



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 106591

(13) C2

(51) МПК

A61K 38/20 (2006.01)

A61K 38/21 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2011 02255**
- (22) Дата подання заявки: **23.07.2008**
- (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.09.2014**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **10.06.2011, Бюл.№ 11**
- (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.09.2014, Бюл.№ 18**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ **PCT/EP2008/059643, 23.07.2008**
- (72) Винахідник(и):
**Помиткін Ігор Анатолієвіч (RU),
Віткалова Тамара Александровна (RU)**
- (73) Власник(и):
**Віткалова Тамара Александровна,
Уваровский пер. 5, кв. 352, г. Москва, 125222,
Российская Федерация (RU)**
- (74) Представник:
**Соловйова Світлана Олександрівна, реєстр.
№98**
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Zhu Haizhen et al., Interleukin-I inhibits hepatitis C virus subgenomic RNA replication by activation of extracellular regulated kinase pathway. Journal of virology. - 2003. - Vol. 77, № 9, p. 5493-5498.
Duong et al., Hepatitis C virus Inhibits interferon signaling through up-regulation of protein phosphatase 2A. Gastroenterology. - 2004. - vol. 126, №1, p. 263-277.
Duong F. et al., S-adenosamethionine and betaine improve Interferon alpha signaling in cells expressing HCV proteins and potentiate its suppressive effects on HCV replcons. HEPATOLOGY. - 2005. vol. 42, №4, p. 554A-5b5A.

- (56) WO 2006032711 A, 30.03.2006.
Листопад А. Интерфероны на фармацевтическом рынке Украины. Провизор. 2000. №6.
Кабанова В.И. Клинико-иммунологическое обоснование применения Беталейкина с Интерфероном альфа в терапии хронического гепатита С в репликативной фазе. Автореферат Санкт-Петербург 2005.
Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2002, С.77.
Инструкция по медицинскому применению препарата Беталейкин. Регистрационный номер: Р N000222/01 от 20.12.2007.
Компендиум 2006 - лекарственные препараты/ Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2006, 561 -566 с.
WO 9716204 A, 09.05.1997.
Furuya H., Ishibashi R., Wakayama T. et al.. Effect of subcutaneous administration of interleukin-1 beta on blood platelet count and serum GM-CSF in patients with myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. вересень 1992 [Интернет-публікація]
URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433938#> (знайдено 29.05.2013) (реферат)
Hamasaki K. et al., Interaction of interferon-alpha with interleukin-lbeta or tumor necrosis factor-alpha on hepatitis B virus enhancer activity. Biochemical and biophysical. - 1992. - Vol. 183, №2, p. 904-909.

C2
106591
UA

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ С З ВИКОРИСТАННЯМ ІНТЕРФЕРОНУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

(57) Реферат:

Винахід належить до способу лікування гепатиту С, що полягає у внутрішньом'язовому введенні особі, що потребує цього, першої лікарської форми, що включає інтерферон в дозі 1×10^6 - 3×10^6 МО, і підшкірному введенні другої лікарської форми, що включає інтерлейкін-1 в дозі 0,01-1000 мкг.

Область винаходу 0 [0001]. Цей винахід відноситься до фармацевтичних наборів, що містять інтерферони та речовини, що індукують інгібування протеїнфосфатази 2A (PP2A), для лікування вірусних захворювань. Фармацевтичний набір, що включає (i) перший фармацевтичний препарат, що містить інтерферон і фармацевтично прийнятий носій або наповнювач, й (ii) інший фармацевтичний препарат, що містить речовину, викликає гальмування білка фосфатази 2A (PP2A) в клітинах, а саме, інтерлейкін-1 і фармацевтично прийнятий носій або наповнювач.

