



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2022127768, 26.10.2022

Приоритет(ы):

(66) Номер(а) и дата(ы) подачи ранее поданной(ых)
заявки(ок): 2022120466 26.07.2022

(43) Дата публикации заявки: 26.04.2024 Бюл. № 12

Адрес для переписки:

198515, Санкт-Петербург, вн. тер. г. поселок
Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1,
помещ. 89, Сивокос Дмитрий Владимирович

(71) Заявитель(и):

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "БИОКАД"
(RU)

(72) Автор(ы):

Яковлев Александр Олегович (RU),
Ломкова Екатерина Александровна (RU),
Созонова Александра Александровна (RU),
Зинкина-Орихан Арина Валерьевна (RU),
Болсун Дарья Дмитриевна (RU),
Морозов Дмитрий Валентинович (RU)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АНТИ-CD20 АНТИТЕЛА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция анти-CD20 антитела, содержащая:

(i) анти-CD20 антитело;

(ii) ацетатный буфер;

(iii) сорбитол;

(iv) метионин;

(v) воду для инъекций.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-CD20 антитело находится в концентрации 1,5–60,0 мг/мл.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-CD20 антитело находится в концентрации 5,0–50,0 мг/мл.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-CD20 антитело находится в концентрации 10,0–40,0 мг/мл.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-CD20 антитело находится в концентрации 20,0–30,0 мг/мл.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-CD20 антитело находится в концентрации 25,0 мг/мл.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, где анти-CD20 антитело представляет собой дивозилимаб.

8. Фармацевтическая композиция по п. 1, где ацетатный буфер представляет собой смесь натрия ацетата и уксусной кислоты.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где натрия ацетат содержится в концентрации 0,5–3,0 мг/мл.

10. Фармацевтическая композиция по п. 8, где натрия ацетат содержится в концентрации 1,0–2,0 мг/мл.

11. Фармацевтическая композиция по п. 8, где натрия ацетат содержится в

концентрации 1,5–2,0 мг/мл.

12. Фармацевтическая композиция по п. 8, где натрия ацетат содержится в концентрации 1,74 мг/мл.

13. Фармацевтическая композиция по п. 8, где натрия ацетат представляет собой натрия ацетата тригидрат.

14. Фармацевтическая композиция по п. 8, где уксусная кислота добавлена до pH 5,0–6,0.

15. Фармацевтическая композиция по п. 8, где уксусная кислота добавлена до pH 5,4–5,6.

16. Фармацевтическая композиция по п. 8, где уксусная кислота добавлена до pH 5,5.

17. Фармацевтическая композиция по п. 8, где уксусная кислота представляет собой уксусную кислоту ледяную.

18. Фармацевтическая композиция по п. 1, где сорбитол содержится в концентрации 40,0–60,0 мг/мл.

19. Фармацевтическая композиция по п. 1, где сорбитол содержится в концентрации 45,0–55,0 мг/мл.

20. Фармацевтическая композиция по п. 1, где сорбитол содержится в концентрации 50,0 мг/мл.

21. Фармацевтическая композиция по п. 1, где метионин содержится в концентрации 0,05–0,30 мг/мл.

22. Фармацевтическая композиция по п. 1, где метионин содержится в концентрации 0,10–0,20 мг/мл.

23. Фармацевтическая композиция по п. 1, где метионин содержится в концентрации 0,15 мг/мл.

24. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

(i) анти-CD20 антитело;

(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата 0,5–3,0 мг/мл и уксусной кислоты до pH 5,0–6,0;

(iii) сорбитол 40,0–60,0 мг/мл;

(iv) метионин 0,05–0,30 мг/мл;

(v) воду для инъекций до 1 мл.

25. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

(i) анти-CD20 антитело;

(i) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата 1,0–2,0 мг/мл и уксусной кислоты до pH 5,4–5,6;

(i) сорбитол 45,0–55,0 мг/мл;

(ii) метионин 0,10–0,20 мг/мл;

(iii) воду для инъекций до 1 мл.

26. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

(ii) анти-CD20 антитело;

(ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата 1,5–2,0 мг/мл и уксусной кислоты до pH 5,4–5,6;

(iv) сорбитол 45,0–55,0 мг/мл;

(v) метионин 0,10–0,20 мг/мл;

(vi) воду для инъекций до 1 мл.

27. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

RU 2022127768 A

RU 2022127768 A

- (i) анти-CD20 антитело;
 - (i) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата 1,74 мг/мл и уксусной кислоты до pH 5,5;
 - (i) сорбитол 50,0 мг/мл;
 - (ii) метионин 0,15 мг/мл;
 - (iii) воду для инъекций до 1 мл.
28. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:
- (i) анти-CD20 антитело;
 - (i) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата тригидрат 1,74 мг/мл и уксусной кислоты до pH 5,5;
 - (i) сорбитол 50,0 мг/мл;
 - (ii) метионин 0,15 мг/мл;
 - (iii) воду для инъекций до 1 мл.
29. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:
- (i) анти-CD20 антитело 25,0 мг/мл;
 - (i) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата 1,74 мг/мл и уксусной кислоты до pH 5,5;
 - (i) сорбитол 50,0 мг/мл;
 - (ii) метионин 0,15 мг/мл;
 - (iii) воду для инъекций до 1 мл.
30. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:
- (i) дивозилимаб 25,0 мг/мл;
 - (ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата 1,74 мг/мл и уксусной кислоты до pH 5,5;
 - (i) сорбитол 50,0 мг/мл;
 - (ii) метионин 0,15 мг/мл;
 - (iii) воду для инъекций до 1 мл.
31. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:
- (i) анти-CD20 антитело 25,0 мг/мл;
 - (ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата тригидрат 1,74 мг/мл и уксусной кислоты до pH 5,5;
 - (iii) сорбитол 50,0 мг/мл;
 - (iv) метионин 0,15 мг/мл;
 - (v) воду для инъекций до 1 мл.
32. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:
- (i) дивозилимаб 25,0 мг/мл;
 - (ii) ацетатный буфер, представляющий собой смесь натрия ацетата тригидрат 1,74 мг/мл и уксусной кислоты до pH 5,5;
 - (iii) сорбитол 50,0 мг/мл;
 - (iv) метионин 0,15 мг/мл;
 - (v) воду для инъекций до 1 мл.

33. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1–32 для лечения заболевания или нарушения, опосредованного CD20, у нуждающегося в этом субъекта.

34. Применение по п. 33, где фармацевтическая композиция вводится в дозе анти-

CD20 антитела 125 мг.

35. Применение по п. 33, где фармацевтическая композиция вводится в дозе анти-CD20 антитела 500 мг.

36. Применение по п. 33, где фармацевтическая композиция вводится каждые 24 недели.

37. Применение по п. 33, где фармацевтическая композиция вводится в дозе анти-CD20 антитела 125 мг каждые 24 недели.

38. Применение по п. 33, где фармацевтическая композиция вводится в дозе анти-CD20 антитела 500 мг каждые 24 недели.

39. Применение по п. 33, включающее как минимум 5 циклов введения фармацевтической композиции.

40. Применение по п. 33, включающее как минимум 5 циклов введения фармацевтической композиции, где 1-ый цикл включает первое введение фармацевтической композиции в дозе анти-CD20 антитела 62,5 мг и второе введение фармацевтической композиции в дозе анти-CD20 антитела 62,5 мг через 2 недели после первого введения, следующие циклы включают введение фармацевтической композиции в дозе анти-CD20 антитела 125 мг каждые 24 недели после первого введения.

41. Применение по п. 33, включающее как минимум 5 циклов введения фармацевтической композиции, где 1-ый цикл включает первое введение фармацевтической композиции в дозе анти-CD20 антитела 250 мг и второе введение фармацевтической композиции в дозе анти-CD20 антитела 250 мг через 2 недели после первого введения, следующие циклы включают введение фармацевтической композиции в дозе анти-CD20 антитела 500 мг каждые 24 недели после первого введения.

42. Применение по п. 33, где анти-CD20 антитело представляет собой дивозилимаб.

43. Применение по п. 33, где заболевание или нарушение, опосредованное CD20, выбрано из группы:

(i) онкологическое заболевание или нарушение или

(ii) аутоиммунное заболевание или нарушение.

