



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91205** (13) **C2**  
(51) **МПК** (2009)  
**A61K 31/7036** (2006.01)  
**A61K 31/546**  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) АНТИБІОТИЧНА КОМБІНАЦІЯ АМІКАЦИНУ І ЦЕФЕПІМУ ДЛЯ СТВОРЕННЯ СПІЛЬНОГО РОЗЧИНУ  
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ**

1

2

(21) a200707601  
(22) 16.12.2005  
(24) 12.07.2010  
(86) PCT/IN2005/000415, 16.12.2005  
(31) 2510/DEL/2004  
(32) 17.12.2004  
(33) IN  
(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.  
(72) ЧАУДХАРИ МАНУ, IN  
(73) ВЕНУС РЕМЕДІЗ ЛІМІТЕД, IN  
(56) US 4 263 280 A, 21.04.1981  
BARBHAIYA R H ET AL: "LACK OF PHARMACOKINETIC INTERACTION BETWEEN CEFEPIME AND AMIKACIN IN HUMANS" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 36, no. 7, 1992, pages 1382-1386  
CORDONNIER C ET AL: "Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group." CLINICAL INFECTIOUS DISEASES : AN OFFICIAL PUBLICATION OF THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. JAN 1997, vol. 24, no. 1, January 1997 (1997-01), pages 41-51  
SANZ MIGUEL A ET AL: "Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: Results of an open, randomized, multicentre trial" JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, vol. 50, no. 1, July 2002 (2002-07), pages 79-88  
BEAUCAIRE G ET AL: "Phare study. Comparative study of the association cefepime-amikacin versus the association ceftazidime-amikacin in the treatment of nosocomial pneumonias in ventilated patients" ANNALES FRANCAISES D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION, vol. 18, no. 2, February 1999 (1999-02), pages 186-195  
FORD C W ET AL: "IN VIVO ACTIVITIES OF U-100592 AND 1-100466, NOVEL OXAZOLIDINONE ANTIMICROBIAL AGENTS, AGAINST EXPERIMENTAL BACTERIAL INFECTIONS" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 40, no. 6, 1 June 1996 (1996-06-01), pages 1508-1513

(57) 1. Антибіотична композиція двох різних несумісних антибіотиків, яка містить перший антибіотик, який є інгібуючим синтез білка антибіотиком, другий антибіотик, який є не інгібуючим синтез білка антибіотиком, яка **відрізняється** тим, що а) зазначеним інгібуючим синтез білка антибіотиком є амікацин або його фармацевтично прийнятна сіль, яка є сульфатом амікацину, б) зазначеним не інгібуючим синтез білка антибіотиком є цефепім або його фармацевтично прийнятна сіль, яка є гідрохлоридом цефепіму, в) масове співвідношення зазначених першого та другого антибіотиків складає від 1:5 до 5:1, д) містить L-аргінін як стабілізуючий засіб у кількості від 35% до 75% об'єднаної маси антибіотиків в зазначеній композиції, що робить композицію стабільною, терапевтично ефективною та безпечною, е) зазначена попередньо змішувана композиція являє собою окремий продукт у формі сухого стерилізованого порошку для формування комбінації фіксованої дози для відновлення придатним розчинником перед ін'єкцією.

2. Антибіотична композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що

а) амікацин або його фармацевтично прийнятна сіль присутній або присутня у кількості 50-75мг, розрахованій як вільна кислота амікацину;  
б) цефепім або його фармацевтично прийнятна сіль присутній або присутня у кількості 250-500мг, розрахованій як вільна кислота цефепіму;  
в) L-аргінін як стабілізуючий засіб присутній у кількості 75-150мг.

3. Антибіотична композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що

а) амікацин або його фармацевтично прийнятна сіль присутній або присутня у кількості 100-150мг, розрахованій як вільна кислота амікацину;  
б) цефепім або його фармацевтично прийнятна сіль присутній або присутня у кількості 500мг-1г, розрахованій як вільна кислота цефепіму;

(19) **UA** (11) **91205** (13) **C2**

с) L-аргінін як стабілізуючий засіб присутній у кількості 150-300мг.

4. Антибіотична композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що

а) амікацин або його фармацевтично прийнятна сіль присутній або присутня у кількості 200-300мг, розрахований як вільна кислота амікацину;

б) цефепім або його фармацевтично прийнятна сіль присутній або присутня у кількості 1-2г, розрахований як вільна кислота цефепіму;

с) L-аргінін як стабілізуючий засіб присутній у кількості 300-600мг.

5. Антибіотична композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що

а) амікацин або його фармацевтично прийнятна сіль присутній або присутня у кількості 400-600мг, розрахований як вільна кислота амікацину;

б) цефепім або його фармацевтично прийнятна сіль присутній або присутня у кількості 2-4г, розрахований як вільна кислота цефепіму;

с) L-аргінін як стабілізуючий засіб присутній у кількості 600-1200мг.

6. Антибіотична композиція за будь-яким з пп.1-5, упакована й герметично закрита у стерильній тарі в атмосфері інертного газу, яка **відрізняється** тим, що зазначена тара являє собою одне або кілька з флакону, ампули, шприца, пакета, мішечка і автоматичного ін'єктора, і тим, що внутрішній

простір зазначеної тари містить повний об'єм, зайнятий зазначеною композицією у відтвореній формі, й об'єм вільного простору над зазначеною композицією, зайнятий асептично обмеженою інертним газом мікроатмосферою, яка являє собою один або кілька інертних газів, вибраних із групи, яка складається з інертних газів і азоту, переважно азоту, причому об'єм зазначеного газу азоту складає не більше, ніж 5% об'єму вільного простору над зазначеною композицією, і тим, що відношення зазначеного повного об'єму до об'єму простору над зазначеною композицією є не менше, ніж 1:1.

