добавляли рассчитанное количество фавипиравира. Перемешивание продолжали до полного растворения компонентов. Далее раствор доводили водой для инъекций до заданного объема и фильтровали через мембранный фильтр, фильтрат разливали в тару и герметично укупоривали. Часть результатов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Составы фармацевтических композиций фавипиравира с растворами натрия гидроксида.

№ Состав	Фавипиравир, мг	Натрия гидроксид (3,5 М), мл	Вода для инъекций, мл
14	60,0	5,0	До 50
15	90,0	7,1	До 50
16	100,0	8,5	До 50
17	110,0	10,0	До 50

	Фавипиравир, мг	Натрия гидроксид (1 М), мл	Вода для инъекций, мл
18	100,0	40,0	До 50 мл
19	60,0	20,0	До 50 мл

Состав 16 представлял собой мутный раствор со множественным включением взвеси. Через 3 дня хранения в полученных растворах (составы 14-16) наблюдалось образование белого мутного осадка на дне флакона. Указанные растворы отфильтровали. Через 4 дня хранения растворы мутнели, образовывалась ярко выраженная взвесь. В составах 18-19 на следующий день хранения после встряхивания можно было заметить единичные волосообразные включения. Через два дня в растворах 18-19 образовывалась ярко выраженная взвесь.

Пример 2. Приготовление лекарственных средств фавипиравира с аминокислотами в виде лиофилизата и концентрата.

Приготовленные в примере 1 растворы фавипиравира с аминокислотами после фильтрации разливали по 10 мл во флаконы и помещали их в лиофильную сушилку. Сначала растворы замораживали до температуры минус 40°C в течение 2 часов. Далее сушили в вакууме 1 час при температуре 15-20°C. На завершающем этапе температуру поднимали до 30-40°C и проводили досушку порошка в течение 4 часов. Далее флакон герметично укупоривали.

В результате получали флакон лиофилизата, при добавлении в который 10 мл воды для инъекций образуется пригодный для инъекций раствор с концентрацией фавипиравира 25- 100 мг/мл.

Восстановление раствора. Во флакон полученного лиофилизата медленно по внутренней стенке добавляли рассчитанное количество физиологического раствора. Флакон энергично встряхивали примерно 30 секунд до полного растворения препарата. В случае неполного растворения препарата перемешивание повторяли. Получали прозрачное жидкое лекарственное средство фавипиравира.

Аналогичным способом получали лиофилизаты и концентраты фавипиравира с другими аминокислотами и/или их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами или сольватами, и/или гидратами или сольватами их фармацевтически приемлемых солей.

Исследования полученных растворов неожиданно показали, что восстановление растворов из лиофилизатов, содержащих гидраты аминокислот и/или их фармацевтически

приемлемых солей происходило несколько быстрее, чем с аминокислотами в свободном виде.

Пример 3. Изучение терапевтического эффекта солей фавипиравира с аминокислотами против вируса гриппа.

Эксперимент проводили на 85 взрослых мышах. Животные содержались в стандартных условиях вивария, получали стерильный корм для грызунов и стерильную воду.

Моделирование вирусной инфекции у мышей проводилось путем интраназального введения рассчитанного количества вирусных единиц высокопатогенного вируса птичьего гриппа H3N2 при анестезировании особи. В ходе эксперимента состояние животных фиксировалось каждый день (изменения в весе и клинические симптомы: лихорадка, слизистые выделения, уровень активности, дыхание). Животных рандомизированно разделяли на семнадцать групп по 5 особей.

Вводимые препараты:

Дозировка 100 мг фавипиравира + 10 мг гидрата аминокислоты или ее соли

- 1-я группа: препарат фавипиравир:гидрат лизина;
- 2-я группа: препарат фавипиравир:гидрат натриевой соли аспарагина;
- 3-я группа: препарат фавипиравир:гидрат пролина;
- 4-я группа: препарат фавипиравир:гидрат гистидина;

Дозировка 100 мг фавипиравира + 120 мг гидрата аминокислоты или ее соли

- 5-я группа: препарат фавипиравир:гидрат лизина;
- 6-я группа: препарат фавипиравир:гидрат натриевой соли аспарагина;
- 7-я группа: препарат фавипиравир:гидрат пролина;
- 8-я группа: препарат фавипиравир:гидрат гистидина;

Дозировка 1200 мг фавипиравира + 120 мг гидрата аминокислоты или ее соли

- 9-я группа: препарат фавипиравир:гидрат лизина;
- 10-я группа: препарат фавипиравир:гидрат натриевой соли аспарагина;
- 11-я группа: препарат фавипиравир:гидрат пролина;
- 12-я группа: препарат фавипиравир:гидрат гистидина;

Дозировка 1200 мг фавипиравира + 750 мг гидрата аминокислоты или ее соли

- 13-я группа: препарат фавипиравир:гидрат лизина;
- 14-я группа: препарат фавипиравир:гидрат натриевой соли аспарагина;
- 15-я группа: препарат фавипиравир:гидрат пролина;
- 16-я группа: препарат фавипиравир:гидрат гистидина;

Контрольные группы

- 17-я группа: физ. раствор (плацебо);

Все дозировки приведены в пересчете на человека.

Лечение начинали спустя 20 ч. после инфицирования. Препараты вводили внутривенно в хвостовую вену в виде раствора два раза в день. Аналогично четвертая группа получала физ. раствор в виде инъекции два раза в день. Эксперимент проводили в течение 5 дней. Ежедневно в течение эксперимента анализировали титр вируса в назальном лаваже особей. Титры вируса определяли с помощью стандартного метода образования бляшек [Строганова, И.Я. Использование в вирусологии культуры клеток: метод. указания /И.Я. Строганова, А.А. Трухоненко; Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2013. – 48 с].

Титры вируса в назальном лаваже оценивались ежедневно на протяжении всего эксперимента. Усредненные результаты представлены на графиках (фиг. 1-4).

