

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11)

015178

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: 2011.06.30(51) Int. Cl. C07D 491/04 (2006.01)
C07H 19/04 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(21) Номер заявки: 200870505

(22) Дата подачи: 2007.05.09

(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ

(31) 0609178.9

(32) 2006.05.09

(33) GB

(43) 2009.04.28

(86) PCT/GB2007/001677

(87) WO 2007/129083 2007.11.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЮНИВЕРСИТИ КОЛЛЕДЖ КАРДИФФ
КОНСАЛТЕНТС ЛИМИТЕД (GB); КА-
ТОЛИКЕ УНИВЕРСИТЕТ ЛЁВЕН (BE)

(72) Изобретатель:

Макгиган Кристофер (GB), Балзарини Ян
(BE), Мильоре Марко (GB)

(74) Представитель:

Липатова И.И., Рыбаков В.М., Новоселова
С.В., Дошечкина В.В., Хмара М.В. (RU)

(56)

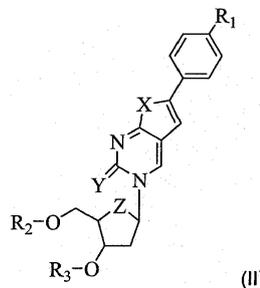
WO-A-0183501

WO-A-0185749

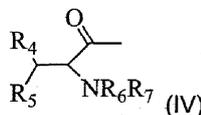
MCGUIGAN C. ET AL.: "Phosphor-
amidate derivatives of d4T with improved anti-
HIV efficacy retain full activity in thymidine
kinase-deficient cells" BIOORGANIC &
MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,
OXFORD, GB, vol. 6, no. 10, 21 May 1996
(1996-05-21), pages 1183-1186, XP004134894
ISSN: 0960-894X Scheme page 1184
US-A1-2001018440

ANGELL A. ET AL.: "Bicyclic anti-VZV
nucleosides: thieno analogues bearing an alkyl-
phenyl side chain have reduced antiviral activity"
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY
LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 10, 17
May 2004 (2004-05-17), pages 2397-2399,
XP004841208 ISSN: 0960-894X page 2398,
column 1, paragraph 3 page 2398; table 1

(57) Соединение для применения в лечении или профилактике вирусных инфекций, таких, например, как ветряная оспа или опоясывающий герпес, вызванных вирусом Varicella Zoster, имеющее общую формулу (II)



где X представляет собой O, S, NH или CH₂, Y представляет собой O, S или NH, Z представляет собой O, S или CH₂, R₁ представляет собой C₁₋₆ алкил, предпочтительно n-алкил, например n-пентил или n-гексил, и один из R₂ или R₃ представляет собой H, а другой является остатком нейтральной неполярной аминокислоты формулы



где R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо друг от друга являются H или C₁₋₂ алкилом, либо его фармацевтически приемлемая соль или гидрат. В предпочтительных воплощениях один из R₂ или R₃ является валином, лейцином, изолейцином или аланином, особенно предпочтителен валин.

B1

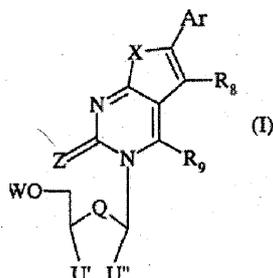
015178

015178

B1

Данное изобретение относится к эфирным производным некоторых нуклеозидных аналогов, имеющих терапевтическое применение в профилактике и лечении вирусных инфекций, например, вызванных вирусом *Varicella Zoster* (VZV). Вирус *Varicella Zoster* является этиологическим фактором развития ветряной оспы и опоясывающего герпеса, который может причинять человеку сильную боль и страдание. Изобретение также предлагает фармацевтическую композицию, включающую это эфирное производное, и способ лечения или профилактики вирусной инфекции путем введения этого производного.