7. Спосіб приготування попередньо змішуваної антибіотичної композиції за будь-яким з пп.1-6, який включає наступні стадії:

(а) стадію, на якій стерильно наповнюють/змішують антибіотичні інгредієнти або їх фармацевтично прийнятні солі;

(б) стадію, на якій стерильно додають/змішують стабілізуючий засіб - L-аргінін;

(с) стадію, на якій продовжують зазначені стерильні додавання/наповнення/змішування протягом періоду часу в межах приблизно 1-4 години;

(д) стадію, на якій дозують стерильне наповнення суміші; і

(е) стадію, на якій здійснюють асептичне закупорювання з попередньою і післяопераційною дезінфекцією інертним газом.

Винахід відноситься до антибіотичних комбінованих готових лікарських форм, призначених для доставки принаймні двох різних антибіотиків, причому зазначені готові лікарські форми представляють собою парентеральну дозовану форму, а два різних антибіотика представляють собою принаймні один інгібуючий синтез білка антибіотик і принаймні один не інгібуючий синтез білка антибіотик / не інгібуючий синтез стінок бактеріальних клітин антибіотик, причому у першому антибіотику амікацин, присутній як сульфат, може діяти синергічно із цефепімом, присутнім як гідрохлорид, щоб забезпечити спільний розчин проти резистентних до багатьох лікарських засобів *Pseudomonas aeruginosa* або *Acinetobacter* spp та (або) резистентних до метициліну *Staphylococcus aureus*, і призначені для внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення як антибіотики для госпіталізованих пацієнтів з гострими або серйозними інфекціями. Фармацевтичні композиції, розкриті у даному винаході, зазвичай мають найнижчу ниркову токсичність і кращі ефективність і безпечність комбінації амікацин плюс цефепім.

Цефалоспорины - це одна із опор антибіотикотерапії, а цефалоспорины третього покоління - це засоби першої лінії для лікування багатьох видів серйозних інфекцій, включаючи інфекції внутрішньолікарняного походження. Розриви між активністю наявних натеper цефалоспоринов третього покоління, таких, як цефотаксим, цефоперазон, цефтріаксон і цефразидим, і все частішими випадками резистентності грамнегативних бацил до деяких із цих засобів, особливо *Klebsiella*

*pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* й *Acinetobacter* spp, обумовлюють необхідність у розробці нових сполук. Цефразидим - це найчастіше прописуваний цефалоспорин третього покоління, який застосовується для емпіричного лікування серйозних інфекцій, таких, як пневмонія, інфекція сечового тракту й інфекція шкіри й структури шкіри, але він виявився менш ефективним поодиночі й легко розвиває резистентність. Цефепім, цефалоспорин четвертого покоління із широким спектром активності проти грамполозитивних і грамнегативних бактерій, включаючи резистентні до багатьох лікарських засобів штами *enterobacteriaceae*, представляє собою лікарський засіб вибору, але має обмежене застосування через резистентні до багатьох лікарських засобів *P. aeruginosa* або *Acinetobacter* spp. та (або) резистентні до метициліну *S. aureus*. Отже, необхідна комбінація цефалоспорину четвертого покоління з аміноглікозидом, яка має меншу токсичність і максимальну сумісність, як у даному винаході.

Нефротоксичні дії аміноглікозидів (особливо гентаміцину й тобраміцину) можуть підсилюватися при супутньому застосуванні цефалоспоринов (особливо цефалотину). Однак, деякі цефалоспорины (цефуроксим, цефотаксим, цефразидим і цефепім) виявилися такими, що не взаємодіють негативно (Plager J.E., Cancer 1976; 37: 1937-43). В даному винаході амікацин застосовується у комбінації з цефепімом, яка має меншу ниркову токсичність у порівнянні з іншими комбінаціями (Barbhaiya R.H. et al. Antimicrob Agents ("Антимікробні засоби") у Chemother 1992; 36: 1382-6).

Фебрильна нейтропенія є поширеним наслідком протиракової хіміотерапії з підрахунком нейтрофілів менш, ніж  $500 \text{ клітин/мм}^3$  (Hughes et al, 1997, рівень 2). У хворих на рак пацієнтів, які одержують мієлосупресивну хіміотерапію, розвивається важка нейтропенія, і вони перебувають під високим ризиком розвинення загрозливих для життя інфекцій (Charnas, Luthi & Ruch, 1997, рівень 1; Cometta et al, 1996). Бактеріальні інфекції є поширеною причиною захворюваності й смертності у хворих на рак пацієнтів, у яких розвинулася нейтропенія (Freifeld & Pizzo, 1997, рівень 9), з мікробіологічною причиною фебрильного нападу, продемонстрованою приблизно у 40% випадків (Charnas, Luthi & Ruch, 1997, рівень 1). Ці пацієнти перебувають під ризиком інфекцій Enterobacteriaceae, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis та Viridans streptococci (Charnas, Luthi & Ruch, 1997, рівень 1; Patrick, 1997). Оскільки пацієнти з фебрильною нейтропенією не в змозі розвинути повну протизапальну реакцію, а нинішні діагностичні тести не є достатньо швидкими, чутливими або специфічними для виявлення або усунення мікробної причини фебрильного нападу, їх доводиться лікувати емпірично. Негайне застосування даного винаходу як прийнятної антибіотикотерапії для пацієнтів з фебрильною нейтропенією, без очікування 24-48 годин на результати аналізу гемокультур, різко знижує пов'язані з інфекціями захворюваність і смертність у хворих на рак пацієнтів, що проходять хіміотерапію.

Надбана у лікарні пневмонія (НЛП) залишається найважчою внутрішньолікарняною інфекцією у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ). Ідентифіковані деякі фактори, що впливають на смертність. Бактеріємія і *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter* spp. як причинні фактори підвищують смертність. Бета-лактами поодиночі завжди вважалися неадекватними, якщо як патоген (патогени) або співпатоген (співпатогени) залучені *P. aeruginosa* та (або) резистентна до метициліну *S. aureus*.

Лікування, встановлене до знання етіології і антимікробної чутливості, є емпіричним. Отже, пропонується необхідна емпірична терапія для боротьби із цими бактеріальними інфекціями у пацієнтів з НЛП.

