



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115539** (13) **C2**  
(51) МПК

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 38/21** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61K 31/06** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61P 31/06** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

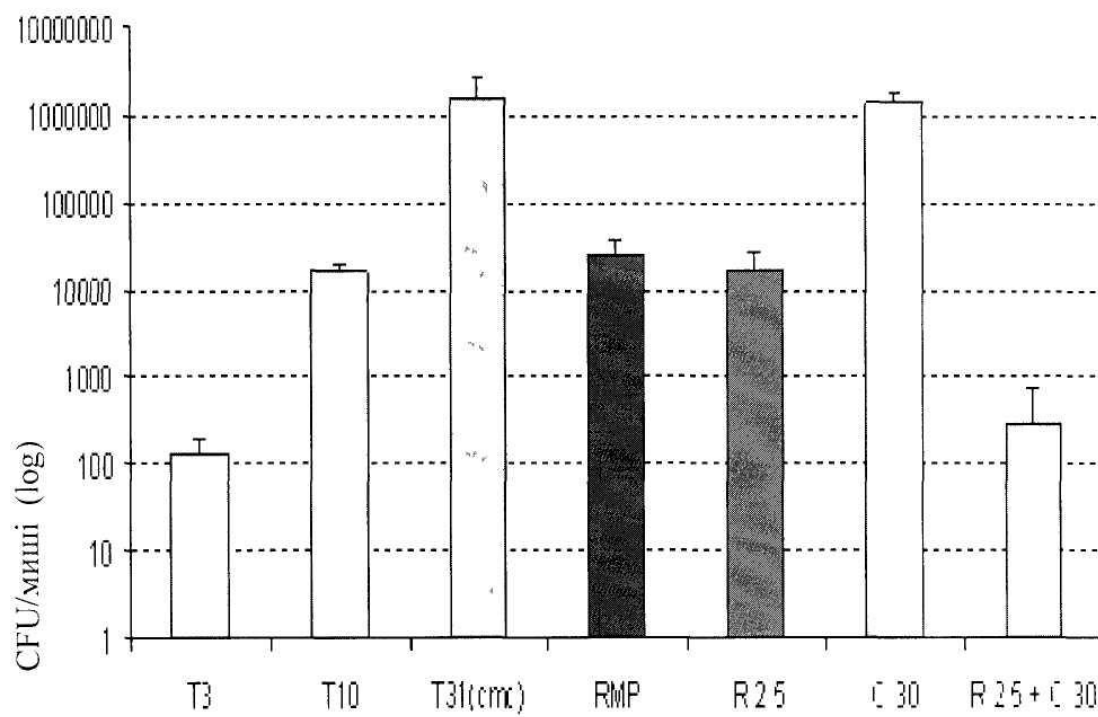
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2014 05219</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Іващенко Олександр Васильєвич (US),</b> <b>Ткаченко Сергій Євгенєвич (US),</b> <b>Бичко Вадім Васильєвич (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>25.10.2012</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>27.11.2017</b>	
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>2011143086</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Іващенко Андрій Олександрович,</b> ул. Абрамцевская, д. 4, корп. 2, кв. 27, г. Москва, 127576, Российская Федерация (RU), <b>Іващенко Олександр Васильєвич,</b> 2874 Calle Rancho Vista, Encinitas, CA 92024, United States of America (US), <b>Савчук Ніколай Філіппович,</b> 16655 Via lago Azul, Rancho Santa Fe, CA 92067, United States of America (US)
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>26.10.2011</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>RU</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Янішевська Антоніна Леонідівна, реєстр. №133</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.07.2014, Бюл.№ 13</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: RU 2296996 C1, 10.04.2007 RU 2380113 C1, 27.01.2010 RU 2427373 C1, 27.03.2011 DIETZE, Rcynaldo et al. Safety and Bactericidal Activity of Rifalazil in Patients with Pulmonary Tuberculosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - July 2011. - Vol. 45. № 7. - P.1972-1976
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.11.2017, Бюл.№ 22</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/RU2012/000871, 25.10.2012</b>	

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА НАБІР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ****(57) Реферат:**

Винахід належить до фармакології та медицини, і стосується фармацевтичної композиції, що містить рифалазил та індуктор інтерферону циклоферон у фармацевтично ефективній кількості, та фармацевтичного набору, що містить у фармацевтично ефективній кількості рифалазил у вигляді таблетки, капсули або розчину для ін'єкцій, індуктор інтерферону циклоферон у вигляді таблетки, капсули або розчину для ін'єкцій та інструкцію, для лікування захворювання, обумовленого *Mycobacterium tuberculosis*; способу лікування захворювання, обумовленого *Mycobacterium tuberculosis*.