Актуальність винаходу [0002] Гепатит В (ВГВ) та С (ВГС) - це два основних хронічних вірусних захворювання в світі. Лікування ВГС сьогодні - це комбінація інтерферонів, наприклад, пегільованих інтерферонів, з противірусним препаратом рибавірин курсом 24-48 тижнів в залежності від генотипу ВГС та середньої терапевтичної ефективності приблизно 50%. Терапевтичний ефект інтерферонів зменшується з причини порушення біологічної відповіді на інтерферон, спричиненого відповідними діями самого вірусу на дію інтерферону. В результаті експериментів *in vitro* та *in vivo*, а також в клінічній практиці накопичуються докази, що свідчать про те, що важливим патогенним чинником, який сприяє появі резистентності до інтерферону при хронічних гепатитах В і С, є вірус-індукована надмірна експресія протеїнфосфатази 2 A (PP2A). Heim MH, Moradpour D, Blum HE. J. 5 Virol. 1999, 73(10):8469-75. Blindenbacher A, Duong FH, Hunziker L, Stutvoet ST, Wang X, Terracciano L, Moradpour D, Blum HE, Alonzi T, Tripodi M, La Monica N, Heim MH. Gastroenterology. 2003, 124(5): 1465-75. Duong FH, Filipowicz M, Tripodi M, La Monica N, Heim MH. Gastroenterology. 2004, 126(1):263-77. Christen V, Duong F, Bernsmeier O C, Sun D, Nassal M, Heim MH. J. Virol. 2007, 81 (1): 159-65. Відтак, існує велика потреба у безпечних та ефективних інгібіторах PP2A для застосування в комплексній терапії ВГВ та ВГС з метою підвищення ефективності терапії інтерферонами.

[0003] PP2A - це убіквітарна серин/треонінфосфатаза, що має дуже велике значення для передачі сигналу між клітинами. Добре відомо, що речовину PP2A можна тимчасово інгібувати тирозиною фосфориляцією Tyr307 каталітичної субодиниці за допомогою численних рецепторних та нерецепторних тирозинкіназ (напр., Jak2, pp60^{src}), стимульованих інсуліном, IGF-1, EGF, гормоном росту, певними інтерлейкінами, спроможними активувати Янус-кіназу 2 (Jak2), такими як IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-11, IL-12, IL-13, та іншими позитивними регуляторами Jak2, такими як EPO, G-CSF, GM-CSF, TPO, CNTF, CT-1, LIF та OSM. Janssens V, Goris J. Biochem J. 2001; 353(Pt 3):417-39. Chen, J., Martin, B. L., and Brautigan, D. L., Science 257, 1992, 1261-1264. Chen J, Parsons S, Brautigan DL. J Biol Chem. 1994; 269(11):7957-62. Uqi S, Imamura T, Ricketts W, Olefsky JM. Mol Cell Biol. 2002; 22(7):2375-87. Begum N, Raqolia L. Biochem J. 1999; 344 Pt 3:895-901. Fuhrer DK₅ Yang YC. Biochem Biophys Res Commun. 1996 16; 224(2):289-96. Guv GR, Philp R, Tan YH. Eur J Biochem. 1995; 229(2):503-11. de la Torre P, Diaz-Sanjuan T, Garcia-Ruiz I, Esteban E, Canga F, Muñoz-Yagüe T, Solfs-Herrazo JA. Cell Signal. 2005; 17(4):427-35. Rane SG, Reddy EP. Oncogene. 2002; 21 (21):3334-58. Однак немає жодних публікацій та повідомлень у цій сфері стосовно застосування такої речовини, що індукує інгібування PP2A, в поєднанні з інтерферонами для підвищення ефективності противірусної терапії інтерферонами.