Інфекційні ускладнення є важливою причиною захворюваності й смертності, особливо у хворих на рак пацієнтів із глибокою і тривалою нейтропенією після інтенсивної хіміотерапії гематологічних злоякісностей. Тому негайне введення емпіричних антибіотиків широкого спектру дії на самому початку пропасниці у хворих на рак пацієнтів, у яких розвинулася нейтропенія, є стандартним лікуванням від часу звіту (1971 р.) Schimpff et al.; (New England Journal of Medicine 284, 1061-5), у якому було документально підтверджено зниження смертності. Відтоді зазвичай рекомендується комбінаційна терапія із застосуванням аміноглікозиду плюс антипсевдомональний  $\beta$ -лактам, оскільки такий підхід забезпечує широкий спектр покриття, бактерицидну активність і потенціальні синергічні дії і мінімізує розвинення резистентності під час

лікування. У деяких випадках застосовуються піперацилін-тазобактам і цефтазидим у комбінації з аміноглікозидом, наприклад, гентаміцином і тобраміцином, які мають ниркову токсичність і меншу ефективність. Пропонується підхід, який має переваги на відомими терапіями. (Cometta, A., Zinner, S., De Bock, R., Calandra, T., Gaya, H., Klastersky, J. et al. (1995) Antimicrobial Agents and Chemotherapy 39, 445-52).

Beaucaire G et al. 1999 у Ann Fr Anesth Reanim; Feb; 18(2): 186-95 провів порівняльне дослідження цефепіму ( $2\text{г}\times 2/\text{день}$ )+амікацин ( $7,5\text{мг/кг}\times 2/\text{день}$ ) (далі - "цефе-амі") та цефтазидиму ( $2\text{г}\times 3/\text{день}$ )+амікацин ( $7,5\text{мг/кг}\times 2/\text{день}$ ) (далі - "цефта-амі") у пацієнтів із штучною вентиляцією легень за допомогою автоматичного дихального апарату, хворих на внутрішньолікарняну пневмонію. Показники ефективності комбінацій цефе-амі та цефта-амі у пацієнтів відділення інтенсивної терапії із штучною вентиляцією легень, хворих на внутрішньолікарняну пневмонію, були схожими. Однак у пацієнтів із бактеріологічно документованою пневмонією комбінація цефе-амі була значно ефективнішою. Чуданова Т.В. й інші (Chudanovа T.V. et al.) 2003; Antibiot Khimioter.; 48(7): 29-32, досліджували результати застосування комбінації цефепіму (максипім) з амікацином у порівнянні до комбінації цефтріаксону з амікацином при лікуванні 80 пацієнтів з різними формами гемобластозу. Вони встановили, що середній період лікування цефепімом й амікацином становить 13 днів (8-16 днів). Лікуванні цефепімом + амікацином було успішним у 38 з 40 пацієнтів (95%). Середній період лікування цефтріаксоном й амікацином становив 14 днів (7-18 днів). Ефективність лікування цефтріаксоном + амікацином складала 60% (24 пацієнта із 40). Мігель А. Санц й інші (Miguel A. Sanz et al) для групи Spanish PETHEMA 2002, журнал J Antimicrob Chemother. Jul; 50(1):79-88. У цьому перспективному багатоцентровому дослідженні 969 пацієнтів із 984 пропасними нейтропенічними нападами були рандомізовані для отримання амікацину IV ( $20\text{мг/кг}$  кожні 24 години) у комбінації або із цефепімом ( $2\text{г}$  кожні 8 годин), або із піперацилін-тазобактамом ( $4\text{г}/500\text{мг}$  кожні 6 годин). Клінічну реакцію визначали через 72 години та наприкінці лікування. Пов'язані з лікарськими засобами негативні випадки спостерігалися у 10% пацієнтів, що приймали цефепім плюс амікацин, проти 11% пацієнтів, що приймали піперацилін-тазобактам плюс амікацин. Смертність через інфекцію мала місце усього у 10 пацієнтів (два з групи цефепіму, вісім із групи піперациліну-тазобактаму).

Аналогічно, Барбхая Р.Г. й інші (Barbhaya RH, et al.) у своїй статті "Lack of pharmacokinetic interaction between Cefepime and Amikacin in Humans" ("Відсутність фармакінетичної взаємодії між цефепімом й амікацином у людей") (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, July 1992, pp.1382-6), і Санц, Мігель А. й інші (Sanz, Miguel A, et al.) у своїй статті "Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin..." ("Цефепім плюс амікацин проти піперациліну-тазобактаму плюс амікацин") (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, pp. 79-88) пишуть про вико-

ристання супутнього введення цефепіму й амікацину.

Супутнє введення, згадуване у відомих технічних рішеннях, має низку недоліків, а саме:

А) Лікарські засоби, згадані як комбінації, вводяться один після одного.

В) Ці лікарські засоби відсутні у вигляді попередньо змішаної комбінації. Крім того, один із компонентів лікарського засобу наявний як рідина (готова для застосування), а другий - як сухий порошок для приготування ін'єкційного розчину.

С) Існує складність, пов'язана з введенням лікарського засобу, оскільки необхідні більша кількість уколів, і час введення також довгий.

Д) У випадку надмірного введення аміноглікозиду зростає вірогідність ниркової токсичності.

Деякі інші недоліки відомого окремого введення або супутнього введення амікацину й цефепіму:

а) Час лікування подовжується приблизно до 20 днів у випадку окремого введення цих лікарських засобів і приблизно до 13 днів у випадку супутнього введення.

б) Більші витрати пацієнта через тривалішу госпіталізацію.

с) Вищий рівень невдач через неузгодженість дози. Наприклад, Beaucaire G et al. 1999 застосовували цефепім (2г×2/день)+амікацин (7,5мг/кг×2/день), а Miguel A. Sanz et al, 2002 - амікацин (20мг/кг кожні 24 години) у комбінації із цефепімом (2г кожні 8 годин).

Окреме введення компонентів амікацину й цефепіму лікарських засобів, описане у відомих рішеннях, задовільно не вирішує проблему лікування з наступних причин:

а) Ці компоненти вводяться один після одного й індивідуально у різних дозах.

