

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202000165** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.11.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/4965* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.06.18

(54) **ПРОТИВО-РНК ВИРУСНАЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРОТИВО-SARS-CoV-2 ВИРУСНАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АВИФАВИР**

(31) 2020116521

(32) 2020.05.07

(33) RU

(71) Заявитель:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"КРОМИС" (ООО "КРОМИС") (RU)**

(72) Изобретатель:

**Иващенко Андрей Александрович
(RU), Иващенко Александр
Васильевич, Савчук Николай
Филиппович, Иващенко Алёна
Александровна (US), Ильин Алексей
Петрович, Кравченко Дмитрий
Владимирович, Папазова Наталья
Александровна (RU)**

(74) Представитель:

Шмакова Е.А. (RU)

(57) Данное изобретение относится к новой противо-РНК вирусной, в том числе противо-SARS-CoV-2 вирусной фармацевтической композиции Авифавир в форме таблеток или капсул, содержащей менее 50 вес.% микронизированного фавипиравира и остальное - вспомогательные вещества. Лекарственное средство Авифавир для профилактики и лечения коронавирусного заболевания COVID-19, представляющее собой фармацевтическую композицию в форме таблеток с покрытием, содержащую 200 или 300 мг, 400 или 600 мг фавипиравира (менее 40-45%) микронизированного фавипиравира с размером частиц ≤ 60 мкм и остальное - вспомогательные вещества.

A1

202000165

202000165

A1

Противо-РНК вирусная, в том числе противо-SARS-CoV-2 вирусная фармацевтическая композиция Авифавир

Данное изобретение относится к новой противо-РНК вирусной, в том числе противо-SARS-CoV-2 вирусной фармацевтической композиции Авифавир предназначенному для терапии РНК вирусных заболеваний, в том числе для профилактики и лечения COVID-19 и высокопатогенных вирусов гриппа. Внезапная вспышка нового коронавируса в 2019 году, позже названного SARS-CoV-2, в Ухань, Китай, которая быстро превратилась в глобальную пандемию, ознаменовала третье внедрение вирулентного Коронавируса в человеческое общество, влияющий не только на систему здравоохранения, но и на мировую экономику. Эффективные подходы к вакцинации, профилактике и лечению SARS-CoV-2 (COVID-19) и эпидемиологическому контролю все еще отсутствуют.

В этой связи во всем мире ведутся интенсивный поиск вакцин и терапевтических агентов для профилактики и лечения SARS-CoV-2 (COVID-19). Одним из практических подходов в качестве меры быстрого реагирования на возникающую пандемию является перепрофилированием существующих терапевтических агентов, ранее предназначенных для других вирусных инфекций так как большинство из этих агентов уже были проверены на их безопасность.

Известен противогриппозный препарат Фавипиравир (ФВП) (Favipiravir, T-705, Avigan), запатентованный в 1999 году японской компанией Тояма Кемикал Ко [RU 2224520]. ФВП используется в Японии для лечения гриппа, в том числе нового высокопатогенного А H5N1 штамма птичьего гриппа [R.W. Sidwell et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51(3): 845–851].

ФВП проявляет антивирусную активность в отношении многих других РНК-вирусов, такие как аренавирусы, буньявирусы и филовирусы, которые, как известно, вызывают смертельную геморрагическая лихорадку. [Y. Furuta et al. *Review Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc. Jpn. Acad., Ser.B* 93, 2017, 449-463].

ФВП успешно прошел испытание лечения прогрессирующей инфекции у мышей, вызванной вирусом Эбола [L. Oestereich et al. *Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a*

small animal model. *Antiviral Research* 2014, 105, 17-21.] и является обнадеживающим драг-кандидатом, но пока он не одобрен ВОЗ.