Исследования показали снижение вирусной нагрузки в назальном лаваже у групп мышей, получавших композиции фавипиравира с аминокислотами, по сравнению с группой контроля. Данные результаты подтверждают высокую противовирусную активность композиций фавипиравира с аминокислотами.

Пример 4. Изучение противовирусной активности композиций фавипиравира с аминокислотами против вируса SARS-CoV-2.

Противовирусную активность композиций фавипиравира с аминокислотами составов, указанных в табл. 3 в отношении вируса SARS-CoV-2 проводили на постоянной культуре клеток почки африканской зелёной мартышки. В качестве ростовой и поддерживающей применяли среду на солевом растворе Хенкса, содержащую, фетальную телячью сыворотку.

В исследовании использовали девять составов фавипиравира с аминокислотами с различными качественными и количественными характеристиками (составы 1а-3а, 5а-7а, 9а-11а) и три состава, содержащих идентичное своей группе количество фавипиравира (состав 4а: количество фавипиравира идентичное составам 1а-3а; состав 8а: количество фавипиравира идентичное составам 5а-7а; состав 12а: количество фавипиравира идентичное составам 9а-11а) (табл. 3). В качестве контроля использовали физиологический раствор (состав 13а).

Для инфицирования 13 образцов клеток почки африканской зелёной мартышки вирусом SARS-CoV-2 удаляли ростовую среду с монослоя клеток и вносили вирус SARS-CoV-2, инкубировали в течение 60 мин при температуре $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, затем инокулят удаляли,

промывали, в образцы клеток вносили свежую среду, содержащую исследуемые образцы составов 1-13, соответственно. Образцы инкубировали при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в течение 48 ч. Биологическую активность оценивали титрованием полученной суспензии клеток по цитопатическому действию вируса через 24 и 48 ч после инфицирования. Результаты исследований представлены в табл. 3.

Основным критерием оценки эффективности составов 1a-12a *in vitro* являлся коэффициент ингибирования цитопатогенного действия вируса (КИ, %).

Коэффициент ингибирования (КИ, %) рассчитывался по формуле:

КИ = ((Аконтр – Аоп) / Аконтр) × 100%, где:

Аконтр — биологическая активность вируса, определённая в клетках без внесения препарата (с использованием контрольного состава);

Аоп — биологическая активность вируса, определённая в клетках с внесением препарата.

Таблица 3. Изучение противовирусной активности композиций фавипиравира с аминокислотами против вируса SARS-CoV-2.

Препарат	Массовое соотношение компонентов Составы 1a, 2a, 3a, 4a	КИ% 24ч после инфицирования	КИ% 48ч после инфицирования	Массовое соотношение компонентов Составы 5a, 6a, 7a, 8a	КИ% 24ч после инфицирования	КИ% 48ч после инфицирования	Массовое соотношение компонентов Составы 9a, 10a, 11a, 12a	КИ% 24ч после инфицирования	КИ% 48ч после инфицирования
Фавипиравир+лизин	1,0:0,1	>82	100	1,0:0,6	>88	100	1,0:1,2	>90	100
Фавипиравир+тирозин	1,0:0,1	>79	>97	1,0:0,6	>85	100	1,0:1,2	>89	100
Фавипиравир+серин	1,0:0,1	>80	>95	1,0:0,6	>86	100	1,0:1,2	>89	100
Фавипиравир (составы сравнения)	Кол-во идентичное составу 1a, 2a, 3a	56-61	70-73	Кол-во идентичное составу 5a, 6a, 7a	57-61	71-74	Кол-во идентичное составу 9a, 10a, 11a	56-62	70-74

Контроль (состав 13а)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Таким образом, представленные результаты эксперимента наглядно демонстрируют противовирусную активность фармацевтических композиций фавипиравира с различными аминокислотами в массовых соотношениях 1,0:0,1-1,0:1,2. При этом, указанные композиции проявляют синергетический эффект в отношении противовирусной активности по сравнению с монотерапией фавипиравиром в идентичных количествах.

Пример 5. Исследование стабильности фармацевтических композиций фавипиравира при хранении.

5.1. Исследование стабильности фармацевтических композиций фавипиравира с гидратами аминокислот или их солей при хранении.

Авторами была исследована стабильность при ускоренном хранении полученных растворов (пример 1.1, составы 1-13) по четырем показателям - прозрачность, количественное содержание фавипиравира. Прозрачность определяли визуально, количественное содержание фавипиравира - методом ВЭЖХ. Данные по стабильности растворов фавипиравира приведены в таблице 4. Хранение осуществлялось при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$ при воздействии света.

В соответствии с ОФС.1.1.0009.15 метод «ускоренного старения» (хранение при повышенной температуре) основан на зависимости скорости химической реакции от температуры в соответствии с правилом Вант-Гоффа: при повышении температуры на 10°C скорость химической реакции возрастает в 2-4 раза. Испытания устойчивости растворов проводили методом ускоренного старения при $40\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 71 суток, что соответствует 3 годам хранения при стандартных условиях (не более 10°C).

Эксперимент проводили на 3 сериях каждого состава. Количественное содержание фавипиравира выражали в средних значениях.

В табл. 4 показано, что после 71 дня хранения в условиях метода «ускоренного старения» составы 1-12 были стабильны и оставались химически чистыми. Состав 13 оставался химически чистыми в течение менее 28 суток.

Таблица 4. Исследование стабильности растворов фавипиравира с аминокислотами.

