



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111183** (13) **U**

(51) МПК (2016.01)

**A61K 38/55** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 31/425** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

A61P 31/00

A61P 31/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 02043**

(22) Дата подання заявки: **02.03.2016**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.11.2016**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.11.2016, Бюл.№ 21**

(72) Винахідник(и):

**Федорович Павло Іванович (UA)**

(73) Власник(и):

**Федорович Павло Іванович,  
в/ч А2215, м. Бориспіль, 08300 (UA)**

(74) Представник:

**Бондаренко Андрій Дмитрович**

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ НАБІР, ЩО МІСТИТЬ ТВЕРДУ ДОЗОВАНУ ФОРМУ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО  
ЗАСТОСУВАННЯ, ДО СКЛАДУ ЯКОЇ ВХОДЯТЬ ІНГІБІТОРИ ВІЛ ПРОТЕАЗИ**

(57) Реферат:

Фармацевтичний набір містить тверду дозовану форму у формі капсул або таблеток, вкритих плівковою оболонкою, яка включає лопінавір та ритонавір.

UA 111183 U



Корисна модель належить до медицини, зокрема до фармацевтичного набору для лікування ВІЛ-інфікованих, що містить тверду дозовану форму для перорального застосування, з однорідним розподіленням діючих речовин, представлених інгібіторами ВІЛ протеази: лопінавіром, ритонавіром або їх комбінацією.

5 Синдром набутого імунodefіциту (СНІД) вперше був описаний і виділений як самостійна нозологічна форма ще в 1981 р.

У 1987 р. для лікування ВІЛ-інфекції був схвалений вперше антиретровірусний препарат - АЗТ (зидовудин, Ретровір®).

10 У 1991 р. фірми "Roche" і "Bristol-Myers Squibb" розпочали виробництво нуклеозидних інгібіторів зальцитабін (ddC), диданозин (ddI), ставудін (d4T) і ламівудин (ЗТС).

Лопінавір та ритонавір (LPV/г, Калетра®) був схвалений до застосування в квітні 2001 р., ставши першим комбінованим препаратом, в якому інгібітор протеази (ІП) вже посилений ритонавіром. Фіксована низька доза ритонавіру, що входить до його складу, підвищує концентрацію лопінавіру в сироватці крові більш ніж в 100 разів.

15 Лопінавір та ритонавір досі залишається ІП, що найчастіше призначається у всьому світі. У жовтні 2009 р. було отримано дозвіл призначати його 1 раз на добу, після того, як результати декількох досліджень показали ефективність і переносимість такого режиму прийому.

20 Лопінавір і ритонавір складають третю групу інгібіторів протеази ВІЛ (ІП), які блокують активний центр протеази вірусу і порушують формування вірусних білків: саквінавір (у твердих капсулах [HGC] - Інвіраза; в м'яких капсулах [SGC] - Фортоваза), індинавір (Кріксіван), ритонавір (Хорвір), нелфінавір (Вірасепт), ампренавір (Агенераза) і атазанавір. До цієї ж групи належить перший комбінований препарат, що включає лопінавір і ритонавір (Калетра).

25 Механізм дії комбінованого препарату, що містить діючі речовини лопінавір і ритонавір, полягає в інгібуванні лопінавіром активного центру ферменту вірусу ВІЛ - протеази, порушенні утворення вірусного капсиду та пригніченні реплікації вірусу ВІЛ з утворенням незрілих вірусних частинок, що не можуть інфікувати клітини організму. Щодо ритонавіру, то він має високий ступінь подібності з деякими формами цитохрому Р450, в результаті чого він підсилює дію (бустера) лопінавіру. До лопінавіру чутливі віруси ВІЛ-1 та ВІЛ-2 та нечутливі протеази людини. До ритонавіру чутливі віруси ВІЛ-1 та ВІЛ-2 і частково чутливі протеази людини.