В публикации WO 01/83501 A1, содержание которой включено сюда путем ссылки, описаны некоторые нуклеозидные аналоги, обладающие высокой активностью против вируса *Varicella Zoster* (VZV) и имеющие общую формулу (I)



где Ag представляет собой возможно замещенную ароматическую кольцевую систему, которая включает одно шестичленное ароматическое кольцо или два конденсированных шестичленных ароматических кольца;

R_8 и R_9 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, галогены, amino, алкиламино, диалкиламино, нитро, циано, алкилокси, арилокси, тиол, алкилтиол, арилтиол, арил;

Q выбран из группы, включающей O, S и CY_2 , где Y могут быть одинаковыми или различными и выбраны из водорода, алкила или галогенов;

X выбран из группы, включающей O, NH, S, N-алкил, $(CH_2)_m$, где m имеет значение от 1 до 10, и CY_2 , Y могут быть одинаковыми или различными и выбраны среди водорода, алкила и галогенов;

Z выбран из группы, включающей O, S, NH и N-алкил;

U'' представляет собой H, а U' выбран из H и CH_2T , либо U' и U'' соединяются таким образом, чтобы сформировать кольцевую группировку, включающую Q, где $U'-U''$ вместе соответственно выбраны из группы, включающей $STH-ST'T''$ и $ST'=CT'$ так, чтобы образовались кольцевые группировки, выбранные из группы, включающей



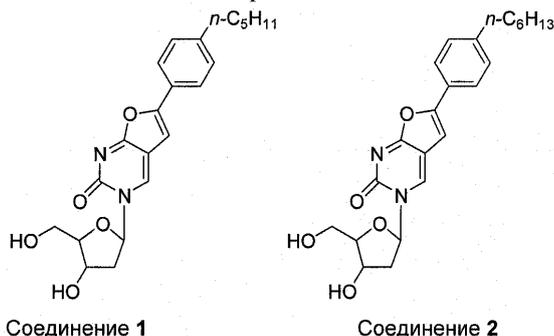
где T выбран из группы, включающей OH, H, галогены, O-алкил, O-ацил, O-арил, CN, NH_2 и N_3 ;

T' выбран из группы, включающей H и галогены, причем если имеется более одного T' , они могут быть одинаковыми или различными;

T'' выбран из группы, включающей H и галогены и

W выбран из группы, включающей H, фосфатную группу и фармакологически приемлемую соль, его производное или пролекарство; с условием, что когда T является OAc, а T' и T'' имеются и являются H, то в этом случае Ag не является 4-(2-бензоксазолил)фенилом.

В соответствии с WO 01/83501 A1 особенно предпочтительны соединения 1 и 2, приведенные ниже



Соединение 1

Соединение 2

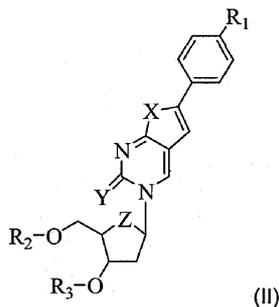
Целью данного изобретения является предложение новых соединений для лечения или профилактики вирусных инфекций, особенно вызванных или обострившихся вирусом *Varicella Zoster* (VZV).

Другой целью данного изобретения является предложение соединений с улучшенной биодоступностью для лечения этих вирусных инфекций.

Еще одной целью данного изобретения является предложение соединений с выгодными фармакокинетическими свойствами.

Другой целью данного изобретения является предложение способа производства этих соединений.

Согласно одному из аспектов данного изобретения здесь предлагается соединение со следующей общей формулой (II):

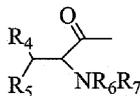


где X представляет собой O, S, NH или CH₂,

Y представляет собой O, S или NH,

Z представляет собой O, S или CH₂,

R₁ представляет собой C₁₋₆ алкил, предпочтительно n-алкил, например n-пентил или n-гексил, и один из R₂ или R₃ представляет собой H, а другой является остатком нейтральной неполярной аминокислоты формулы



где R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо друг от друга являются H или C₁₋₂ алкилом, либо его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

