



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104541** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)**A61K 38/21** (2006.01)**A61K 31/355** (2006.01)**A61K 31/375** (2006.01)**A61K 47/00****A61K 9/02** (2006.01)**A61P 37/02** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2013 00640</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Маліновская Валентіна Васильевна (RU), Маліновскій Євгеній Юрьєвіч (RU), Маліновскій Юрій Євгенєвіч (RU)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>27.07.2010</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.02.2014</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>13.05.2013, Бюл.№ 9</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Маліновская Валентіна Васильевна, Волоколамское шоссе, д. 58, к. 1, кв. 1, г. Москва, 125310, Российская Федерация (RU), Маліновскій Євгеній Юрьєвіч, Волоколамское шоссе, д. 58, к. 1, кв. 1, г. Москва, 125310, Российская Федерация (RU), Маліновскій Юрій Євгенєвіч, Волоколамское шоссе, д. 58, к. 1, кв. 1, г. Москва, 125310, Российская Федерация (RU)</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.02.2014, Бюл.№ 3</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/RU2010/000415, 27.07.2010</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Кондратюк Ігор Вікторович, реєстр. №271</b>
	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: RU 2381812 C1; 20.02.2010 RU 2366450 C1; 10.09.2009 RU 2187328 C1; 20.08.2002

**(54) СТАБІЛІЗОВАНИЙ ІМУНОКОРИГУЮЧИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ****(57) Реферат:**

Винахід належить до фармакології та медицини, стосується лікарського засобу широкого спектра дії на основі інтерферону для лікування інфекційно-запальних захворювань різної етіології. Лікарський засіб за винаходом виконано у вигляді супозиторіїв і містить інтерферон людський рекомбінантний альфа- та/або бета-, та/або гамма-типів, токоферолу ацетат або його похідні, аскорбінову кислоту та/або її солі, комплексоутворюючі, буферні розчини, кислоти для стабілізації антиоксидантного комплексу та забезпечення рівня рН супозиторіїв не менше 1,5 одиниць нижче ізоелектричної точки інтерферону, а також емульгатори, пластифікатори, стабілізатори жирової супозиторної основи для стабілізації фізичних і біохімічних властивостей супозиторної основи та препарату, стабілізатори активності інтерферону, консерванти і основу.

UA 104541 C2



Винахід відноситься до фармакології і медицини, стосується створення нового лікарського засобу широкого спектра дії на основі інтерферону для лікування інфекційно-запальних захворювань різної етіології.

У всьому світі в останні десятиліття спостерігається зростання багатьох інфекційних хвороб, в тому числі парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ, кишкових інфекцій, урогенітальних захворювань та ін. За статистикою до 80-90 % жінок дітородного віку мають ті чи інші урогенітальні захворювання: мікоуреаплазмоз, хламідіоз, трихомоніаз, хронічні вірусні інфекції - герпетична інфекція 1 і 2 типів, цитомегаловірусна інфекція і т.д. Ці інфекції в силу особливостей клініки не діагностуються на ранніх стадіях захворювання і, як правило, переходять у хронічні, персистентні форми, які важко піддаються лікуванню, супроводжуються істотними порушеннями в імунній та репродуктивній системах. Вони є причиною внутрішньоутробної патології та невиношування плоду, передчасних пологів і безпліддя. Лікування цих захворювань залишається на сьогодні серйозною проблемою: основним принципом лікування є використання антибіотиків.

Тривале, а часто і безконтрольне, використання сучасних антибактеріальних препаратів призводить до розвитку стійкості мікрофлори до антибіотиків і необхідності збільшення дози або заміни антибіотика, що, в свою чергу, обумовлює посилення побічних ефектів, токсичний вплив на печінку та інші органи, формування дисбактеріозів, пригнічення природних захисних механізмів.

Доведено, що процес одужання залежить не тільки від активності антибіотика, але і від стану імунної системи, що обґрунтовує необхідність застосування імунокоригуючої терапії.

В даний час існує досить широкий асортимент препаратів, що впливають на імунну систему, але найбільш вивченими і широко використовуваними є препарати інтерферону.