30 У статті Xiaojie Huang та інші, "Efficacy and biological safety of lopinavir/ritonavir based anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients: a meta-analysis of randomized controlled trials", Scientific Reports, 2015 Feb 23, повідомляється про проведення досліджень ефективності і біологічної безпеки лопінавіру/ритонавіру. Результати показують, що лопінавір та ритонавір може ефективно поліпшити імунологічні результати, є відносно безпечним методом для лікування ВІЛ-інфікованих вагітних жінок і для здоров'я новонароджених.

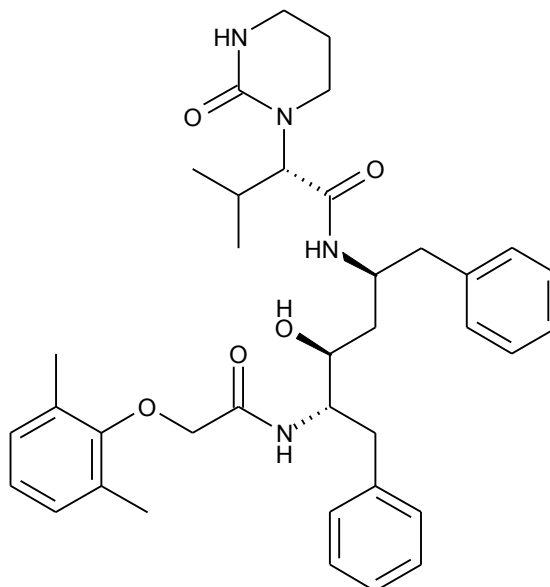
35 У статті Кумарасамі Н. та інші "Lopinavir/Ritonavir Monotherapy as Second-line Antiretroviral Treatment in Resource-Limited Settings: Week 104 Analysis of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5230", Clin Infect Dis. (2015) 60 (10): 1552-1558 повідомляється про проведення відкритого багатоцентрового дослідження в Африці і в Азії щодо другої лінії антиретровірусної терапії в умовах обмежених ресурсів, з використанням лопінавіру та ритонавіру, що продемонстрували ефективну противірусну активність у ВІЛ-інфікованих осіб.

40 У статті Камачо А. Ріверо А. "Positioning of lopinavir/ritonavir in antiretroviral treatment schemes", Enferm Infec Microbiol Clin. 2014 Nov;32 Suppl 3:31-4, наводяться дані щодо позиціонування використання лопінавіру та ритонавіру у лікування ВІЛ, і доведено, що як і раніше лопінавір та ритонавір займає важливе місце серед антиретровірусних препаратів.

45 У статті Robyn Teply та інші "Lopinavir/Ritonavir: A Review for 2011", Clinical Medicine Insights: Therapeutics 2011;3 93-102, надається огляд, присвячений вивченню фармакодинаміки, фармакокінетики, ефективності та безпечності застосування лопінавіру та ритонавіру у дітей, підлітків, вагітних жінок і дорослих, в процесі огляду зазначено, що дана терапія, як правило, добре переноситься, є ефективною і розглядається як альтернативна при лікуванні ВІЛ-інфікованих дорослих.

50 У статті Rolon MJ та інші "Lopinavir/ritonavir in new initial antiretroviral treatment strategies", Enferm Infec Microbiol Clin. 2014 Nov;32 Suppl 3:7-11 надається інформація щодо нових початкових стратегій антиретровірусної терапії лопінавіру та ритонавіру. Надаються дані досліджень, що доводять ефективність застосування схем, що включають лопінавір та ритонавір.

Лопінавір (Lopinavir).



