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

(19) Всемирная Организация Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
28 июня 2012 (28.06.2012)

WIPO | PCT

(10) Номер международной публикации
WO 2012/087181 A1

(51) Международная патентная классификация:
A61K 31/40 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2011/000809

(22) Дата международной подачи:
17 октября 2011 (17.10.2011)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2010152865 23 декабря 2010 (23.12.2010) RU

(71) Заявитель *(для всех указанных государств, кроме US)*:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ЦИТОНИР" (OBSHESTVO S OGRANICHENNOJ OTVETSTVENNOSTJU "CITONIR") [RU/RU]; Мучной пер., 2, оф. 321, Санкт-Петербург, 191023, St.Petersburg (RU).

(72) Изобретатель; и

(75) Изобретатель/Заявитель *(только для US)*:
СМИРНОВ, Вячеслав Сергеевич (SMIRNOV, Vjacheslav Sergeevich) [RU/RU]; ул. Яхтенная, 6-1-286, Санкт-Петербург, 197374, St.Petersburg (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— *с отчётом о международном поиске (статья 21.3)*

WO 2012/087181 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING VIRAL DISEASES

(54) Название изобретения : ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Abstract: The invention relates to medicine, and specifically to medicinal preparations on the basis of peptides. The composition comprises 0.01 - 0.03 mg per therapeutic dose of an inducer of endogenous interferon - a dipeptide of glutamic acid, selected from the group consisting of alpha-glutamyl tryptophan, gamma glutamyl tryptophan and alpha-lysyl glutamine. The composition also comprises a co-inducer of endogenous interferon - glycyrrhizic acid, taken in the form of a sodium salt or ammonium salt in an amount of 50 - 500 mg per dose.

(57) Реферат: Изобретение относится к медицине, а именно к лекарственным препаратам на основе пептидов. Композиция включает 0,01 - 0,03 мг на одну терапевтическую дозу индуктора эндогенного интерферона - дипептида глутаминовой кислоты, выбранного из группы, включающей альфа-глутамилтриптофан, гамма глутамилтриптофан и альфа-лизилглутамин. Композиция также содержит коиндуктор эндогенного интерферона - глицирризиновую кислоту, взятую в форме натриевой или аммонийной соли в количестве 50— 500 мг на одну дозу.

Фармацевтическая композиция для лечения вирусных заболеваний

Область техники

Изобретение относится к медицине, а именно к лекарственным препаратам на основе пептидов, и в частности, к препаратам, используемым при лечении вирусных заболеваний, таких как грипп и острое респираторное вирусное заболевание (ОРВИ). Эти заболевания, достаточно тяжелые сами по себе (особенно грипп), часто вызывают постинфекционные осложнения, такие как пневмония, бронхиты различной этиологии, воспаление гайморовых или лобных пазух и т.д.

Предшествующий уровень техники

Средство для лечения гриппа и ОРВИ, которое сокращает продолжительность заболевания и снижает число постинфекционных осложнений, а именно - рекомбинантный (экзогенный) интерферон-альфа применяют в виде инъекций не менее 40 000 единиц по 2 раза в день в течение 10 дней [Н.Г.Перминов и др. Реаферон. Кольцово, 1993, с.69 -71].

Недостатком препарата является риск возникновения побочных эффектов, среди которых наиболее частыми являются озноб, лихорадка, головная боль, снижение массы тела, аллергические реакции, лейко- и тромбоцитопения. Кроме того, при назначении экзогенного интерферона существует риск формирования специфических противоинтерфероновых антител, которые могут полностью нейтрализовать введенный экзогенный препарат [Лечение интерфероном. Доклад научной группы ВОЗ. Серия технических докладов 676. Женева. 1984; Hoshino. A., et al. // Antiviral Res. 1983, Vol. 3. P. 59-65].

Химические соединения - дипептиды, такие как альфа-глутамил-триптофан (α-glu-trp) и альфа-лизил-глутамин (α-lys-glu), - способны индуцировать синтез эндогенного интерферона у пациента. Эндогенный интерферон более эффективен при лечении вирусных инфекций, чем экзогенный, так как введение индуктора интерферона не вызывает избыточного образования интерферона, вследствие чего отсутствуют побочные явления, связанные с возможной передозировкой, а также у пациента не образуются противоинтерфероновые антитела к постороннему интерферону. Пептидные

индукторы безопасны при терапевтическом применении [Морозов В.Г. и др. Пептидные тимомиметики. СПб, «Наука», 2000, с.19,33].