44. Применение по п. 43, где онкологическое заболевание или нарушение выбрано из группы: В-клеточная лимфома, лейкоз.

45. Применение по п. 44, где В-клеточная лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина.

46. Применение по п. 44, где лейкоз выбран из группы: хронический лимфоцитарный лейкоз, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома.

47. Применение по п. 43, где аутоиммунное заболевание или нарушение выбрано из группы: рассеянный склероз, аксональная невропатия, АНЦА васкулиты, IgG4-связанная болезнь, амилоидоз, аксиальный спондилоартрит, антифосфолипидный синдром, артериит Такаясу, аутоиммунная апластическая анемия, аутоиммунная болезнь внутреннего уха, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная гиперлипидемия, аутоиммунная дизавтономия, аутоиммунная крапивница, аутоиммунная невромиотония (синдром Исаакса), аутоиммунная ретинопатия, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами, аутоиммунное поражение тестикул, аутоиммунный ангионевротический отек, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный диабет, аутоиммунный иммунодефицит, аутоиммунный перикардит, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный прогестероновый дерматит, болезнь Аддисона, болезнь Бехчета, болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб), заболевания спектра оптиконевромиелита (болезнь Девика), болезнь Кастлемана, болезнь Крона, болезнь Ормонда (ретроперитонеальный фиброз), болезнь Рейно, болезнь Чарга Стросса, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, васкулит, васкулит почек, васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами,

везикулобуллезный дерматоз, гигантоклеточный артериит, витилиго, волчаночный нефрит, воспалительная аневризма аорты, воспалительные заболевания кишечника, врожденная блокада сердца, вульгарный пемфигус, герпетиформный дерматит, гестационный пемфигоид, гипогаммаглобулинемия, гломерулонефрит, гранулематоз с полиангиитом (синдром Вегенера), дерматомиозит, дилатационная кардиомиопатия, демиелинизирующая невропатия, дискоидная красная волчанка, идиопатическая возвратная макрогематурия (IgA нефропатия), идиопатическая воспалительная миопатия, идиопатический воспалительный псевдотумор, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, идиопатический гипокомплементемический тубулоинтерстициальный нефрит, идиопатический легочный фиброз, сахарный диабет, истинная красноклеточная аплазия, концентрический склероз Балло, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, лейкоцитокластический васкулит, лимитированная склеродермия (CREST синдром), лимбический энцефалит, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, листовидный пемфигус, макроглобулинемия Вальденстрема, медиастинальный фиброз, миастенический криз, миастенический синдром Ламберта-Итона, миастения гравис, микроскопический полиангиит, миозит, миокардит Коксаки, множественный склероз, мультифокальная моторная невропатия, мультифокальный фибросклероз, неврит зрительного нерва, недифференцированное заболевание соединительной ткани увеит, нейтропения, неспецифический язвенный колит, нефрит, ассоциированный с антителами к базальной мембране канальцев и клубочков, опсиклонус, острая моторная аксональная невропатия, острый геморрагический лейкоэнцефалит, острый диссеминированный энцефаломиелит, палиндромный ревматизм, паранеопластическая мозжечковая дегенерация, паранеопластический синдром, парапротеинемическая полиневропатия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, пемфигоид конъюнктивы, пемфигоид слизистых оболочек, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, периаортит, периаартериит, перивенозный энцефаломиелит, периферическая невропатия, периферический увеит, пернициозная анемия, подострый бактериальный эндокардит, полимиозит, полиневропатия с органомегалией (Roemms синдром), поперечный миелит, постинфарктный синдром, посттравматический перикардит, псориаз, псориазический артрит, пузырчатка, пурпура Шенлейна-Геноха, реакция отторжения трансплантата вследствие антител к HLA, реактивный артрит, ревматическая лихорадка, ревматическая полимиалгия, ревматоидный артрит, рефлекторная симпатическая дистрофия, рефрактерная эпилепсия, рецидивирующий полихондрит, саркоидоз, синдром Гийена-Барре, синдром Кавасаки, синдром Когана, синдром Микулича, синдром Стиффа-Персона, синдром Шегрена, синдром Эванса, системная красная волчанка, склеродермия системная, склеродермия ограниченная, тиреоидит Риделя, тиреоидит Хашимото, тиреоидная офтальмопатия, тиреоидный криз, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, узелковый полиартериит, фетальная и неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения, фиброзирующий альвеолит, В-клеточная неходжкинская лимфома, В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, холодовая гемагглютининовая болезнь, хорея Сиденхема (малая или ревматическая хорея), хроническая болезнь Лайма, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, хронический склерозирующий сиалоаденит (воспалительная опухоль Кюттнера), целиакия, эндометриоз, энцефалит, энцефалопатия, ассоциированные с аутоантителами, энцефалит Хашимото, эозинофильный фасциит, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, ювенильный диабет, ювенильный ревматоидный артрит.