Вирусная Эбола (EVD), также известная как геморрагическая лихорадка Эбола (EHF) или просто лихорадка Эбола, представляет собой вирусную геморрагическую лихорадку людей и других приматов, вызванную эболавирусами. Заболевание имеет высокий риск смерти, убивая от 25% до 90% инфицированных, в среднем около 50%. Вспышки EVD периодически возникают в тропических регионах Африки к югу от Сахары. В период с 1976 по 2013 год ВОЗ сообщает о 24 вспышках, в которых зарегистрировано 2 387 случаев заболевания с 1590 смертельными исходами. Крупнейшей вспышкой на сегодняшний день была эпидемия в Западной Африке, которая произошла с декабря 2013 года по январь 2016 года, с 28 646 случаями заболевания и 11 323 смертельными исходами. Вакцина против Эболы была одобрена в США в декабре 2019 года. По состоянию на 2019 год не было утвержденного лечения Эболы [https://en.wikipedia.org/wiki/Ebola_virus_disease].

В феврале 2020 года ФВП был успешно опробован в начальном рандомизированном исследовании в Китае в качестве противовирусной терапии коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19). ФВП получил краткосрочное одобрение в Китае 16 февраля 2020 года в качестве эффективного противовирусного средства против COVID-19 в течение пяти лет. В настоящее время он производится в Китае под названием Фавилавир [<https://de.wikipedia.org/wiki/Favipiravir>].

ФВП, продаваемый в Японии под торговой маркой Авиган (Avigan Tablet 200 mg, Тояма Кемикал Ко) и в Китае под торговой маркой Фавилавир (Favilavir Tablet 200 mg, Zhejiang Hisun Pharm.), является противовирусным препаратом, используемым в Японии для лечения гриппа. Он разрабатывается и производится компанией Тояма Кемикал Ко (группа Фуджифильм) и был одобрен для медицинского применения в Японии в 2014 году [Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & Therapeutics* 2020, 107512. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107512].

В 2016 году Фуджифильм лицензировал ФВП китайской фармацевтической компании Zhejiang Hisun. [E.J. Lane (June 22, 2016). "Fujifilm in Avigan API license with Zhejiang Hisun Pharmaceuticals". Retrieved April 20, 2020.].

В 2019 году ФВП стал дженериком.

В 2010 году была опубликована международная заявка РСТ JP 2010/054191 (12.03.2010) [WO 2010/104170 (16.09.2010)], по которой выдан RU 2527766 С2 на “Таблетки и гранулированные порошки, содержащие 6-фтор-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид”.

15 марта 2020 года ФВП был одобрен в Китае для лечения коронавируса. [Yangfei Z. "Potential coronavirus drug approved for marketing". *Chinadaily.com.cn*. Retrieved 2020-03-21].

По состоянию на 30 апреля 2020 года коронавирус COVID-19 поразил 210 стран и территорий, всего было зарегистрировано 3 308 233 случаев инфицированных SARS-CoV-2 человек, выздоровело 1 042 819 человек и умерло 234 105 человека [https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1?].

Учитывая, что SARS-CoV-2 представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения и экономики во всем мире представляется целесообразным поиск новых эффективных противокоронавирусных препаратов.

Известные 200 мг таблетки с покрытием Avigan компании Тояма Кемикал Ко., ЛТВ Тоуама защищены патентом RU 2527766, согласно которому содержание ФВП в таблетке составляет 50-95%. Однако во всех представленных 19-ти примерах содержание ФВП в таблетках изменяется в интервале 70-80%.

Предметом данного изобретения является противo-РНК вирусная, в том числе противo-SARS-CoV-2 вирусная, фармацевтическая композиция Авифавир в форме таблеток или капсул содержащая менее 50% вес. микронизированный ФВП и остальные вспомогательные вещества.

Предпочтительной является Авифавир в виде таблеток с покрытием или капсул содержащих менее 45% микронизированный ФВП с размером частиц ≤ 60 мкм, и включающие 200 мг, 300 мг, 400 мг или 600 мг ФВП, который обладает улучшенной растворимостью.

В качестве вспомогательных веществ могут использоваться наполнители, дезинтегранты, связующие, глиданты, лубриканты и оболочки.