б) Ці компоненти вводяться або у рівних пропорціях, або їх відношення не визначене й не фіксоване.

с) Частота успіху такого лікування не на необхідному рівні.

Крім того, у відомих рішеннях немає адекватної дози для конкретного пацієнта, і збільшується вірогідність розвинення резистентності.

Отже, відомі рішення не направлені на типові проблеми, рішення яких пропонує даний винахід.

Індивідуальні дози амікацину й цефепіму у відомих рішеннях протягом їх визначеного часу лікування дорожчі за пропоновану комбінацію. Для довідки наведене порівняння вартості.

Отже, існує необхідність створення спільного розчину для створення фармацевтичної композиції, призначеної для внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення для госпіталізованих пацієнтів з гострими або серйозними бактеріальними інфекціями, особливо проти резистентних до багатьох лікарських засобів *Pseudomonas aeruginosa* або *Acinetobacter* spp. та (або) резистентних до метициліну *Staphylococcus aureus*.

Відповідно, нижче наведений опис цілей і переваг даного винаходу.

Метою даного винаходу є створення антибіотичної комбінованої готової лікарської форми, ефективної проти гострих / серйозних інфекцій.

Іншою метою даного винаходу є створення фармацевтичних композицій, які мають вищу ефективність і безпечність.

Ще однією метою даного винаходу є створення фармацевтичної композиції, яка має найменшу ниркову токсичність.

Наступною метою даного винаходу є створення терапевтично ефективної дози для внутрішньом'язового та (або) внутрішньовенного введення для госпіталізованих пацієнтів з гострими або серйозними інфекціями.

Іншою метою даного винаходу є скорочення часу госпіталізації.

Ще однією метою даного винаходу є зменшення витрат пацієнта на лікування.

Інші цілі й переваги даного винаходу стануть очевидними з подальшого опису винаходу.

Даний винахід відноситься до нової фармацевтичної композиції, способу лікування інфекції, а також до способу приготування цієї композиції. Інфекційні ускладнення є важливими причинами захворюваності й смертності. Надбана у лікарні пневмонія (НЛП) залишається найважчою внутрішньолікарняною інфекцією у відділеннях інтенсивної терапії. Бета-лактами поодинокі завжди вважалися неадекватними, якщо як патоген (патогени) або співпатоген (співпатогени) залучені *P. aeruginosa* та (або) резистентна до метициліну *S. aureus*. Пропонується необхідна емпірична терапія для боротьби з усіма бактеріальними інфекціями. Пропонуються антибіотичні комбіновані готові лікарські форми, призначені для доставки принаймні двох різних антибіотиків, які представляють собою парентеральну готову лікарську форму, яка містить інгібуючий синтез білка антибіотик, яким є амікацин або його сульфат, і не інгібуючий синтез білка антибіотик, яким є цефепім або його гідрохлорид. Пропонується спільний розчин проти резистентних до багатьох лікарських засобів *P. aeruginosa* або *Acinetobacter* spp. та (або) резистентної до метициліну *S. aureus*, призначений для внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення як антибіотики для госпіталізованих пацієнтів з гострими або серйозними інфекціями. Фармацевтичні композиції, розкриті у даному винаході, зазвичай мають найнижчу ниркову токсичність і кращу ефективність і безпечність комбінації амікацин плюс цефепім.

Даний винахід відноситься до антибіотичних композицій та їх застосувань. Зокрема, даний винахід відноситься до композиції, призначеної для парентеральної доставки двох різних антибіотиків, і застосувань їх комбінації.

У багатьох випадках для лікування бактеріальної інфекції бажано застосовувати два різних антибіотика з огляду на те, що ці антибіотики можуть мати комплементарні механізми дії, які забезпечують покриття широкого спектру, бактерицидну активність і потенційні синергічні дії, і мінімізувати розвинення резистентності під час лікування важких або гострих бактеріальних інфекцій.

Термін "інгібуючий синтез білка антибіотик" означає засіб, який руйнує цикл бактеріальної рибосоми, у якому нормально відбуваються ініціація і

здовження поліпептидного ланцюга. Існує кілька точок у циклі рибосоми, де це може відбуватися.

Термін "не інгібуючий синтез білка антибіотик" означає антибіотики, інші, ніж інгібуючі синтез білка антибіотики.

Як репрезентативні приклади "інгібуючих синтез білка антибіотиків", які не обмежують об'єм даного винаходу, можна згадати: аміноглікозиди, такі, як стрептоміцин, амікацин, нетилміцин і тобраміцин; макроліди, такі, як еритроміцин і лінкаміцин; тетрацикліни, такі, як тетрациклін, доксициклін, хлортетрациклін і міноциклін; оксалідинони, такі, як лінезолід; фусидову кислоту; й хлорамфенікол.

Як репрезентативні приклади "не інгібуючих синтез білка антибіотиків", які не обмежують об'єм даного винаходу, можна згадати: бета-лактамові пеніциліни, такі, як пеніцилін, диклоксацилін й ампіцилін; бета-лактамові цефалоспорины, такі, як цефепім, цефтазидим, цефотаксим, цефуроксим, цефаклор і цефтріаксон; бета-лактамові карбапенеми, такі, як іміпенем і меропенем; хіноліни, такі, як ципрофлоксацин, моксифлоксацин і левофлоксацин; сульфонаміди, такі, як сульфаніламід і сульфаметоксазол; метронізадол; рифампін; ванкоміцин; і нітрофурантоїну.

Ці антибіотики можуть бути у вигляді фармацевтично прийнятної солі. Фармацевтично прийнятні солі - це засоби, які звичайно можна використовувати як солі антибіотика у фармацевтичній промисловості, включаючи, наприклад, солі натрію, калію, кальцію тощо, й амініні солі прокату, дибензиламіну, етилендіаміну, етаноламіну, метилглюкаміну, таурину тощо; а також кислотно адитивні солі, такі, як гідрохлориди, й основні амінокислоти тощо.

