



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **68 336** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **A 61K 39/015, 39/002, 39/29, 39/39**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99010527, 31.07.1997  
(24) Дата начала действия патента: 16.08.2004  
(30) Приоритет: 02.08.1996 GB 9616351,4  
(46) Дата публикации: 15.08.2004  
(86) Заявка PCT:  
PCT/EP97/04326, 19970731

(72) Изобретатель:  
Кохен Джозеф, US

(73) Патентовладелец:  
СМИТКЛАЙН БИЧЕМ БАЙОЛОДЖИКАЛС С.А.,  
BE

(54) КОМПОЗИЦИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНОЙ ВАКЦИНЫ

(57) Реферат:

Композиция противомаларийной вакцины для профилактики или лечения малярии, которая содержит, по крайней мере, два специфических для малярии антигена в комбинации с адъювантом и является избирательным стимулятором ответа ТН1 клеток.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 8, 15.08.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 6 8 3 3 6 C 2

U A 6 8 3 3 6 C 2



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **68 336** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61K 39/015, 39/002, 39/29,**  
**39/39**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99010527, 31.07.1997

(24) Effective date for property rights: 16.08.2004

(30) Priority: 02.08.1996 GB 9616351,4

(46) Publication date: 15.08.2004

(86) PCT application:  
PCT/EP97/04326, 19970731

(72) Inventor:  
Cohen Joseph, US

(73) Proprietor:  
SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS C.A., BE

(54) **VACCINE COMPOSITION FOR PREVENTION OR TREATMENT OF MALARIA**

(57) Abstract:

A vaccine composition useful in the prevention or treatment of malaria comprises a plurality of malaria-derived antigens in combination with an adjuvant which is a preferential stimulator of TH1 cell response.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 8, 15.08.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U  
A  
6  
8  
3  
3  
6  
C  
2

U  
A  
6  
8  
3  
3  
6  
C  
2



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **68 336** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **A 61K 39/015, 39/002, 39/29,**  
**39/39**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
99010527, 31.07.1997

(24) Дата набуття чинності: 16.08.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької  
конвенції : 02.08.1996 GB 9616351,4

(46) Публікація відомостей про видачу патенту  
(деклараційного патенту): 15.08.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки  
відповідно до договору РСТ:  
PCT/EP97/04326, 19970731

(72) Винахідник(и):  
Кохен Джозеф , US

(73) Власник(и):  
СМІТКЛАЙН БІЧЕМ БАЙОЛОДЖІКАЛС С.А., BE

(54) КОМПОЗИЦІЯ ВАКЦИНИ ПРОТИ МАЛЯРІЇ

(57) Реферат:  
Композиція протималярійної вакцини для  
профілактики або лікування малярії, яка містить

принаймні два специфічні для малярії антигени в  
комбінації з ад'ювантом та є вибіркоvim  
стимулятором відповіді TH1 клітин.

U A 6 8 3 3 6 C 2

U A 6 8 3 3 6 C 2

## Опис винаходу

Даний винахід являє відноситься до нової композиції вакцини та її використання в медицині, а саме - для запобігання інфекції малярії.

Малярія - одна з головних проблем світової охорони здоров'я, оскільки кожного року від неї вмирає від 2 до 4 мільйонів людей. Одна з найбільш гострих форм цього захворювання викликається найпростішим паразитом роду плазмодіїв *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), відповідальним за найбільшу кількість смертельних випадків від малярії.

Життєвий цикл *P. falciparum* - складний, вимагає двох господарів, людини й комара, для свого завершення. Інфекція в організм людини потрапляє шляхом впорскування спорозоїтів зі слиною зараженого комара. Спорозоїти мігрують до печінки, де вражають гепатоцити, в яких вони диференціюються, мінуючи екзоеритроцитарну внутрішньоклітинну стадію, до стадії мерозоїтів, що вражають червоні клітини крові (еритроцити) для запуску циклічної реплікації під час безстатевої кров'яної стадії. Цикл завершується диференціацією безлічі мерозоїтів в еритроцитах до стадії статевих гаметоцитів. Вони потрапляють в тіло комара, де проходять через серію етапів і перетворюються на спорозоїти, що мігрують до слинних залоз.