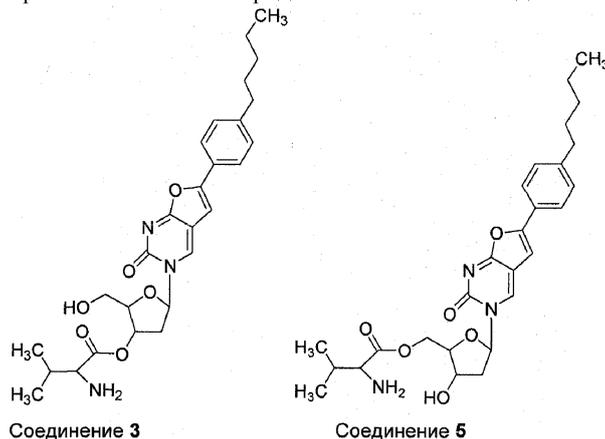
Предпочтительно, чтобы R₆ и R₇ оба являлись H.

В некоторых случаях один из R₂ или R₃ может быть валином, лейцином, изолейцином или аланином. Предпочтительно, когда R₂ или R₃ являются валином.

Необходимо понимать, что эфир валина в данном изобретении может быть L-валином, D-валином или D,L-валином.

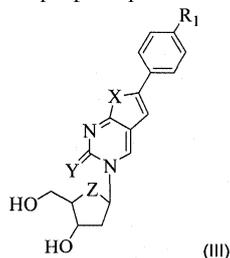
Далее предпочтительно, когда X, Y и Z все являются O.

Согласно данному изобретению наиболее предпочтительными соединениями являются



Понятно, что соединения 3 и 5 являются валиновыми эфирами соединения 1 по 3'- и 5'-гидроксигруппам соответственно.

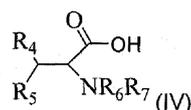
Согласно другому аспекту данного изобретения здесь предлагается способ синтеза соединения данного изобретения, и этот способ включает этерифицирование соединения формулы (III)



защищенной нейтральной неполярной аминокислотой, где R₁, X, Y и Z являются такими, как определено

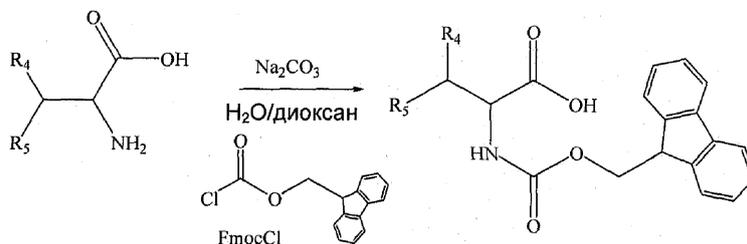
выше.

Предпочтительно, когда указанная аминокислота имеет следующую формулу (IV):



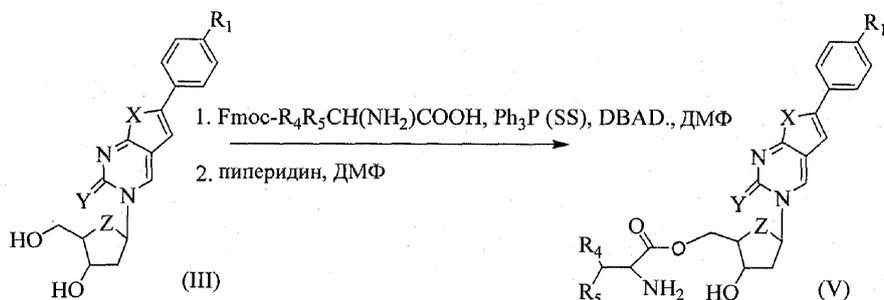
где R_4 , R_5 , R_6 и R_7 являются такими, как определено выше.

Во время реакции этерификации α -аминогруппа соответственно защищается. В некоторых воплощениях, таких, где R_6 и R_7 являются H, указанная аминокислота может быть защищена с помощью 3,9-флуоренилметоксикарбонильной (Fmoc) защитной группы. Специалистам в этой области известны и доступны другие подходящие защитные группы.