Нижче докладно описуються різні варіанти здійснення даного винаходу.

Пропонується в основному антибіотична комбінація для створення спільного розчину для лікування інфекцій, причому зазначена комбінація є фармацевтично прийнятною, яка містить:

а) перший антибіотик і другий антибіотик, причому зазначеним першим антибіотиком є інгібуючий синтез білка антибіотик, а зазначеним другим антибіотиком є не інгібуючий синтез білка антибіотик;

б) зазначена комбінація містить також стабілізуючий засіб.

У цій антибіотичній комбінації зазначений перший антибіотик вибирається з групи, яка складається з аміноглікозидів, таких, як гентаміцин, канаміцин, нетилміцин, стрептоміцин, амікацин і тобраміцин; макролідів, таких, як еритроміцин і лінкаміцин; тетрациклінів, таких, як тетрациклін, доксициклін, хлортетрациклін і міноциклін; оксалідинонів, таких, як лінезолід; фусидової кислоти; й хлорамфеніколу.

У цій антибіотичній комбінації зазначеним першим антибіотиком переважно є аміноглікозид, який вибирається з групи, яка складається з гентаміцину, амікацину, тобраміцину, канаміцину й нетилміцину або фармацевтично прийнятної солі будь-якої із цих сполук, переважніше, амікацин або його фармацевтично прийнятна сіль.

У цій антибіотичній комбінації зазначеною фармацевтично прийнятною сіллю амікацину є сульфат, тобто сульфат амікацину. Сульфат амікацину - це напівсинтетичний аміноглікозидний антибіотик, одержаний з канаміцину, який має хімічну назву D-стрептамін, 0-3-аміно-3-деокси- $\alpha$ -D-глюкопіранозил(1 $\rightarrow$ 6)-O-[6-аміно-6-деокси- $\alpha$ -D-глюкопіранозил(1 $\rightarrow$ 4)]-N<sup>1</sup>-(4-аміно-2-гідрокси-1-оксобутил)-2-деокси-, (S)-сульфат (1:2) (сіль) і має молекулярну формулу  $C_{22}H_{43}N_5O_{13} \cdot 2H_2SO_4$  з молекулярною масою 781,76.

У цій антибіотичній комбінації зазначений другий антибіотик вибирається з групи, яка складається з бета-лактамових пеніцилінів, таких, як пеніцилін, диклоксацилін й ампіцилін; бета-лактамових цефалоспоринов, таких, як цефепім, цефтазидим, цефотаксим, цефуроксим, цефаклор і цефтріаксон; бета-лактамових карбапенемів, такі, як іміпенем і меропенем; хінолінів, таких, як ципрофлоксацин, моксифлоксацин і левофлоксацин; сульфонамідів, таких, як сульфаніламід і сульфаметоксазол; метронізадолу; рифампіну; ванкоміцину; і нітрофурантоїну.

У цій антибіотичній комбінації зазначеним бета-лактамовим цефалоспорином переважно є цефепім, переважніше, фармацевтично прийнятна сіль цефепіму, наприклад, гідрохлоридна сіль цефепіму, тобто гідрохлорид цефепіму. Гідрохлорид цефепіму - це напівсинтетичний, широкого спектру цефалоспориновий антибіотик для парентерального введення, який має хімічну назву 1-[[[6R,7R)-7-[2-(2-аміно-4-тіазоліл)-гліоксиламідо]-2-карбоксі-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-3-іл]метил]-1-метил-піролідін хлорид, 7<sup>2</sup>-(Z)-(O-метилоксим), моногідрохлорид, моногідрат, який представляє собою порошок кольору від білого до блідо-жовтого, має молекулярну формулу  $C_{19}H_{25}ClN_6O_5S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$  і молекулярну масу 571,5 і легко розчинний у воді.

У цій антибіотичній комбінації масове відношення зазначеного першого антибіотика до зазначеного другого антибіотика знаходиться у межах приблизно 1:5-5:1, переважно, приблизно 1:4-4:1, переважніше, приблизно 1:3-3:1.

Пропонована антибіотична комбінація далі містить стабілізуючий засіб, наприклад, 1-аргінін, причому маса 1-аргініну знаходиться у межах приблизно 35-75% від спільної маси першого антибіотика й другого антибіотика.

У цій антибіотичній комбінації дозованою формою є парентеральна дозована форма. Загальна зазначена доза вводиться пацієнту переважно двічі на день через кожні 12 годин залежно від стану пацієнта й важкості інфекції.

У цій антибіотичній комбінації зазначений перший антибіотик і зазначений другий антибіотик після вивільнення із зазначеної парентеральної дозованої форми досягають максимальної концентрації у сироватці крові одночасно із вивільненням.

Альтернативно, у цій антибіотичній комбінації зазначений перший антибіотик і зазначений другий антибіотик після вивільнення із зазначеної парентеральної дозованої форми досягають максимальної концентрації у сироватці крові через прибли-

зно 30-180 хвилин, переважно, через приблизно 30-90 хвилин.

За одним варіантом здійснення даного винаходу пропонується антибіотична комбінація, у якій

а) зазначеним першим антибіотиком є амікацин або його фармацевтично прийнятна сіль, присутні у кількості приблизно 50-75мг, розрахованій як вільна кислота амікацину;

б) зазначеним другим антибіотиком є цефепім або його фармацевтично прийнятна сіль, присутні у кількості приблизно 250-500мг, розрахованій як вільна кислота цефепіму; і

с) зазначена композиція містить також 1-аргінін як стабілізуючий засіб, який присутній у кількості приблизно 75-150мг; причому зазначена антибіотична комбінація відновлюється 3 мілілітрами води для ін'єкцій.

За іншим варіантом здійснення даного винаходу пропонується антибіотична комбінація, у якій

а) зазначеним першим антибіотиком є амікацин або його фармацевтично прийнятна сіль, присутні у кількості приблизно 100-150мг, розрахованій як вільна кислота амікацину;

б) зазначеним другим антибіотиком є цефепім або його фармацевтично прийнятна сіль, присутні у кількості приблизно 500мг-1г, розрахованій як вільна кислота цефепіму; і

с) зазначена композиція містить також 1-аргінін як стабілізуючий засіб, який присутній у кількості приблизно 150-300мг; причому зазначена антибіотична комбінація відновлюється 5 мілілітрами води для ін'єкцій.