48. Применение по п. 47, где рассеянный склероз представляет собой ремитирующий рассеянный склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, первично-

прогрессирующий рассеянный склероз, рассеянный склероз с обострениями, высокоактивный рассеянный склероз, агрессивный рассеянный склероз, злокачественный рассеянный склероз (болезнь Марбурга), диффузный миелинокластический склероз Шильдера, миелортикальный рассеянный склероз, клинически изолированный синдром.

49. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного CD20, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 1–30 нуждающемуся в этом субъекту в терапевтически эффективном количестве.

50. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 49, где фармацевтическая композиция вводится в дозе анти-CD20 антитела 125 мг.

51. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 49, где фармацевтическая композиция вводится в дозе анти-CD20 антитела 500 мг.

52. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 49, где фармацевтическая композиция вводится каждые 24 недели.

53. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 49, где фармацевтическая композиция вводится в дозе анти-CD20 антитела 125 мг каждые 24 недели.

54. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 49, где фармацевтическая композиция вводится в дозе анти-CD20 антитела 500 мг каждые 24 недели.

55. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 49, включающий как минимум 5 циклов введения фармацевтической композиции.

56. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 49, включающий как минимум 5 циклов, где 1-ый цикл включает первое введение фармацевтической композиции в дозе анти-CD20 антитела 62,5 мг и второе введение фармацевтической композиции в дозе анти-CD20 антитела 62,5 мг через 2 недели после первого введения, следующие циклы включают введение фармацевтической композиции в дозе анти-CD20 антитела 125 мг каждые 24 недели после первого введения.

57. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 49, включающий как минимум 5 циклов, где 1-ый цикл включает первое введение фармацевтической композиции в дозе анти-CD20 антитела 250 мг и второе введение фармацевтической композиции в дозе анти-CD20 антитела 250 мг через 2 недели после первого введения, следующие циклы включают введение фармацевтической композиции в дозе анти-CD20 антитела 500 мг каждые 24 недели после первого введения.

58. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 49, где анти-CD20 антитело представляет собой дивозилимаб.

59. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 49, где заболевание или нарушение, опосредованное CD20, выбрано из группы:

- (i) онкологическое заболевание или нарушение или
- (ii) аутоиммунное заболевание или нарушение.

60. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 59, где онкологическое заболевание или нарушение выбрано из группы: В-клеточная лимфома, лейкоз.

61. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 60, где В-клеточная лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина.

62. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 60, где лейкоз выбран из группы: хронический лимфоцитарный лейкоз, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома.

63. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 59, где аутоиммунное заболевание или нарушение выбрано из группы: рассеянный склероз, аксональная невропатия, АНЦА васкулиты, IgG4-связанная болезнь, амилоидоз, аксиальный спондилоартрит, антифосфолипидный синдром, артериит Такаясу, аутоиммунная апластическая анемия, аутоиммунная болезнь внутреннего уха, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная гиперлипидемия, аутоиммунная дизавтономия,