У практиці охорони здоров'я використовуються різні лікарські форми інтерферону для ін'єкційного та місцевого застосування. Широке клінічне випробування препаратів інтерферону з вивчення ефективності в комплексній терапії при різних захворюваннях і застосування в практиці охорони здоров'я протягом багатьох років довели їх високу ефективність. Показано, що при багатьох захворюваннях найбільш доцільними є препарати для ректального застосування. Досвід застосування таких препаратів свідчить про відсутність побічних ефектів, властивих парентерального введення інтерферону, і вироблення антиінтерферонових антитіл, які суттєво знижують ефективність терапії.

Відомо лікарський засіб - Кипферон (патент RU 2073522, клас А61К 38/21, 39/395, 1997) на основі інтерферону людського рекомбінантного альфа типу з комплексним імуноглобуліновим препаратом, що містить імуноглобуліни класів А, М, G, і що має протівірусну та імуномодулюючу активність. Проте в даному препараті містяться антитіла, одержувані з крові людини, і, як усі препарати крові, цей препарат потенційно небезпечний з точки зору контамінації його людськими вірусами або іншими агентами, що істотно обмежує сферу його застосування. До того ж препарат не має антиоксидантну активність.

Відомо лікарський засіб Генферон (патент RU 2201212, клас А61К 9/00, 2003), що володіє всіма властивостями інтерферону і таурину. Однак Генферон містить анестезин, що істотно звужує сферу застосування його, оскільки застосування його обмежене показаннями до застосування анестезину.

Відомий патент (RU 2327486 C1, клас А61К) на лікарський засіб на основі інтерферону з використанням жирів природного походження, що володіє досить широким діапазоном дії. Однак в патенті не враховані технологічні та біологічні особливості супозиторних основ природного походження і виготовлення препарату на основі їх.

Відомо лікарський засіб Віферон (патент RU 2024253, клас А61К 9/02), що містить генно-інженерний інтерферон альфа-2, антиоксидантний комплекс - аскорбінову кислоту і токоферолу ацетат. Препарат має протівірусну, антибактеріальну, мембраностабілізуючу, імуномодулюючу, антиоксидантну активність. Доведено, що специфічна активність інтерферону істотно зростає у присутності антиоксидантів. Віферон більше 10 років застосовується в практиці охорони здоров'я та зарекомендував себе як дуже ефективний засіб, особливо при інфекційно-запальних захворюваннях найрізноманітнішої етіології у дітей і дорослих, в тому числі у вагітних і новонароджених дітей, включаючи недоношених.

Однак при виготовленні вказаного препарату не передбачено використання допоміжних речовин, що забезпечують стабілізацію властивостей жирової супозиторної основи і готового препарату, оптимізацію реологічних параметрів основи, підвищення біодоступності. Даний лікарський засіб прийнято як найближчий аналог.

У процесі виробництва зазначеного препарату існує ряд проблем, які не тільки чисто механічно ускладнюють виробництво, але й позначаються на рівні якості кінцевого продукту.

Біохімічні процеси, що відбуваються в жирових основах, насамперед природного походження (процеси гідролізу, окислення, утворення поліненасичених жирних кислот, ліпідів та ін.), фазові перетворення масла какао (у результаті чого змінюється температура його плавлення) впливають на фізико-хімічні, біологічні властивості, стабільність препарату, можуть зумовити місцеве подразнення при застосуванні препарату у маленьких дітей. Крім цього особливості масла какао як природної сировини в силу нестандартності фізико-хімічних та біологічних властивостей ускладнюють технологічний процес і можуть зумовити нестандартність готової продукції за фізичними параметрами (колір, температура плавлення).

Викладене стало підставою для розробки стабілізованої, вдосконаленої супозиторної лікарської форми препарату з метою стабілізації властивостей препарату, підвищення якості та ефективності його.

Завданням цього винаходу є розробка стабілізованого лікарського засобу на основі інтерферону з вітамінним комплексом для лікування інфекційно-запальних захворювань, що володіє заданими фізико-хімічними, структурно-механічними і біологічними властивостями, що забезпечують стабілізацію жирової супозиторної основи і параметрів препарату, оптимізацію технологічного процесу, підвищення біодоступності і ефективності препарату.