(2S)-N-[(2S, 4S, 5S)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-3-methyl-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-yl)butanamide;

N-(4-(((2,6-dimethylphenoxy)acetyl)amino)-3-hydroxy-5-phenyl-1-(phenylmethyl)pentyl)tetrahydro- $\alpha$ -(1-methylethyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide;

[1S-[1R\*(R\*),3R\*,4R\*]]-N-[4[[2-(2,6-Dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenyl-1-(phenylmethyl)pentyl]-tetrahydro- $\alpha$ -(1-methylethyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide;

( $\alpha$ S)-Tetrahydro-N-[( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[(2S, 3S)-2-hydroxy-4-phenyl-3-[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetamido]butyl]phenethyl]- $\alpha$ -isopropyl-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide;

( $\alpha$ S)-N-[(1S, 3S, 4S)-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenyl-1-(phenylmethyl)pentyl]tetrahydro- $\alpha$ -(1-methylethyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide;

(2s, 3s, 5s)-2-(2,6-dimethylphenoxyacetyl)-amino-3-hydroxy-5-(2-(1-tetrahydropyrimidin-2-yl)-3-methylbutanoyl)-amino-1,6-diphenyl hexane.

Лопінавір являє собою від білого до світлого жовто-коричневого кольору порошок. Температура плавлення 124-127 °C.

Лопінавір гігроскопічний, практично не розчиняється у воді, але легко розчинний у ряду органічних розчинників. Розчинність у воді  $7,7 \times 10^{-3}$  мг/л при температурі 25 °C. Легко розчинний в метанолі і етанолі, розчинний в ізопропанолі. Він стійкий за нормальних умов зберігання, але потребує захисту від УФ-світла.

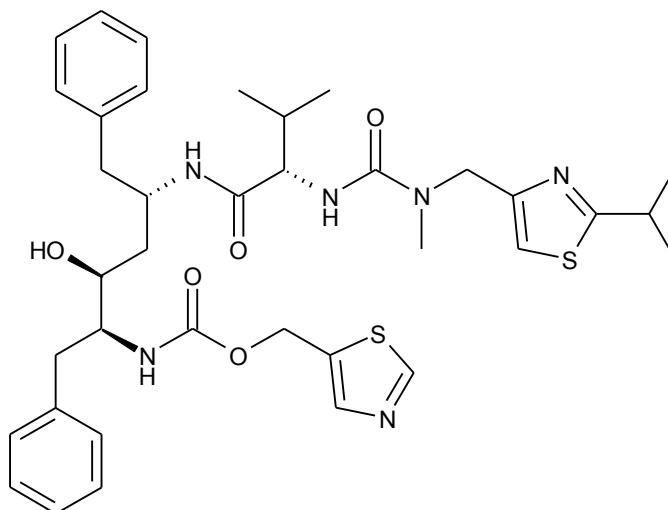
Лопінавір проявляє поліморфізм. Лопінавір існує в аморфній формі і 4-х різних кристалічних формах. Комерційна форма являє собою суміш аморфної форми і типу I кристалічної форми.

Лопінавір має 4 хіральні центри. При використанні стереоселективного способу синтезу є можливість формування S, S, S, S-енантіомеру. Чистота активної речовини може регулюватись за допомогою чистоти проміжних сполук при синтезі.

Спосіб отримання лопінавіру та його проміжних напівпродуктів описаний у наступних публікаціях:

US8445506 "Polymorphs of lopinavir", дата публікації 21.05.2013; WO2010089753 "Novel polymorphs of lopinavir", дата публікації 12.08.2010; EP2188265 "Process for preparation of amorphous lopinavir", дата публікації 26.05.2010; WO2009004653 "Process for preparing an amorphous form of (2s, 3s, 5s)-2-(2,6-dimethylphenoxyacetyl)-amino-3-hydroxy-5-(2-(1-tetrahydropyrimidin-2-yl)-3-methylbutanoyl)-amino-1,6-diphenyl hexane and product thereof", дата публікації 8.01.2009; WO2006100552 Processes for the preparation of lopinavir and its intermediate - (s)-tetrahydro- $\alpha$ -(1-methylethyl)-2-oxo-1(2h)-pyrimidineacetic acid, дата публікації 28.09.2006; WO2001074787 "Crystalline pharmaceutical", дата публікації 11.10.2001; CA2403635 "Crystalline hydrated lopinavir", дата публікації 11.10.2001.