**UA 115539 C2**



Фиг. 1

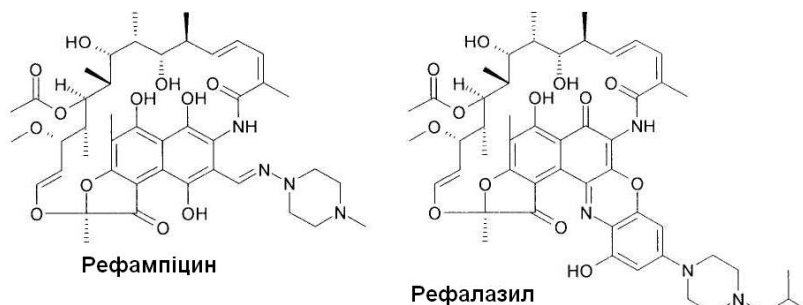
## Область техніки

Даний винахід стосується області фармакології та медицини, а саме нових фармацевтичних композицій фармацевтичних наборів для лікування бактеріальних інфекцій і нового способу лікування захворювань, пов'язаних із бактеріальними інфекціями, у тому числі туберкульозу.

## 5 Попередній рівень техніки

До останнього часу дослідження в області терапії туберкульозу йшли у напрямі пошуку нових діючих речовин та їх комбінацій з відомими лікарськими засобами (WO 1995/13807, публ. 26.05.1995; EP 0650728A1, публ.03.05.1995; EP 0398165A1, публ. 22.11.1990; US 5399558, публ. 21.03.1995), або створення нових лікарських форм для таких відомих лікарських засобів, як ізоніазид, рифампіцин, етамбутол (WO88/006038, публ. 25.08.1988; US 5811088, публ. 22.09.1998; RU 2143900C1, публ. 10.01.2000; RU 2087146C1, публ. 20.08.1997; RU2125451C1, публ.27.01.1999).

Відома ефективна група антибіотиків рифаміцинів, які мають антибактеріальну дію широкого спектру [Рифапентин (US4002752), Рифаксимін (US4341785), Рифабутин (GB1603127), Рифампіцин та Рифалазил], що відносяться до класу ансаміцинів, які утворюються при біосинтезі одним з видів актиноміцетів, а також їх напівсинтетичні похідні. Найбільш широкий спектр антимікробної дії та гарну усмоктуваність мають наприклад, Рифампіцин і Рифалазил - напівсинтетичні похідні Рифаміцину SV.



20

До Рифампіцину чутливо багато грамполозитивних мікроорганізмів (мінімальна пригнічувальна концентрація 0,001-0,1 мкг/мл) и велике число грамнегативних бактерій (мінімальна пригнічувальна концентрація 1-10 мкг/мл). У низьких концентраціях діє на *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, *Brucella* spp., *Legionella pneumophila*, *Rickettsia typhi*, *Mycobacterium leprae*, *Staphylococcus aureus*, у т.ч. на метицилінрезистентні штами, *Staphylococcus epidermidis*, стрептококи; у високих концентраціях - на деякі грамнегативні мікроорганізми (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, у т.ч. бета-лактамазоутворюючі). Активний щодо *Haemophilus influenza* (у т.ч. стійких до ампіциліну та хлорамфеніколу), *Haemophilus ducreyi* та інших грамполозитивних анаеробів. Унікальною властивістю рифампіцину є висока активність проти мікобактерій туберкульозу (мінімальна пригнічувальна концентрація 0,005-0,5 мкг/мл), що визначає провідне місце цього антибіотика в основних схемах лікування туберкульозу. Рифампіцин має високу активність проти грамполозитивних коків, у т.ч. множинно стійких, включаючи так звані метицилінрезистентні. Більш 95 % піогенних стрептококів стійкі до пеніциліну та інших антибіотиків, а також пневмококи чутливі до рифампіцину. До рифампіцину високочутливі збудники сибірської виразки і патогенні клостридії. Рифампіцин активний проти багатьох штамів бактероїдів, протей, провіденсій, збудників хвороби легіонерів, бруцельозу. Рифампіцин є одним з найбільш активних препаратів у лікуванні лепри. Він перевершує тетрациклін по активності щодо хламідій - збудників трахоми, пситакозу, лімфогранулеми. Рифампіцин є високоефективний проти рикетсій Провачека.