Суть винаходу полягає в експериментально обґрунтованому підборі компонентів і їх концентрацій, що володіють необхідними властивостями для забезпечення препарату заданими характеристиками, розробці технологічних операцій і алгоритму проведення їх.

Технічним результатом є отримання стабілізованого лікарського засобу, що володіє стандартністю фізико-хімічних, структурно-механічних, біологічних властивостей, поліпшенням переносимості, збільшенням біодоступності і, як наслідок, підвищенням ефективності препарату, збільшенням терміну його зберігання.

Технічний результат досягається тим, що супозиторна маса додатково містить ефективні кількості комплексонів, буферних розчинів, кислот, що дозволило стабілізувати рівень pH супозиторної основи не менше ніж на 1,5 одиниці нижче ізоелектричної точки інтерферону, а також стабілізацією біохімічних, фізичних, реологічних параметрів жирової основи введенням стабілізаторів, емульгаторів, пластифікаторів. Отриманий лікарський засіб характеризується стабільністю фізико-хімічних та біологічних властивостей, поліпшенням переносимості, збільшенням біодоступності, ефективності, збільшенням терміну зберігання.

Препарат на основі інтерферону альфа, бета або гамма типів з вітамінним комплексом (альфа-токоферолу ацетат, аскорбінова кислота та їх похідні) містить допоміжні речовини, що стабілізують властивості жирової основи і готового препарату - комплексоутворюючі, буферні розчини, кислоти, емульгатори, пластифікатори, стабілізатори жирової супозиторної основи та активності інтерферону, консерванти і основу при наступних співвідношеннях компонентів на 1 г супозиторної маси:

Інтерферон людський рекомбінантний  
альфа, і / або бета, і / або гамма типів 50 тис. МО-15 млн МО  
Токоферолу ацетат або його похідні 0,001-0,05 г  
Аскорбінова кислота та / або її солі 0,001-0,04 г  
Комплексоутворюючі 0,0005-0,05 г  
Буферні розчини, кислоти 0,001-0,075 г  
Емульгатори, пластифікатори 0,0001-0,1 г  
Стабілізатори жирової основи 0,0025-0,01 г  
Стабілізатори активності інтерферону 0,001-0,025 г  
Консерванти 0,00001-0,001 г  
основа інше.

Інтерферон є поліфункціональним низькомолекулярним білком, володіє вираженими імунomodуючими властивостями, антивірусною та антибактеріальною активністю. Особливістю дії інтерферону є залежність його ефектів від дози: при використанні малих і середніх доз більш виражені імунomodуючі, регенеруючі дії, і, як правило, такі дози використовуються при лікуванні захворювань легкої та середньої тяжкості, при хронічних формах захворювань. Високі дози інтерферону обумовлюють антипроліферативний, антивірусний ефекти. Їх застосування обґрунтовано в онкології, при важких вірусних інфекціях (при ураженні центральної нервової системи, внутрішніх органів, при важких вірусних гепатитах та ін.)

Токоферолу ацетат і його похідні в комплексі з аскорбіновою кислотою та / або її солями відносяться до групи засобів, що регулюють метаболічні процеси. Вони володіють вираженими антиоксидантними, протизапальними властивостями, обмежують шкідливу дію перекисного окислення ліпідів, стабілізують клітинні мембрани. Доведено синергічну дію цих компонентів при

спільному використанні, підсилює протівірусну активність інтерферону, при цьому аскорбінова кислота, натрієві, кальцієві солі та ефіри її відновлюють антиоксидантну активність токоферолу ацетату. Синергисти антиоксидантів - слабкі кислоти, буферні системи, комплексоутворюючі, ретинол, забезпечують відновлення активності антиоксидантного комплексу в цілому, оптимізують і стабілізують взаємодію компонентів антиоксидантного комплексу, є необхідною частиною антиоксидантної системи.

Використання кислот, буферних розчинів на основі галової, бурштинової, фумарової, лимонної, аскорбінової кислот і комплексоутворюючих збільшує буферну ємність, дозволяє стабілізувати взаємодію компонентів антиоксидантного комплексу та забезпечити рівень pH супозиторної основи не менше ніж на 1,5 одиниці нижче ізоелектричної точки інтерферону. В якості комплексоутворюючих використовуються натрієва, динатрієва, кальцій динатрієвої солі етилендіамінотетраацтової, діетилендіамінопентаацтової кислот, пектини.