## Ритонавір.



(ABT-538) Молекулярна маса 720,944 г/моль.

1,3-thiazol-5-ylmethyl N-[(2S, 3S, 5S)-3-hydroxy-5-[[[(2S)-3-methyl-2-[[methyl-[(2-propan-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate;

2,4,7,12-Tetraazatridecan-13-oic acid, 10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-(2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl)-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-, 5-thiazolylmethyl ester, (5S-(5R\*,8R\*,10R\*,11R\*))-;

2,4,7,12-Tetraazatridecan-13-oic acid, 10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-(2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl)-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-, 5-thiazolylmethyl ester, (5S, 8S, 10S, 11S)-;

2,4,7,12-Tetraazatridecan-13-oic acid, 10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-, 5-thiazolylmethyl ester, [5S-(5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)]-;

5-Thiazolylmethyl ((alphaS)-alpha-((1S, 3S)-1-hydroxy-3-((2S)-2-(3-((2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl)-3-methylureido)-3-methylbutyramido)-4-phenylbutyl)phenethyl)carbamate;

5-Thiazolylmethyl ((alphaS)-alpha-((1S, 3S)-1-hydroxy-3-((2S)-2-(3-((2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl)-3-methylureido)-3-methylbutyramido)-4-phenylbutyl)phenethyl)carbamate;

N-[(2S, 4S, 5S)-4-hydroxy-1,6-diphenyl-5-[[[(1,3-thiazol-5-ylmethoxy)carbonyl]amino]hexan-2-yl]-N-2-~-(methyl[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]carbamoyl)-L-valinamide;

thiazol-5-ylmethyl N-[(1S, 2S, 4S)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[[(2S)-2-[[2-(isopropylthiazol-4-yl)methyl-methyl-carbamoyl]aminol-S-methyl-butanoyl]aminol-S-phenyl-pentyncarbamate.

Від білого до світлого жовто-коричневого кольору порошок, вільно розчинний в метанолі і етанолі, розчинний в ізопропанолі. Розчинність у воді  $1,1 \times 10^{-4}$  мг/л при температурі 25 °C, тобто практично не розчинний у воді.

Ритонавір проявляє хіральність. Енантімерна чистота активної речовини забезпечується стереоселективністю способу синтезу і адекватного контролю вихідних матеріалів. Відомі дві поліморфні форми ритонавіру I і II. Форма II є найбільш стабільною, але термодинамічно набагато менш розчинна, ніж форма I.

Спосіб отримання ритонавіру та його проміжних напівпродуктів описаний у наступних публікаціях:

EP2714683 Amorphous ritonavir co-precipitated, дата публікації 09.04.2014; US8598216 "Ritonavir bis-hydrochloride", дата публікації 03.12.2013; US7763733 "Ritonavir analogous compound useful as retroviral protease inhibitor, preparation of the ritonavir analogous compound and pharmaceutical composition for the ritonavir analogous compound", дата публікації 27.07.2010; US7205413 "Solvates and polymorphs of ritonavir and methods of making and using the same", дата публікації: 17.04.2007; EP1097148 "Ritonavir-polymorph", дата публікації 17.03.2004; US6407252 "Process for the synthesis of ritonavir", дата публікації 18.06.2002; WO2000004016 "Polymorph of ritonavir", дата публікації 27.01.2000.

Відома фармацевтична композиція US 20050143404 "Solid pharmaceutical dosage formulation", Abbott Laboratories, дата публікації 30.06.2005, яка містить лопінавір та ритонавір у співвідношенні 4:1, де лопінавір нерозчинений і знаходиться у аморфній формі.