Более предпочтительным является Авифавир в форме таблеток с покрытием, включающий 43,3% ФВП, 42,1% целлюлозы микрокристаллической, 5,8% кроскармеллозы натрия, 4,9% повидона, 0,7% магния стеарата, 0,6% кремния диоксида коллоидного и 2,6% пленочной оболочки.

Как видно из таблицы 1 снижение размера частиц ФВП в фармацевтической композиции в виде таблетки с покрытием приводит к значительному улучшению его

основного параметра - времени высвобождения ФПВ из таблетки в различных средах.

Действительно, время высвобождения ФПВ из таблетки 3, содержащей минимальный размер частиц ФПВ значительно превышает время высвобождения ФПВ из таблеток 1 и 2, в которых размер частиц превышает ≤ 60 мкм.

Следует отметить, что пониженное содержание ФВП также приводит к снижению времени высвобождения ФВП из фармацевтической композиции в виде таблетки с покрытием. Так процент высвобождения ФПВ из таблеток с покрытием в растворе с pH 4.5 по примерам 2 и 3 (табл. 1) из патента RU 2527766, содержащих соответственно 79% и 86% ФПВ, составляет 93,5% и 86,7% за 15 минут. В то же время таблетка 3 по данному изобретению, содержащая 43,3% ФВП высвобождает более высокий процент ФВП (98.1%, табл. 1) в три раза быстрее (за 5 минут).

Аналогичная картина наблюдается и при сравнении времени высвобождения (95,1%-99,7% за 15 минут) ФПВ из таблеток с покрытием в растворе с pH 4.5 по примерам 4 ÷ 10 (табл. 2) из патента RU 2527766, содержащих 77,5% ФПВ. В то же время таблетка 3 по данному изобретению, содержащая 43,3% ФВП высвобождает 100% (табл. 1) ФВП за 10 минут.

Отметим, что таблетки 3 по данному изобретению также быстро и практически количественно высвобождают ФВП в растворах с pH 1.2 и pH 6.8 (Табл. 1).

Таблица 1. Рецептуры таблеток с покрытием Авифавир и процент высвобождения ФВП в зависимости от размера частиц ФВП, кислотности растворов и времени перемешивания последних.

Состав	Рецептуры таблеток с покрытием Авифавира, мг		
	1*	2**	3*
ФВП	200,00 (42,28%)	200,00 (45,8%)	200,00 (43,3%)
Размер микрокристаллов ФВП, мкм	$\leq 67,1$	$\leq 211,0$	$\leq 40-50$
Наполнитель - целлюлоза микрокристаллическая МКЦ 102	213,14	-	194,65
Наполнитель - Prosolv SMCC 90	-	194,8	
Дезинтегрант -Кроскармеллоза натрия	-	21	27,0

Глиданти - Аэросил 200		2,275	1,26	
Дезинтегрант - L-НПС LH-21		22,75	-	
Связующее - Повидон-К30		13,65	-	22,5
Лубрикант - Стеарат магния		3,185	2,94	3,15
кремния диоксид коллоидный (USP/NF, Ph.Eur.)				2,7
Оболочка - Opadry 85F38183 yellow		18,2	16,8	12,0
Итого		473,20	436,80	462,0
Среда***	Время	% высвобождения ФВП		
pH 1.2	5 мин	36,6	62,1	89,6
	10 мин	73,8	76,0	100,5
	15 мин	81,6	82,7	101,6
pH 4.5	5 мин	50,0	78,3	98,1
	10 мин	83,7	83,5	100,6
	15 мин	89,3	85,3	101,2
pH 6.8	5 мин	45,7	70,2	100,0
	10 мин	83,2	75,0	101,8
	15 мин	90,1	77,5	102,4
*микронизированный ФВП и влажная грануляция, **прямое пресование.				
***Исследование проводили на аппарате «Лопастная мешалка» при скорости вращения 75 об/мин при температуре 37±0,5 °С. Среда растворения pH 1,2 – 0,2% раствор натрия хлорида в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты. Среда растворения pH 4,5 – натрия ацетатный буферный раствор pH 4,5 (среда контроля качества). Среда растворения pH 6,8 – фосфатный буферный раствор pH 6,8.				