Стабілізація рівня pH готового препарату дозволила поліпшити фізико-хімічні властивості, збереження і переносимість препарату, а також виключити ризик появи побічних ефектів у вигляді місцевих подразнень.

Зміна і стандартизація реологічних властивостей препарату, в'язкості супозиторної маси введенням пластифікаторів і емульгаторів з ряду - солі таурохолевої кислоти, етоній, лаурил сульфат; твіни, Спен, гліцерин, емульгатори Т-1, Т-2, дозволили вдосконалити виробничий процес, збільшити продуктивність, поліпшити фізичні параметри готової лікарської форми, збільшити біодоступність і, як наслідок, ефективність препарату, а також термін зберігання його.

Жири, масла природного походження, гідрогенізовані жири, як відомо, піддаються вираженим окислювальним процесам, що веде до погіршення якості ліпофільних супозиторних основ, оскільки збільшується кількість ненасичених жирних кислот, ліпідів, продуктів гідролізу. Крім цього основи, як правило, контаміновані мікрофлорою, продуктами життєдіяльності мікробів, ферментами різного походження. Це обумовлює необхідність розробки стабілізації основ.

Для стабілізації основ, запобігання описаних вище процесів, додатково вводяться антиоксиданти, що належать до різних класів речовин: тіолові з'єднання (цистеїн, натрію тіосульфід, натрію метасульфід, сечовина, тіосорбітол), ретинол, іонол, бутилоксанізол, а також розроблені прийоми попередньої обробки супозиторної основи комплексонами. Доведено, що комплекси поряд з антиоксидантними властивостями мають здатність інактивувати дію ферментів, контамінірувати природну сировину, зв'язувати іони металів, мають детоксицируючу і емульгуючу дію. Всі вказані ефекти сприяють стабілізації природних жирів, масел, а також готових лікарських засобів.

Основа для свічок є не тільки носієм лікарських речовин, вона виконує активну функцію забезпечення фармакологічного ефекту. Для досягнення зазначеної мети жирову основу переводять у більш прийнятне фізичний стан, надають необхідну пластичність, в'язкість, текучість, забезпечують необхідні реологічні властивості супозиторної маси, що важливо для оптимізації технологічного процесу виготовлення свічок. Не менш важливим є забезпечення можливості більш легкого вивільнення активних компонентів препаратів, тобто найбільшої біодоступності і, отже, ефективності. Для досягнення зазначених цілей відпрацьовані операції обробки супозиторної основи емульгаторами, пластифікаторами: солі таурохолевої кислоти, етоній, лаурил сульфат, емульгатори Т1, Т2, твіни, Спен, гліцерин, в різних комбінаціях. Для масел природного походження відзначено явище поліморфізму: фазові перетворення, що характеризуються зміною температури плавлення. Стабілізація температури плавлення здійснюється додаванням воску, парафіну, стеарат.

Впровадження відпрацьованих прийомів і операцій дозволило стабілізувати властивості основи та препарату: блокування окислювальних процесів в жировій основі сприяло підвищенню стійкості до біохімічних, ферментативних, мікробіологічних процесів перетворень як самої супозиторної основи, так і готового засобу. Викладене сприяло збільшенню терміну зберігання, стабілізації фізико-хімічних характеристик готової продукції, стабільності фармацевтичних властивостей, підвищенню біодоступності препарату і за рахунок цього ефективності його.

Стабілізація активності інтерферону забезпечена використанням низки компонентів, таких як декстрини, полівінілпіролідони, поліетиленгліколі з різною молекулярною масою, полівініловий спирт, амінокислоти - гліцин, метіонін, глютамінова кислота. При необхідності можуть бути використані консерванти, що забезпечують мікробіологічну чистоту (бензалконію хлорид, бензиловий спирт, хлоргексидин, бензойна кислота, сорбінова кислота).

