



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44385 (13) U

(51) МПК (2009)

A61K 31/4965

A61K 31/496

A61K 31/4409

A61K 31/133

A61K 47/40

A61P 31/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) ПЕРОРАЛЬНА ЦИКЛОДЕКСТРИНОВА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) а200600347

(22) 18.06.2004

(24) 12.10.2009

(86) PCT/IN2004/000178, 18.06.2004

(31) 124/MUM/2004

(32) 04.02.2004

(33) IN

(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

(72) САПТЕ ВІНАЙ РАМАКАНТ, IN/IN

(73) САПТЕ ВІНАЙ РАМАКАНТ, IN/IN

(57) 1. Пероральна циклодекстринова композиція, що містить антимікробну сполуку у кількості, достатній для антимікробної дії, у стабільному комплексі із цукром Шардингеру у кількості приблизно від 5 до 50 вагових відсотків від вказаної антимікробної сполуки.

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказана антимікробна сполука вибрана із групи, що містить рифампіцин, ізоніазид, піразинамід та етамбутол.

3. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що вказана антимікробна сполука містить більше однієї сполуки, вибраної з групи, що містить рифампіцин, ізоніазид, піразинамід та етамбутол.

4. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що

антимікробна сполука вибрана з групи, що містить приблизно від 60 до 600 мг рифампіцину, приблизно від 75 до 700 мг ізоніазиду, приблизно від 150 до 1500 мг піразинаміду та приблизно від 100 до 1000 мг етамбутолу.

5. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вказана антимікробна сполука містить рифампіцин, ізоніазид, піразинамід та етамбутол.

6. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що антимікробна сполука містить більш ніж одну сполуку, вибрану з групи, що містить приблизно від 60 до 600 мг рифампіцину, приблизно від 75 до 700 мг ізоніазиду, приблизно від 150 до 1500 мг піразинаміду та приблизно від 100 до 1000 мг етамбутолу.

7. Композиція за пп. 5 та 6, яка **відрізняється** тим, що виконана у вигляді порошку, упакованого в пакетики.

8. Композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що антимікробна сполука містить приблизно від 60 до 600 мг рифампіцину, приблизно від 75 до 700 мг ізоніазиду, приблизно від 150 до 1500 мг піразинаміду та приблизно від 100 до 1000 мг етамбутолу.

Ця заявка подана з пріоритетом Національної патентної заявки Індії, №124/MUM/2004, дата подання 4 лютого 2004 року.

Корисна модель стосується пероральних порошкових/гранульованих композицій, що містять до 4 антитуберкульозних препаратів, які використовуються в короткому курсі хіміотерапії (ККХ), а саме рифампіцин, ізоніазид, етамбутол і піразинамід (ККХ-4), у прийнятній порошковій формі, що може споживатися за допомогою розчинення порошку у склянці води або соку під час прийому їжі. Цей винахід також стосується пероральних/порошкових/гранульованих композицій з двох

(ККХ-2), трьох (ККХ-3) та чотирьох (ККХ-4) анти туберкульозних препаратів для короткотермінового курсу хіміотерапії (ККХ).

Туберкульоз є одним з найпоширеніших інфекційних захворювань, що виявляють у людей. Близько 32% населення світу інфіковані туберкульозом. Щороку, у близько 8 мільйонів з інфікованих людей розвивається активна форма туберкульозу і близько 2 мільйонів помирають від цього захворювання. Тільки в Індії, щохвилини від туберкульозу помирає одна людина.

Хоча й існує ефективне лікування з використанням чотирьох препаратів, а саме рифампіцину,

(13) U

(11) 44385

(19) UA

ізоніазиду, етамбутолу та піразинаміду, високі дози цих препаратів та тривалість лікування, тобто принаймні 8 тижнів інтенсивної фази та 12 тижнів фази підтримки призводять до поганої сприйнятливості пацієнтів, хворих на туберкульоз. Пацієнт мусить випивати від 6 до 8 таблеток за раз на порожній шлунок щодня. Погана сприйнятливість застосування строгого режиму підвищила частоту багато-медикаментозного резистентного туберкульозу та рецидивних випадків.