Кроме того, благодаря снижению содержания ФПВ в фармацевтической композиции Авифавир удалось значительно улучшить технологические свойства гранулята (фармацевтической композиции): сыпучесть, прессуемость, что обеспечивает высокую производительность процесса прессования и высокую однородность дозирования действующего вещества в каждой единицы лекарственной формы.

Технология и состав таблеток Авифавира позволяет сократить временные затраты производственного процесса. Высокая производительность стадии Таблетирования и стадии

Нанесения пленочной оболочки обеспечиваются отличными технологическими свойствами гранулята и использованием пленочной оболочки на основе Поливинилового спирта (позволяет использовать более концентрированную суспензию с содержанием твердых вещества до 20%).

Данное изобретение иллюстрируется, но не ограничивается следующими примерами.

Пример 1. Получение фармацевтической композиции Авифавира в форме капсул, содержащих 200 мг (45%) ФВП.

Тщательно смешивают 200 г микронизированного ФВП с размером микрокристаллов $\leq 40\text{-}50$ мкм и 250 г порошка лактозы. Полученную порошкообразную смесь упаковывают по 450 мг в желатиновые капсулы подходящего размера, каждая из которых содержит 200 мг (44,4%) ФВП.

Пример 2. Получение фармацевтической композиции Авифавира в форме таблеток с покрытием, содержащие 200 мг, 300 мг, 400 мг или 600 мг ФВП (рецептура 3 в табл. 1).

Взвешивают всё сырьё и просеивают магния стеарат для опудривания. В миксер-гранулятор последовательно загружают 200 г ФВП (микронизированного с размером микрокристаллов $\leq 40\text{-}50$ мкм), 194,65 г целлюлозы микрокристаллической МКЦ 102, 27,0 г кроскармеллозы натрия, 2,7 г диоксида кремния коллоидного (USP/NF, Ph.Eur.) и перемешивают компоненты до однородного состояния смеси. При постоянном перемешивании смеси в миксер-гранулятор вносят ранее приготовленный 6% раствор 22,5 г повидона К30, в полном объёме, до достижения конечной точки грануляции. Влажный гранулят калибруют через сито 2,0 мм. Калиброванный влажный гранулят сушат до заданной остаточной влажности. Высушенный гранулят калибруют через сито 0,5 мм, задавая оптимальный фракционный состав. Полученный гранулят опудривают в смесителе предварительно просеянным 3,15 г стеаратом магния. Опудренную смесь делят на три части и таблетуют на роторном таблеточном прессе. Полученные таблетки-ядра с массой ≈ 450 мг, ≈ 675 мг и ≈ 1350 мг, содержащие соответственно по 200 мг, 300 мг, 400 мг или 600 мг ФВП, каждая, с твердостью от 60 Н, истираемостью не более 5% и распадаемостью не более 3 мин передают на стадию покрытия. Процесс нанесения пленочной оболочки (Opadry 85F38183 yellow) проводят в коутере до достижения заданной массы таблетки с покрытием Авифавира весом 462 мг, 693 мг или 1386 мг соответственно.

Аналогично получают фармацевтические композиции Авифавира в форме таблетки с покрытием, соответствующие рецептурам 1 и 2 (табл. 1).

Пример 3. Кинетика растворения Авифавира в виде таблеток с покрытием, содержащих 200 мг ФПВ, в трех буферных.