	Время	Показатели
--	-------	------------

Составы	хранения при (tэ-txp) =30°C, сутки	Прозрачность раствора	Количественное содержание, %
1	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,99
	28	Прозрачный	99,92
	42	Прозрачный	99,88
	56	Прозрачный	99,85
	71	Прозрачный	99,80
2	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,98
	28	Прозрачный	99,97
	42	Прозрачный	99,91
	56	Прозрачный	99,87
	71	Прозрачный	99,8
3	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,99
	28	Прозрачный	99,95
	42	Прозрачный	99,89
	56	Прозрачный	99,81
	71	Прозрачный	99,78
4	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,98
	28	Прозрачный	99,96

	42	Прозрачный	99,89
	56	Прозрачный	99,84
	71	Прозрачный	99,78
5	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,99
	28	Прозрачный	99,95
	42	Прозрачный	99,90
	56	Прозрачный	99,85
	71	Прозрачный	99,79
6	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,99
	28	Прозрачный	99,93
	42	Прозрачный	99,89
	56	Прозрачный	99,85
	71	Прозрачный	99,82
7	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,99
	28	Прозрачный	99,94
	42	Прозрачный	99,89
	56	Прозрачный	99,85
	71	Прозрачный	99,79
8	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,99
	28	Прозрачный	99,95

	42	Прозрачный	99,88
	56	Прозрачный	99,85
	71	Прозрачный	99,80
9	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,99
	28	Прозрачный	99,97
	42	Прозрачный	99,92
	56	Прозрачный	99,87
	71	Прозрачный	99,80
10	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,99
	28	Прозрачный	99,95
	42	Прозрачный	99,90
	56	Прозрачный	99,87
	71	Прозрачный	99,81
11	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,99
	28	Прозрачный	99,96
	42	Прозрачный	99,90
	56	Прозрачный	99,88
	71	Прозрачный	99,84
12	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,98
	28	Прозрачный	99,95

	42	Прозрачный	99,90
	56	Прозрачный	99,84
	71	Прозрачный	99,78
13	0	Прозрачный	100,0
	14	Прозрачный	99,9
	28	Прозрачный с единичными включениями	97,66
	42	Мутный	96,00
	56	Взвесь/ не растворим	-
	71	Взвесь/ не растворим	-

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что изменение соотношений относительно заявленных в настоящем изобретении приводит к ухудшению показателей качества полученного раствора. При этом были проведены дополнительные исследования стабильности составов фавипиравира с аминокислотами в свободном состоянии. Результаты исследований неожиданно показали улучшение стабильности и безопасности составов фавипиравира с гидратами аминокислот и/или их солей.

5.2. Исследование стабильности твердого лекарственного средства в виде лиофилизата фавипиравира с аминокислотами в свободном виде при хранении.

Стабильность лекарственных средств фавипиравира с аминокислотами в форме лиофилизатов, полученных способом, охарактеризованным в примере 1, оценивали методом «ускоренного старения» по содержанию фавипиравира и сравнивали со стабильностью лиофилизатов, содержащих только фавипиравир.

Количественные характеристики лекарственных средств в форме лиофилизатов представлены в таблице 3.

В соответствии с ОФС.1.1.0009.15 метод «ускоренного старения» (хранение при повышенной температуре) основан на зависимости скорости химической реакции от температуры в соответствии с правилом Вант-Гоффа: при повышении температуры на 10°C

скорость химической реакции возрастает в 2-4 раза. Испытания устойчивости лиофилизатов проводили методом ускоренного старения при $40\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 457 суток, что соответствует 5 годам хранения при стандартных условиях (не более 25°C). Эксперимент проводили на 3 сериях каждого лекарственного средства. Количественное содержание фавипиравира выражали в средних значениях.

Содержание фавипиравира определяли методом ВЭЖХ с использованием стандартов.

В табл. 5 показано, что после 457 дней хранения в условиях метода «ускоренного старения» лекарственные средства фавипиравира с аминокислотами в форме лиофилизатов по настоящему изобретению (составы 1а-3а; 5а-7а; 9а-11а) обладали увеличенной стабильностью и оставались химически чистыми. Лекарственные средства составов 4а, 8а, 12а оставались химически чистыми в течение менее 150 суток, к концу эксперимента содержание действующего вещества уменьшалось более чем на 3,5-5 %.

Таблица 5. Исследование стабильности лиофилизатов фавипиравира с аминокислотами.

Время хранения при ($t_3 - t_{\text{кр}}$) = 15°C , сутки	Обнаруженное по данным ВЭЖХ количество фавипиравира в % от теоретического содержания											
	Состав 1а	Состав 2а	Состав 3а	Состав 5а	Состав 6а	Состав 7а	Состав 9а	Состав 10а	Состав 11а	Состав сравнения 4а	Состав сравнения 8а	Состав сравнения 12а
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
75	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,84	99,86	99,89
150	100,0	99,99	99,99	100,0	99,99	99,99	100,0	99,98	99,99	98,93	98,90	98,98
225	99,94	99,92	99,91	99,95	99,92	99,90	99,96	99,90	99,89	98,22	97,95	98,32
300	99,88	99,86	99,86	99,89	99,85	99,81	99,88	99,83	99,81	97,45	97,20	97,55
375	99,83	99,82	99,81	99,84	99,81	99,77	99,85	99,79	99,78	96,90	96,64	97,00