Антитуберкульозна терапія може бути невдаюю тільки через відсутність туберкульозу або часткова сприйнятливість щодо рекомендованої терапії (Tubercle and Lung Disease, 74, 32, 1993).

Було виявлено, що часткове дотримання лікування, є серйозною небезпекою для суспільства, оскільки пацієнт, який не сприймає взагалі ніякого лікування, переносить до інших не резистентні туберкульозні бацили, тоді як у пацієнта, який сприймає лікування частково розвивається багато-медикаментозна резистентність і він переносить резистентні туберкульозні бацили.

Поява медикаментозної резистентності у густонаселених регіонах світу становить значну небезпеку для майбутнього успіху щодо контролю туберкульозу. Медикаментозна резистентність у більшості пацієнтів, хворих на туберкульоз, переважно є результатом численних переривань лікування. При використанні поодиноких препаратів, пацієнтів є більш схильним до того, щоб переривати лікування одними препаратами і при цьому продовжувати лікування іншими, таким чином створюючи ризик мототерапії і відбору медикаментозно-резистентних мутантів. Більше того, відсутність деяких засобів у медичних закладів, може призводити до того, що якісь препарати приймаються без застосування інших, тоді як очікується надходження нових партій препаратів, яких бракує і які створюють інше потенційне джерело монотерапії. Таким проблемам легше запобігти, якщо використовуються комбінації у фіксованих дозах (КФД).

Для того, щоб контролювати появу медикаментозно-резистентного туберкульозу, Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) ухвалила ряд директив для ефективного лікування туберкульозу, які включають: (Лікування під безпосереднім спостереженням ("Directly Observed Therapy") (DOT), що потребує повного всебічного нагляду (Weis S.E. et al., New Engl. J. Med., 330, 1179, 1994). Для покращення сприйнятливості пацієнтів і полегшення призначення препаратів, Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ), Центр по контролю за захворюваннями (Center for Disease Control (CDC)), Міжнародна спілка проти туберкульозу та захворювань легень (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)) та Американське товариство Грудної Терапії (American Thoracic Society) рекомендували використання комбінацій з фіксованими дозами [Statement of IUATLD and WHO in 'Tubercle and Lung Disease' 75, 180, 1994; Moulding T. et al., Ann. Intern. Med., 122, 951, 1995]. Для лікування туберкульозу необхідно від трьох до п'яти різних препаратів одночасно, залежно від категорії пацієнтів. Ці

антитуберкульозні препарати можуть призначатися у вигляді поодиноких таблеток або як комбінація фіксованих доз (КФД), де два або більше анти туберкульозних препаратів включені у фіксованих пропорціях в одну таблетку. ВООЗ та IUATLD рекомендують заміну поодиноких таблеток таблетками КФД як основне лікування туберкульозу.

У 1998 році ВООЗ рекомендувала 4-медикаментозну комбінацію фіксованих доз для підвищення сприйнятливості шляхом зменшення кількості таблеток, які потрібно вживати пацієнтові. Такі таблетки зараз є доступними, але внаслідок високих дозувань, розмір таблеток є дуже великим і на теперішній час кількість таблеток, які потрібно приймати залишається принаймні не менше трьох. Також процес виробництва таких таблеток є ненадійним і може призводити до поганої біодоступності цих препаратів.

Важливою 4-КФД таблеток є те, що якщо пацієнт не приймає всі таблетки, тобто три або чотири одночасно як рекомендовано, у перерахунок на вагу тіла доза стає субоптимальною і виникає ризик розвитку медикаментозно резистентного туберкульозу.

Більше того, ці КФД є ефективними тільки тоді, коли індивідуальні компоненти доступні в тканинах у правильних концентраціях. Численні дослідження показують, що якщо композиція або способи застосування не є адекватно оптимізовані, то такі препарати можуть мати серйозні обмеження і нести ризик виникнення побічних результатів лікування та розвитку медикаментозної резистентності. Забезпечення надійної якості препарату є одним із наріжних каменів контролю туберкульозу, найважливішим при використанні КФД є якість, оскільки використання субстандартних КФД може призводити до неефективного лікування та появи медикаментозної резистентності.