[0004] В медицині добре відомо про застосування комбінованої терапії з інтерфероном для підвищення ефективності інтерферонів в лікуванні вірусних захворювань. Патент США № 6,682,909 розкриває набори та методи для лікування інфекції ВГС, що містять інтерферон як імунomodлятор в поєднанні з імуногенними поліпептидами. Патент США № 6,905,677 розкриває набори, що містять нуклеозидний аналог (напр., ламівудин, адефовір, ентекавір) у першому контейнері та інтерферон-альфа у другому контейнері, та метод лікування людей з інфекцією гепатиту В. Патент США № 4,636,383 розкриває набори та противірусні композиції, що містять інтерферон в комбінації з цикларадіном. Патент США № 5,250,296 розкриває набори та композиції для імуностимуляції ссавців, що містять інтерферон у якості цитокіну в комбінаціях із інтерлейкіном-1 та 5'-дезоксип-5-фтороуридіном. Патент США № 5,667,797 розкриває набори та противірусні композиції, що містять інтерферон в комбінації з молочними протеїнами. Патент США № 5,422,097 розкриває набори та композиції для лікування застуди, що містять інтерферон в якості противірусного препарату в комбінації з протизапальними сполуками, специфічними для запальних шляхів. Патент США № 6,846,810 розкриває метод лікування гепатиту С інтерфероном як модулятором імунної системи в комбінації з противірусними нуклеозидними похідними. Патент США № 6,849,254 розкриває метод лікування гепатиту С інтерфероном в комбінації з рибавірином та вітаміном С і Е. Патент США № 6,387,365 розкриває метод лікування гепатиту С інтерфероном у дозі менше 3 млн. МО 1 раз на тиждень у комбінації з рибавірином. Патент США № 6,177,074 розкриває метод лікування гепатиту С пегільованим інтерфероном в комбінації з рибавірином. Однак немає жодних

публікацій та розкриття відомостей у цій сфері стосовно поєднання інтерферону зі стимуляторами інгібування чи інгібіторами PP2A.

[0005] Інтерлейкін-1 індукуює інактивацію PP2A в клітинах. Guv GR, Philp R and Tan YH. Eur. J. Biochem. 1995 229, 503-511. Застосування інтерлейкіну-1 для монотерапії при гепатиті вже розкрито в сфері медицини. Патент США № 5,723,117 розкриває метод інгібування розвитку гепатиту із застосуванням інтерлейкіну-1 та його похідних. EP0495131 розкриває відомості про речовину для профілактики та лікування гепатиту з вмістом інтерлейкіну-1 та його похідних. Однак немає жодних публікацій та розкриття відомостей у цій сфері стосовно застосування інтерлейкіну-1 в комбінації з інтерферонами для підвищення ефективності протівірусної інтерферонотерапії та лікування генотипу 1b вірусу гепатиту С, який у всьому світі вважається невиліковним.

[0006] Предметом цього винаходу є створення фармацевтичного набору для лікування вірусного захворювання, напр., ВГВ чи ВГС, що складається із першої лікарської форми, що містить інтерферон, та другої лікарської форми, що містить речовину, що індукуює інгібування протеїнфосфатази 2A (PP2A) в клітинах, а саме інтерлейкін 1.

Детальний опис винаходу

[0007] Цей винахід забезпечує фармацевтичний набір, що складається (i) з першої лікарської форми, що містить інтерферон, та фармацевтично прийнятний носій чи наповнювач; та (ii) з другої лікарської форми, що містить речовину, що індукуює інгібування протеїнфосфатази 2A (PP2A) в клітинах інтерлейкіну 1, а також фармацевтично прийнятний носій чи допоміжної речовини.

[0008] У кращому варіанті цього винаходу даний фармацевтичний набір містить ще інструкцію з описанням методу лікування вірусного захворювання, що полягає у введенні особі, яка цього потребує, зазначену першу лікарську форму та зазначену другу лікарську форму.

[0009] У вжитому тут значенні термін «інтерферон» стосується білку, що має вірусно неспецифічну протівірусну дію принаймні в гомологічних клітинах шляхом клітинних метаболічних процесів, серед яких - синтез і РНК, і білку. Відтак, цей термін охоплює і ті інтерферони, які синтезовані хімічним шляхом чи експресуються за допомогою систем експресії рекомбінантних протеїнів, які застосовують в якості клітини-хазяїна, наприклад, E-coli чи дріжджі. Цей винахід ніяк не обмежується конкретним інтерфероном, він стосується усіх таких інтерферонів, що наразі відомі та в подальшому будуть винайдені чи розроблені. Однак інтерфероном, якому віддається перевага у застосуванні в методах та композиціях цього винаходу, є інтерферон I типу, його біологічні аналоги та похідні.

[0010] У вжитому тут значенні термін «інтерферон I типу» відноситься до класу інтерферонів, до якого окрім інших відносяться інтерферон-альфа, інтерферон-бета та інтерферон-гамма.