457	99,77	99,76	99,75	99,78	99,73	99,71	99,78	99,71	99,71	96,20	95,45	96,45
-----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Таким образом, лекарственные средства фавипиравира с аминокислотами в форме лиофилизатов по настоящему изобретению (составы 1a-3a; 5a-7a; 9a-11a) обладают статистически достоверной улучшенной стабильностью при хранении по сравнению с составами (4a; 8a; 12a).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, проявляющая профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, содержащая в терапевтически эффективных количествах фавипиравир или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и по меньшей мере одну аминокислоту и/или ее фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и/или гидрат или сольват ее фармацевтически приемлемой соли, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, и/или гидрату или сольвату ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, и/или гидрату или сольвату ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1; 1,0:0,15; 1,0:0,2; 1,0:0,25; 1,0:0,3; 1,0:0,35; 1,0:0,4; 1,0:0,45; 1,0:0,5; 1,0:0,55; 1,0:0,6; 1,0:0,65; 1,0:0,7; 1,0:0,75; 1,0:0,8; 1,0:0,85; 1,0:0,9; 1,0:0,95; 1,0:1,0; 1,0:1,05; 1,0:1,1; 1,0:1,15 или 1,0:1,2.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой фавипиравир имеет форму свободного основания.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой гидрат аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли представляет собой моногидрат, дигидрат или тригидрат.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой по меньшей мере одна аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, и/или гидрат или сольват ее фармацевтически приемлемой соли представляет собой аминокислоту и/или ее фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и/или гидрат или сольват ее фармацевтически приемлемой соли в L- или D- конфигурации, или в виде рацемата.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой по меньшей мере одна аминокислота и/или ее фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, и/или гидрат или сольват ее фармацевтически приемлемой соли представляет собой гидрат или сольват α -аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой аминокислота имеет изоэлектрическую точку от 2 до 10.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, в которой аминокислота имеет изоэлектрическую точку от 3 до 10.
9. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой аминокислота имеет изоэлектрическую точку от 7 до 10.
10. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой аминокислота представляет собой протеиногенную аминокислоту.
11. Фармацевтическая композиция по п. 10, в которой протеиногенная аминокислота представляет собой заменимую или незаменимую аминокислоту.
12. Фармацевтическая композиция по п. 10, в которой протеиногенная аминокислота представляет собой стандартную или нестандартную аминокислоту.
13. Фармацевтическая композиция по п. 12, в которой протеиногенная стандартная аминокислота представляет собой L-лизин, L-гистидин, L-аргинин, L-метионин, L-глутамин, L-изолейцин, L-лейцин, L-аланин, глицин, L-треонин, L-триптофан, L-пролин, L-валин, L-цистеин, L-фенилаланин, L-аспарагин, L-серин, L-тирозин, L-глутаминовую кислоту или L-аспарагиновую кислоту.
14. Фармацевтическая композиция по п. 12, в которой протеиногенная нестандартная аминокислота представляет собой L-селеноцистеин, L-пирролизин.
15. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой аминокислота представляет собой N-ацетил-D-аланин, N-ацетилглицин, гидроксизин, гидроксипролин, нораргинин, гомоаргинин, гомолизин, 2,7-диаминогептановую кислоту, 2,4-диаминомасляную кислоту, 3-аминоаланин, дегидроаланин, оксипролин, цистин, орнитин, саркозин или ацетилцистеин.
16. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой аминокислота представляет собой иминокислоту, алифатическую, ароматическую или гетероциклическую аминокислоту.
17. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой аминокислота представляет собой амид моноаминодикарбоновой аминокислоты, моноаминомонокарбоновую, оксимоноаминокарбоновую, моноаминодикарбоновую, диаминомонокарбоновую или серосодержащую аминокислоту.
18. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой аминокислота представляет собой полярную незаряженную, полярную заряженную отрицательно, полярную заряженную положительно или неполярную аминокислоту.
19. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой аминокислота представляет собой глюкогенную, кетогенную или глюко-кетогенную аминокислоту.

20. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет от 1 до 90 мас.%, от 5 до 90 мас.%, от 10 до 90 мас.%, от 15 до 90 мас.%, от 20 до 90 мас.%, от 25 до 90 мас.%, от 30 до 90 мас.%, от 35 до 90 мас.%, от 40 до 90 мас.%, от 45 до 90 мас.%, от 50 до 90 мас.% или от 55 до 90 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

21. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 55 мас.%, от 5 до 55 мас.%, от 10 до 55 мас.%, от 15 до 55 мас.%, от 20 до 55 мас.%, от 25 до 55 мас.%, от 30 до 55 мас.%, от 35 до 55 мас.%, от 40 до 55 мас.%, от 45 до 55 мас.% или от 50 до 55 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, в которой количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 1,0 до 54,5 мас.%, от 1,0 до 54,0 мас.%, от 1,0 до 53,5 мас.%, от 1,0 до 53,0 мас.%, от 1,0 до 52,5 мас.%, от 1,0 до 52,0 мас.%, от 1,0 до 51,5 мас.%, от 1,0 до 51,0 мас.%, от 1,0 до 50,5 мас.%, от 1,0 до 50,0 мас.%, от 1,0 до 49,5 мас.%, от 1,0 до 48,0 мас.%, от 1,0 до 47,0 мас.%, от 1,0 до 45,0 мас.%, от 1,0 до 40,0 мас.%, от 1,0 до 35,0 мас.%, от 1,0 до 30,0 мас.%, от 1,0 до 25,0 мас.% или от 1,0 до 20,0 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

23. Фармацевтическая композиция по п.1, характеризующаяся тем, что дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, характеризующаяся тем, что фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из группы, включающей стабилизатор, буферный агент или регулирующий pH агент.

25. Фармацевтическая композиция по п. 23, в которой количество фармацевтически приемлемых эксципиентов составляет от 1 до 98 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

26. Фармацевтическая композиция по п. 25, в которой количество фармацевтически приемлемых эксципиентов составляет от 1 до 50 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

27. Фармацевтическая композиция по п. 26, в которой количество фармацевтически приемлемых эксципиентов составляет от 1 до 25 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

28. Фармацевтическая композиция по п. 27, в которой количество фармацевтически приемлемых эксципиентов составляет от 1 до 15 мас.% от массы всей фармацевтической композиции.

29. Фармацевтическая композиция по п. 1, характеризующаяся тем, что представляет собой фармацевтическую композицию в твердой форме.

30. Фармацевтическая композиция по п. 1, характеризующаяся тем, что представляет собой фармацевтическую композицию в жидкой форме.

31. Фармацевтическая композиция по п. 1, состоящая из фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и аминокислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективных количествах, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрату, или сольвату, и/или гидрату или сольвату ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

32. Фармацевтическая композиция по п. 1, состоящая из фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и аминокислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективных количествах и гидроксида натрия, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, и/или гидрату или сольвату ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

33. Фармацевтическая композиция по п. 1, состоящая из фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, аминокислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективных количествах, гидроксида натрия и инъекционной воды, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, и/или гидрату или сольвату ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

34. Лекарственное средство, проявляющее профилактическую и/или терапевтическую противовирусную активность, содержащее фармацевтическую композицию по пп. 1-33 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

35. Лекарственное средство по п. 34, в котором количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет от 100 до 2000 мг.