Механізм антимікробної дії Рифампіцину відрізняється від усіх інших антибіотиків. Він пригнічує синтез РНК шляхом утворення комплексу з ДНК-залежною РНК-полімеразою. Цей ефект досить вибіркоий. Рифампіцин діє бактерицидно на бактерії, що знаходяться в стадії проліферації, проникає усередину клітини, пригнічуючи збудника, що знаходиться там. Стійкість до рифампіцину швидко розвивається, в процесі лікування. Для подолання розвитку стійкості до рифампіцину препарат призначають у поєднанні з іншими антибіотиками.

Встановлено синергізм рифампіцину з еритроміцином (щодоостосовно стафілококів), з тетрацикліном (щодо сальмонел, ешерихій, шигел), з новобіоцином (щодо сальмонел). Щодо багатьох мікроорганізмів виявлено синергічний або адитивний ефект з триметопримом. Тому

застосовують фіксовані поєднання рифампіципу з триметопримом (препарат Рифаприм). При лікуванні туберкульозу рифампіцин призначають лише з іншими туберкулостатиками (стрептоміцином, стамбутолом, ізоніазидом). Рифампіцин має високу ефективність при прийомі внутрішньо: у деяких тканинах виявляється у концентраціях, що перевищують спостережувану в сироватці крові. Він проникає через гематоенцефалічний бар'єр, плацентарний бар'єр, клітинні мембрани; виводиться головним чином з жовчю.

Рифалазил, також відомий як KPM-1648 або benzoxazinorifamycin [US 4690919 публ.01.09.1987; US 4983602, публ. 08.01.1991; US 6316433, 13.11.2001; US 6566354, публ. 20.05.2003], має антибактеріальну активність щодо широкого спектра патогенів (включаючи *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* complex, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, мікобактерії, метицилінрезистентні штами *Staphylococcus aureus* та інші грампозитивні полірезистентні бактерії та внутрішньопиталеві інфекції), тривалий період напіввиведення (більше 100 годин), а також високе проникнення в клітини (>300:1). Все вищевикладене свідчить про більш високу ефективність рифалазилу порівняно зі стандартними схемами терапії при цілому ряді захворювань, у тому числі при туберкульозі та негенококових уретритах.

Рифалазил використовують також для комбінованого лікування бактеріальних інфекцій, наприклад, спільно з бета-лактамами, інгібіторами, аміногліказидами, тетрациклінами, ліпопептидами, макролідами, кетолідами, лінкозамидами, стрептогаминами, сульфаніламидами, оксазолідинонами, хінолонами, ципрофлоксацином та ін. [US 20110117154, публ. 19.05.2011].

Рифабутин також, як і вищеописані препарати має широкий спектр антибактеріальної дії [http://www.rlsnet.ru/mnn\_index\_id\_2345.htm]. Селективно інгібує ДНК-залежну РНК-полімеразу у чутливих штамів. Високоєфективний стосовно поза- і внутрішньоклітинно розташованих *Mycobacterium* spp., у т.ч. *Mycobacterium tuberculosis*, комплексу *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium xenopi*. Більш активний, ніж рифампіцин, щодо внутрішньоклітинних мікобактерій туберкульозу (при концентраціях, в 2,5 рази менших). Для лікування активного туберкульозу застосовується у комбінації з іншими протитуберкульозними засобами. Надає дію, що імуностимулює.