Спорозоїтна стадія *P. falciparum* була визначена як потенційна мета для малярійної вакцини. Основний поверхневий протеїн спорозоїту відомий, як циркумспорозоїтний протеїн (CS-протеїн). Цей протеїн зі штаму 7G8 був клонований, виділений та упорядкований (Dame et al Science 225 (1984) p593). Протеїн зі штаму 7G8 характеризується наявністю центральної імунодомінантної дуплікаційної дільниці, яка містить тетрапептид Асн-Ала-Асн-Про, що повторюється 37 разів, але має вкраплення чотирьох малих дуплікатів Асн-Вал-Асп-Про. В інших штаммах кількість великих і малих дуплікатів змінюється, як й їхня відносна позиція. Ця центральна частина має з боків N- й С-термінальні дільниці, що сформовані амінокислотними послідовностями, які не повторюються і які описані як недуплікатні дільниці CS-протеїну.

Відомо, що опромінені спорозоїти можуть забезпечувати суттєвий захист від малярії людини, що відомо з експерименту (Am. J. Trop. Med. Hyg. 24:297-402, 1975). Однак труднощі виробництва роблять використання опромінюваних спорозоїтів нерациональним в порівнянні з виробництвом вакцини.

Різноманітні групи науковців пропонували підгрупу вакцин, що основані на циркумспорозоїтному протеїні. Деякі з цих вакцин підлягали клінічним іспитам. Одна - це синтетичний пептид, інша -рекомбінантний протеїн (Ballou et al lancet: i 1227 (1987) i Herrington et al Nature 328: 257 (1987)).

Ці вакцини успішно стимулювали антиспорозоїтну реакцію, однак величина цієї реакції була недостатня, у деяких вакцин її не було взагалі. Крім того, відсутність підтримання рівнів антитіл при наступних введеннях і результати проб проліферації лімфоцитів *in vitro* наштотували на думку, що Т-клітини більшості добровольців не впізнають імунодомінантного дуплікату. Але жодна вакцина ані в жодному аналізі не викликала паразитемію.

Міжнародна Заявка на Патент № WO 93/10152 (Smithkline Beecham Biologicals) описує й заявляє гібридний протеїн, що дійсно включає всю С-термінальну дільницю CS-протеїну, чотири або більш подвійних дуплікатів імунодомінантної дільниці та поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg). В цілому, гібридний протеїн об'єднує послідовність, що містить біля 160 амінокислот, що дійсно гомологічні С-термінальній дільниці CS-протеїну. CS-протеїн може бути позбавлений останніх 12 амінокислот із С-термінальної дільниці.

Тут, зокрема, описується протеїн, що включає дільницю CS-протеїну *P. falciparum*, що дійсно відповідає амінокислотам з 210 по 398 *P. falciparum* штаму 7G8, доданий до структури N-термінальної дільниці HBsAg за допомогою лінійного з'єднувача. Дійсною реалізацією того, що описано в Міжнародній Заявці на Патент № 93/10152, є гібридний протеїн, означений як RTS. Цей протеїн складається з:

- метіонінового залишку, що кодувався нуклеотидами з 1059 по 1061, які отримані з послідовності генів *Saccharomyes cerevisiae* TDH3 (нуклеотиди з 1 по 1058 в цій структурі утворюються власним промотером TDH3). (Musti A. M. et al Gene 1983 25 133-143);

- трьох амінокислот - метіоніну, аланіну, проліну, отриманих з послідовності нуклеотидів (з 1062 по 1070), що були одержані шляхом процедури клонування, яка використовується для створення гібридного гену;