Исследование кинетики растворения Авифавира в виде таблеток с покрытием, содержащих 200 мг ФПВ проводят в соответствии с руководством по экспертизе лекарственных средств» [Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. – М.: Гриф и К., 2013. – 328 с., глава 7. 5. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 3. – М.: ПОЛИГРАФПЛЮС, 2014. – 344 с., глава 11.] в трех буферных средах со значением рН 1,2, 4,5 и 6,8, моделирующих основные участки желудочно-кишечного тракта, в которых происходит высвобождение и абсорбция активного ингредиента. В исследовании использовали следующие среды: 0,2 % раствор натрия хлорида в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты рН 1,2, натрия ацетатный буферный раствор рН 4,5 (среда контроля качества), фосфатный буферный раствор рН 6,8, приготовленные в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи 7,0, ОФС 5.17.1 «Рекомендации к тесту растворение» [ЕР.7.0. 5.17.1 «Recommendations on dissolution testings»]. Временные точки отбора проб подбирали таким образом, чтобы обеспечить достоверное описание профиля растворения с постепенным нарастанием и последующим выходом на уровень полного высвобождения (не менее 85 % действующего вещества) или плато. При проведении исследования кинетики растворения были выбраны следующие временные точки отбора проб: 5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин и 30 мин. Для получения статистически достоверных результатов для каждого препарата испытание проводили на 12 единицах лекарственной формы. Количественное содержание ФПВ, высвободившегося в среду растворения, определяли методом ВЭЖХ. При проведении расчетов учитывалось изменение объема среды растворения.

Исследование кинетики растворения проводили на аппарате Тестер для определения растворения таблеток / капсул DT828 (Erweka, Германия). Количественное определение проводили с использованием жидкостных хроматографов: – Agilent 1260 (Agilent Technologies, США) с программным обеспечением OpenLab ChemStation и LC-20A Prominence (Shimadzu, Япония) с программным обеспечением LabSolutions. В качестве вспомогательного оборудования использовали: весы лабораторные MB210A (СартоГосм,

Россия), Acculab VIC-210d2 (Acculab, Sartorius Group, США) и Quintix 64-1ORU (Sartorius Group, Германия); pH-метр SEVEN MULTI (Mettler Toledo, Швейцария). Статистическую обработку результатов эксперимента осуществляли с использованием пакета Microsoft Office Excel 2007. В работе использовали мерную лабораторную посуду классов «А» (мерные колбы вместимостью 50, 500, 1000 мл), «AS» (аналитические пипетки 1 и 5 мл) и «В» (мерные цилиндры 100, 250 и 1000 мл).

Испытание проводили в соответствии с требованиями ГФ XIV, ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [ГФ XIV. Том 2, 2018. – 2164 с., ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм.], «Руководство по экспертизе лекарственных средств» [Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. – М.: Гриф и К., 2013. – 328 с., глава 7. 5. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 3. – М.: ПОЛИГРАФПЛЮС, 2014. – 344 с., глава 11.], а также в соответствии с рекомендациями научно-практического руководства для фармацевтической отрасли «Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств» под ред. И.Е. Шохина [Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научнопрактическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Шохина И.Е. – М. Издво Перо, 2015. – 320 с].

Условия проведения испытания: Тип аппарата – «Лопастная мешалка»; Температура – $37 \pm 0,5$ °С; Объем среды – 900 мл; Скорость вращения – 75 об/мин; Временные точки отбора – 5, 10, 15, 20 и 30 мин. Полученные результаты исследования высвобождения ФВП из трех рецептур таблеток Авифавира в зависимости от размера частиц ФВП, кислотности растворов и времени перемешивания представлены в таблице 1.