Рифаксимін [http://www.rlsnet.ru/tn\_index\_id\_36028.htm#opisanie-lekarstvennoj-formy] є антибактеріальним препаратом широкого спектру дії. Необоротно зв'язується з бета субодиницею ферменту бактерій, ДНК-залежною РНК полімеразою і, отже, інгібує синтез РНК і білків бактерій. В результаті необоротного зв'язування з ферментом. Рифаксимін проявляє бактерицидні властивості щодо чутливих бактерій. Препарат має широкий спектр протимікробної активності, що включає більшість грамнегативних і грампозитивних, аеробних та анаеробних бактерій, що викликають шлунково-кишкові інфекції, включаючи діарею мандрівників. Високоєфективний щодо аеробів *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. та анаеробів *Peptostreptococcus* spp. та ін. Препарат застосовується для лікування шлунково-кишкових інфекцій, що викликаються бактеріями, чутливими до Рифаксиміну, у т.ч. гострих шлунково-кишкових інфекцій, діареї мандрівників, синдрому надлишкового росту мікроорганізмів у кишечнику, печінкової енцефалопатії, неускладненого дивертикулезного захворювання ободової кишки і хронічного запалення кишечника.

Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВОЗ) вказує на необхідність створення нових комбінованих протитуберкульозних препаратів, що містять спеціально підібраний набір лікарських речовин з фіксованими дозами в одній таблетці, що забезпечують оптимальний терапевтичний ефект (Consilium Medicum 1999, т.2, с.170-171. Ремедиум, 2000, 7,8).

Автори даного винаходу несподівано виявили, що рифаміцин, у тому числі Рифампіцин і Рифалазил, у комбінації з індукторами інтерферону, порівняно з одним рифаміцином або одним індуктором інтерферону, проявляють високий синергізм - більш ніж на порядок вище антиінфекційну активність.

Розкриття винаходу

Предметом даного винаходу є фармацевтична композиція у вигляді таблеток капсул або ін'єкцій, поміщених у прийнятну упаковку, для лікування захворювань, обумовлених бактеріальними та внутрішньопиталевими інфекціями, чутливими до рифаміцинів, що включає рифаміцин та індуктор інтерферону у фармакологічно ефективному дозуванні.

Кращим є використання Рифампіцину, Рифалазилу, Рифапентину, Рифаксиміну або Рифабутину як рифаміцину, а як індуктору інтерферону - Циклоферону, Ларифану, Аміксіну, Гіпораміну, Бропіриміну, Іміквімоду, Резикуїмоду або ІМО-2125.

Індуктор інтерферону Бропіримін описаний у заявці WO 2007133800, публ. 22.11.2007; Резикуїмод описаний у заявці US 20050239733, публ. 27.10.2005; ІМО-2125 описаний у "ІМО-2125, an agonist of TLR9, that induces endogenous IFN-alpha up-regulates broader range of gene

expression profiles compared to exogenously added IFN-alpha in human PBMCS". J Hepatol 2010, 52(Suppl. 1): Abst 692.

Найкращою є фармацевтична композиція, що містить як рифаміцин Рифаміцин та як індуктор інтерферону - Циклоферон.

5 Також найкращою є фармацевтична композиція, що містить як рифаміцин Рифалазил та як індуктор інтерферону - Циклоферон.

Стосовно даного винаходу фармацевтична композиція призначена для лікування захворювань, обумовлених *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* або *Helicobacter pylori*.

10 Фармацевтична композиція також може містити як допоміжні компоненти стабілізатори, носії, розріджувачі та інші добавки, які зазвичай використовуються для утворення лікарських форм.

Предметом даного винаходу є фармацевтичний набір, поміщений у прийнятну упаковку, для лікування захворювань обумовлених бактеріальними та внутрішньошпиталевими інфекціями, чутливими до рифаміцинів, що включає в фармакологічно ефективному дозуванні рифаміцин у вигляді таблеток капсул або ін'єкцій, індуктор інтерферону у вигляді таблеток капсул або ін'єкцій та інструкцію для одночасного адміністрування компонентів цього фармацевтичного набору.

Кращим є фармацевтичний набір, призначений для лікування захворювань обумовлених *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* або *Helicobacter pylori*.

20 Переважно фармацевтичний набір містить як рифаміцин Рифампіцин, Рифалазил, Рифапентин, Рифаксимін або Рифабутин, а як індуктор інтерферону - Циклоферон, Ларифан, Аміксин, Гіпорамін, Бропіримін, Іміквімод, Резікуїмод або ІМО-2125.