Найбільшою проблемою якості у таблетках КФД є забезпечення біодоступності ріфампіцину. Відомо, що коли ріфампіцин скомбінований з іншими препаратами у тій же композиції, то його біодоступність порушується, якщо композиції або способи застосування не оптимізовані та якість активних препаратів не контролюється.

На симпозіумі з контролю якості анти-ТБ препаратів щорічного зібрання IUATLD у Дубровнику у 1988, Acocella (University of Pavia, Italy) представив результати дослідження біодоступності ріфампіцину у дво- та три-медикаментозних таблетках КФД (Acocella G., Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis., 64, 38, 1989). В його роботі було показано, що біодоступність ріфампіцину у таблетках КФД, зокрема у три-медикаментозних комбінаціях, може бути поганою. Більше того, очевидно задовільний тест розчинення in-vitro не гарантує прийнятної біодоступності ріфампіцину. Результати серії досліджень показали, що у той час як деякі склади КФД мають прийнятну біодоступність ріфампіцину, то інші - ні.

Таблетки КФД, що надають погану біодоступність ріфампіцину, призводять до неадекватної терапії. Відповідно, використовуючи таблетки КФД з поганою біодоступністю ріфампіцину, можна безпосередньо призвести до поганих наслідків ліку-

вання та створити медикаментозну резистентність без попередження. Хороша якість таблеток КФД з продемонстрованою біодоступністю рифампіцину, є абсолютною вимогою для виниклих наслідків лікування в програмах, які використовують режими, що ґрунтуються на КФД.

Проблеми з біодоступністю ізоніазиду, піразинаміду та етамбутолу, як компонентів таблеток КФД, не виникали переважно через їхню набагато більшу водорозчинність. Припускається, що порушена біодоступність може виникати внаслідок змін у рифампіциновій кристалічній формі під час приготування таблетованої форми.

Окрім поганої розчинності у воді, на абсорбцію рифампіцину негативно впливає їжа. Рифампін сам по собі, у твердому стані, є стабільним, але його стабільність за наявності розчину та інших анти-туберкульозних препаратів є сумнівною. Рифампін є несумісним з ізоніазидом за присутності води (Ved S. and Deshpande S.G., Eastern Pharmacist, 139, July 1990). Гідрохлорид етамбутолу, який є високо гідроскопічним матеріалом, має тенденцію до каталізування взаємодії рифампіцину та ізоніазиду. Оскільки розвиток чотирьох-медикаментозної КФД, які містять рифампін, вимагають не лише покращення розчинності рифампіцину, але також захищає його від окисації та взаємодії з іншими препаратами.

Дво-, три- та чотирьох-медикаментозні КФД, що рекомендовані ВООЗ та включені до модельного переліку обов'язкових препаратів, містять різні композиції кожного препарату, ґрунтуючись на віці, статі та вазі пацієнтів, для яких вони призначені. Для забезпечення того, що процес, який використовується для виробництва всього спектру КФД з різними композиціями активних інгредієнтів, є економічно життєздатним, має бути доступним гнучкий процес за допомогою якого можуть вироблятися всі різні композиції.

Японський патент №53-133624 містить формулу для подолання поганих розчинних властивостей твердих фармацевтичних препаратів, які містять рифампін. Капсули, які містять рифампін тільки з кристалічною целюлозою або з кристалічною целюлозою і поліетиленгліколем 40 моноостеаром, поліетиленгліколем 80 сорбітан моноостеаром, гліцерол моноостеаром, гідроксипропіл целюлозою або гідроксипропіл метилцелюлозою і магnezії стеаратом, показали задовільні розчинні властивості, які перевірялися у середовищах з рН 1,5 або 3, використовуючи метод кошика, що обертється.

Патент США №4,613,496 стверджує, що в той час як композиції, описані в японському патенті, показують суттєве покращення розчинних властивостей понад тими, що притаманні звичайним препаратам, було встановлено, що ці властивості більше не є задовільними в нейтральних або помірно лужних умовах, коли швидкість розчинення визначається тестовим методом швидкості колонкового розчинення, який точніше відображає актуальні фізіологічні властивості, що переважають у тілі людини, ніж спосіб кошика, що обертється.