Відома фармацевтична композиція US 20140220141 "Compositions of lopinavir and ritonavir", The university of Liverpool, дата публікації 07.08.2014, яка містить наночастки лопінавіру і

ритонавіру, дисперговані у суміші принаймні одного полімеру (вибраного з: полівінілового спирту (ПВС), полівініловий спирт-поліетиленгліколь співполімеру, блок-співполімеру поліоксіетилену і поліоксипропілен, поліетиленгліколя, гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), полівінілпіролідону, та (або) їх комбінації), і щонайменше одної поверхнево-активної речовини (вибраної з: вітамін Е-поліетиленгліколь-сукцинат (Vit-E-ПЕГ-сукцинат); складний ефір сорбітан поліоксіетилену і жирних кислот; хлорид N-алкілдиметилбензиламонію; дезоксихолат натрію; діоктилнатрійсульфосукцинату; поліетиленгліколь-12-гідроксильного полівінілового спирту (ПВС), і блок-співполімер поліоксіетилену і поліоксипропілену, або їх комбінацій).

Відома фармацевтична композиція US 20150017237 "Dosage form comprising lopinavir and ritonavir", Ratiopharm GmbH, дата публікації 15.01.2015, яка містить кристалічну форму лопінавіру і ритонавіру, мікрокристалічну целюлозу, ковзну речовину, дезінтегрант; наповнювач; сурфактант; лубриканти.

Відома фармацевтична композиція US 20150111909 "Dosage form comprising non-crystalline lopinavir and crystalline ritonavir", Ratiopharm GmbH, дата публікації 23.01.2015, яка містить некристалічну форму лопінавіру і кристалічну форму ритонавіру, алюмосилікат магнію, як носій, ковзну речовину, дезінтегрант; наповнювач; сурфактант; лубрикант.

У даній корисній моделі запропоновано фармацевтичний набір у оптимально підібраному пакуванні, що забезпечує його стабільність протягом терміну зберігання за належних умов зберігання.

Суть корисної моделі.

В основу даної корисної моделі поставлена задача формування фармацевтичного набору для лікування ВІЛ-інфікованих, що містить тверду дозовану форму, для перорального застосування, з однорідним розподіленням діючих речовин, представлених інгібіторами ВІЛ протеази - лопінавіром, ритонавіром або їх комбінацією.

Іншою задачею даної корисної моделі є підбір оптимального пакування для забезпечення стабільності твердої дозованої форми протягом терміну зберігання у складі фармацевтичного набору.

В одному з переважних варіантів даної корисної моделі задача вирішується тим, що фармацевтичний набір містить тверду дозовану форму, для перорального застосування, що містить комбінацію інгібіторів ВІЛ протеаз, які однорідно розподілені в масі.

В іншому варіанті даної корисної моделі задача вирішується тим, що фармацевтичний набір містить тверду дозовану форму, яка має оптимально підібраний склад допоміжних речовин, що мають наступні функціональні призначення: зв'язуюча речовина, сурфактант, ковзна речовина, змащуюча речовина, готова суміш для плівкового покриття, що містить плівкоутворювачі, пластифікатори, пігменти, барвники, ковзні речовини, поверхнево-активні речовини.

В іншому варіанті даної корисної моделі задача вирішується тим, що для пакування дозованої лікарської форми, що містить комбінацію інгібіторів ВІЛ протеаз, використані пакувальні матеріали, що забезпечують його стабільність протягом терміну зберігання, при дотриманні належних умов зберігання.

В іншому варіанті даної корисної моделі задача вирішується тим, що фармацевтичний набір містить тверду дозовану форму, у формі капсул або таблеток, вкритих плівковою оболонкою, до складу якої входять наступні компоненти: лопінавір, ритонавір, коповідон, кремнію діоксид колоїдний, сорбітан монолаурат, натрію стеарил фумарат, необов'язково желатин, необов'язково гіпролоза, необов'язково макрогол, необов'язково пусті тверді желатинові капсули № 00 або № 000, необов'язково суміш для приготування суспензії для нанесення плівкового покриття на таблетки-ядра Opadry Yellow 16C82767, яка включає: кремнію діоксид колоїдний безводний, гідроксипропіл целюлозу, гіпромелозу, заліза оксид жовтий, поліетиленгліколь, полісорбат 80, тальк, титану діоксид або їх комбінації.