Найкращим є фармацевтичний набір, що включає у фармакологічно ефективному дозуванні Рифампіцин у вигляді таблеток капсул або ін'єкцій, Циклоферон у вигляді таблеток капсул або ін'єкцій та інструкцію для одночасного адміністрування компонентів цього фармацевтичного набору.

Також найкращим є фармацевтичний набір, що містить у фармакологічно ефективному дозуванні Рифалазил у вигляді таблеток капсул або ін'єкцій. Циклоферон у вигляді таблеток капсул або ін'єкцій та інструкцію для одночасного адміністрування компонентів цього фармацевтичного набору.

Предметом даного винаходу є також спосіб лікування захворювань, пов'язаних з бактеріальними або внутрішньошпиталевими інфекціями, чутливими до рифаміцинів, за яким суб'єктові вводять фармакологічно ефективну кількість нової фармацевтичної композиції або ефективну кількість комбінації рифаміцину та індуктора інтерферону з нового фармацевтичного набору.

Предметом даного винаходу є також спосіб лікування туберкульозу, туберкульозу, ускладненого СНІДом, або інших захворювань, обумовлених *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* або *Helicobacter pylori*.

Винахід пояснюється кресленням.

На фіг. 1 наведено результати випробувань протитуберкульозної активності препаратів, що тестують, на моделі мишей, інфікованих *Mycobacterium tuberculosis* (гостра туберкульозна інфекція).

45 Позначення на фіг. 1: T3 - титри мікобактерій на день 3 (момент інфікування); T10 - титри мікобактерій на день 10 (початок введення препаратів); T31 - (СМС)- титри мікобактерій у контролі (СМС) на день 31 (закінчення введення препаратів); RMP - Рифампіцин; R - Рифалазил; C - Циклоферон, CFU - (colony-forming units) -інфекційні (колонія-утворюючі) одиниці в легенях миші.

50 Винахід ілюструється, але не обмежується наступними прикладами.

Приклад 1. Фармацевтичний набір. Фармацевтичний набір включає 7 таблеток Рифампіцину, що містять по 250 мг активної субстанції, 7-16 таблеток Циклоферону, що містять по 300 мг активної субстанції, та інструкцію щодо застосування.

55 Приклад 2. Фармацевтичний набір. Фармацевтичний набір включає 7 таблеток Рифалазила, що містять по 25 мг активної субстанції, 7-16 таблеток Циклоферону, що містять по 150 мг активної субстанції, та інструкцію щодо застосування.

Приклад 3. Одержання фармацевтичних композицій. Змішують один з рифаміцинів та один з індукторів інтерферону у співвідношенні зі значеннями, що наведені у таблиці, з відповідними компонентами. Одержують, фармацевтичні композиції.

60

Таблиця

	Рифаміцин, мг	Індуктор інтерферону, мг
За	Рифампіцин -150-500 (300)*	Циклоферон – 50-450 (300*)
Зб	Рифампіцин - 150-500 (300)*	Іміквімод - 50-100 (25*)
Зв	Рифалазил – 5-50 (25*)	Циклоферон - 50-450 (150*)
Зі	5-50(25*)	Аміксин- 100-500(150*)
Зд	5-50(25*)	Гіпорамін-20-200(100*)
Зе	5-50(25*)	Бропіримін – 500-3000 (750*)
Зж	5-50(25*)	Резикуїмод - 0.05-5.0(1*)
Зз	5-50(25*)	ІМО-2125-5.0-50(15*)
Зи	5-50(25*)	Іміквімод 50-100(25*)
Зк	5-50(25*)	Ларифан - 0,05-5.0(0.1*)

\* Кращий склад

Приклад 4. Одержання лікарською засобу у формі таблеток. "Змішують 11200 мг крохмалю, 11200 мг подрібненої лактози, 2800 мг тальку, 1000 мг. Рифалазилу та 6000 мг Циклоферону. Одержаний брусок подрібнюють у гранули і просіюють через сита, збираючи гранули розміром 14-16 меш. Одержані гранули таблетують у відповідну форму таблетки вагою 370 мг кожна.

Приклад 5. Одержання лікарського засобу у формі капсул. Ретельно змішують Рифалазил і Циклоферон з порошком лактози у співвідношенні 1:6:4. Одержану порошокувату суміш упаковують по 275 мг у желатинові капсули придатного розміру.