- послідовності з 189 амінокислот, які кодовані нуклеотидами з 1071 по 1637, становлячи амінокислоти з 210 по 398 циркумспорозоїтного протеїну *Plasmodium falciparum* штаму 7G8 (Dame et al supra);

- амінокислоти аргиніну, яка кодована послідовністю нуклеотидів з 1638 по 1640, що були отримані шляхом процедури клонування, яка використовується для створення гібридного гену;

- чотирьох амінокислот - проліну, валіну, треоніну, аспарагіну, які кодовані нуклеотидами з 1641 по 1652 і являють собою чотири карбоксильні термінальні залишки preS2 протешу (9) вірусу гепатиту В (adw серотип);

- послідовності з 226 амінокислот, які кодовані нуклеотидами з 1653 по 2330 і точно визначають S протеїн вірусу гепатиту В (adw серотип).

Міжнародна Публікація WO 93/10152 далі описує експресію гібридного протеїну в реципієнтному дріжджовому штамі, що вже несе в своєму геномі різноманітні інтегровані копії S антигену гепатиту В. Цей штам синтезує два поліпептиди, S та RTS (або інший гібридний протеїн винаходу), які самі по собі збираються в змішані (наприклад RTS, S) ліпопротеїнові частки. Ці частки вдало являють собою циркумспорозоїтну протеїнову послідовність гібриду на своїх поверхнях.

Метою цього винаходу є здобуття імунітету проти інфекції *P. falciparum* і/або *P. vivax* шляхом імунізації складом вакцини, що містить безліч антигенів в комбінації з ад'ювантом, який є вибірконим стимулятором реакції TH1 клітин.

Відповідно, цей винахід передбачає композицію вакцини для запобігання або лікування малярії, що містить

безліч антигенів, які специфічні для малярії в комбінації з ад'ювантом, який є вибіркоvim стимулятором реакції TH1 клітин.

Краще, якщо принаймні один з антигенів є гібридним протеїном, як вище вказано, таким, як RTS, найкраще - у формі змішаних часток, як вище вказано, таких, як RTS, S.

Наступний аспект винаходу передбачає композицію вакцини для запобігання або лікування малярії, що містить безліч антигенів, які специфічні для малярії і для яких характерно те, що, принаймні, один з антигенів є гібридним протеїном, як вище вказано, таким, як RTS, краще - у формі змішаних часток, як вище вказано, таких, як RTS, S.

Кількість антигенного представництва в кожній дозі вакцини вибрана такою, яка індукує реакцію імунного захисту без значних несприятливих побічних ефектів типових вакцин. Ця кількість змінюється в залежності від того, які специфічні імуногени застосовуються. Звичайно очікується, що кожна доза включає в загальному складі від 1 до 1000мкг протеїну, краще - від 1 до 200мкг, найбільш переважно від 10 до 100мкг. Оптимальна кількість для конкретної вакцини може встановлюватися стандартними дослідженнями, які включають спостереження стійких реакцій у суб'єктів. Відбувається первинна вакцинація. Суб'єктам бажано отримати ревакцинацію протягом 4 тижнів, після цього - регулярні ревакцинації кожні шість місяці стільки, скільки існує ризик інфекції.

Подальший аспект винаходу полягає в способі для лікування пацієнта, чутливого до плазмодіумної інфекції, шляхом введення ефективної кількості вакцини, як вище вказано.

Ад'юванти, що здатні до вибіркової стимуляції реакції ТШ клітин, описані в Міжнародних Публікаціях WO 94/00153 та WO 95/17209.

Найбільша перевага віддається ад'юванту, який включає QS21 - очищену за допомогою вискоефективної рідинної хроматографії (HPLC) нетоксичну фракцію, виділену з кори *Quillaja Saponaria Molina*, і 3 De-0-ацилірованого монофосфорильованого ліпиду А (3D-MPL), додатково разом з водно-олійною емульсією.