В іншому варіанті даної корисної моделі задача вирішується тим, що фармацевтичний набір містить тверду дозовану форму з наступними параметрами: довжина близько 19 мм±0,3 мм, ширина 10,2 мм±0,2 мм, висота 8,6±0,5 мм.

В іншому варіанті даної корисної моделі задача вирішується тим, що фармацевтичний набір містить тверду дозовану форму, яка являє собою таблетки овальної (мигдалевидної) або продовгуватої (капсулоподібної) форми, двоопуклі, зі скошеними краями або без, вкриті плівковою оболонкою від світло-жовтого до жовто-коричневого кольору, з тисненням або без на одній або обох сторонах таблетки, середньою масою від 1,10 г до 1,35 г, краще близько 1,254 г.

В іншому варіанті даної корисної моделі задача вирішується тим, що фармацевтичний набір містить тверду дозовану форму, яка являє собою тверді желатинові капсули № 00 або № 000 від світло-жовтого до жовто-коричневого кольору або комбінацією цих кольорів, з середньою

масою вмісту капсули від близько 0,7  $\pm$  5 % до близько 1,0  $\pm$  5 %, з вмістом діючих речовин: лопінавіру - 200 мг та ритонавіру - 50 мг на одну дозовану одиницю;

В іншому варіанті даної корисної моделі задача вирішується тим, що первинне пакування являє собою:

5 блістер типу Alu-PVC/PVDC, що складається з формуючої фольги, яка має два шари ПВХ та ПВДХ і фольги алюмінієвої;

або блістер типу Alu-PVC/PVDC, що складається з формуючої фольги, яка має два шари ПВХ та ПВДХ і фольги алюмінієвої.

10 В іншому варіанті даної корисної моделі задача вирішується тим, що вторинне пакування являє собою: пачку з картону оптимального розміру, форми, дизайну або іншу індивідуальну упаковку.

Упаковка - матеріал чи пристрій, що гарантує збереження якості лікарського засобу (надалі - ЛЗ) протягом встановленого терміну придатності та зберігання, забезпечує захист ЛЗ від пошкоджень і втрат, а також охороняє навколишнє середовище від забруднень:

15 а) первинна (внутрішня) упаковка - упаковка, що безпосередньо контактує з ЛЗ;

б) вторинна упаковка - упаковка, в яку поміщається ЛП в первинній упаковці для реалізації споживачеві.

20 Сумісність пакувальних матеріалів - відсутність суттєвої взаємодії між матеріалом системи контейнер/закупорювальний засіб та її вмістом, яка могла б призводити до зміни ефективності і стабільності лікарського засобу або представляти ризик для прояву токсичної дії.

Сорбція - прикріплення розчиненої речовини до пластикового компоненту упаковки внаслідок фізико-хімічних явищ, пов'язаних з властивостями пакувального матеріалу та хімічними властивостями діючої речовини або інших розчинних речовин, що входять до складу лікарського засобу.

25 Інші терміни, що не зазначені, але застосовувані у описі даної корисної моделі, є загальноновживаними, широко розповсюдженими та добре відомими спеціалістам даної галузі.

Нижче наводяться приклади здійснення даної корисної моделі, що ніяк не обмежують її.

Приклад 1.