Приклад 6. Одержання лікарського засобу в ін'єкційній формі. Розчиняють 0,15 г Рифампіцину і 0,15 г Циклоферону в 2, 5 мл стерильної води для ін'єкцій, енергійно струшують ампулу з порошком до повного розчинення, одержаний розчин розводять у 125 мл 5 % розчину глюкози. Одержують ін'єкційний розчин для внутрішньовенного введення.

Приклад 7. Визначення протитуберкульозної активності препаратів, що тестують, на моделі мишей, інфікованих *Mycobacterium tuberculosis* (гостра туберкульозна інфекція).

Самки мишей лінії BALB / с вагою 19-20 р. інфікують *Mycobacterium tuberculosis* Erdman (каталог ATCC 35801) в камері для аерозольної інфекції (Glas-Col, Terra Haute, IN). У розпилювач вводили 10 мл суспензії мікобактерій, що містить 5 млн/мл інфекційних (колоніоутворюючих) одиниць. Через 3, 10 і 31 дні після інфекції, миші, які не отримують препарати, що тестують, піддають евтаназії за допомогою асфіксії вуглекислим газом, обидві половини легких видаляють і гомогенізують у стерильних умовах у 3 мл стерильного розчину Хенкса (Hanks Balanced Salt Solution, HBSS). Серійні 10-кратні розведення суспензій в розчині Хенкса висівають на 6-ямкові планшети з агаром (Middlebrook 7H11). Планшети інкубують при 37 °C протягом 18-21 дні, після чого визначають титри інфекційних (колоніоутворюючих) одиниць.

Речовини, що тестують (Рифампіцин, Рифалазил, Циклоферон, Рифампіцин+Циклоферон, Рифалазил+Циклоферон), розчиняють у 0,5 % карбоксиметилцелюлози, і 200 мкл вводять мишам (8 мишей у дозовій групі) внутрішньощлунково щодня на 10-14, 17-21 і 24-28-й день після інфекції. Всіх мишей, що отримали речовини, що тестують, або плацебо (0,5 % карбоксиметилцелюлозу), піддають евтаназії на 31-й день після інфекції, і визначають титри інфекційних одиниць в гомогенатах легенів.

Евтаназія. Поміщають мишей в камеру з вуглекислим газом. Переконаються в тому, що всі тварини піддалися евтаназії. Поміщають мишей у 70 % розчин етилового спирту на 10 хвилин.

Отримання легеневих тканин. Поміщають 2-3 стерильні серветки на операційний столик. Витягують мишу з розчину спирту, розпластують на столику. Фіксують за допомогою шпильок. Роблять розріз уздовж діафрагми і через ребра. Розкривають грудну клітку, фіксують ребра по обидві сторони за допомогою голок (змінюють голки для кожної тварини, щоб уникнути контамінації). Акуратно витягують легені і вміщують їх в пробірку з розчином Хенкса, яку поміщають на лід. Загортають частини, що залишаються, в серветку і поміщають в контейнер для біологічних відходів.

Обробка тканин. Обробляють гомогенізатор 70 % етанолом, потім стерильним фізіологічним розчином, протирають стерильною серветкою. Гомогенізують зразки легенів 10-20 секунд, або до того часу, поки не будуть спостерігатися маленькі шматочки тканин. Перед кожним новим зразком обробляють гомогенізатор 70 % етанолом, потім стерильним фізіологічним розчином і протирають стерильною серветкою. Обробляють пробірку з гомогенатом ультразвуком протягом 15 секунд за допомогою сонікатора. Вносять 100 мкл гомогенату в лунку 24-ямкової планшети та перемішують. Готують серійні 10-кратні розведення. Вносять по 100 мкл

розбавлень в 6-ямкові планшети з агаром. Розподіляють розбавлення рівномірно по поверхні агару та висушують на повітрі. Перевертають планшети з агаром і поміщають в інкубатор при 37 °С. Інкують принаймні 18 днів, після чого підраховують колонії мікобактерій.