36. Лекарственное средство по п. 35, в котором количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет от 100 до 1900 мг, 100 до 1800 мг, от 100 до 1700 мг, от 100 до 1600 мг, от 110 до 1500 мг, от 120 до 1400 мг, от 130 до 1300 мг, от 140 до 1200 мг, от 150 до 1100 мг, от 160 до 1000 мг, от 170 до 900 мг, от 180 до 800 мг, от 190 до 700 мг или от 200 до 600 мг.

37. Лекарственное средство по п. 35, в котором количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет 200 мг.

38. Лекарственное средство по п. 35, в котором количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет 300 мг

39. Лекарственное средство по п. 35, в котором количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет 400 мг.

40. Лекарственное средство по п. 35, в котором количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет 600 мг.

41. Лекарственное средство по п. 35, в котором количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет 800 мг.

42. Лекарственное средство по п. 34, в котором количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет от 1 до 90 мас.%, от 5 до 90 мас.%, от 10 до 90 мас.%, от 15 до 90 мас.%, от 20 до 90 мас.%, от 25 до 90 мас.%, от 30 до 90 мас.%, от 35 до 90 мас.%, от 40 до 90 мас.%, от 45 до 90 мас.%, от 50 до 90 мас.%, от 55 до 90 мас.%, от 60 до 90 мас.%, от 65 до 90 мас.%, от 70 до 90 мас.% или от 75 до 90 мас.% от массы всего лекарственного средства.

43. Лекарственное средство по п. 34, в котором количество фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата составляет от 1 до 85 мас.%, от 1 до 80 мас.%, от 1 до 75 мас.%, от 1 до 70 мас.%, от 1 до 65 мас.%, от 1 до 60 мас.%, от 1 до 55 мас.%, от 1 до 50 мас.% от массы всего лекарственного средства.

44. Лекарственное средство по п. 34, в котором количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 10 до 1000 мг.

45. Лекарственное средство по п. 44, в котором количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 10 до 900 мг, от 10 до 800 мг, от 20 до 750 мг, от 30 до 710 мг, от 40 до 690 мг, от 50 до 670 мг, от 60 до 650 мг, 70 до 630 мг, от 80 до 610 мг, 90 до 590 мг, от 100 до 570 мг, от 110 до 550 мг, от 120 до 530 мг, от 130

до 510 мг, от 140 до 490 мг, от 150 до 470 мг, от 160 до 450 мг, от 170 до 430 мг, от 180 до 410 мг, от 190 до 390 мг, от 200 до 370 мг, от 210 до 350 мг, от 220 до 330 мг, от 230 до 310 мг или от 240 до 290 мг.

46. Лекарственное средство по п. 34, в котором количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 55 мас.%, от 5 до 55 мас.%, от 10 до 55 мас.%, от 15 до 55 мас.%, от 20 до 55 мас.%, от 25 до 55 мас.%, от 30 до 55 мас.%, от 35 до 55 мас.%, от 40 до 55 мас.%, от 45 до 55 мас.% или от 50 до 55 мас.% от массы всего лекарственного средства.

47. Лекарственное средство по п. 34, в котором количество аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли составляет от 1,0 до 54,5 мас.%, от 1,0 до 54,0 мас.%, от 1,0 до 53,5 мас.%, от 1,0 до 53,0 мас.%, от 1,0 до 52,5 мас.%, от 1,0 до 52,0 мас.%, от 1,0 до 51,5 мас.%, от 1,0 до 51,0 мас.%, от 1,0 до 50,5 мас.%, от 1,0 до 50,0 мас.%, от 1,0 до 49,5 мас.%, от 1,0 до 48,0 мас.%, от 1,0 до 47,0 мас.%, от 1,0 до 45,0 мас.%, от 1,0 до 40,0 мас.%, от 1,0 до 35,0 мас.%, от 1,0 до 30,0 мас.%, от 1,0 до 25,0 мас.% или от 1,0 до 20,0 мас.% от массы всего лекарственного средства.

48. Лекарственное средство по п. 34, характеризующееся тем, что представляет собой твердое лекарственное средство.

49. Лекарственное средство по п. 48, характеризующееся тем, что представляет собой лиофилизат.

50. Лекарственное средство по п. 34, характеризующееся тем, что представляет собой жидкое лекарственное средство.

51. Лекарственное средство по п. 34, характеризующееся тем, что представляет собой концентрат.

52. Лекарственное средство по п. 51, характеризующееся тем, что концентрат имеет рН от 6,5 до 8,5.

53. Лекарственное средство по п. 52, характеризующееся тем, что концентрат имеет рН от 7,0 до 7,5.

54. Лекарственное средство по п. 51, в котором концентрация фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в концентрате составляет от 10 до 150 мг/мл.

55. Лекарственное средство по п. 54, в котором концентрация фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в концентрате составляет от 10 до 140 мг/мл, от 10 до 130 мг/мл, от 10 до 120 мг/мл, от 10 до 110 мг/мл, от 10 до

100 мг/мл, 10 до 90 мг/мл, от 10 до 80 мг/мл, от 10 до 70 мг/мл, от 10 до 60 мг/мл, от 10 до 50 мг/мл, от 10 до 40 мг/мл или от 10 до 30 мг/мл.

56. Лекарственное средство по п. 34, характеризующееся тем, что представляет собой парентеральное лекарственное средство.

57. Лекарственное средство по п. 56, характеризующееся тем, что представляет собой инфузионный раствор.

58. Лекарственное средство по п. 56, характеризующееся тем, что представляет собой инъекционный раствор.

59. Лекарственное средство по п. 34, характеризующееся тем, что фармацевтически приемлемые эксципиенты выбраны из группы, включающей формообразующие вещества, стабилизаторы, солюбилизаторы, растворители, увлажнители, лубриканты, скользящие вещества, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, фунгициды, регуляторы пролонгированной доставки, соразтворители, разбавители, наполнители, эмульгаторы, консерванты, антиоксиданты, буферные агенты, криопротекторы, регулирующие pH агенты, вещества для поддержания изотоничности или корригирующие вещества.