За ще одним варіантом здійснення даного винаходу пропонується антибіотична комбінація, у якій

а) зазначеним першим антибіотиком є амікацин або його фармацевтично прийнятна сіль, присутні у кількості приблизно 200-300мг, розрахованій як вільна кислота амікацину;

б) зазначеним другим антибіотиком є цефепім або його фармацевтично прийнятна сіль, присутні у кількості приблизно 1-2г, розрахованій як вільна кислота цефепіму; і

с) зазначена композиція містить також 1-аргінін як стабілізуючий засіб, який присутній у кількості приблизно 300-600мг; причому зазначена антибіотична комбінація відновлюється 10 мілілітрами води для ін'єкцій.

Ще за одним варіантом здійснення даного винаходу антибіотична комбінація, у якій

а) зазначеним першим антибіотиком є амікацин або його фармацевтично прийнятна сіль, присутні у кількості приблизно 400-600мг, розрахованій як вільна кислота амікацину;

б) зазначеним другим антибіотиком є цефепім або його фармацевтично прийнятна сіль, присутні у кількості приблизно 2-4г, розрахованій як вільна кислота цефепіму; і

с) зазначена композиція містить також 1-аргінін як стабілізуючий засіб, який присутній у кількості приблизно 600мг-1,2г; причому зазначена антибіотична комбінація відновлюється 20 мілілітрами води для ін'єкцій.

За даним винаходом фармацевтично ефективна разова доза зазначеної антибіотичної комбі-

нації у вигляді концентрату зазначеної дози передбачається у герметично закритій повітронепроникній тарі, яка вибирається з групи, що складається з флакону, ампули, шприца, пакету, мішечку й автоматичного ін'єктора, причому зазначена тара має об'єм вільного простору над зазначеною комбінацією, достатній для введення відповідного об'єму водного розчинника, достатнього для утворення разової / багаторазової дози у вигляді відповідного відновленого розчину зазначеної антибіотичної комбінації.

В даному винаході зазначена антибіотична комбінація пропонується у вигляді сухого стерилізованого порошку у герметично закритій повітронепроникній тарі для утворення фармацевтично прийнятної комбінації з фіксованими дозами для відновлення перед внутрішньом'язовим або внутрішньовенним введенням для лікування гострих або важких бактеріальних інфекцій. Дозована форма комбінації після відновлення представляє собою стерильний розчин, безкольоровий або світло-жовтуватого кольору з рН відновленого розчину у межах приблизно 3,5-6,5.

В даному винаході зазначена антибіотична комбінація альтернативно пропонується у закритій тарі, такої як прозора скляна ампула, закрита придатною галогенованою пробкою та пломбою, та застосовується для відновлення для внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення для лікування гострих або важких бактеріальних інфекцій.

Щодо повного об'єму герметично закритої повітронепроникної тари, пропонується антибіотична комбінація у відновленій формі передбачається у герметично закритій повітронепроникній тарі, яка вибирається з групи, що складається з флакону, моно флакону, ампули, шприца, пакету, мішечку й автоматичного ін'єктора, причому внутрішній простір зазначеної тари містить повний об'єм, зайнятий зазначеною комбінацією у відтвореній формі, й об'єм вільного простору над зазначеною комбінацією, зайнятий обмеженою інертним газом мікроатмосферою, причому мікро-атмосфера представляє собою практично один або кілька інертних газів, вибраних із групи, яка складається з інертних газів і азоту, переважно, азоту, причому об'єм зазначеного газу складає не більш, ніж 5% об'єму вільного простору над зазначеною комбінацією, і відношення зазначеного повного об'єму до об'єму простору над зазначеною комбінацією є не менш, ніж 1:1.

У пропонованій антибіотичній комбінації зазначений амікацин або зазначена його фармацевтично прийнятна сіль і зазначений цефепім або зазначена його фармацевтично прийнятна сіль присутні у герметично закритій тарі асептично заливаними в атмосфері інертного газу у фармацевтично ефективній загальній кількості, яка відповідає однократній разовій / багаторазовій дозі.

Пропонується спосіб лікування особи, яка має стан або порушення, при якому показане лікування із застосуванням амікацину або його фармацевтично прийнятної солі й цефепіму або його фармацевтично прийнятної солі. У цьому способі ссавцям парентерально вводять терапевтично

ефективну кількість комбінації цих двох антибіотиків.

За одним варіантом здійснення даного винаходу пропонується спосіб приготування антибіотичної комбінації для отримання спільного розчину для лікування гострих або важких бактеріальних інфекцій, який включає наступні стадії:

(а) стадію, на якій стерильно наповнюють / змішують перший і другий активні інгредієнти, причому зазначений перший активний інгредієнт представляє собою перший антибіотик, яким є амікацин або його фармацевтично прийнятна сіль, переважно, сульфат; а другий активний інгредієнт представляє собою другий антибіотик, яким є цефепім або його фармацевтично прийнятна сіль, переважно, гідрохлорид цефепіму;

(б) стадію, на якій додають/змішують стабілізуючий засіб, наприклад, 1-аргінін, причому маса зазначеного 1-аргініну знаходиться у межах приблизно 35-75% від об'єднаної маси зазначеного першого антибіотика й зазначеного другого антибіотика;

(с) стадію, на якій продовжують змішування протягом приблизно 1-4 годин;

(d) стадію, на якій дозують стерильне наповнення / суміш стадії (а) для одержання необхідної фармацевтично ефективної дози у масовому відношенні зазначеного першого активного інгредієнта до зазначеного другого активного інгредієнта у межах приблизно 1:5-5:1, переважно, приблизно 1:4-4:1, переважніше, приблизно 1:3-3:1; і

(t) стадію, на якій здійснюють асептичне закупорювання з попередньою і післяопераційною дезінфекцією інертним газом.