3 De-0-ацилірований монофосфорильований ліпід А відомий з GB 2220211 (Ribi). Хімічно це - суміш 3 De-0-ацилірованого монофосфорильованого ліпиду А з 4, 5 або 6 ацитилірованными ланцюгами, що виробляється Ribi Immunochem Montana. Більш переважна форма 3 De-0-ацилірованого монофосфорильованого ліпиду А розкривається в Міжнародній Патентній Заявці №92/116556.

QS21 - очищена за допомогою вискоефективної рідинної хроматографії (HPLC) нетоксична фракція сапонину з кори Південноамериканського дерева *Quillaja Saponaria Molina* і засіб його виробництва розкритий (як QA21) в патенті США №5, 057, 540.

Водно-олійна емульсія, якій надано перевагу, містить метаболітоподібну олію, таку як сквалін, альфа-токоферол і твін-80. До того ж, водно-олійна емульсія може містити спан-85 і/або лецитин.

Співвідношення QS21:3D-MPL буде нормальним в межах від 1:10 до 10:1; краще від 1:5 до 5:1 і часто дорівнює 1:1. Найкраща ділянка для оптимальної синергії від 2,5:1 до 1:1 співвідношення 3D-MPL:QS21. Для дози людини типова кількість QS21 і 3D-MPL у вакцині в межах від 1мкг до 200мкг, наприклад, від 1 до 100мкг, найкраще від 10мкг-50мкг на дозу. Звичайно водно-олійна емульсія містить від 2 до 10% скваліну, від 2 до 10% альфа-токоферолу і від 0,3 до 3% твін-80.

Нормальне відношення скваліну до альфа-токоферолу дорівнює або менш 1, бо це забезпечує більшу стабільність емульсії. Спан-85 може також бути присутнім на рівні 1%. В деяких випадках може бути вигідним, що вакцини цього винаходу в подальшому будуть містити стабілізатор. Виготовлення вакцини, взагалі, описане в Нових Напрямах і Розробках у Вакцинах, виданих Voller et al., University Park Press, Baltimore, Maryland, U. S. A. 1978. Інкапсуляція в ліпосомах описана, наприклад, у Fullerton, патент США 4, 235, 877. Кон'югація протеїнів в макромолекули розкривається, наприклад, у Likhite, патент США 4, 372, 945 і Armor et al, патент США 4,474, 757.

Антигени, які специфічні для малярії і використовуються в цьому винаході, можуть бути вибрані з наступних:

1. Гібридний протеїн, як вище вказано, наприклад, RTS, краще - в формі змішаних часток, як вище зазначено, наприклад, RTS, S.

2. TRAP клонованого ізоляту *P. falciparum* з Таїланду, відомого як T/9/96, та протеїни, що мають принаймні 80% гомологічності, а також імуногенні похідні, включаючи їх фрагменти (описане в Міжнародних Публікаціях WO 90/01496 і WO 91/11516-A (Обмеження Експлуатації 3i), і WO 92/11868 (US Navy)).

3. Протеїн 16kD, який описано в Міжнародній Публікації WO 91/18922, та протеїни, що мають принаймні 80% гомологічності та імуногенні похідні, включаючи їх фрагменти.

4. Антиген-1 апікальної мембрани (AMA-1) *P. falciparum* або *P. vivax*, та протеїни, що мають принаймні 80% гомологічності та імуногенні похідні, включаючи їх фрагменти.

5. Циркумспорозітний протеїн (CS-протеїн) *P. falciparum* або *P. vivax*, та протеїни, що мають принаймні 80% гомологічності та імуногенні похідні, включаючи їх фрагменти.

6. MSP-1 *P. falciparum* або *P. vivax* (описано у патенті США 4, 837, 016), та протеїни, що мають принаймні 80% гомологічності та імуногенні похідні, включаючи їх фрагменти.

7. Інші протеїни екзоерітроцитарної стадії та імуногенні похідні, включаючи їх фрагменти.

8. Не обов'язково протеїни кров'яної стадії та імуногенні похідні, включаючи їх фрагменти.