Группа Fmoc может быть введена в условиях Шоттена-Баумана. Она исключительно устойчива к кислоте. Отщепление этой группы может быть катализировано основанием (аммиак, пиперидин, морфолин, DBU) и следует по механизму E1 β -элиминации.

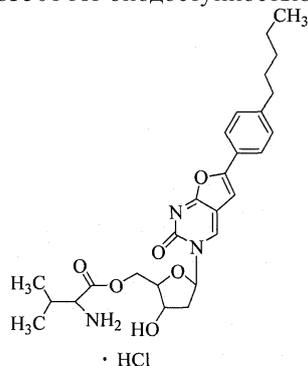
Этерификация предпочтительно выполняется в условиях Мицунобу (Mitsunobu, Synthesis, January 1981: 1-28)



Хлороводородная соль может быть получена при обработке эфира (V) раствором HCl в ТГФ (тетрагидрофуран).

R_1 предпочтительно является n-пентилом, X, Y и Z являются O, а R_4 и R_5 оба представляют собой метил.

Было установлено, что соединения данного изобретения и их хлористо-водородные соли, например соединение 6 (см. ниже), обладают выгодными фармакокинетическими (ФК) свойствами и лучшей по сравнению с соединением 1 из WO 01/83501 A1 биодоступностью.



Соединение 6

Биодоступность зачастую является ключевым фактором при практическом применении лекарства в качестве терапевтического агента, и соединения, которые демонстрируют повышенную ФК и/или растворимость, обычно имеют лучшую эффективность в условиях *in vivo* по сравнению с соединениями с менее благоприятными ФК свойствами, даже если *in vitro* их эффективность одинакова. Такие соединения, т.е. производные известных и активных *in vitro* соединений, часто упоминаются как пролекарства. Примерами таких пролекарств являются новое соединение 5 и его хлористо-водородная соль соединение 6.

Соединения 5 и 6 были протестированы на антивирусную активность, как описано ниже, при этом

было выявлено, что они обладают этой активностью. Кроме того, на мышинной модели было проведено сравнительное исследование фармакокинетических свойств соединений 1 и 5, при этом была показана лучшая биодоступность соединения 5 по сравнению с соединением 1.

Согласно другому аспекту данного изобретения представленное в данном изобретении соединение предлагается для применения в способе лечения, особенно в профилактике или лечении вирусной инфекции. В некоторых воплощениях указанное соединение может быть предложено для применения при лечении или профилактики инфекции вирусом *Varicella Zoster*.

Согласно еще одному аспекту данного изобретения предлагается применение представленного в данном изобретении соединения в производстве лекарства для профилактики или лечения вирусной инфекции, особенно вызванной вирусом *Varicella Zoster*, например ветряной оспы или опоясывающего герпеса.

Согласно еще одному аспекту данного изобретения предлагается способ профилактики или лечения вирусной инфекции, включающий введение человеку или животному, не являющемуся человеком, нуждающемуся в подобном лечении, эффективной дозы соединения согласно данному изобретению.

Согласно следующему аспекту данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция, включающая соединение, представленное в данном изобретении, в комбинации с фармацевтически приемлемым эксципиентом. Лекарства, воплощающие данное изобретение, могут быть введены пероральным, энтеральным или парентеральным путем, включая внутривенный, внутримышечный, внутривнутрибрюшинный, подкожный, внутрикожный (трансдермальный), воздушно-носный (аэрозоль), ректальный, вагинальный и местный (в т.ч. под язык или щеку).

Для перорального введения соединения, воплощающие данное изобретение, будут, как правило, предоставляться в форме таблеток или капсул, порошка или гранул, а также в форме водного раствора или суспензии.