Патент США №4,613,496 описує капсули, які містять суміш рифампіцину, кристаліна целюлози,

натрію лаурил сульфату та магnezії стеарату, які показують стійко більш однакові та більш повні рівні розчинення з використанням колонкового методу, ніж ті склади, що описуються у вищезгаданому японському патенті.

Патент США №5,104,875 описує комбінацію препаратів, що містять рифампін та тіоацетазон і інколи ізонікотиновий кислотний гідрозид або етамбутол та його використання для лікування мікобактеріальних інфекцій.

Патент США №6,107,276 описує спосіб покращення розчинення помірно розчинних препаратів, з використанням водо-захоплюючого, але водо-нерозчинного полімеру з перехресними зв'язками, поверхнево-активний препарат та масло, змішане з препаратом для покращення його біодоступності.

Європейський патент EP 330284 B1 описує процес вологої грануляції для створення гранулятів хорошої якості, які містять препарат у високій концентрації, але має обмежену розчинність у воді менше за 10 вагових %, 20-100 вагових % мікрокристалічної целюлози або над дрібною целюлозою або суміш обох і 0-0,5 вагових % зв'язувальної субстанції вологої грануляції. Ці грануляти можуть бути перетворені на тверді таблетки, які мають задовільну дезінтеграційну поведінку. Текст на сторінці 4, рядки 26-30, описує обмеження винаходу, що використання зв'язувальної субстанції вологої грануляції у грануляційній суміші слід уникати або принаймні обмежувати до кількості не більшої за 0,5 вагових %, переважно менше, ніж 0,1 вагових %, ґрунтуючись на вазі препарату. В іншому разі дезінтеграційна поведінка таблеток, які приготовлені з цих гранулятів, негативно пошкоджується.

В міжнародній патентній заявці WO 98/06382 описується гранулят, який складається з водорозчинного активного інгредієнту принаймні 75 вагових %, до і включаючи 100 вагових % мікрокристалічної целюлози, та до і включаючи 0,5 вагових % зв'язуючого препарату вологої грануляції приготовленого при кімнатній температурі за допомогою техніки вологої грануляції.

Індійський патент №181730 описує процес вологої грануляції для виробництва таблеток, які містять рифампін, ізоніазид, піразинамід та етамбутол гідрохлорид разом з фармацевтично прийнятними наповнювачами, стабілізаторами та неіонними сурфактантами.

Заявляється чотирьох-медикаментозна КФД, яка виявляє стабільність і біодоступність, які порівняльні з медикаментозними формами поодиноких препаратів, які містять еквівалентну кількість препаратів.

Описується два процеси для виробництва чотири-медикаментозних КФД. В одному процесі, рифампін та етамбутол гідрохлорид волого гранулюються з наповнювачами і ізоніазид та піразинамід волого гранулюються з наповнювачами, а потім проводиться змішування та компресія гранул, отриманих за ці два кроки. Ці процеси в подальшому визначаються як 2-крокові грануляційні процеси. Ці вади описаних процесів лежать в тому факті, що оскільки 2 або більше інгредієнтів грану-

люються разом, неможливо використовувати однакові гранули для виробництва для виробництва інших КФД, які мають різні дози препаратів.

Як відомо, важко створити склади, які містять гранули водорозчинних препаратів, таких як етамбутолу гідро хлорид та ізоніазид, а також препарати, які мають погану водорозчинність, таких як ріфампіцин та піразинамід, та отримати оптимальний час дезінтеграції.

Винайдений склад у формі порошку/гранул/пігулок, упакованих в мішечки/пакетики, вирішує всі проблеми і вимоги процесу вологої грануляції, висушування, суміші або зволоження з сурфактантами і компресії таблеток. Винайдений продукт уникає необхідності покриття продукту.