Термін "імуногенна похідна" ("імуногенний дериват") охоплює будь-яку молекулу, також і усичену, або іншу похідну протеїну, що зберігає спроможність породжувати імунну реакцію на протеїн, який вводять з ліками до людини. Ці похідні можуть вироблятися шляхом вилучення, доповнення, підстановки або перегруповання амінокислот або хімічними модифікаціями. Імуногенні фрагменти протеїну, що можуть бути використані у виготовленні підгрупи вакцин, можуть бути одержані експресією відповідних фрагментів гена або синтезом пептиду, наприклад, використовуючи синтез Мерріфілда (Merrifield synthesis) (The Peptides, Vol. 2., Academic

Press, NY, page3).

Імуногенна похідна може бути гібридом, це - об'єднаний поліпептид, що містить додаткові послідовності, які можуть нести один або більше епітопів для інших плазмодіумних або неплазмодіумних імуногенів. Як альтернатива, імуногенна похідна за винаходом може приєднуватися до поліпептида-носія, такого, як поверхневий поліпептид вірусу гепатита В або внутрішній антиген, або до іншого носія, що має імуностимулюючі властивості, як у випадку ад'юванта, або який, яким-небудь іншим чином підвищує імунну реакцію на протеїн або на його похідну, або що використовується в експресії, очистці чи формуванні протеїну або його похідної.

Протеїни або його імуногенні похідні, що використовуються у винаході, можуть бути хімічно кон'юговані на макромолекулі, використовуючи стандартний зв'язуючий агент, як наприклад, глутаральдегід (Geerlings et al, (1988) J, Immunol. Methods, 106. 239-244).

Наступний Приклад ілюструє винахід:

Приклад

Склад і проява рекомбінантного TRAP.

Виготовлено, як вказано у WO 90/01496.

Склад і проява RTS, S.

Виготовлено, як вказано у WO 93/10152.

Ад'ювантантність

Були зроблені дві ад'ювантні рецептури, що містять наступний компонент водно-олійної емульсії.

SB26: 5% скваліну; 5% токоферолу; 0,4% твін-80; розмір частки був 500нм

SB62: 5% скваліну; 5% токоферолу; 2,0% твін-80; розмір частки був 180нм

Виготовлення емульсії SB62 (двоскладовий концентрат)

Твін-80 розчиняють у фосфатному буферному солевому розчині (PBS) - до 2% концентрації. Щоб приготувати 100мл емульсії, 5г DL-альфа-токоферолу і 5мл скваліну змішують та ретельно перемішують.

Додають 90мл розчину PBS/Твін і знов ретельно перемішують. Отриману емульсію після цього пропускають через шприц і, нарешті, мікрофлюїдизують за допомогою мікрофлюїдизуючої машини M110S. Отримані олійні крапельки мають розмір приблизно 180нм.

Виготовлення емульсії SB62

Цю емульсію виготовляють аналогічним способом, використовуючи 0,4% твін 80. Інші емульсії, як показано в Таблиці, виготовляють аналогічним способом.

В кожні 100мл емульсії додають та змішують два антигени (10мг кожного антигену, еквівалентно 50мкг на дозу), об'єднують зі 100мкг/мл 3D-MPL і 100мкг/мл QS21, що визначає кінцевий склад. Буфер встановлюють згідно зі змістом солі та рН.