В таблетках для перорального приема активный компонент может быть смешан с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как инертные разбавители, разрыхляющие агенты, связывающие агенты, смазывающие агенты, подслащивающие агенты, ароматические агенты, окрашивающие агенты и консерванты. К подходящим инертным разбавителям относятся карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактоза, а к подходящим разрыхляющим агентам - кукурузный крахмал и альгиновая кислота. Связывающими агентами могут быть крахмал и желатин, а в качестве смазочного агента в настоящее время обычно используют стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При желании таблетки могут быть покрыты материалом, таким как моно- или дистеарат глицерина, что приводит к уменьшению всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Капсулы для перорального приема могут быть твердыми желатиновыми, в которых активный компонент смешан с твердым разбавителем, и мягкими желатиновыми, в которых активный компонент смешан с водой или маслом, таким как жидкий парафин, арахисовое или оливковое масло.

Формы для ректального введения могут быть представлены в виде свечей с подходящей основой, включающей, например, масло какао или салицилат.

Формы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пены или спрея, содержащих в дополнение к активному компоненту соответствующие используемые в этой области носители.

Для внутримышечного, внутривнутрибрюшинного, подкожного и внутривенного использования соединения, воплощающие данное изобретение, обычно предлагаются в виде стерильных водных растворов или суспензий, изотоничных и доведенных до соответствующих значений pH с помощью буфера. Подходящим водным носителем может быть раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия. Водные суспензии, воплощающие изобретение, могут включать суспендирующие агенты, такие как производные целлюлозы, альгинат натрия, поливинилпирролидон и трагакантовую камедь, и увлажняющие агенты, например лецитин. Подходящие консерванты для водных суспензий включают этил- или н-пропилпарагидроксибензоат.

Соединения, воплощающие данное изобретение, могут быть представлены в препаратах липосом.

Как правило, подходящая доза находится в диапазоне от 0,001 до 300 мг на 1 кг массы тела пациента в день, предпочтительный диапазон составляет от 0,01 до 25 мг на 1 кг массы тела в день, а наиболее предпочтительный от 0,05 до 10 мг на 1 кг массы тела в день. Предпочтительно, чтобы нужная доза была представлена в виде двух, трех, четырех, пяти или шести или больше субдоз, которые вводятся через соответствующие интервалы времени в течение дня. Эти субдозы можно вводить в виде стандартной лекарственной формы, содержащей, например, 0,1-1500 мг, предпочтительно 0,2-1000 мг и наиболее предпочтительно 0,5-700 мг активного компонента на форму.

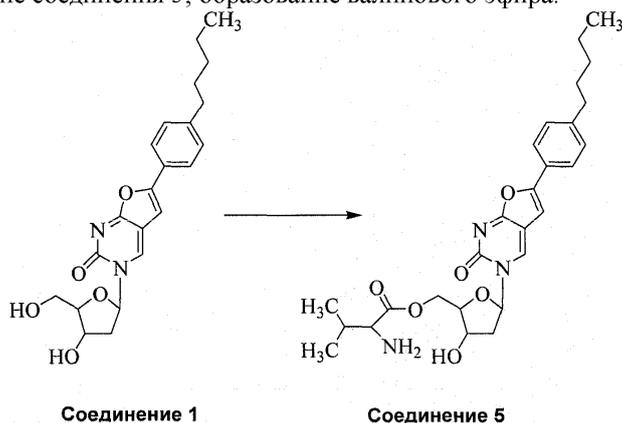
Далее следуют различные примеры изобретения со ссылками на сопровождающие чертежи, из которых будут очевидны дальнейшие преимущества и эффекты соединений изобретения.

В разделе графических материалов единственная иллюстрация представляет собой график $Mean \pm SD$ (среднее значение \pm стандартное отклонение) плазменной концентрации соединения 1 (обозначена как относительная площадь пика) у мышей женского пола после однократного перорального введения через зонд соединения 1 (25 мг/кг) или соединения 5 (31,25 мг/кг, эквивалентные 25 мг/кг соединения 1).

Экспериментальные методики и биологические результаты

Получение соединений.

Пример 1. Получение соединения 5; образование валинового эфира.