Метою даної корисної моделі є забезпечення комплексу кожного з активних препаратів з такими речовинами, як гідроксипропіл метил целюлоза, етил целюлоза, крохмалі або целюлозний або цукри Шардингера, які інкапсулюють частинки активного препарату. При загальному змішуванні ці препарати не реагують один з одним. Також процес комплексації є таким, що допомагає кращому розчиненню препарату, який не є таким легко розчинним, як ріфампіцин.

Така комплексація також зменшує абсорбцію суміші у високо гігроскопічних матеріалах, таких як етамбутолу гідрохлорид.

Іншою метою даної корисної моделі є формулювання точної кількості дози, яка необхідна в одному пакету, таким чином уникаючи меншої або більшої за оптимальну дози.

Іншою метою даної корисної моделі є спосіб виготовлення порошку, за яким після змішування з водою порошок був би достатньо смачним для пацієнта. Винайдений порошковий склад у формі пакетика має наступні переваги:

1. Надається простий спосіб доставки всіх чотирьох препаратів у правильних дозах у формі однієї дози.

2. Дозування є смачним і може вживатися шляхом простого змішування у склянці води, і прийматися як сік.

3. Підвищена розчинність всіх чотирьох препаратів, тобто понад ніж 90% у перші 15 хвилин, у порівнянні з 45 хвилинами для 4-медикаментозних таблеток КФД.

4. Чотири препарати сформульовані у такий спосіб, що їхня біодоступність є кращою, ніж для таблеток.

5. Пакет надає кращу сприйнятливості та більш ефективну терапію всіх чотирьох препаратів.

6. Попереджається використання монотерапії, таким чином зменшується ризик утворення медикаментозно-резистентних бацил.

7. Призначення і прийом є дуже простими.

8. Формулювання необхідні для різних вагових груп, як рекомендовано Всесвітньою організацією охорони здоров'я, є легко можливими за допомогою підбору дози кожного препарату.

9. Пакети доступні для комбінації всіх чотирьох або трьох або двох препаратів, як це потрібно.

Описуються склади перорального порош-

ку/гранул, що містять до 4 анти-туберкульозних препаратів, які використовуються у коротких курсах хіміотерапії (ККХ), а саме ріфампіцин, ізоніазид, етамбутол та піразинамід (ККХ-4), у смачній порошковій формі, яка може споживатися шляхом змішування порошку у склянці води або соку під час прийому їжі. Ця корисна модель у подальшому описує пероральні/порошкові/гранулові композиції з двох (ККХ-2), трьох (ККХ-3) та чотирьох (ККХ-4) анти-туберкульозних препаратів для короткого курсу хіміотерапії (ККХ).

Дана корисна модель описує пероральні порошкові/гранулярні композиції, що містять до 4 анти-туберкульозних препаратів, які використовуються в короткому курсі хіміотерапії (ККХ), а саме ріфампіцин, ізоніазид, етамбутол та піразинамід (ККХ-4), у смачній розчинній формі, яка може вживатися шляхом змішування порошку у склянці води або соку під час прийому їжі. Також описуються подальші пероральні/порошкові/гранулярні склади двох (ККХ-2), трьох (ККХ-3) і чотирьох (ККХ-4) анти-туберкульозних препаратів для короткого курсу хіміотерапії (ККХ).

Порошкова композиція ККХ антитуберкульозних препаратів, а саме ріфампіцину (R), ізоніазиду (H), піразинамиду (Z) та етамбутолу (E) гідрохлорида упакований у пакети містить:

1. комплексацію ріфампіцину з цукром Шардингера до формування стабільного комплексу. Даний тип використовуваного цукру Шардингера структурно складається з 7 d-глюкопіранозилової ланки, що з'єднана альфа- (1,4) глікозидними зв'язками. Відсоток цукру Шардингера становить від 5 до 50% від ваги ріфампіцину.

2. Комплексацію ізоніазиду з цукром Шардингера для формування стабільного комплексу. Даний тип використовуваного цукру Шардингера структурно складається з 7 d-глюкопіранозилової ланки, що з'єднана альфа- (1,4) глікозидними зв'язками. Відсоток цукру Шардингера становить від 5 до 50% від ваги ізоніазиду.