[0011] У вжитому тут значенні термін «аналог інтерферону I типу» стосується інтерферону, в якому на відміну від людського інтерферону одна чи більше амінокислот замінені, вилучені, додані чи переставлені на таких ділянках, що дозволяє цьому аналогу інтерферону зберігати біологічну дію інтерферону *in vivo*.

[0012] У вжитому тут значенні термін «похідне інтерферону I типу» стосується природніх інтерферонів I типу та аналогів інтерферону, які хімічно чи ферментно дериватизовані в одній чи більше складових амінокислот, в тому числі модифікації бокових ланцюгів, модифікації основної частини та N- і C- термінальні модифікації шляхом, наприклад, ацетиляції, ациляції, гідроксиляції, метиляції, амідації, фосфориляції, пегіляції чи гликозиляції, та які зберігають біологічну дію інтерферону *in vivo*. Прикладом похідного інтерферону є пегільований інтерферон.

[0013] У кращому варіанті цього винаходу кількість інтерферону в одиничній дозі першої лікарської форми для досягнення бажаного терапевтичного ефекту береться з досвіду тих, хто практикує у цій галузі та володіє інформацією про це розкриття. Перша лікарська форма може містити інтерферон в діапазоні дози від близько 1 до близько 3×10^6 МО інтерферону-альфа або близько 100-200 мкг пегільованого інтерферону на одиницю дозованої лікарської форми.

[0014] У крайкому варіанті цього винаходу у складі першої лікарської форми можуть бути різноманітні фармацевтично прийнятні носії, наповнювачі чи розчинники у формі розчинів, суспензій, емульсій, порошків, гранулятів, таблеток, капсул, пігулок, спреїв, аерозолів, буккальних, сублінгвальних чи трансдермальних систем доставки.

[0015] У кращому варіанті цього винаходу першу лікарську форму можна вводити різними шляхами, в тому числі парентерально (напр., підшкірно, внутрішньовенно чи внутрішньом'язово), перорально (напр., через шлунково-кишковий тракт чи слизову оболонку

ротової порожнини), інтраназально, топікально, ректально чи інгаляційно. Краще вводити першу лікарську форму парентерально.

[0016] У кращому варіанті цього винаходу до складу другої лікарської форми можуть входити різноманітні фармацевтично прийнятні носії, наповнювачі чи розчинники у формі розчинів, суспензій, емульсій, порошків, гранулятів, таблеток, капсул, пігулок, спреїв, аерозолів, буккальних, сублінгвальних чи трансдермальних систем доставки.

[0017] У кращому варіанті цього винаходу другу лікарську форму можна вводити різними шляхами, в тому числі парентерально (напр., підшкірно, внутрішньовенно чи внутрішньом'язово), перорально (напр., через шлунково-кишковий тракт чи слизову оболонку ротової порожнини), інтраназально, топікально, ректально чи інгаляційно. Краще вводити другу лікарську форму парентерально.

[0018] У кращому варіанті цього винаходу кількість інгібітору РР2А в одиничній дозі другої лікарської форми для досягнення бажаного терапевтичного ефекту береться з досвіду тих, хто практикує у цій галузі та володіє інформацією про це розкриття.

[0019] У кращому варіанті цього винаходу друга лікарська форма містить інтерлейкін-1 альфа чи бета.

[0020] У вжитому тут значенні термін «інтерлейкін-1» стосується білків, що мають таку послідовність та структуру амінокислот, як природний людський інтерлейкін-1 альфа чи бета та біологічно активні його аналоги та похідні. А відтак цей термін охоплює інтерлейкін-1 альфа та бета, що синтезовані хімічним шляхом чи експресуються за допомогою систем експресії рекомбінантних протеїнів, які застосовують в якості клітини-хазяїна, наприклад, E-coli чи дріжджі. Перевагу віддається людському інтерлейкіну-1 альфа, експресованому за допомогою системи експресії білків.

[0021] У вжитому тут значенні термін «аналог інтерлейкіну-1» стосується такого інтерлейкіну-1 альфа чи бета, в якому на відміну від людського інтерлейкіну-1 альфа чи бета одна чи більше амінокислот замінені, вилучені, додані чи переставлені на таких ділянках, що дозволяє цьому аналогу інтерлейкіну-1 зберігати біологічну дію інтерлейкіну-1 in vivo.