60. Лекарственное средство по п. 59, в котором фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой гидроксид натрия или соляную кислоту.

61. Лекарственное средство по п. 60, в котором количество гидроксида натрия или соляной кислоты составляет от 10 до 200 мг.

62. Лекарственное средство по п. 61, в котором количество гидроксида натрия или соляной кислоты составляет от 10 до 190 мг, от 15 до 180 мг, от 20 до 170 мг, от 25 до 160 мг, от 30 до 150 мг, от 35 до 140 мг, от 40 до 130 мг, от 45 до 120 мг, от 50 до 110 мг, от 55 до 100 мг, от 60 до 90 мг или от 65 до 80 мг.

63. Лекарственное средство по п. 59, характеризующееся тем, что растворитель представляет собой физиологический раствор, инъекционную воду, апирогенную воду, дистиллированную воду, раствор Рингера, раствор Хартмана или раствор глюкозы.

64. Лекарственное средство по п. 60, состоящее из фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и по меньшей мере одной аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективных количествах, и гидроксида натрия, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или

гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

65. Лекарственное средство по пп. 60, 63 состоящее из фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и по меньшей мере одной аминокислоты и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективных количествах, гидроксида натрия и инъекционной воды, где массовое соотношение фавипиравира или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата к аминокислоте и/или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и/или гидрата или сольвата ее фармацевтически приемлемой соли составляет 1,0:0,1-1,0:1,2 соответственно.

66. Применение фармацевтической композиции по пп. 1-33 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики вирусных инфекций.

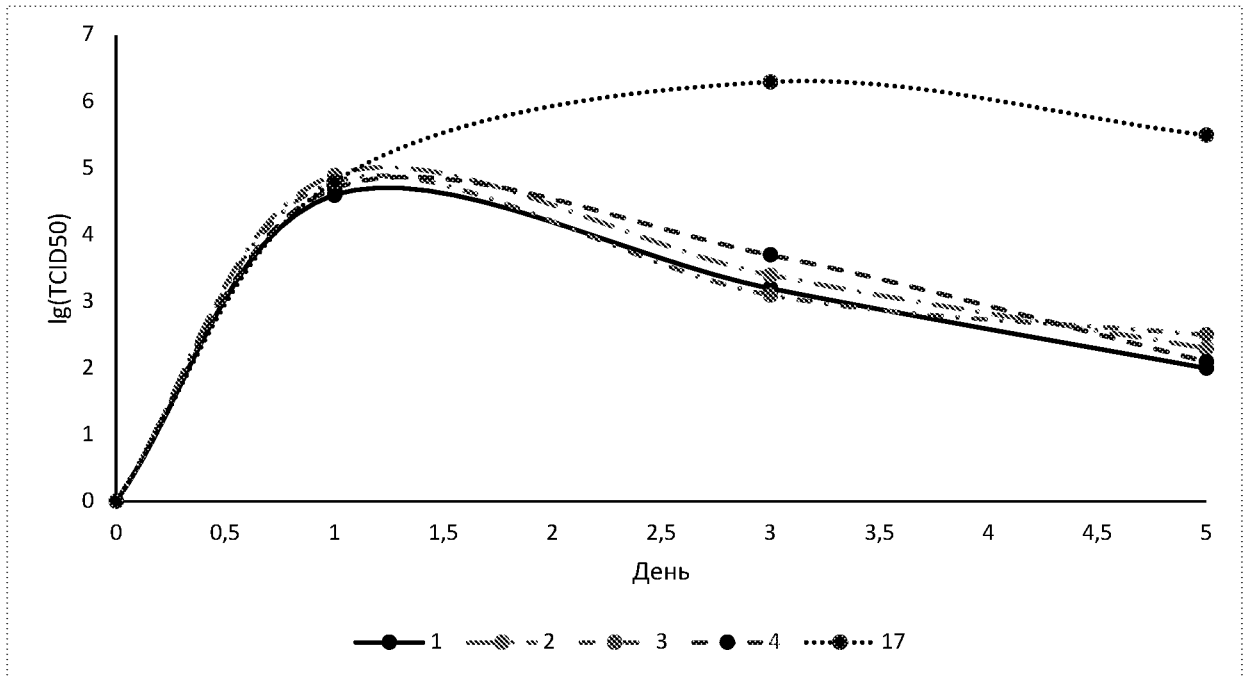
67. Применение по п. 66, где вирусная инфекция вызвана РНК-содержащим вирусом.

68. Применение по п. 67, где вирусная инфекция представляет собой вирус, геном которых закодирован одноцепочечной смысловой (+)-нитью, а также антисмысловой (-)-нитью РНК и которые используют вирусную РНК-зависимую-РНК-полимеразу для своей репликации.