A-glu-trp способен восстанавливать показатели иммунитета, сниженные при миксовирусных (вызывающих грипп) инфекциях [Смирнов В.С., Селиванов А.А., Регуляторы в профилактике и лечении гриппа. СПб, «Наука», 1996]. Он обладает профилактическим эффектом, который имеет продолжительность не более 2 месяцев, после чего восприимчивость к вирусу не только восстанавливается, но может увеличиться. На фоне уже развившейся инфекции применение α-glu-trp не оказывает существенного влияния на течение и исход патологического процесса.

Дипептид γ-glu-trp по своим биологическим свойствам является близким аналогом α-glu-trp и проявляет равную с ним эффективность [Li Kam Wa T.G. et al/ Brit.J.Clin.Pharmacol., 1996, 42, p.365-370].

Дипептид α-lys-glu, содержащийся в молекуле тимозина-альфа [Caldarella J. et al. Proc.Nati.Acad. Sei. USA, 1983, 80, p.7424-7427] также обладает иммуномодулирующими свойствами.

Фармацевтическая композиция для парентерального введения, включающая 0,001-0,01% масс γ-glu-trp в форме ацетата и фармакологически приемлемую добавку, например, 5% водный раствор глицина, 6% раствор полиглюкина в физиологическом растворе и т.п. [RU патент № 2120298, М. кл. A61K 38/05, 1998], использовалась для коррекции иммунодефицита у онкологических больных; однако при лечении вирусных заболеваний, таких как грипп и ОРВИ, она малоэффективна.

Фармацевтическая композиция «Цитовир-3», включающая 0,001-0,01% масс дипептида, а также гидрохлорид-2-бензилбензимидазол и аскорбиновую кислоту [RU патент № 2165254, М.кл. A61K, 1991] используется для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. В качестве дипептида композиция содержит мононатриевую соль α-glu-trp, который вызывает индукцию эндогенного интерферона-альфа, наиболее эффективного в начале инфекционного вирусного заболевания. Гидрохлорид-2-бензилбензимидазол, являющийся коиндуктором интерферона, поддерживает иммуностимулирующую функцию α-glu-trp. Аскорбиновая кислота, взятая в количестве 0,02 – 0,050г на дозу, является субстратом терминального звена

митохондриального дыхательного комплекса и оптимизирует действие первых двух компонентов.

«Цитовир-3» показал свою высокую эффективность при проведении профилактических мероприятий в период эпидемий ОРВИ и гриппа [Шипицын К.С. и др. Эпидемиологические инфекционные болезни. 2010, № 1, с.57-61]. Однако, если «Цитовир-3» применяют после начала клинической манифестации заболевания, его эффективность значительно ниже. Кроме того, повышенная доза аскорбиновой кислоты может провоцировать обострение гастрита и, в исключительных случаях, почечную колику у больных мочекаменной болезнью.

Раскрытие изобретения

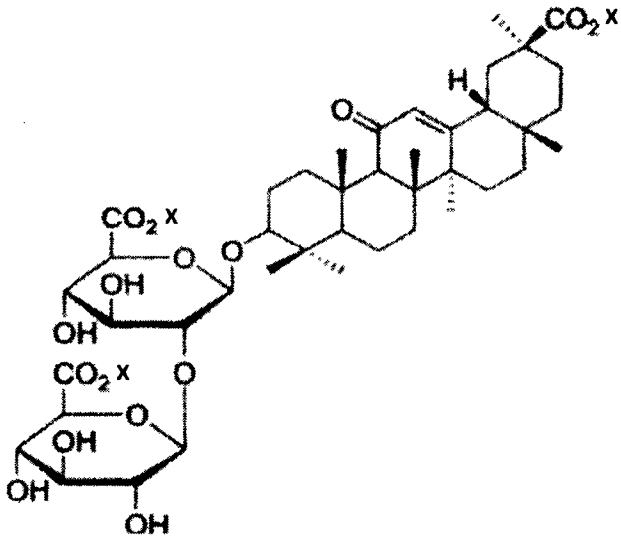
Технический результат, на достижение которого направлено заявляемое изобретение, заключается в формировании продолжительной противовирусной резистентности, необходимой и достаточной для быстрой и эффективной элиминации вируса-возбудителя и устранения симптомов заболевания.