| ТАБЛИЦЯ                           |             |           |            |          |           |                                    |
|-----------------------------------|-------------|-----------|------------|----------|-----------|------------------------------------|
| Складові двоскладних концентратів |             |           |            |          |           |                                    |
| Емульсії SB                       | Токоферол % | Сквалін % | Твін - 80% | Спан-85% | Лецитин % | Розмір                             |
| 26                                | 5           | 5         | 0.4        | 0        | 0         | 500нм<br>90-100% 800нм<br>10-0%    |
| 26.1                              | 5           | 5         | 0.4        | 0        | 0.1       | 500нм                              |
| 63                                | 5           | 5         | 0.6        | 0        | 0         | 500нм                              |
| 64                                | 5           | 5         | 0.8        | 0        | 0         | 250-300нм                          |
| 61                                | 5           | 5         | 1          | 0        | 0         | 180нм                              |
| 62                                | 5           | 5         | 2          | 0        | 0         |                                    |
| 40                                | 5           | 5         | 0.4        | 1        | 0         | 500нм<br>80-100%<br>800нм<br>20-0% |
| 40.1                              | 5           | 5         | 0.4        | 1        | 0.1       | 500нм                              |
| 60                                | 5           | 5         | 1          | 1        | 0         | 300нм                              |
| 65                                | 5           | 5         | 0.4        | 1.5      | 0         | 500нм                              |
| 66                                | 5           | 5         | 0.4        | 2        | 0         | 500нм                              |

Довідковий Приклад.

Різноманітні склади RTS, S

RTS, S описано в Міжнародній Публікації WO 93/10152 і складено для щеплення balb/c мишей. У кожній групі було п'ять тварин. 7 груп тварин одержували наступні склади:

Група 1 RTS, S; SB62

Група 2 RTS, S; QS21; 3D-MPL

Група 3 RTS, S; QS21; 3D-MPL; SB62

Група 4 RTS, S; 3D-MPL; A1 (OH)<sub>3</sub>

Група 5 RTS, S; A1 (OH)<sub>3</sub>

Група 6 Плацебо

Група 7 Негативний контроль

(RTS, S - 5мкг/дозу, 3 D-MPL 5мкг/дозу QS21 5мкг/дозу)

Тварини були вакциновані, кров забиралася на 13-ий день після першої імунізації, на 7-ий день і 15-ий день після другої імунізації та оцінювалася на наявність підтипу антиHBsAg антитіл. Емульсія SB62, при

введенні спільно з QS21 і 3D-MPL, в вигляді синергії викликає більш посилену реакцію антитіла IgG2a у порівнянні з однією SB62.

Посилена реакція антитіла IgG2a у мишей - міра спроможності імуногенної системи стимулювати реакцію ТН1-клітин

5

### Формула винаходу

10

1. Композиція протималярійної вакцини, що містить принаймні два специфічні для малярії антигени, в комбінації з ад'ювантом, що є вибірково стимулятором відповіді ТН1 клітин, і де принаймні два малярійних антигени вибрані з групи, яка включає:

15

а) гібридний протеїн, що включає всю С-термінальну ділянку циркумспорозоїтного (CS) протеїну, чотири або більше подвійних повторів імунодомінантної ділянки та поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg);

б) TRAP клонованого ізоляту *P. falciparum* з Таїланду, відомого як T/9/96, та протеїни, що мають з ним принаймні 80 % гомології, та їх імуногенні похідні, включаючи їх фрагменти;

в) MSP-1 *P. falciparum* або *P. vivax*, та протеїни, що мають з ним принаймні 80 % гомології, та їх імуногенні похідні, включаючи їх фрагменти.

20

2. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що ад'ювант містить MPL.

3. Композиція за пп. 1 або 2, яка відрізняється тим, що ад'ювант містить в собі QS21.

4. Композиція за будь-яким з попереднім пунктів, яка відрізняється тим, що ад'ювант містить в собі водно-олійну емульсію.

5. Композиція за будь-яким з попереднім пунктів для використання в терапії.

25

6. Композиція за будь-яким з пп. 1-5 для використання у виробництві ліків, призначених для профілактики або лікування малярії.

7. Спосіб лікування або попередження захворювання малярією, що включає введення пацієнту ефективної кількості композиції протималярійної вакцини за будь-яким пунктом з 1 - 6.

30

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 8, 15.08.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

35

40

45

50

55

60

65

U A 6 8 3 3 6 C 2

U A 6 8 3 3 6 C 2