



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55302 (13) U

(51) МПК (2009)

A61K 38/21

A61K 9/08

A61K 9/127

A61K 9/19

A61P 37/02 (2006.01)

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

## (54) СТАБІЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ ІНТЕРФЕРОНУ-АЛЬФА 2В

1

2

(21) u201006703

(22) 31.05.2010

(24) 10.12.2010

(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.

(72) БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІНІЧНА, ЖЕБ-  
РОВСЬКА ФІЛЯ ІВАНІВНА, КОСТЮК ГРИГОРІЙ  
ВІКТОРОВИЧ, БОРЩЕВСЬКИЙ ГЕНАДІЙ ІЛЛІЧ(73) БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІНІЧНА, ЖЕБ-  
РОВСЬКА ФІЛЯ ІВАНІВНА, КОСТЮК ГРИГОРІЙ  
ВІКТОРОВИЧ, БОРЩЕВСЬКИЙ ГЕНАДІЙ ІЛЛІЧ(57) 1. Стабільна фармацевтична композиція на  
основі інтерферону-альфа 2b, що містить інтер-  
ферон-альфа 2b, як буферну систему водний роз-  
чин трис-(гідроксиметил) амінометану та трис-  
(гідроксиметил)амінометану гідрохлориду, як ста-  
білізатор лізингідрохлорид в необхідній кількості  
для стабілізації інтерферону-альфа 2b, хелатоут-  
ворювач, калію хлорид або натрію хлорид як  
агент, який забезпечує осмотичність розчину, кон-  
сервант і воду для ін'єкції, яка відрізняється тим,  
що як стабілізатор додатково містить гіпромільозу,  
як хелатоутворювач динатрію едетат та як консер-вант мета-крезол, у наступному співвідношенні  
компонентів, мас. %,

інтерферон-альфа 2b	0,1x10- 100x10 <sup>6</sup> МО/мл
трис-(гідроксиметил) аміно- метан	0,036-0,044
трис- (гідроксиметил)амінометан	
гідрохлорид	0,315-0,385
гіпромільоза	0,1-0,13
лізин гідрохлорид	0,584-0,876
динатрію едетат	0,02-0,04
натрію (калію) хлорид	0,4-0,6
мета-крезол	0,5-1,75
вода для ін'єкцій	решта.

2. Стабільна фармацевтична композиція за п. 1,  
яка відрізняється тим, що її використовують у  
ліофілізованому або рідкому стані.3. Стабільна фармацевтична композиція за п. 1,  
яка відрізняється тим, що її використовують у  
формі ін'єкційних розчинів, шприців, картриджів,  
флаконів.

Корисна модель стосується медицини та хімі-  
ко-фармацевтичної промисловості, зокрема роз-  
робки, виробництва та використання протівірус-  
них лікарських засобів на основі інтерферону та  
може бути використана для лікування захворю-  
вань людини різної етіології: онкологічних захво-  
рювань, зокрема мієломи, меланоми, лейкозів,  
канділоми, карциноми, та інших, а також хронічних  
гепатитів В та С, герпетичних уражень шкіри, та  
інше.

Застосування інтерферонів базується на суку-  
пності їхньої біологічної дії: протівірусної, антип-  
роліферативної та імунomodulatory. Добре заре-  
комендували себе препарати інтерферону: Інtron-  
А («Schering-Plough»), Вірогель («Jadran»), Реаль-  
дирон («Teva»), Лаферон («Фармбіотек»), Назо-

ферон (БАТ «Фармак») та інші, в тому числі для  
ін'єкційного введення та назального застосування.

Для досягнення терапевтичного ефекту у бі-  
льшості випадків рекомендують застосовувати  
високі дози інтерферону (до 5-10млн. МО на добу).  
Застосування таких дозувань обумовлене швид-  
ким руйнуванням інтерферону протеазами крові та  
інших біологічних рідин. У той же час введення  
високих доз препарату призводить до проявів ряду  
побічних ефектів: анемія, лихоманка, нейтропенія,  
алопеція, депресія, запаморочення, біль у кістках і  
м'язах, головний біль, швидка стомлюваність,  
озноб, нудота, гіпотензія та інше.