Указанные технический результат достигается тем, что фармацевтическая композиция, включающая индуктор эндогенного интерферона дипептид на основе глутаминовой кислоты и коиндуктор эндогенного интерферона, в качестве последнего содержит глицирризиновую кислоту в форме натриевой или аммонийной соли, а в качестве дипептида - дипептид, выбранный из группы, включающей α-glu-trp, γ-glu-trp и α-lys-glu, при следующем соотношении компонентов в композиции (в мг на одну дозу):

дипептид на основе	
глутаминовой кислоты	– 0,01-0,03
глицирризиновая кислота	– 10-500.

Фармацевтическая композиция может дополнительно включать 50 – 500 мг/дозу фумарата или сукцината натрия, как вещества, оптимизирующего действие первых двух компонентов.

Глицирризиновая кислота $C_{42}H_{62}O_{16}$ представляет собой тритерпеновое соединение общей формулы:



где X = H, Na, NH_4,

выделенное из глицирризина - гликозида, полученного из корней солодки.

Глицирризиновая кислота обладает противовирусной активностью в отношении вируса герпеса и папилломы [Толстиков Г.А. и др. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск, «Гео», 2007, с.305-207]. Описан также содержащий глицирризиновую кислоту лекарственный препарат «Фосфоглив», применяющийся в комплексной терапии вирусного гепатита С [Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике. М., 2005, 318с].

Известно [Utsunomiya T. et al. Antimicrob. Agents Chemother., 1997, v.4, N 3, p.551-556], что глицирризиновая кислота способна снизить заболеваемость и смертность животных, инфицированных смертельной дозой вируса гриппа; однако по нашим данным лечебная эффективность глицирризиновой кислоты, вводимой животным на фоне уже развившейся инфекции, оказалась достаточно низкой.

Соединение в одной фармацевтической композиции глицирризиновой кислоты и дипептида на основе глутаминовой кислоты, в частности, альфа-глутамилтриптофана (тимогена) представлялось проблематичным по следующей причине.

Глицирризиновая кислота близка по структуре к кортикостероидам, то есть гормонам надпочечников. Тимоген является функциональным аналогом гормона тимуса. Известно, что гормоны тимуса и надпочечников находятся между собой в антагонистических отношениях. Так, на фоне введения тималина (экстракта тимуса) наблюдалось достоверное снижение концентрации кортизола [Г.М.Яковлев и др. Механизмы биорегуляции. СПб, «Наука», 1992, с.20]. Поэтому отсутствие антагонизма между указанными веществами и выраженная суммация лечебных свойств композиции, включающей эти вещества, оказались неожиданными и не вытекающими из известных свойств компонентов.

Глицирризиновая кислота плохо растворяется в воде и в желудочном соке. В силу этого ее взяли в форме тринатриевой или триаммониевой соли (их свойства идентичны), хорошо растворимых и в воде и в желудочном соке.

Заявляемая фармацевтическая композиция предназначена для перорального употребления и может выпускаться в форме таблеток, капсул или сиропа.

Компоненты композиции не вступают в химическое взаимодействие друг с другом; композиция может быть получена смешением на обычном фармацевтическом оборудовании и таблетирована или капсулирована с последующей расфасовкой. Композиция может содержать обычные фармацевтически приемлемые добавки.

Эффективность заявляемой композиции была изучена на модели выживаемости животных, зараженных смертельной дозой вируса гриппа A/H3N2/ на фоне 5-дневного перорального введения заявляемой композиции.

В качестве животных использовались беспородные мыши-самцы массой 16 – 18 г, полученные из питомника «Рапполово» РАМН. Перед опытом животных выдерживали в виварии на карантине в течение одной недели. Все животные содержались на сбалансированных кормах в стандартизированном температурно-влажностном режиме.

Каждая группа животных в эксперименте составляла 30 особей.

Для моделирования экспериментальной гриппозной инфекции использовали адаптированный для мышей штамм вируса типа A/H3N2/Пуэрто-Рико-8/34, пассировавшийся на развивающихся куриных эмбрионах. Исходный

титр вируса составлял 10^3-10^4 $ЛД_{50}$/мл. Животных заражали интраназально. Доза вируса составляла для одних групп 5 $ЛД_{50}$, для других 10 $ЛД_{50}$.

В группах сравнения при заражении указанными дозами выживаемость мышей на 10-е сутки после заражения равна нулю, то есть исследуемые дозы являются смертельными.