Формула изобретения

1. Противо-SARS-CoV-2 вирусная фармацевтическая композиция в форме таблеток или капсул содержащая менее 50% вес. микронизированного фавипиравира и остальное вспомогательные вещества.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 40-48% микронизированного фавипиравира с размером частиц ≤ 211 мкм.
3. Фармацевтическая композиция по п.п. 1, 2, содержащая 40-45% микронизированного фавипиравира с размером частиц ≤ 60 мкм.
4. Фармацевтическая композиция по п.п. 1÷3, содержащая в качестве вспомогательных веществ наполнители, дезинтегранты, связующие, глиданты, лубриканты и оболочки.
5. Фармацевтическая композиция п.п. 1 ÷ 4 в форме таблеток с покрытием, включающая 43÷44% фавипиравира, 5.5÷6,0% кроскармеллозы натрия, 4,8÷5,0% повидона, 0,6÷0,8% магния стеарата, 0,5÷0,7% кремния диоксида коллоидного, 2,5÷2,7% пленочной оболочки и остальное микрокристаллическая целлюлоза.
6. Фармацевтическая композиция по п. 5 , содержащая 200 мг или 300 мг , 400 мг или 600 мг фавипиравира.
7. Фармацевтическая композиция п.п. 1 ÷ 4 в форме капсул, включающая 43÷48% фавипиравира.
8. Применение фармацевтической композиции в форме таблеток или капсул содержащей менее 50% вес. микронизированного фавипиравира и остальное вспомогательные вещества в качестве противо-SARS-CoV-2.
9. Применение по п. 8, фармацевтической композиции, содержащей 40-48% микронизированного фавипиравира с размером частиц ≤ 211 мкм.
10. Применение по п. 8 фармацевтической композиции, содержащей 40-45% микронизированного фавипиравира с размером частиц ≤ 60 мкм.

11. Применение по п. 8 -10 фармацевтической композиции, содержащий в качестве вспомогательных веществ наполнители, дезинтегранты, связующие, глиданты, лубриканты и оболочки.
12. Применение по п.п. 8÷11 фармацевтической композиции в форме таблеток с покрытием, включающей 43÷44% фавипиравира, 5.5÷6,0% кроскармеллозы натрия, 4,8÷5,0% повидона, 0,6÷0,8% магния стеарата, 0,5÷0,7% кремния диоксида коллоидного, 2,5÷2,7% пленочной оболочки и остальное до 100 % микрокристаллическая целлюлоза.
13. Применение по п. 12 где фармацевтическая композиция содержит 200 мг или 300 мг , 400 мг или 600 мг фавипиравира.
14. Применение по п.п. 8÷11 фармацевтической композиции в форме капсул, включающая 43÷48% фавипиравира.

Евразийский патентный поверенный № 464



Шмакова Е.А.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202000165**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:***A61K 31/4965 (2006.01)**A61K 9/20 (2006.01)**A61P 31/14 (2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/4965, 31/495, 31/395, 31/33, 9/20, A61P 31/14

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) Google, Google patents, Embase, EAPATIS, Espasenet, Patentscope, RUPTO, USPTO, Pat_Search, favipiravir micronized, COVID19, SARS-CoV-2, antiviral, ингибиторы репликации вируса гриппа, микронизированный фавипиравир, avigan, 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinocarboxamide

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	CN 104288154 A (CHENGDU SINO STRONG PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]), 21.01.2015, описание, примеры, формула (перевод на Patenttranslete сайте Espasenet).	1-4,6-7
Y	-----	1-14
X	CN 105687152 A (SHANDONG QIDU PHARMACEUTICAL [CN]), 22.06.2016, описание, примеры, формула (перевод на Patenttranslete сайте Espasenet).	1,2,4,6-7
Y	-----	1-14
Y	EP 2407166 B1 (TOYAMA CHEMICAL CO LTD [JP]), 21.08.2013, формула, примеры	5,8-14
Y	WO 2007008752 A2 (FARNAM CO INC [US] et al), 18.01.2007, реферат, фиг, описание с. 23, 26.	1-14
Y	QINGXIAN CAI et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study //Engineering Available online 18 March 2020, реферат, раздел 4 «Обсуждение», найдено [онлайн] 05.11.2020 на сайте https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631	8-14
Y	JAMES M. SANDERS, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. // JAMA Published online April, 13, 2020, реферат, табл 1, фиг с. E2, с. E7 левая колонка, найдено [онлайн] 03.11.2020 на сайте https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727	8-14
Y	PRAKASH KHADKA et al. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability// Asian journal of pharmaceutical sciences 9(2014) 304 -316, реферат, фиг 1, раздел 2, 3.1	1-14

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

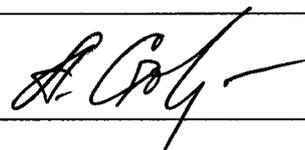
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **05/11/2020**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



А.В.Чебан