3. Комплексацію етамбутолу з цукром Шардингера для формування стабільного комплексу. Даний тип використовуваного цукру Шардингера структурно складається з 7 d-глюкопіранозилової ланки, що з'єднана альфа- (1,4) глікозидними зв'язками. Відсоток цукру Шардингера становить від 5 до 50% від ваги етамбутолу.

4. Комплексацію піразинамиду з цукром Шардингера для формування стабільного комплексу. Даний тип використовуваного цукру Шардингера структурно складається з 7 d-глюкопіранозилової ланки, що з'єднана альфа- (1,4) глікозидними зв'язками. Відсоток цукру Шардингера становить від 5 до 50% від ваги піразинамиду.

5. Змішування комплексів, отриманих у кроках 1, 2, 3 і 4 з наповнювачами, речовинами, що покращують запах і смак, у необхідних пропорціях для отримання кінцевої суміші для суміші ККХ 4.

6. Змішування комплексів, отриманих у кроках 1, 2 і 3 з наповнювачами, речовинами, що покращують запах і смак, у необхідних пропорціях для отримання кінцевої суміші для суміші препаратів ККХ 3 (RHE).

7. Змішування комплексів, отриманих у кроках

1 і 2 з наповнювачами, речовинами, що покращують запах і смак, у необхідних пропорціях для отримання кінцевої суміші для суміші препаратів ККХ 2 (RH).

8. Змішування комплексів, отриманих у кроках 1, 2 і 3 з наповнювачами, речовинами, що покращують запах і смак, у необхідних пропорціях для отримання кінцевої суміші для суміші препаратів ККХ 3 (RHZ).

9. Змішування комплексів, отриманих у кроках 1 і 2 з наповнювачами, речовинами, що покращують запах і смак, у необхідних пропорціях для отримання кінцевої суміші для суміші препаратів ККХ 2 (HE).

10. Перетворення результуючої суміші з пунктів 5, 6, 7, 8 і 9 у форму пакету

Примітка: цукор Шардингера також відомий як бетациклодекстрини.

На фігурі 1 показані порівняльні дослідження біодоступності ріфампіцина in-vitro у композиції ККХ-4 даної корисної моделі та таблетки КФД ККХ-4. Позиція 1 вказує біодоступність ріфампіцина in-vitro у композиції ККХ-4. Біодоступність ріфампіци-

на in-vitro у таблетці КФД ККХ-4 показана позицією 2. По осі X (3) відкладено час у хвилинах, а по осі Y (4) відкладено відсоток біодоступності ріфампіцина in-vitro у Фіг. 1.

На фігурі 2 показані порівняльні дослідження біодоступності піразинаміда in-vitro у складі ККХ-4 даної корисної моделі і таблетці КФД ККХ-4. Біодоступність піразинаміда in-vitro показана позиціями 5 і 6 у композиції ККХ-4 та таблетці КФД ККХ-4. На фігурі 2 вісь X (7) відображає час у хвилинах та вісь Y (8) відображає відсоток біодоступності піразинаміду in-vitro у складі ККХ-4 та таблетці КФД ККХ-4.

На фігурі 3 показані порівняльні дослідження біодоступності ізоніазиду in-vitro у композиції ККХ-4 даної корисної моделі і таблетці КФД ККХ-4. Біодоступність піразинаміда in-vitro показана позиціями 9 і 10 у композиції ККХ-4 та таблетці КФД ККХ-4. На фігурі 2 вісь X (11) відображає час у хвилинах та вісь Y (12) відображає відсоток біодоступності ізоніазиду in-vitro у композиції ККХ-4 та таблетці КФД ККХ-4.