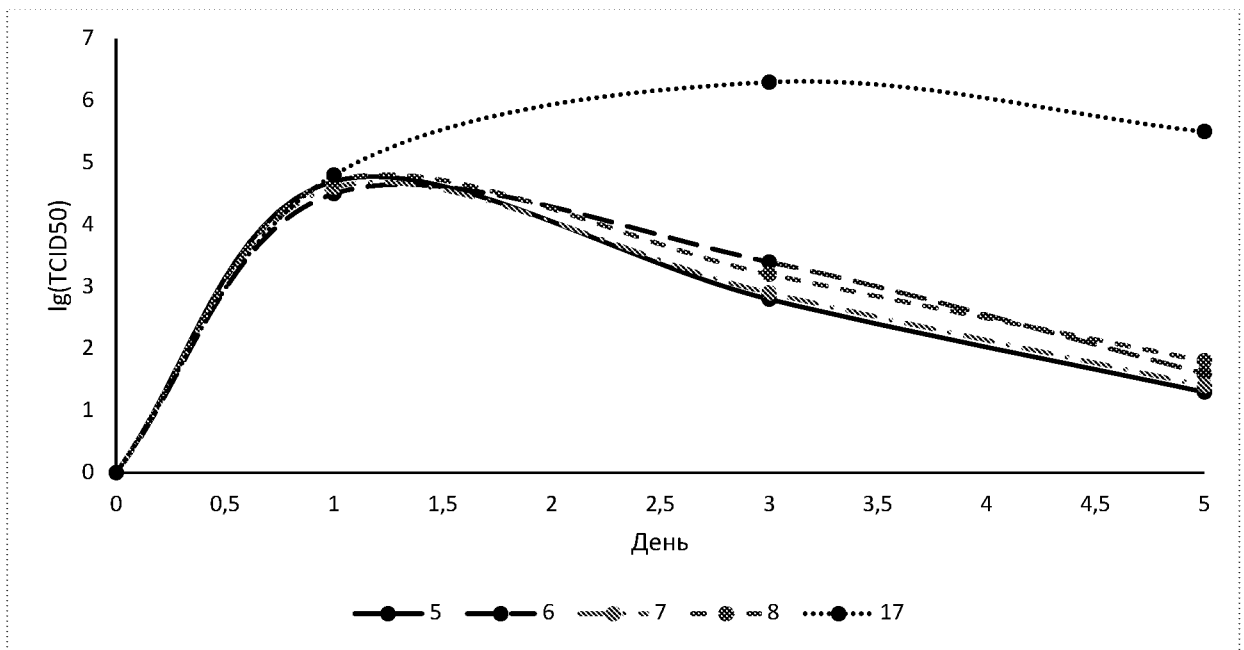
69. Применение по п. 67, где вирус представляет собой вирус гриппа, коронавируса, пикорнавирус, аренавирус, флавивирус, буньявирус, филовирс, флебовирус, хантавирус, энтеровирус, тогавирус, калицивирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, риновирусы, метапневмовирусы, ротавирус или норовирус.

70. Применение по п. 67, где вирус представляет собой высоковирулентный или низковирулентный вирус.

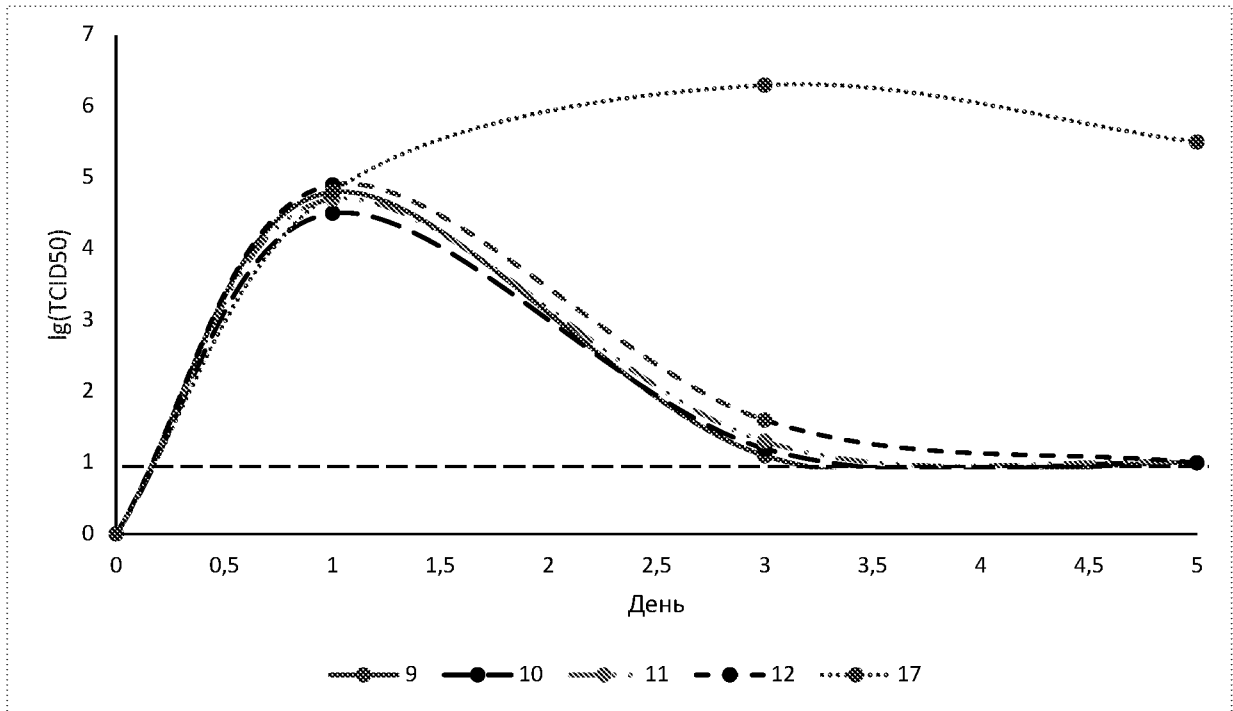
71. Применение по п. 69, где вирус представляет собой SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV или Influenza A, B C.