Прикладами аналогів інтерлейкіну-1 альфа можуть бути Asp36-інтерлейкін-1 альфа та Ser141 -інтерлейкін-1 альфа. Прикладами аналогів інтерлейкіну-1 бета можуть бути OCT-43 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Японія), Gly4-інтерлейкін-1 бета та Ser8-інтерлейкін-1 бета.

[0022] У вжитому тут значенні термін «похідне інтерлейкіну-1» стосується природнього інтерлейкіну-1 альфа чи бета та аналогів інтерлейкіну-1 альфа чи бета, які хімічно чи ферментно дериватизовані в одній чи більше складових амінокислот, в тому числі модифікації бокових ланцюгів, модифікації основної частини та N- і C- термінальні модифікації шляхом, наприклад, ацетиляції, ациляції, гідроксиляції, метиляції, амідації, фосфориляції, пегіляції чи гликозиляції, та які зберігають біологічну дію інтерлейкіну-1 in vivo. Прикладом похідного інтерлейкіну-1 альфа є N6-мирістойл-Lys11-інтерлейкін-1 альфа та HisTag-інтерлейкін-1 альфа.

Прикладом похідного інтерлейкіну-1 бета є myhstoyl-Lys11-інтерлейкін-1 бета and HisTag-інтерлейкін-1 бета.

[0023] У кращому варіанті цього винаходу кількість інтерлейкіну-1 в одиничній дозі другої лікарської форми для досягнення бажаного терапевтичного ефекту береться з досвіду тих, хто практикує у цій галузі та володіє інформацією про це розкриття. Друга лікарська форма може містити інтерлейкін-1 в діапазоні дози від близько 0,01 до близько 1000 мкг на одиницю дозованої лікарської форми.

[0024] У кращому варіанті цього винаходу інтерлейкін-1 вводиться парентерально. Перевага віддається ін'єкційному введенню, напр., внутрішньом'язово, підшкірно чи внутрішньовенно.

[0025] В іншому кращому варіанті цього винаходу інтерлейкін-1 вводиться перорально у формі водного розчину.

[0026] У кращому варіанті цього винаходу фармацевтичний набір винаходу може включати в себе третю лікарську форму, що містить рибавірин та фармацевтично прийнятний носій чи наповнювач.

[0027] У кращому варіанті цього винаходу фармацевтичний набір включає ще інструкцію з описанням методу лікування вірусного захворювання, що полягає у введенні особі, яка цього потребує, зазначену першу лікарську форму, зазначену другу лікарську форму та зазначену третю лікарську форму.

[0028] У кращому варіанті цього винаходу вірусним захворюванням є гепатит В та С.

[0029] У кращому варіанті цього винаходу кількість рибавірину в одиничній дозі третьої лікарської форми для досягнення бажаного терапевтичного ефекту береться з досвіду тих, хто практикує у цій галузі та володіє інформацією про це розкриття. Перша лікарська форма може

містити рибавірин в діапазоні дози від близько 50 до близько 300 мкг на одиницю дозованої лікарської форми.

[0030] У кращому варіанті цього винаходу до складу третьої лікарської форми можуть входити різноманітні фармацевтично прийнятні носії, наповнювачі чи розчинники у формі розчинів, суспензій, емульсій, порошків, гранулятів, таблеток, капсул, пігулок, спреїв, аерозолів, буккальних, сублінгвальних чи трансдермальних систем доставки. Кращою лікарською формою для третьої лікарської форми є таблетки.

[0031] У кращому варіанті цього винаходу третю лікарську форму можна вводити різними шляхами, в тому числі парентерально (напр., підшкірно, внутрішньовенно чи внутрішньом'язово), перорально (напр., через шлунково-кишковий тракт чи слизову оболонку ротової порожнини), інтраназально, топікально, ректально чи інгаляційно. Краще вводити третю лікарську форму перорально.

[0032] У вжитому тут значенні термін «фармацевтично прийнятний носій чи наповнювач» стосується одного чи більше рідких, напівтвердих чи твердих наповнювачів, розчинників, що є безпечними і нетоксичними та сумісні із діючою та додатковими складовими цього винаходу. Прикладами таких носіїв, окрім інших, є вода для ін'єкцій, лактоза та цукроза.