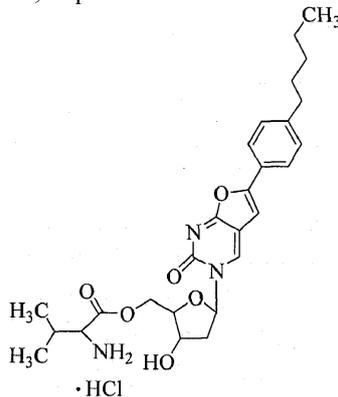


Соединение 1 (200 мг, 0,5 ммоль, полученное, как описано в WO 01/83501 A1, пример 3, стр. 15) было растворено в сухом диметилформамиде (ДМФ) (5 мл), затем к смеси добавили связанный с полимером трифенилфосфин [370 мг, 1,1 ммоль, (3 ммоль р/г смола)] и ди-трет-бутила азодикарбоксилат (DBAD) (231 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Раствор Fmoc-Val-OH (340 мг, 1,0 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавлялся по капле в течение 30 мин. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в аргоновой атмосфере до полного исчезновения начального материала (в течение ночи). Смола была отфильтрована и промыта этилацетатом. К раствору был добавлен пиперидин (1 мл, 10 ммоль), после чего он перемешивался в течение 10 мин. Растворитель был удален под низким давлением при температуре не выше 35°C, а осадок растворен в этилацетате (20 мл), отмыт 10%-м раствором NaHCO₃ (3 × 20 мл) и солевым раствором (2 × 20 мл). Конечный осадок был очищен колоночной хроматографией (градиент CH₂Cl₂: MeOH 100% 98% 95% 90%), в результате получено 137 мг соединения 5 (55% выход), которое представляло собой твердое вещество желтого цвета.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8.3 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.15 (2H, d), 6.6 (1H, s), 6.25 (1H, t), 4.45-4.30 (4H, m), 3.23 (1H, d), 2.80 (1H, m), 2.53 (2H, t), 2.12 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.24 (4H, m), 0.90-0.78 (9H, m).

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ: 175,16, 171,62, 156,26, 154,89, 145,19, 135,29, 129,02, 125,69, 124,95, 108,60, 96,82, 88,73, 85,08, 70,90, 64,19, 60,19, 41,91, 35,82, 32,32, 31,44, 30,89, 22,50, 19,30, 17,24, 13,99.

Пример 2. Получение соединения 6; образование соли HCl.



300 мг соединения 5 были растворены в 3 мл ТГФ. При температуре 0°C и энергичном перемешивании было добавлено 2 мл 1M HCl и затем смесь перемешивалась в течение 10 мин. Растворители были высушены при пониженном давлении, в результате чего получено 322 мг (100%) маслянистой жидкости желтого цвета, которая затвердела при добавлении эфира.

¹H-ЯМР (d₆-DMSO) δ: 8.6 (4H, bs), 7.70 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.20 (1H, s), 6.22 (1H, t), 5.60 (1H, bs), 4.48 (2H, m), 4.30 (1H, m), 4.16 (1H, m), 3.98 (1H, m), 2.61 (2H, t), 2.44 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.18 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.32 (4H, m), 1.00-0.83 (9H, m).

¹³C-ЯМР (d₆-DMSO) δ: 171,13, 168,88, 153,97, 153,70, 144,18, 137,94, 129,04, 125,77, 124,58, 107,22, 98,75, 87,71, 84,13, 69,73, 65,26, 57,35, 40,18, 34,88, 30,88, 30,39, 29,38, 21,91, 18,26, 17,55, 13,90.

Биологические и фармакокинетические исследования

Для демонстрации улучшения качества воздействия соединения 5 было проведено несколько экспериментов с использованием мышинных моделей. Результаты представлены ниже.

Экспериментальное сравнительное вирусологическое исследование соединений 1 и 5.

Цель этого экспериментального исследования состояла в том, чтобы сравнить антивирусную активность соединений 1 и 5 в клетках HEL (клетки эритролейкоза человека), инокулированных дефицитным по тимидинкиназе штаммом Ока VZV. Антивирусная деятельность оценивалась как способность соединения 1 или 5 уменьшить формирование вирусных бляшек по сравнению с необработанными контрольными культурами после инкубационного периода в пределах от 3 до 7 дней. Предварительные результаты исследования антивирусной эффективности, приведенные в табл. 4.2, показывают сопоставимую эффективность этих двух соединений.