В якості основи можуть бути використані: масло какао, масло какао з твердим жиром і / або гідрогенізованими жирами (Кува - 300, 500, 900, Пакер різних марок, Масупол, Вітебсол,

Лазупол, Новата, Hisomel 100, 500 або інші подібні жири). Найбільший інтерес представляє натуральне масло какао як основа, яка містить велику кількість біологічно активних речовин: вітаміни, біофлавоноїди, фосфоліпіди та ін. Однак технологічно масло какао є найбільш складною основою чинності нестандартності властивостей, явищ поліморфізму - фазові перетворення із змінами температури плавлення, малого обсягу утримуваної води. Це і обумовлює необхідність введення цілого ряду додаткових компонентів та етапів роботи при підготовці супозиторної основи.

На наступних прикладах показані можливості використання перерахованих компонентів для забезпечення стабільності фізико-хімічних, структурно-механічних, біологічних властивостей лікарського засобу. Зміст наводиться з розрахунку на 1 г супозиторної маси.

Приклад 1

Інтерферон людський рекомбінантний альфа	500 тис. МО
Токоферолу ацетат	0,045 г
Аскорбінова кислота	0,0075 г
Натрію аскорбат	0,015 г
Динатрію едетат	0,01г
Лимонна кислота	0,025 г
Твін-80	0,002 г
Гліцерин	0,0015 г
Бутіоксіанізол	0,022 г
Бензиловий спирт	0,0005 г
Масло какао з гідрогенізованої олії у співвідношенні 1:2	інше.

Приклад 2

Інтерферон людський рекомбінантний альфа і / або бета	1 млн МО
Токоферолу ацетат	0,050 г
Аскорбінова кислота	0,005 г
Натрію ізоаскорбат	0,015 г
Кальцій динатрієва сіль ЕДТА	0,015г
Буфер цитратний	0,025 г
Твін-60	0,001 г
Гліцерин	0,002 г
Тіомочевина	0,0001 г
Ретинолу ацетат	0,0015 г
Гліцин	0,015 г
Бензойна кислота	0,0002 г
Масло какао і масло Куваєв у співвідношенні 1:3	інше.

Приклад 3

Інтерферон людський рекомбінантний альфа	250 тис. МО
Токоферолу гідроксукцінат	0,04 г
Аскорбінова кислота	0,01г
Кальцію аскорбат	0,015 г
Янтарна кислота	0,015 г
Динатрію едетат	0,0075 г
Янтарна кислота	0,015 г
Емульгатор Т2	0,0015 г
Лаурилсульфат	0,0001 г
Іонол	0,025 г
Ретинолу пальмітат	0,0018 г
Полівінілпіролідон	0,02 г
Хлоргексидин	0,00015 г
Гідрогенізований жир Куваєв 500	інше.

Приклад 4

Інтерферон людський рекомбінантний альфа	15 млн МО
Токоферолу	
поліетиленглікольсукцинат	0,04 г
Аскорбінова кислота	0,01 г
Натрію ізоаскорбат	0,015 г
Янтарна кислота	0,015 г
Кальцій динатрієва сіль	
ЕДТА	0,005 г
Буфер на основі янтарної кислоти	0,015 г
Емульгатор Т2	0,0025 г
Гліцерин	0,0015 г
Бутилоксанізол	0,022 г
Полівінілпіролідон	0,025 г
Бензалконію хлорид	0,00015 г
Масло какао і гідрогенізований жир Hisomel	
в співвідношенні 1:2	інше.
Приклад 5	
Інтерферон людський рекомбінантний бета	3 млн МО
Токоферолу ацетат	0,05 г
Аскорбінова кислота	0,005 г
Аскорбіл пальми	0,02 г
Натрію едетат	0,0075 г
Кислота галова	0,01 г
Натрію тіосульфат	0,0005 г
Твін 80	0,002 г
Фосфотиділінозін	0,005 г
Парафін	0,01 г
Декстран 60	0,02 г
Сорбінова кислота	0,0002 г
Масло какао і Пакер 21 в співвідношенні 1:3	інше.
Приклад 6	
Інтерферон людський рекомбінантний альфа	500 МЕ
Токоферолу ацетат	0,05 г
Аскорбінова кислота	0,0075 г
Натрію аскорбат	0,015 г
Натрію едетат	0,0075 г
Кислота фумарова	0,01г
Цистеїн	0,0015 г
Спен-80	0,002 г
Лаурилсульфат	0,002 г
Гліцерин	0,001 г
Полівініловий спирт	0,025 г
Бензиловий спирт	0,0002 г
Масло какао і гідрогенізований жир Новато	
у співвідношенні 1:3	інше.
Приклад 7	
Інтерферон людський рекомбінантний альфа або гамма	50 тис. МО
Токоферолу гідросукцинат	0,025 г
Аскорбінова кислота	0,0025 г
Асорбат натрію	0,01г
Динатрію едетат	0,0055 г