аутоиммунная крапивница, аутоиммунная невромиотония (синдром Исаакса), аутоиммунная ретинопатия, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами, аутоиммунное поражение тестикул, аутоиммунный ангионевротический отек, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный диабет, аутоиммунный иммунодефицит, аутоиммунный перикардит, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный прогестероновый дерматит, болезнь Аддисона, болезнь Бехчета, болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб), заболевания спектра оптиконевромиелита (болезнь Девика), болезнь Кастлемана, болезнь Крона, болезнь Ормонда (ретроперитонеальный фиброз), болезнь Рейно, болезнь Чарга Стросса, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, васкулит, васкулит почек, васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, везикулобуллезный дерматоз, гигантоклеточный артериит, витилиго, волчаночный нефрит, воспалительная аневризма аорты, воспалительные заболевания кишечника, врожденная блокада сердца, вульгарный пемфигус, герпетиформный дерматит, гестационный пемфигоид, гипогаммаглобулинемия, гломерулонефрит, гранулематоз с полиангиитом (синдром Вегенера), дерматомиозит, дилатационная кардиомиопатия, демиелинизирующая невропатия, дискоидная красная волчанка, идиопатическая возвратная макрогематурия (IgA нефропатия), идиопатическая воспалительная миопатия, идиопатический воспалительный псевдотумор, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, идиопатический гипокомплементемический тубулоинтерстициальный нефрит, идиопатический легочный фиброз, сахарный диабет, истинная красноклеточная аплазия, концентрический склероз Бало, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, лейкоцитокластический васкулит, лимитированная склеродермия (CREST синдром), лимбический энцефалит, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, листовидный пемфигус, макроглобулинемия Вальденстрема, медиастинальный фиброз, миастенический криз, миастенический синдром Ламберта-Итона, миастения гравис, микроскопический полиангиит, миозит, миокардит Коксаки, множественный склероз, мультифокальная моторная невропатия, мультифокальный фибросклероз, неврит зрительного нерва, недифференцированное заболевание соединительной ткани увеит, нейтропения, неспецифический язвенный колит, нефрит, ассоциированный с антителами к базальной мембране каналцев и клубочков, опсиклонус, острая моторная аксональная невропатия, острый геморрагический лейкоэнцефалит, острый диссеминированный энцефаломиелит, палиндромный ревматизм, паранеопластическая мозжечковая дегенерация, паранеопластический синдром, парапротеинемическая полиневропатия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, пемфигоид конъюнктивы, пемфигоид слизистых оболочек, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, периаортит, периартериит, перивенозный энцефаломиелит, периферическая невропатия, периферический увеит, пернициозная анемия, подострый бактериальный эндокардит, полимиозит, полиневропатия с органомегалией (rheumy syndrome), поперечный миелит, постинфарктный синдром, посттравматический перикардит, псориаз, псориатический артрит, пузырчатка, пурпура Шенлейна-Геноха, реакция отторжения трансплантата вследствие антител к HLA, реактивный артрит, ревматическая лихорадка, ревматическая полимиалгия, ревматоидный артрит, рефлекторная симпатическая дистрофия, рефрактерная эпилепсия, рецидивирующий полихондрит, саркоидоз, синдром Гийена-Барре, синдром Кавасаки, синдром Когана, синдром Микулича, синдром Стиффа-Персона, синдром Шегрена, синдром Эванса, системная красная волчанка, склеродермия системная, склеродермия ограниченная, тиреоидит Риделя, тиреоидит Хашимото, тиреоидная офтальмопатия, тиреоидный криз, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, узелковый полиартериит, фетальная и неонатальная аллоиммунная

тромбоцитопения, фиброзирующий альвеолит, В-клеточная неходжкинская лимфома, В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, холодовая гемагглютининовая болезнь, хорея Сиденхема (малая или ревматическая хорея), хроническая болезнь Лайма, хроническая воспалительная димиелинизирующая полиневропатия, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, хронический склерозирующий сиалоаденит (воспалительная опухоль Кюттнера), целиакия, эндометриоз, энцефалит, энцефалопатия, ассоциированные с аутоантителами, энцефалит Хашимото, эозинофильный фасциит, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, ювенильный диабет, ювенильный ревматоидный артрит.

64. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 63, где рассеянный склероз представляет собой ремитирующий рассеянный склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, первично-прогрессирующий рассеянный склероз, рассеянный склероз с обострениями, высокоактивный рассеянный склероз, агрессивный рассеянный склероз, злокачественный рассеянный склероз (болезнь Марбурга), диффузный миелинокластический склероз Шильдера, миелокортикальный рассеянный склероз, клинически изолированный синдром.

RU 2022127768 A

RU 2022127768 A