Відповідно до одного переважного варіанту здійснення винаходу середній період лікування амікацином і цефепімом дорівнює 9 дням (8-10 днів). Лікування амікацином і цефепімом є успішним у більш, ніж 95% пацієнтів.

Взагалі, даний винахід придатний як стерильне наповнення / суміш двох або більше сухих порошків для відновлення перед ін'єкцією придатним розчинником.

У переважному варіанті здійснення антибіотична лікарська форма представляє собою лікарську форму для введення двічі на день, причому призначена для введення антибіотична лікарська форма представляє собою концентрат, який перед введенням розводять для отримання відповідних розчинів для вливання, наприклад, 0,9% хлориду натрію, 5% ін'єкційного розчину декстози, 0,5 або 1,0% гідрохлориду лідокаїну або стерильної бактеріостатичної води для ін'єкцій з парабенами або бензиловим спиртом. У переважному режимі лікарську форму вводять двічі через дванадцять годин залежно від стану пацієнта й важкості інфекції.

Однією із ключових ознак даного винаходу є те, що обидва активні інгредієнти -амікацин і цефепім - існують у вигляді сухого порошку разом із стабілізуючим засобом. Комбінація представляє собою однократну лікарську форму у порівнянні із

вищезазначеними відомими рішеннями, які передбачають супутнє введення двох різних ін'єкційних розчинів, а саме: цефепіму у вигляді ін'єкційного розчину, приготованого з сухого порошку, й амікацину у вигляді готового для введення ін'єкційного розчину.

Новою ознакою даного винаходу є комбінація амікацину й цефепіму, яка застосовується у заданому відношенні вперше. Стабільність досягнута. Для довідки додається звіт про результати випробування на прискорену стабільність.

Ще однією новою ознакою даного винаходу є те, що при застосуванні комбінації амікацину й цефепіму скорочується тривалість лікування пацієнта, завдяки чому скорочується час його госпіталізації. Крім того, збільшується оборот пацієнтів на ліжку у лікарнях, оскільки за той самий час можна лікувати більшу кількість хворих.

Крім того, відмічено, що пропонується комбінація амікацину й цефепіму має вищий рівень успіху, ніж у разі індивідуального введення компонентів комбінації. Результати порівнювальних досліджень чутливості надаються.

Відмічено також, що після введення пропонованої дози пороки органів або токсичність не спостерігаються. Довідкові дані надаються.

Надається частина даних про розробку цієї лікарської форми, які підтверджують вищу ефективність проти деяких видів бактерій. Дані експериментальних досліджень у зв'язку із цим винаходом наведені у таблицях 1-12.

Випробування на чутливість бактерій було проведено для амікацину й цефепіму партії RTA02. Для аналізу ефективності комбінації порівняно до ефективності індивідуальних компонентів лікарського засобу бралася комбінація амікацину й цефепіму на різних мікроорганізмах. Вибиралися різні концентрації, вказані у даних як найвища, висока, низька й найнижча. Розмір зон лізису визначався у мм. Активність амікацину й цефепіму найкраще помітна у *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* й *Staphylococcus aureus*. Встановлено, що комбінація ефективніша за індивідуальні компоненти.

Випробування для визначення відношення було проведено для амікацину й цефепіму партії RTA02. Бралися різні відношення амікацину й цефепіму на різних мікроорганізмах. Кількість амікацину й цефепіму бралася рівною 20мкг. Зону лізису бактерій було найкраще визначено для комбінації амікацину й цефепіму у відношенні 1:4.

Випробування на прискорену стабільність проводилися на комбінації амікацину й цефепіму протягом шести місяців. Комбінація виявилася стабільною.

Випробування на поведінку тварин, гостру й підгостру токсичність проводилися на гризунах. Лабораторним тваринам давали дозу комбінації, до 30 разів вищу за пропоновану дозу для людей. Комбінація у пропонованій дозі виявилася нетоксичною.

Таблиця 1

Дані чутливості бактерій.  
Амікацин і цефепім, партія RTA02.  
Комбінація амікацину й цефепіму на *E. coli*

Концентрація	Зона це- фепіму, мм	Зона амі- кацину, мм	Зона комбі- нації, мм
Найвища	32,24	30,90	32,85
Висока	30,16	29,02	31,12
Низька	24,20	22,06	24,80
Найнижча	16,42	15,02	17,22

Таблиця 2

Дані чутливості бактерій.  
Амікацин і цефепім, партія RTA02.  
Комбінація амікацину й цефепіму на *Klebsiella pneumoniae*

Концентрація	Зона це- фепіму, мм	Зона амі- кацину, мм	Зона ком- бінації, мм
Найвища	36,02	34,98	36,62
Висока	32,35	31,25	33,78
Низька	31,96	31,02	32,00
Найнижча	30,83	29,98	31,56

Таблиця 3

Дані чутливості бактерій.  
Амікацин і цефепім, партія RTA02.  
Комбінація амікацину й цефепіму на *Streptococcus pneumoniae*

Концентрація	Зона це- фепіму, мм	Зона амі- кацину, мм	Зона ком- бінації, мм
Найвища	30,32	26,58	32,54
Висока	28,10	24,28	30,12
Низька	23,02	18,34	23,27
Найнижча	19,54	12,32	21,66

Таблиця 4

Дані чутливості бактерій.  
Амікацин і цефепім, партія RTA02.  
Комбінація амікацину й цефепіму на *Enterococcus faecalis*

Концентрація	Зона це- фепіму, мм	Зона амі- кацину, мм	Зона ком- бінації, мм
Найвища	28,98	27,29	30,04
Висока	25,52	23,24	25,97
Низька	19,92	17,97	20,51
Найнижча	12,65	08,05	16,98

Таблиця 5

Дані чутливості бактерій.  
Амікацин і цефепім, партія RTA02.  
Комбінація амікацину й цефепіму на *Pseudomonas aeruginosa*