Буфер цитратний	0,0015 г
Іонол або цистеїн	0,02 г
Твін 80	0,002 г
Фосфотиділхолін	0,025 г
Гліцин або метіонін	0,025 г
Масло какао і твердий жир у співвідношенні 1:2	інше.

Препарат виготовляють у формі супозиторіїв традиційним методом відповідно до "Фармацевтичної технології: Технологія лікарських форм", 2 видання, Москва, видавничий центр "Академія", 2006 р.

Заявлений засіб було вивчено на моделі тварин (кролики масою 2 кг і морські свинки з масою 200 г). На моделі тварин неможливо довести специфічну дію людського інтерферону, оскільки воно видоспецифічне, але опосередковані ефекти можуть бути оцінені з високим ступенем достовірності.

Поліпшення переносимості вивчено на морських свинках при ректальному введенні препаратів за формулою № 1 (заявлений засіб) і Віферона (обидва препарати з активністю 500 тис. МО). Досліджували дію препаратів на околоанальній слизовій, спостереження проводили щоденно протягом 5 днів. Використано по 10 тварин у кожній групі, препарати вводили 2 рази на день. За час випробувань не виявлено ніяких проявів місцевого подразнення з боку околоанальних слизових у тварин дослідної групи, що одержувала заявлений засіб. У той же час у групі порівняння, що одержувала препарат Віферон, були виявлені почервоніння слизових у 4 тварин з 10, а прояви подразнення з мацерацією у 1 тварини.

Біодоступність була вивчена на кроликах (по 5 тварин у кожній групі). У досліді використовували препарат за прописом № 3 (заявлений засіб) і Віферон, обидва препарати з активністю 1 млн МЕ вводили у вушну вену. Зміст інтерферону в крові було досліджено до введення препарату - ні в одній пробі інтерферон ні виявлено. Після введення препаратів проби забирали через 15 хв, 1, 3, 6 годин після ректального введення препарату.

Результати досвіду свідчать про більш ранню появу і більш високому рівні інтерферону в групі із заявленим засобом по відношенню до групи порівняння. У кроликів в групі з заявленим засобом інтерферон був виявлений вже через 15 хв у незначній кількості. У групі тварин, які отримували препарат для порівняння, в цей термін препарат не виявлявся.

Через 1, 3 і 6 годин в середньому рівень інтерферону в групі із заявленим засобом на 20-25 % вище, ніж у тварин в групі порівняння, що свідчить про більшу біодоступність цього препарату.

Таким чином, результати проведених дослідів свідчать про кращу переносимість і більшу біодоступність і, отже, більш високу ефективність заявлених коштів в порівнянні з препаратом Віферон, використаним як препарат для порівняння: збільшення біодоступності забезпечує збільшення кількості надійшовшого у кров інтерферону.

Проведено вивчення терміну зберігання заявленого засобу і препарату порівняння в тесті прискореної деградації, тобто препарати витримувалися в умовах підвищеної температури. Доведено, що підвищення температури зберігання біологічних препаратів веде до прискореної деградації, тобто посиленню хімічних реакцій і падінню їх біологічної активності. За правилом Вант-Гоффа швидкість хімічних реакцій зростає в 2-4 рази при підвищенні температури на кожні 10 градусів ("Технологія лікарських форм", вид. Медицина, 2006 р.). Витримування при температурі 40 градусів (що в 6-8 разів вище регламентованої для зберігання препаратів цього класу) протягом 120 днів відповідає приблизно термінами зберігання до 2 років. За вказаний термін активність заявленого засобу по прикладу № 3 (активність 1 млн МЕ) не знизилася, активність же препарату для порівняння - Віферону (активність 1 млн МБ) знизилася до кінця строку зберігання в таких жорстких умовах на 40 % в силу активації процесів окислення супозиторної основи при 40 градусах. Це пояснюється тим, що при виготовленні препарату для порівняння не використовувалися технологічні процедури та речовини для стабілізації жирової основи, які містяться в заявленому засобі.