ПРИКЛАДИ

ПРИКЛАД 1: препарати ККХ 4 (RHEZ) в пакетиках

ІНГРІДІЄНТИ	ВАГА (мг/пакет)	Вагові %
Ріфампіцин	450,00	14,85
Ізоніазид	225	7,43
Етамбутол	825	27,23
піразинамід	1200	39,60
Бетациклодекстрин	135	4,46
Ароматизатор апельсиновий	75	2,46
Аспартем	120	3,97

ПРИКЛАД 2: препарати ККХ 3 (RHE) в пакетиках<sup>1</sup>

ІНГРІДІЄНТИ	ВАГА (мг/пакет)	Вагові %
Ріфампіцин	450,00	25,78
Ізоніазид	225	12,90
Етамбутол	825	47,28
Бетациклодекстрин	75	4,30
Ароматизатор апельсиновий	50	2,86
Аспартем	120	6,88

ПРИКЛАД 3: препарати ККХ 2 (RH) в пакетиках

ІНГРІДІЄНТИ	ВАГА (мг/пакет)	Вагові %
Ріфампіцин	450,00	54,22
Ізоніазид	225	27,11
Бетациклодекстрин	35	4,22
Ароматизатор апельсиновий	40	4,82
Аспартем	80	9,63

В той час як дана корисна модель описана вище у поєднанні з переважними та ілюстративними варіантами виконання, ці варіанти не є вичерпаними та не обмежують винахід. Радше, ця корисна модель призначена для того, щоб розкрити всі альтернативи, модифікації та еквіваленти, я визначено у формулі винаходу.

Фахівцями в даній галузі має бути визнано, що методики розкриті у обговорених прикладах по

представленим методикам, я виявив як добре функціонуючі в практиці моєї корисної моделі, а отже можуть розглядатися як такі, що складають мої переважні способи для застосування у практиці. Однак, ці фахівці у даній галузі повинні розуміти, що у світлі даного опису може бути зроблено багато змін у конкретних описаних прикладах виконання, і отримано такі ж або схожі результати без відходу від сутності корисної моделі. Наприклад,

можна легко змінювати конкретний використовуваний цукор; як зазначено, я надаю перевагу  $\beta$ -циклодекстрину, але хтось може використати  $\alpha$ - або  $\gamma$ -циклодекстрин.

Таким чином, я планую визначити покриття мого патенту не за допомогою конкретних прикладів, обговорених вище, але скоріше за допомогою заявок, що я додаю нижче, та їхніх легальних еквівалентів.

Прощу відмітити, що в п. 1 формули я викори-

стовую термін «а» для введення одиниці або більше. Таким чином, наприклад, термін антимікробний» означає один або більше антимікробних препаратів. Подібним чином вираз «речовина, вибрана з групи, що містить А, В, та С» означає одну або більше речовин, вибраних з групи.

Термін заявки «анти-мікробний» стосується бактерицидних, бактеріостатичних, фунгіцидних та антивірусних сполук.