30 Фармацевтичний набір, що містить тверду дозовану форму, яка являє собою таблетки овальної (мигдалевидної) форми, двоопуклі, зі скошеними краями, з тисненням з обох боків, висотою близько 8,6 $\pm$ 0,5 мм, довжиною 19,0 $\pm$ 0,3; шириною 10,20 $\pm$ 0,2, вкриті плівковою оболонкою від світло-жовтого до жовто-коричневого кольору, з вмістом діючих речовин: лопінавіру - 200 мг та ритонавіру - 50 мг на одну дозовану одиницю, з середньою вагою таблетки близько 1,254  $\pm$  5 % (на розломі таблетки видно колір таблетки-ядра від білого до світло-коричневого кольору), фасовані по 10 штук у блістер типу Alu-Alu або в блістер типу Alu-PVC/PVdC, разом з інструкцією з медичного застосування, в індивідуальну пачку з картону та (або) в групову упаковку.

Приклад 2.

40 Фармацевтичний набір, що містить тверду дозовану форму, яка являє собою таблетки, овальної довгастої (капсулоподібної) форми, двоопуклі, висотою близько 8,6 $\pm$ 0,5 мм, довжиною 19,0 $\pm$ 0,3; шириною 10,20 $\pm$ 0,2, вкриті плівковою оболонкою від жовтого кольору, з вмістом діючих речовин: лопінавіру - 200 мг та ритонавіру - 50 мг на одну дозовану одиницю, з середньою вагою таблетки близько 1,254  $\pm$  5 %, фасовані по 10 штук у блістер типу Alu-Alu або в блістер типу Alu-PVC/PVdC, разом з інструкцією з медичного застосування, в індивідуальну пачку з картону і/або в групову упаковку;

Приклад 3.

50 Фармацевтичний набір, що містить тверду дозовану форму, яка являє собою тверді желатинові капсули №00 світло-жовтого кольору, фасовані по 10 штук у блістер типу Alu-Alu або в блістер типу Alu-PVC/PVdC, разом з інструкцією з медичного застосування, в індивідуальну пачку з картону та (або) в групову упаковку.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

55 1. Фармацевтичний набір, який **відрізняється** тим, що містить тверду дозовану форму у формі капсул або таблеток, вкритих плівковою оболонкою, яка включає лопінавір та ритонавір, фасовану по 10 штук, в блістері типу Alu-Alu, що складається з фольги холодного формування та фольги алюмінієвої, або в блістері типу Alu-PVC/PVDC, що складається з формуючої фольги, яка має два шари - полівінілхлорид (ПВХ) та полівініліденхлорид (ПВДХ), фольги алюмінієвої та інструкції з медичного застосування, що вміщені по 1 або по 3, або по 6 блістерів необов'язково в індивідуальну пачку з картону або в групову упаковку.

2. Фармацевтичний набір за п. 1, який **відрізняється** тим, що тверда дозована форма являє собою таблетки продовгуютої (капсулоподібної) або овальної (мигдалевидної) форми, двоопуклі, з фаскою або без, з тисненням або без, на одній або обох сторонах таблетки, вкриті плівковою оболонкою від світло-жовтого до жовто-коричневого кольору, середньою масою від 1,10 г до 1,35 г, найкраще  $1,254 \pm 5\%$ , з вмістом діючих речовин: лопінавіру - 200 мг та ритонавіру - 50 мг на одну дозовану одиницю.
3. Фармацевтичний набір за п. 1, який **відрізняється** тим, що тверда дозована форма являє собою тверді желатинові капсули № 00 або № 000 від світло-жовтого до жовто-коричневого кольору або комбінацією цих кольорів, з середньою масою вмісту капсули від близько  $0,7 \pm 5\%$  до близько  $1,0 \pm 5\%$ , з вмістом діючих речовин: лопінавіру - 200 мг та ритонавіру - 50 мг на одну дозовану одиницю.
4. Фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що тверда дозована форма як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини може містити: зв'язуючі речовини, сурфактанти, ковзні речовини, змашуючі речовини, необов'язково готову суміш для плівкового покриття; необов'язково пластифікатори, плівкоутворювачі, пігменти та барвники, розчинники, речовини, що покращують адгезію; необов'язково пусті тверді желатинові капсули або їх комбінації.

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601