Зниження титрів мікобактерій в легенях мишей після 3 х-тижневої адміністрації препаратів у порівнянні з контролем (СМС) на день 31:

Рифалазил, 2.5 мг/кг/день 87 раз;

Циклоферон, 30 мг/кг/день 1.08 раз;

Рифалазил, 2.5 мг/кг/день + Циклоферон, 30 мг/кг/день 1222 раза;

Рифампіцин, 20 мг/кг/день + Циклоферон, 30 мг/кг/день 561 раз.

Як видно з даних, що наведені, Циклоферон у дозуванні 30 мг/кг/день не активний, Рифалазил (2,5 мг/кг/день) в 87 разів знижує титри мікобактерій у легенях мишей після 3-х тижневої адміністрації препаратів у порівнянні з контролем (СМС) на день 31, а комбінація Рифалазилу (2,5 мг/кг/день) з Циклофероном (30 мг/кг/день) надає синергізму і в 1222 рази знизил титри мікобактерій у легенях мишей після 3-х тижневої адміністрації препаратів у порівнянні з контролем (СМС) на день 31, таким чином ця комбінація в 14 разів ( $1222:87 = 14,04$ ) активніше за чистий Рифалазил.

Визначення активності препаратів, що тестують, на моделі мишей, інфікованих *Mycobacterium avium complex* (мікобактеріоз) або *Chlamydia pneumoniae*, (пневмонія) проводять аналогічно описаному вище. Фармацевтичні композиції Рифалазил і Циклоферон і Рифампіцин + Циклоферон виявляють синергітичний ефект.

Промислова придатність

Винахід може бути використано в медицині і в ветеринарії.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

25

1. Фармацевтична композиція у вигляді таблетки, капсули або розчину для ін'єкцій, для лікування захворювання, обумовленого *Mycobacterium tuberculosis*, що містить рифалазил та індуктор інтерферону циклоферон у фармакологічно ефективній кількості.

30

2. Фармацевтичний набір, поміщений у фармацевтично прийнятну упаковку, для лікування захворювання, обумовленого *Mycobacterium tuberculosis*, що містить у фармакологічно ефективній кількості рифалазил у вигляді таблетки, капсули або розчину для ін'єкцій, індуктор інтерферону циклоферон у вигляді таблетки, капсули або розчину для ін'єкцій та інструкцію для одночасного введення компонентів цього фармацевтичного набору.

35

3. Спосіб лікування захворювання, пов'язаного з *Mycobacterium tuberculosis*, за яким суб'єктові вводять ефективну кількість фармацевтичної композиції за пунктом 1 або ефективну кількість фармацевтичного набору за пунктом 2.

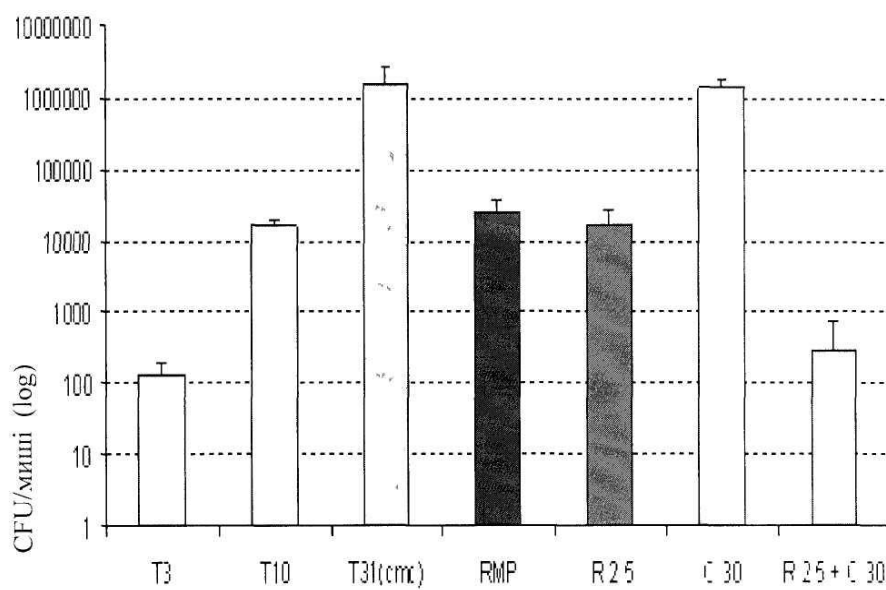


Fig. 1

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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