Таблица 1

Предварительные результаты сравнения антивирусной активности соединения 1 и соединения 5 в отношении вируса *Varicella Zoster* в клетках HEL

Соединение	EC ₅₀ в VZV ОКА
1	0,007 мкМ (2,8 нг/мл)
5	0,016 мкМ (8,0 нг/мл)

Примечание: молекулярная масса соединения 5 приблизительно в 1,25 раза больше массы соединения 1 из-за валинового эфира.

В итоге, результаты данного сравнительного эксперимента *in vitro* показали, что соединение 5 *in vitro* имеет антивирусную активность, сопоставимую с активностью соединения 1.

Неклинические фармакокинетические исследования соединения 5.

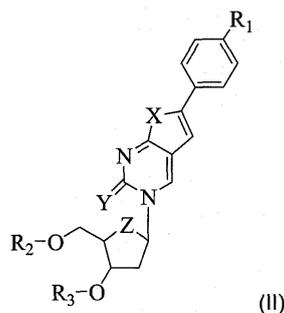
Экспериментальное исследование проводилось на мышах с использованием соединений 1 и 5 для сравнения относительной биодоступности соединений 1 и 5 при пероральном способе введения. Две группы самок мышей получили эквивалентные дозы соединения 1 (25 мг/кг) или 5 (31,25 мг/кг; эквивалентный 25 мг/кг соединения 1) в 0,5% карбоксиметилцеллюлозе в виде однократного перорального введения через зонд. В интервале времени от 0,25 до 3 ч после введения дозы через определенные промежутки времени мыши были последовательно умерщвлены (по 3 особи через каждый промежуток). В полученных от них образцах плазмы был проанализирован уровень концентрации соединения 1 с помощью некалиброванного метода HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография) с определением флуоресценции. Результаты были представлены как относительные площади пиков соединения 1, при этом предполагается, что каждая площадь пика прямо пропорциональна концентрации в пределах данного диапазона концентраций.

Результаты этого исследования представлены на сопровождающем графике. Концентрации в плазме соединения 1 были значительно выше у мышей, получивших соединение 5, по сравнению с мышами, получившим соединение 1. Следует обратить внимание, что эти данные не означают абсолютные концентрации в плазме соединения формулы 1, но по площади пика можно оценить, что соединение 5 повышает пероральную биодоступность соединения 1 примерно в 8,4-10 раз (например, AUC (площадь под кривой) возросла примерно на 840%, и C_{max} возросла примерно на 1000%).

В заключение можно сказать, что эти данные подтверждают гипотезу о том, что соединение 5 является пролекарством соединения 1 и значительно повышает биодоступность соединения 1 при пероральном приеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (II)



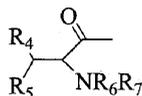
где X представляет собой O, S, NH или CH₂,

Y представляет собой O, S или NH,

Z представляет собой O, S или CH₂,

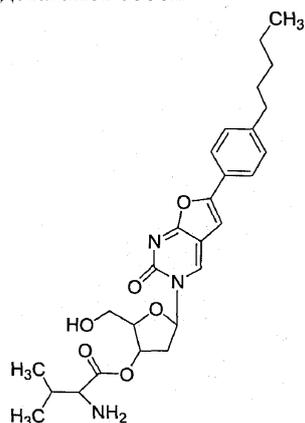
R₁ представляет собой C₁₋₆ алкил и

один из R₂ и R₃ представляет собой H, а другой является остатком нейтральной неполярной аминокислоты формулы

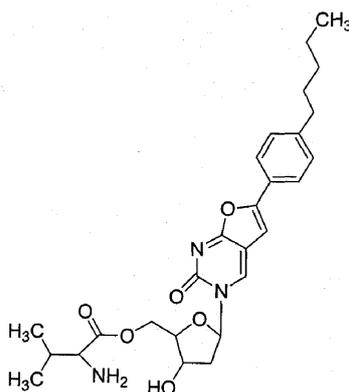


где R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо друг от друга являются H или C_{1-2} алкилом, либо его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