[0033] Дозовані лікарські форми цього винаходу можуть містити іще додаткові складові. Такі додаткові складові загалом застосовуються індивідуально на рівні від близько 0,0005% до близько 10,0%, бажано від близько 0,005% до близько 1,0% від маси композиції.

[0034] Прикладами придатних додаткових складових, окрім інших, є буфери, барвники, смакові добавки, розчинники та співрозчинники, речовини для оболонки, лубриканти, затемнювачі, підсолоджувачі, антиадгезивні речовини, зв'язувачі, розчинники капсули, протигрибкові консерванти, протимікробні консерванти, очищувачі, емульгатори, антиоксиданти, сурфактанти, ізотоніки та речовини для підвищення в'язкості.

[0035] У кращому варіанті цього винаходу дозована лікарська форма містить буфер в концентрації, що ефективно підтримує рН композиції приблизно в межах 4,0-7,5. Прикладами таких буферів, окрім інших, є фосфатний буфер, ацетат, цитратний буфер та гліциновий буфер.

[0036] Дозовані лікарські форми цього винаходу виготовлені за добре відомими методиками. До таких методик, окрім інших, відноситься змішування діючих складових з іншими інгредієнтами композиції традиційним шляхом. З інструкцією з приготування косметичних чи дерматологічних композицій винаходу можна ознайомитися: "Remington: The science and practice of pharmacy" 20th ed. Mack Publishing, Easton PA, 2000 ISBN 0-912734-04-3 and "Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology", видано Swarbrick, J. & J. C. Boylan, Marcel Dekker, Inc., Нью-Йорк, 1988 ISBN 0-8247-2800-9 або більш нове його видання.

[0037] Окрім того, цей винахід забезпечує метод для лікування вірусного захворювання, що полягає у введенні особі, яка цього потребує, першої лікарської форми та другої лікарської форми цього винаходу.

[0038] У кращому варіанті цього винаходу цей метод додатково включає в себе введення особі, яка цього потребує, третьої лікарської форми цього винаходу.

[0039] Під час практичного застосування методу цього винаходу першу та другу лікарську форми можна вводити послідовно або одночасно в залежності від фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей лікарських форм та шляхів введення. Бажано вводити першу та другу лікарські форми так, щоб синхронізувати показники максимальної концентрації в крові інтерферону з першої лікарської форми та стимулятора інгібування PP2A з другої лікарської форми.

[0040] У вжитому тут значенні термін «вірусне захворювання» стосується стану, спричиненого вірусом. В рамках цього винаходу таке вірусне захворювання - це гепатит В або С.

[0041] Окрім того, цей винахід передбачає застосування речовини, що індукує інгібування протеїнфосфатази 2 А (PP2A) в клітинах інтерлейкіну 1, для приготування лікарської форми для лікування вірусного захворювання в комбінації з лікарською формою, що містить інтерферон.

[0042] Наступні приклади надаються з метою продемонструвати цей винахід. Ці приклади надаються лише для ілюстрації, вони не мають на меті якимось чином обмежити масштаби застосування цього винаходу.

Приклад 1

[0043] Цей приклад демонструє інгібування PP2A в присутності інтерферону.

Інгібуюча дія речовин в цьому винаході на активність PP2A оцінювалась в клітинах HepG2 гепатомі людини за допомогою застосування комерційної тест-системи (R&D Systems, Inc., DYC3309). Загалом клітини HepG2 (1×10^7 кл./мл) піддали дії комбінації комерційного

пегільованого інтерферону 10 нг/мл та інгібітора PP2A (напр., інтерлейкіну-1 бета) впродовж 15 хв., були приготовані клітинні лізати та проводилося дослідження активності PP2A в лізатах за інструкцією виробника. Результати надані в Таблиці 1 як середнє арифметичне \pm SEM (n=8) процентного відношення активності PP2A до контролю.