Лечение зараженных мышей заявляемой композицией начинали через 24 часа после заражения. Композиции. Вводили внутрижелудочно с помощью специального атравматического металлического зонда в форме раствора в изотоническом растворе хлорида натрия. Доза лекарственного препарата рассчитывалась на 1 кг веса животного. Количество раствора составляло 0,2 мл. Лечение продолжали в течение пяти суток. Эффективность действия композиции оценивали по выживаемости животных на 21 сутки после заражения.

Результаты испытаний представлены в таблице. Для сравнения в таблице приведены данные об эффективности действия отдельных компонентов композиции: глицирризиновой кислоты (графа 8), α-glu-trp (графа 9) и α-lys-glu (графа 10).

В эксперименте отмечено, что в том случае, когда композиция включает дополнительно фумарат или сукцинат натрия, уровень миелопероксидазы в сыворотке крови был достоверно выше, чем у животных, получавших двухкомпонентную композицию, что свидетельствует об уменьшении выработки синглетного кислорода и вызванного им последующего повреждения клеток.

Из таблицы видно, что отдельные компоненты композиции, как глицирризиновая кислота, так и дипептиды, недостаточно или почти неэффективны при лечении животных, зараженных смертельной дозой вируса.

Лечение гриппа заявляемой композицией обеспечивает выживаемость животных даже в случае заражения дозой вируса ($ЛД_{50}$ = 10), вдвое превышающей смертельную дозу $ЛД_{50}$= 5.

Таблица

Выживаемость животных на фоне 5-дневного перорального введения заявляемой композиции

Состав фармацевтической композиции, мг/доза						Доза вируса, $ЛД_{50}$	Выживаемость на 21сутки
Графа	α-glu-trp	γ-glu-trp	α-lys-glu	Na соль глицирриз. кислоты	NH4 соль глицирриз. кислоты		
1	-	-	0,01	-	100	5 10	100 83,3
2	-	-	0,03	100	-	5 10	100 80
3	0,01	-	-	10	-	5 10	100 83,3
4	-	0,01	-	-	10	5 10	100 80
5	-	-	0,01	-	500	5 10	100 83,3
6	0,01*				10	5 10	100 93,3
7	0,01**			10		5 10	100 90
8	-	-	-	100	-	5 10	30 30
9	0,01	-	-	-	-	5 10	10 10
10	-	-	0,01	-	-	5 10	20 10

* Композиция включала также 500 мг фумарата натрия

** Композиция включала дополнительно 50 мг сукцината натрия

Промышленная применимость

Фармацевтическая композиция для вирусных заболеваний может выпускаться на фармацевтических предприятиях, специализирующихся на выпуске пероральных лекарственных препаратов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения вирусных заболеваний, включающая индуктор эндогенного интерферона дипептид на основе глутаминовой кислоты и коиндуктор эндогенного интерферона, отличающаяся тем, что в качестве коиндуктора эндогенного интерферона она содержит глицирризиновую кислоту в форме натриевой или аммонийной соли, а в качестве дипептида -дипептид, выбранный из группы, включающей альфа-глутамилтриптофан, гамма-глутамилтриптофан и альфа-лизилглутамин при следующем соотношении компонентов (в мг на одну дозу):

дипептид на основе глутаминовой кислоты - 0,01 - 0,03

глицирризиновая кислота - 10,0 - 500,0

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит фумарат натрия в количестве 50 - 500 мг на одну дозу.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит сукцинат натрия в количестве 50 - 500 мг на одну дозу.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2011/000809

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K 31/40 (2006.01); A61K 38/05 (2006.01); A61P 31/12 (2006.01)

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 31/00, 31/40, 31/704, 38/00, 38/05, A61P 31/00, 31/12

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, RUPAT, Esp@senet, PubMed, ScienceDirect, SpringerLink

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RU 2165254 C2 (ZAKRYTOE AKTSIONERNOE OBSCHESTVO MEDIKOBIOLOGICHESKY NAUCHNO-PROIZVODSTVENNY KOMPLEKS "TSITOMED") 20.04.2001 [on-line] Found from esp@senet, the abstract, p. 3, col. 2, lines 32-45, p. 4, col. 2, lines 25-31, table 2	1-3
Y	L. A. BALTINA et al. Perspektivy sozdaniya novykh protivovirusnykh preparatov na osnove glitsirrizinovoi kisloty i ee proizvodnykh (obzor). Khimiko-farmatsevtichesky zhurnal, 2009, t/ 43, N. 10, p. 3-12, in particular p. 6, 9	1-3
Y	EPIGEN INTIM. Informatsiya o preparate. Istochnik informatsii: Spravochnik Vidal-2006 [on-line] [Found 2012-01-12] Found form Internet: <URL: http: www.e-apteka.ru/doc/Vidal_docs/drug_info_9585.asp?rfr=AptSite>, in particular p. 1 and 3, razdely «Sostav i forma vypuska» i «Lekarstvennoe vzaimodeistvie»	1-3