У зв'язку з вище сказаним, стає актуальним  
завдання створення нових лікарських форм інтер-  
ферону, які б відрізнялись високою ефективністю

(19) UA (11) 55302 (13) U

та зниженням або виключенням проявів побічних ефектів. Такими препаратами можуть стати сучасні лікарські форми інтерферону - парантеральні розчини.

Це дозволить більш ефективно проводити лікування хворих за рахунок збільшення дози препарату, що вводиться, з одночасним зниженням або виключенням проявів побічних ефектів.

Прототипом препарату, який пропонується, є розчин (Патент України №80373, кл. А61К38/21, А61К47/00, А61К9/08, А61Р27/02, А61Р31/12. публ. 2007р.), що містить інтерферону 1х10 МО/100мл, трис (трис-(гідроксиметил)амінометан 0,55-0,75%, гідрохлориду (трис-гідроксиметил) амінметан 0,045-0,065%, гідроксипропілметилцелюлоза 0,1-0,5%, етилен-діамінтетраоцтової кислоти динатрієва сіль 0,01-0,04, лізину гідрохлорид 0,45-0,75%, калію хлорид 0,3-0,5%, полісорбат-80 0,1-0,15%, ніпагін 0,033%, вода високоочищена - решта.

Така комбінація складових забезпечує біологічну, хімічну і фізичну стабільність розчину інтерферону протягом 2,5 років зберігання. Проте цей розчин інтерферону призначений тільки для назального та очного застосування.

В основу корисної моделі поставлене завдання створити парантеральну лікарську форму препарату на основі інтерферону-альфа 2b.

Поставлене завдання досягається тим, що стабільна фармацевтична композиція на основі інтерферону-альфа 2b, що містить інтерферон-альфа 2b, як буферну систему водний розчин трис-(гідроксиметил)амінометану та трис-(гідроксиметил)амінометану гідрохлориду, як стабілізатор лізингідрохлорид в необхідній кількості для стабілізації інтерферону-альфа 2b, хелатоутворювач, калію хлорид або натрію хлорид як агент, який забезпечує осмотичність розчину, консервант і воду для ін'єкції, згідно корисною моделлю як стабілізатор додатково містить гідроксипропілметилцелюлозу, як хелатоутворювач динатрію едетат та як консервант мета-крезол, у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

Інтерферон-альфа 2b	0,1х10 <sup>-6</sup> 100х10 <sup>6</sup> МО/мл
Трис-(гідроксиметил)амінометан	0,036-0,044
Трис-(гідроксиметил)амінометан гідрохлорид	0,315-0,385
Гідроксипропілметилцелюлоза	0,1-0,13
Лізин гідрохлорид <sup>2</sup>	0,584-0,876
Динатрію едетат	0,02-0,04
Натрію (калію) хлорид	0,4-0,6
Мета-крезол	0,5-1,75
Вода для ін'єкцій	решта.

Поставлене завдання вирішується також й тим, що стабільну фармацевтичну композицію, згідно з корисною моделлю, використовують у ліофілізованому або рідкому стані.

Поставлене завдання вирішується також тим, що стабільну фармацевтичну композицію, згідно з

корисною моделлю, використовують у формі ін'єкційних розчинів, шприців, картриджів, флаконів.

Запропоновані концентрація інтерферону-альфа 2b та склад допоміжних речовин дозволяють використання препарату для перантального введення. Приклад здійснення корисної моделі.