5

Таблиця 1

Лікування	PP2A активність, %
Контроль	100 \pm 12
Інсулін, 100 нм	72 \pm 14*
Двонатрієвий суссінат, 50 мм	68 \pm 10*
Інтерлейкін-1 бета, 100 нг/мл	65 \pm 7*
Інтерлейкін-6, 100 нг/мл	76 \pm 11*

*Значно відрізняється від контролю (P<0,05)

Приклад 2

- 10 [0044] Цей приклад демонструє цей фармацевтичний набір та метод його застосування.
Перша лікарська форма:

Інгредієнт	Вміст за одиницю дозатуру
Пегільований інтерферон-альфа 2a	135 до 180 мг
Вода для ін'єкцій	0,5 до 1,0 мл

- 15 Підготовка першої лікарської форми: пегільований інтерферон-альфа 2a розчиняється у воді для ін'єкцій до бажаного об'єму. Цей розчин фільтрується через стерилізаційний фільтр (0,2 мкм) та поміщається в ампули.

Друга лікарська форма:

Інгредієнт	Вміст за одиницю дозатуру
Інтерлейкін-1 бета	0,5 мг
Вода для ін'єкцій	1 мл

- 20 Підготовка другої лікарської форми: інтерлейкін-1 бета у воді для ін'єкцій до бажаного об'єму. Цей розчин фільтрується через стерилізаційний фільтр (0,2 мкм) та поміщається в ампули.

Третя лікарська форма:

Інгредієнт	Вміст за одиницю дозатуру
Рибавірин	200 мг
Целюлоза мікрокристалін, лактоза, магнезія стеарат	до 500 мг

- 25 Підготовка третьої лікарської форми: рибавірин змішується традиційним шляхом з носіями та додатковими інгредієнтами на вибір з метою приготування таблетки.

- 30 Перша, друга та третя лікарські форми запаковуються у контейнер. Інструкція з описанням методу лікування вірусного захворювання містить інформацію про введення (1) підшкірно 1 раз на тиждень особі, яка цього потребує, першої лікарської форми, (2) підшкірно 1 раз на добу особі, яка цього потребує, другої лікарської форми та (3) перорально 4 рази на добу особі, яка цього потребує, третьої лікарської форми.

Приклад 3

- 35 [0045] Цей приклад демонструє цей фармацевтичний набір та метод його застосування.
Перша лікарська форма:

Інгредієнт	Вміст за одиницю дозатуру
Пегільований інтерферон-альфа 2a (40 кДа)	135 до 180 мг
Вода для ін'єкцій	0,5 до 1,0 мл

Підготовка першої лікарської форми: пегільований інтерферон-альфа 2а розчиняється у воді для ін'єкцій до бажаного об'єму. Цей розчин фільтрується через стерилізаційний фільтр (0,2 мкм) та поміщається в ампули.

Друга лікарська форма:

5

Інгредієнт	Вміст за одиницю дозатору
Акадезін	10 мг
Вода для ін'єкцій	1,0 мл

Підготовка другої лікарської форми: акадезін розчиняється у воді для ін'єкцій до бажаного об'єму. Цей розчин фільтрується через стерилізаційний фільтр (0,2 мкм) та поміщається в ампули.

10

Третя лікарська форма:

Інгредієнт	Вміст за одиницю дозатору
Рибавірин	200 мг
Целюлоза мікрокристалін, лактоза, магнезія стеарат	до 500 мг

Підготовка третьої лікарської форми: рибавірин змішується традиційним шляхом з носіями та додатковими інгредієнтами на, вибір з метою приготування таблетки. Перша, друга та третя лікарські форми запаковуються у контейнер. Інструкція з описанням методу лікування вірусного захворювання містить інформацію про введення (1) підшкірно 1 раз на тиждень особі, яка цього потребує, першої лікарської форми, (2) підшкірно 1 раз на добу особі, яка цього потребує, другої лікарської форми та (3) перорально 4 рази на добу особі, яка цього потребує, третьої лікарської форми.

15

20

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб лікування гепатиту С, що полягає у внутрішньом'язовому введенні особі, що потребує цього, першої лікарської форми, що включає інтерферон в дозі 1×10^6 - 3×10^6 МО і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт, і підшкірному введенні другої лікарської форми, що включає інтерлейкін-1 в дозі 0,01-1000 мкг і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

25

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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

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