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Стабілізований імунокоригуючий лікарський засіб для лікування інфекційно-запальних захворювань з високим ступенем біодоступності, що характеризується тим, що виконаний у вигляді супозиторіїв і містить інтерферон людський рекомбінантний альфа- та/або бета-, та/або гамма-типів, антиоксидантний комплекс, що включає токоферолу ацетат або його похідні: токоферолу гідроксукцинат, гідроксигідроксукцинат, поліетиленглікольсукцинат, аскорбінову

- кислоту та/або її солі: натрію аскорбат, кальцію аскорбат, аскорбіл пальмітат, комплексоутворювачі, буферні розчини, кислоти для стабілізації антиоксидантного комплексу та забезпечення рівня рН супозиторіїв не менше 1,5 одиниць нижче ізоелектричної точки інтерферону, а також емульгатори, пластифікатори, стабілізатори жиркової супозиторної основи
- 5 для стабілізації фізичних і біохімічних властивостей супозиторної основи та препарату, стабілізатори активності інтерферону, консерванти і основу при таких співвідношеннях компонентів на 1 г супозиторної маси:

інтерферон людський рекомбінантний альфа- 50 тис. МБ 15 млн. МЕ  
та/або бета-, та/або гамма-типів

токоферолу ацетат або його похідні	0,001-0,05
аскорбінова кислота та/або її солі	0,001-0,04
комплексоутворювачі	0,0005-0,05
буферні розчини, кислоти	0,001-0,075
емульгатори, пластифікатори	0,0001-0,1
стабілізатори жиркової основи	0,0025-0,01
стабілізатори активності інтерферону	0,001-0,025
консерванти	0,00001-0,001
основа	решта.

2. Лікарський засіб за п. 1, що характеризується тим, що як комплексоутворювачі містить етилендіамінотетраоцтову кислоту або її похідні - натрієві, динатрієві, кальційдинатрієві солі, діетилендіамінопентаоцтову кислоту або її солі, пектини.

3. Лікарський засіб за п. 1, що характеризується тим, що як емульгатори, пластифікатори містить речовини з ряду - солі таурохолевої кислоти, етоній, лаурилсульфат; твіни 60, 80, спени 60, 80, емульгатор Т1, Т2, фосфоліпіди (фосфатидилхолін, фосфатидилінол), гліцерин.

4. Лікарський засіб за п. 1, що характеризується тим, що як речовини для стабілізації антиоксидантного комплексу містить кислоти або буферні розчини на основі галової, бурштинової, фумарової, лимонної кислот.

5. Лікарський засіб за п. 1, що характеризується тим, що як стабілізатори жиркових основ містить речовини з ряду - цистеїн, натрію тіосульфат, натрію метасульфід, сечовина, тіосорбітол, інол, бутилоксіанізон, ретиноїди, як стабілізатори температури плавлення містить парафін або віск, або стеарати.

6. Лікарський засіб за п. 1, що характеризується тим, що як стабілізатори активності інтерферону можуть бути використані високомолекулярні сполуки з ряду - декстрини з різними молекулярними масами, полівінілпіролідон, поліетиленгліколі, полівініловий спирт, а також амінокислоти - гліцин, глютамінова кислота, метіонін.

7. Лікарський засіб за п. 1, що характеризується тим, що як консерванти можуть бути використані речовини з ряду - бензиловий спирт, бензойна кислота, сорбінова кислота, хлоргексидин, бензалконію хлорид.

8. Лікарський засіб за п. 1, що характеризується тим, що основа може бути вибрана з ряду: масло какао, масло какао з твердим жиром і/або гідрогенізовані жири (Кува - 300, 500, 900, або Пакер-21, або Масупол, або Вітебсол, або Лазупол, або Hisomel 100, 500) або інші подібні жири.

9. Лікарський засіб за п. 1, що характеризується тим, що засіб може бути виконано у вигляді ректальних, вагінальних і ректально-вагінальних супозиторіїв.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

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