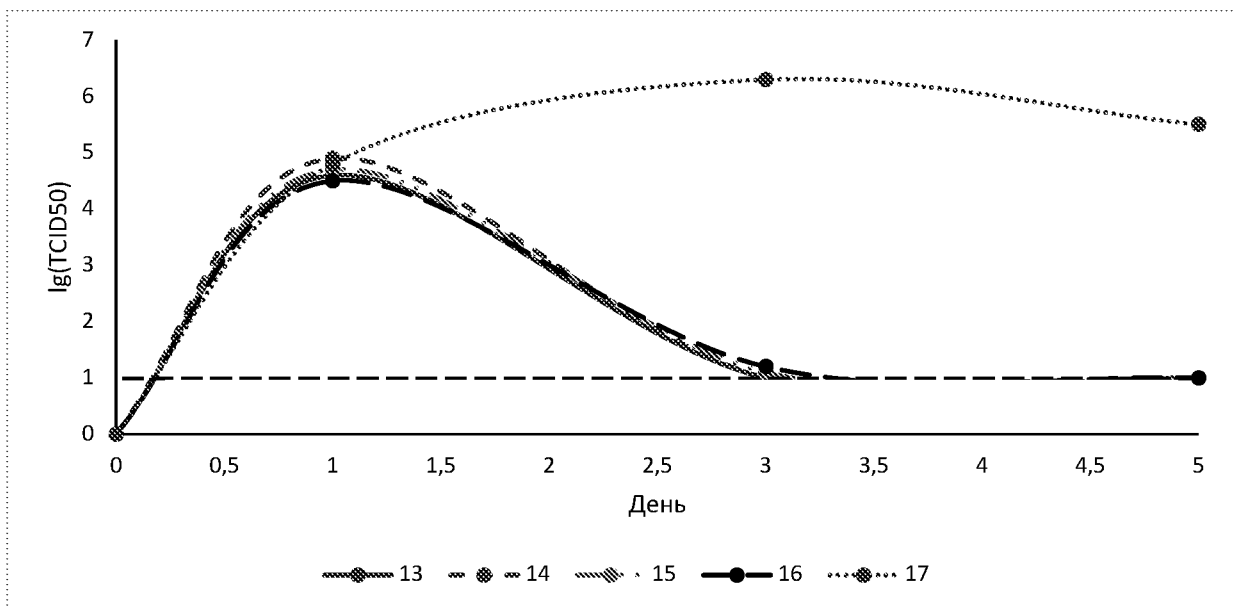
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2022/050274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See supplemental sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/4965, 31/195, 47/18, 9/0, 9/19, A61P 31/12, 31/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatSearch (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0266831 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD) 24.09.2015, par. [0002], [0095], [0097]-[0098], [0109], [0111], [0117], examples 13-27, par. [0251], table 4, par. [0257], [0259]	1-2, 5, 7-33, 34-66, 67-71
Y		4, 6
X	CN 112624985 A1 (BEIJING PETROCHEM TECH) 09.04.2021, the claims	1-3, 7-8, 14-18, 23,29-30, 34, 48, 50, 56,58-59, 66, 68
X	CN 111214446 A (REYOUNG PHARMACEUTICAL CO LTD et al.) 02.06.2020, the claims	1-3, 10-36,38-71
Y	WO 2017/179683 A1 (MEIJI SEIKA PHARMA CO LTD) 19.10.2017, the claims, section "Explanation of the invention" par. 1 2	4, 6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2022 (29.11.2022)

Date of mailing of the international search report

15 December 2022 (15.12.2022)

Name and mailing address of the ISA/
RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

<p>А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p><i>A61K 31/4965</i> (2006.01) <i>A61K 31/195</i> (2006.01) <i>A61K 47/18</i> (2017.01) <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61K 9/19</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01) <i>A61P 31/14</i> (2006.01)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																																	
<p>В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p>A61K 31/4965, 31/195, 47/18, 9/0, 9/19, A61P 31/12, 31/14</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p>PatSearch (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS</p>																																	
<p>С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2015/0266831 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD) 24.09.2015, параграфы [0002], [0095], [0097]-[0098], [0109], [0111], [0117], примеры 13-27, параграфы [0251], таблица 4, параграфы [0257], [0259]</td> <td>1-2, 5, 7-33, 34-66, 67-71</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>4, 6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 112624985 A1 (BEIJING PETROCHEM TECH) 09.04.2021, формула,</td> <td>1-3, 7-8, 14-18, 23,29-30, 34, 48, 50, 56,58-59, 66, 68</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 111214446 A (REYOUNG PHARMACEUTICAL CO LTD et al.) 02.06.2020, формула</td> <td>1-3, 10-36,38-71</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2017/179683 A1 (MEIJI SEIKA PHARMA CO LTD) 19.10.2017, формула, раздел "Explanation of the invention", абзацы 1, 2</td> <td>4, 6</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p> <table border="0"> <tr> <td>* Особые категории ссылочных документов:</td> <td>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</td> <td>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> <tr> <td>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </table>		Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X	US 2015/0266831 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD) 24.09.2015, параграфы [0002], [0095], [0097]-[0098], [0109], [0111], [0117], примеры 13-27, параграфы [0251], таблица 4, параграфы [0257], [0259]	1-2, 5, 7-33, 34-66, 67-71	Y		4, 6	X	CN 112624985 A1 (BEIJING PETROCHEM TECH) 09.04.2021, формула,	1-3, 7-8, 14-18, 23,29-30, 34, 48, 50, 56,58-59, 66, 68	X	CN 111214446 A (REYOUNG PHARMACEUTICAL CO LTD et al.) 02.06.2020, формула	1-3, 10-36,38-71	Y	WO 2017/179683 A1 (MEIJI SEIKA PHARMA CO LTD) 19.10.2017, формула, раздел "Explanation of the invention", абзацы 1, 2	4, 6	* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)		“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №																															
X	US 2015/0266831 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD) 24.09.2015, параграфы [0002], [0095], [0097]-[0098], [0109], [0111], [0117], примеры 13-27, параграфы [0251], таблица 4, параграфы [0257], [0259]	1-2, 5, 7-33, 34-66, 67-71																															
Y		4, 6																															
X	CN 112624985 A1 (BEIJING PETROCHEM TECH) 09.04.2021, формула,	1-3, 7-8, 14-18, 23,29-30, 34, 48, 50, 56,58-59, 66, 68																															
X	CN 111214446 A (REYOUNG PHARMACEUTICAL CO LTD et al.) 02.06.2020, формула	1-3, 10-36,38-71																															
Y	WO 2017/179683 A1 (MEIJI SEIKA PHARMA CO LTD) 19.10.2017, формула, раздел "Explanation of the invention", абзацы 1, 2	4, 6																															
* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение																																
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности																																
“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста																																
“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“&” документ, являющийся патентом-аналогом																																
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)																																	
“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.																																	
“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета																																	
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p>29 ноября 2022 (29.11.2022)</p>	<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p>15 декабря 2022 (15.12.2022)</p>																																
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация тел. +7(499)240-60-15, факс +7(495)531-63-18</p>	<p>Уполномоченное лицо: Савченко К. Телефон № 8(495)531-65-15</p>																																