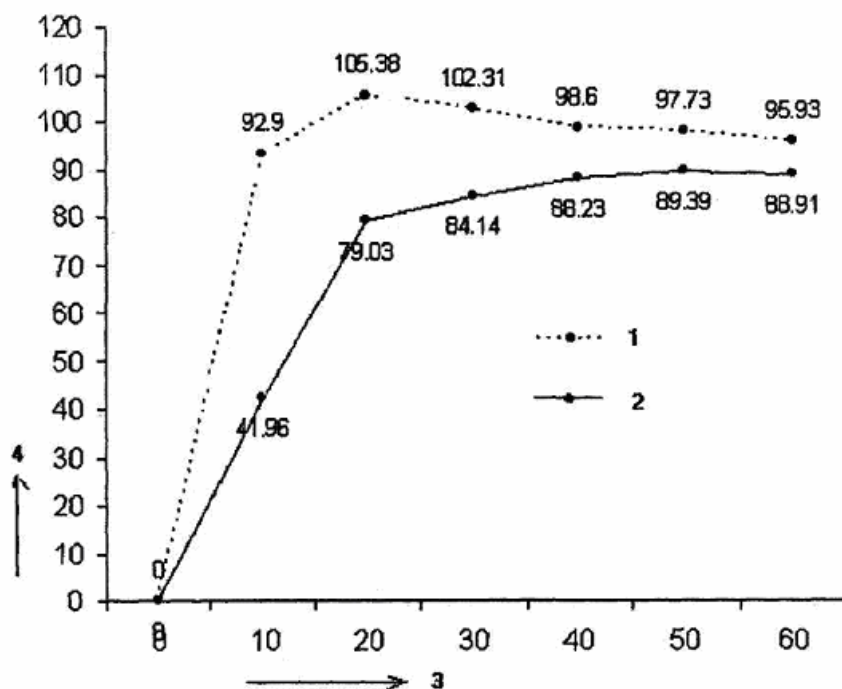
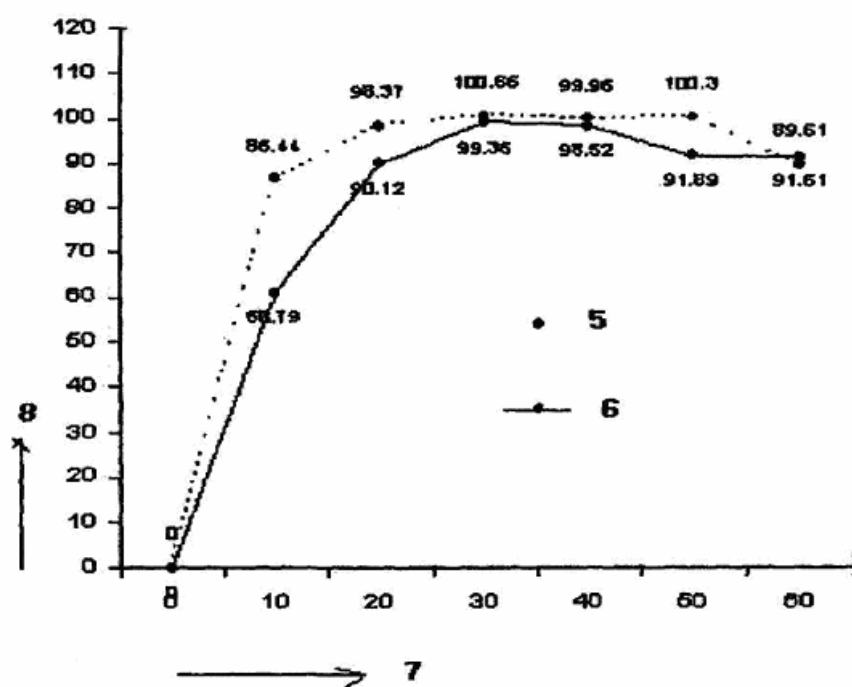
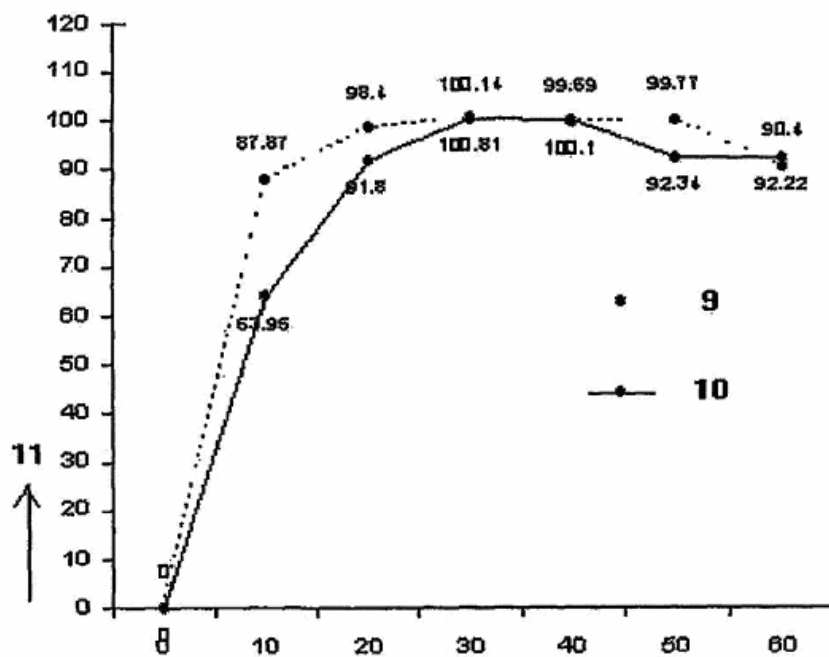


Fig. 1



Фиг. 2



Фиг. 3