2. Соединение по п.1, где R_1 представляет собой n-алкил.
3. Соединение по п.2, где R_1 представляет собой n-пентил или n-гексил.
4. Соединение по пп.1-3, где R_6 и R_7 оба представляют собой H.
5. Соединение по п.1, где один из R_2 или R_3 является валином, лейцином, изолейцином или аланином.
6. Соединение по п.1 или 5, где R_2 или R_3 представляет собой валин.
7. Соединение по п.6, где указанный валин является L-валином, D-валином или D,L-валином.
8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где X, Y и Z все предпочтительно являются O.
9. Соединение по п.1, которое представляет собой



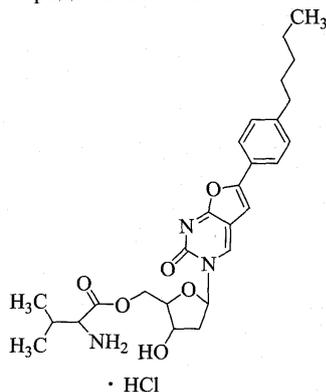
Соединение 3,



Соединение 5

или гидрохлорид соединения 3 или соединения 5.

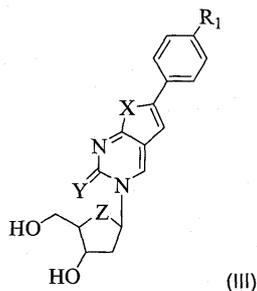
10. Соединение по п.1, которое представляет собой



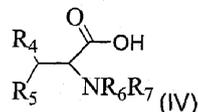
Соединение 6

11. Способ получения соединения по любому из пп.1-10, включающий этерификацию соединения

формулы (III)



защищенной нейтральной неполярной аминокислотой формулы (IV)



где R₁, R₄, R₅, R₆ и R₇, X, Y и Z определены в п.1, и возможно затем взаимодействие полученного эфира с кислотой для формирования фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ по п.11, где R₆ и R₇ оба являются H, а указанная α-аминогруппа защищена во время этерификации 3,9-флуоренилметоксикарбонильной (Fmoc) защитной группой.

13. Способ по п.11 или 12, где этерификация проводится в условиях Мицунобу.

14. Способ по любому из пп.11-13, включающий дальнейшую обработку эфира раствором HCl для формирования хлористо-водородной соли.

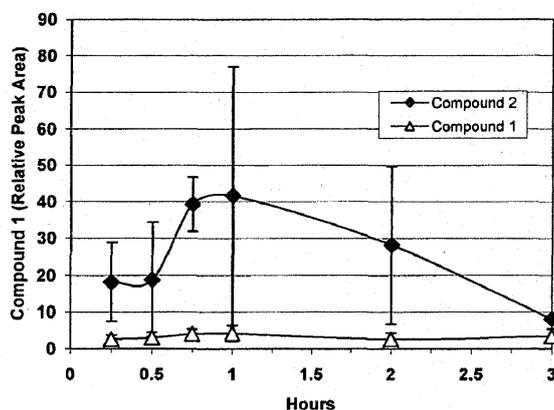
15. Способ по любому из пп.11-14, где R₁ является n-пентилом или n-гексилом, X, Y и Z все являются O, а R₄ и R₅ оба представляют собой метил.

16. Применение соединения по любому из пп.1-10 в способе лечения организма человека или животного.

17. Применение соединения по любому из пп.1-10 в изготовлении лекарства для профилактики или лечения вирусной инфекции.

18. Способ профилактики или лечения вирусной инфекции, включающий введение пациенту, представляющему собой человека или животное, не являющееся человеком, нуждающемуся в таком лечении, эффективной дозы соединения по любому из пп.1-10.

19. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-10 в комбинации с фармацевтически приемлемым эксципиентом.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2