Концентрація	Зона це- фепіму, мм	Зона амі- кацину, мм	Зона ком- бінації, мм
Найвища	30,94	26,93	31,06
Висока	27,56	21,81	29,10
Низька	18,81	16,05	20,46
Найнижча	12,08	09,81	14,99

Таблиця 6

Дані чутливості бактерій.  
Амікацин і цефепім, партія RTA02.  
Комбінація амікацину й цефепіму на *Staphylococcus aureus*

Концентрація	Зона це- фепіму, мм	Зона амі- кацину, мм	Зона ком- бінації, мм
Найвища	31,06	28,92	32,80
Висока	28,44	24,42	30,08
Низька	21,18	18,79	23,27
Найнижча	16,24	10,09	17,41

Таблиця 7

Дані про виживання.  
Амікацин і цефепім, партія RTA02 Швейцарські білі миші

Група	Контроль	X	2X	10X	20X	30X
Доза	Розріджувач	0,9мг/20г	1,8мг/20г	9,0мг/20г	18,0мг/20г	27,0мг/20г
День	Кількість мишей, що вижили / початкова кількість мишей					
0	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6
1	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6
2	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6
3	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6
4	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6
5	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6
6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	5 з 6
7	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	6 з 6	5 з 6



Таблиця 8

Дослідження для визначення відношення (показана зона лізису бактерій)

Відношення амі- кацин/цефепім	Klebsilla pneumoniae мм	Streptococcus pneumoniae мм	Enterococcus faecalis мм	Pseudomonas aeriginosa мм	Staphylococcus aureus, мм	E.coli, мм
1:1	26	23	23	21	24	26
1:2	29	25	27	26	26	25
1:3	32	31	29	29	30	28
1:4	35	32	31	31	33	30
4:1	34	27	26	30	32	29
4:2	31	23	27	26	25	28
4:3	29	29	29	27	30	27

Таблиця 9

Дані про гостру токсичність.  
Амікацин і цефепім, партія RTA02. Дані про поведінку тварин

День	Контроль	X	2X	10X	20X	30X	Примітки
Доза		0,9мг/20г	1,8мг/20г	9,0мг/20г	18,0мг/20г	27,0мг/20г	
День 1	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Агресивні	Норма
День 2	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Агресивні	Норма
День 3	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Агресивні	Норма
День 4	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Норма
День 5	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Норма
День 6	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Норма
День 7	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Нормальна поведінка	Норма

Таблиця 10

Дані про гостру токсичність.  
Амікацин і цефепім, партія RTA02. MACA ТІЛА (г) у швейцарських білих мишей

Група	Контроль	X	2X	10X	20X	30X
Доза	Розріджувач	0,9мг/20г	1,8мг/20г	9,0мг/20г	18,0мг/20г	27,0мг/20г
День						
0	20,52	20,54	20,56	20,57	20,60	20,65
	6	6	6	6	6	6
1	20,50	20,51	20,55	20,56	20,58	20,61
	6	6	6	6	6	6
2	20,50	20,53	20,54	20,54	20,55	20,58
	6	6	6	6	6	6
3	20,51	20,50	20,53	20,52	20,50	20,50
	6	6	6	6	6	6
4	20,51	20,51	20,53	20,48	20,47	20,39
	6	6	6	6	6	6
5	20,45	20,44	20,41	20,39	20,36	20,33
	6	6	6	6	6	6
6	20,44	20,43	20,39	20,37	20,31	20,27
	6	6	6	6	6	5
7	20,43	20,43	20,39	20,37	20,26	20,16
	6	6	6	6	6	5

Таблиця 11

Порівняння середньої вартості лікування  
при відомих рішеннях з вартістю лікування пропонованою комбінацією

Відомі рішення	Даний винахід	Економія
Середній час госпіталізації 13 днів по 1000 рупій/день=13000 рупій	Середній час госпіталізації 9 днів по 1000 рупій/день=9000 рупій	4000 рупій за перебування у лікарні
Середня вартість цефепіму 2г по 250 рупій протягом 13 днів і амікацину 500мг по 65 рупій протягом 13 днів=250×2×13=6500 рупій +65×2×13=1690 рупій. Разом 8190 рупій	Середня вартість комбінації цефепіму-амікацин 350 рупій протягом 9 днів=350×2×9=6300 рупій. Разом 6300 рупій	1890 рупій вартість лікування

Таблиця 12

Дані про стабільність  
Партія №: RTA02  
Дата виготовлення: 10/2204 Термін придатності: 09/2006  
Дата початку: 29.10.2004  
Упаковка: скляний флакон

період (місяці)	Умови зберігання	Опис	Ідентифікація	Тверді речовини	pH (3,0-6,0)	ВЕТ (бактеріальний індетоксин)	Стерильність	Кількісне визначення	
								90-110% кількості цефепіму на етикетці	90-110% кількості амікацину на етикетці
На початку	-	Кремний порошок	Відповідає	Відповідає	4,52	Відповідає	Відповідає	100,1	99,8
1	40°C/75% відносної вологості	Темно-кремний порошок	Те саме	Те саме	4,48	Те саме	Те саме	99,5	99,3
2	40°C/75% відносної вологості	Кремний порошок з жовтуватим відтінком	Те саме	Те саме	4,41	Те саме	Те саме	99,0	98,5
3	40°C/75% відносної вологості	Світло-жовтий порошок	Те саме	Те саме	4,31	Те саме	Те саме	98,2	97,6
6	40°C/75% відносної вологості	Світло-жовтий порошок	Те саме	Те саме	3,91	Те саме	Те саме	97,4	96,9

## ПРИМІТКИ:

- Усі процедури проведено відповідно до SPT.
- Продукт стабільний протягом 6 місяців при температурі +40°C і відносній вологості 75%

Попри те, що наведений вище опис містить багато специфічностей, їх слід тлумачити не як обмеження об'єму винаходу, а навпаки, лише як пояснення на прикладах переважних варіантів здійснення винаходу. Можливі багато інших варіа-

нтів. Відповідно, об'єм винаходу повинен визначатися не проілюстрованими варіантами здійснення, а доданою формулою винаходу та її юридичними еквівалентами.