До охолодженої ємності завантажують воду для ін'єкцій і барботують воду азотом протягом 1,5-2 годин. При постійному перемішуванні послідовно завантажують трис-(гідроксиметил)амінометану, трис-(гідроксиметил)амінометану гідрохлориду, натрію хлорид, лізину гідрохлорид, м-крезол, розчин гідроксипропілметилцелюлози. Одержаний розчин перемішують та охолоджують до температури 5±3°C.

Далі додають субстанцію інтерферон-альфа 2b до заданої концентрації. Розчин перемішують протягом 40-50 хвилин при температурі 5±3°C. Препарат піддають стерилізуючій фільтрації, розливають у флакони, картриджі або шприци. Засіб може мати таке співвідношення компонентів, мас. %:

Інтерферон-альфа 2b	0,1х10 <sup>-6</sup> 100х10 <sup>6</sup> МО/мл
Трис-(гідроксиметил)амінометан	0,036-0,044
Трис(гідроксиметил)амінометан гідрохлорид	0,315-0,385
Гідроксипропілметилцелюлоза	0,1-0,13
Лізину гідрохлорид	0,584-0,876
Динатрію едетат	0,02-0,04
Натрію хлорид	0,4-0,6
Мета-крезол	0,5-1,75
Вода для ін'єкцій	решта.

Використання рекомбінантного інтерферону-альфа 2b для лікування онкологічних і вірусних захворювань вимагає наявності інтерферону у великих дозах: від 1млн МЕ/мл до 30млн МЕ/мл. Першорядним завданням є проведення досліджень за визначенням номенклатури допоміжних речовин, їх концентрації і співвідношення. За рахунок оптимального підбору допоміжних речовин можна суттєво підвищити терапевтичний ефект лікарських препаратів, що перш за все, пов'язане із зміненою фармакокінетикою.

Допоміжні речовини, які використовуються для створення ін'єкційних лікарських форм повинні додавати розчину необхідні технологічні та фізико-хімічні властивості, які забезпечують стабільність розчину, необхідну розчинність субстанції та її стабільність у процесі зберігання, оптимальну фармакокінетику діючої речовини. Крім того, вони мають бути хімічно індиферентними і не здійснювати негативного впливу на організм хворого, а у випадку інтерферону-альфа 2b проявляти мінімальні цитотоксичні властивості. Авторами проведені дослідження цитотоксичності окремих компонентів розробленого препарату. Результати приведені в таблиці 1. Було встановлено оптимальний склад допоміжних речовин та визначено оптимальний склад консерванту.

Таблиця 1

Компонент	Цитотоксичність	
	549	L41
М-крезол (1,5мг/мл)	$10^{-2}$	$10^{-2}$
М-крезол (0,75мг/мл)	—	—
Трометамол (0,4мг/мл)	—	—
Трометамол НС1 (3,5мг/мл)	—	—
Дінатрія едетат (0,1мг/мл)	—	—
Лізіну НСІ (7,3мг/мл)	—	—
Натрію хлорид (4,8мг/мл)	—	—
Гідроксипропілметилцелюлоза (1,2мг/мл)	—	—
Метилпарабен (0,33мг/мл)	—	—

и-

інтерферону-альфа 2b було досліджено склади  
плацебо на культурі клітин А549 і L41 для визна-

підтверджують відсутність цитотоксичної дії як у

інтерферогенну активність субстанції.

речовин - плацебо 1.1, 1.2.

Таблиця 2

Компонент			Компонент		
	549	L41		549	L41
М-крезол	$10^{-2}$	$10^{-2}$	Плацебо 11	—	—
Трометамол	—	—	Плацебо 12	—	—
Трометамол НС1	—	—	Плацебо 2		$10^{-2}$
	—	—		—	—
Лізіну НСІ	—	—		—	—
	—	—			
	—	—			
	$10^{-1}$	$10^{-1}$			
	—	—			

Примітка -

-лужну рів-

чих

- амінокис-  
о-  
у-

етилендіа  
вико

i

ими або  
ю-  
ю-

-крезол

о-  
а-  
и-

Підписне

Тираж 26 прим.

и України