☒ 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	Date of mailing of the international search report
13 January 2012 (13.01.2012)	09 February 2012 (09.02.2012)
Name and mailing address of the ISA/ RU Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2011/000809

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	V.V. IVANOVA et al. Primenenie yantarnokislogo natriya v lechenii ostrykh respiratorno-virusnykh infektsy u detei. Yantarnaya kislota v meditsine, pischevoi promyshlennosti, selskom khozyaistve. Sbornik nauchnykh statei. Puschino, 1996, 300 pp. 104-106	3
A	V. Kh. KHA VINSON et al. Effect of Peptide Lys-Glu on Interleukin-2 Gene Expression in Lymphocytes. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2000, v. 130, No. 9, pp. 898-899	1-3
A	BALTINA L.A. Sintez i otsenka biologicheskoi aktivnosti novykh konjugatov glitsirrizinovoi kisloty s aminokislotami i dipeptidami. Bioorg. Khimiya, 2009, 35(4), p. 563-571 (the abstract) [on-line] [Found 2012-01-19] Found from Internet: <URL: http: www.rjbc.ru/2009/4/abstracts/15.shtml	1-3
A	RU 2024546 C1 (INSTITUT ORGANICHESKOI KHIMII UNTS RAN)) 15.12.1994	1-3

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2011/000809

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ

A61K 31/40 *(2006.01)*
A61K 38/05 *(2006.01)*
A61P 31/12 *(2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации МПК

B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА

Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)

A61K 31/00, 31/40, 31/704, 38/00, 38/05, A61P 31/00, 31/12

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

PatSearch, RUPAT, Esp@cenet, PubMed, ScienceDirect, SpringerLink

C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	RU 2165254 C2 (ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС "ЦИТОМЕД") 20.04.2001 [он-лайн] Найдено из esp@cenet, реферат, с. 3, кол. 2, строки 32-45, с. 4, кол. 2, строки 25-31, Табл. 2	1-3
Y	Л. А. БАЛТИНА и др. Перспективы создания новых противовирусных препаратов на основе глицирризиновой кислоты и ее производных (обзор). Химико-фармацевтический журнал, 2009, т. 43, № 10, с. 3–12, особенно с. 6, 9	1-3
Y	ЭПИГЕН ИНТИМ. Информация о препарате. Источник информации: Справочник Видаль-2006 [он-лайн] [Найдено 2012-01-12] Найдено из Интернет: <URL: http: www. e-apteka.ru/doc/Vidal_docs/drug_info_9585.asp?rfr=AptSite>, особенно с. 1 и 3, разделы «Состав и форма выпуска» и «Лекарственное взаимодействие»	1-3

[X] последующие документы указаны в продолжении графы C.

[ ] данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным

"E" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее

"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

"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение

"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности

"Y" 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

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске
13 января 2012 (13.01.2012)	09 февраля 2012 (09.02.2012)
Наименование и адрес ISA/RU: ФИПС, РФ,123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1 Факс: (499) 243-33-37	Уполномоченное лицо: М. Костюшенкова Телефон № (495)531-64-81

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2011/000809

C. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	В.В. ИВАНОВА и др. Применение янтарнокислого натрия в лечении острых респираторно-вирусных инфекций у детей. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. Сборник научных статей. Пущино, 1996, 300 с.; с. 104 –106	3
A	V. Kh. KHAVINSON et al. Effect of Peptide Lys-Glu on Interleukin-2 Gene Expression in Lymphocytes. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2000, v. 130, No. 9, pp. 898 –899	1-3
A	БАЛТИНА Л.А. Синтез и оценка биологической активности новых конъюгатов глицирризиновой кислоты с аминокислотами и дипептидами. Биоорг. Химия, 2009, 35(4), с. 563-571 (реферат) [он-лайн] [Найдено 2012-01-19] Найдено из Интернет: <URL: http: www.rjbc.ru/2009/4/abstracts/15.shtml	1-3
A	RU 2024546 C1 (ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ УНЦ РАН) 15.12.1994	1-3