

**ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ НАЗАЛЬНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З  
АНТАГОНІСТОМ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1  $\beta$** **Ключові слова:** рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1  $\beta$  (IL-1ra), стабільність, вивільнення, назальна формаB. S. BURLAKA (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>)*Zaporizhzhia State Medical University***OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION OF A NASAL MEDICINE WITH  
INTERLEUKIN-1 ANTAGONIST  $\beta$** **Key words:** interleukin-1  $\beta$  (IL-1ra) receptor antagonist, stability, release, nasal form

У сучасному контексті розроблення нових ефективних та безпечних лікарських засобів вагоме місце займає питання забезпечення стабільності лікарської форми [1]. При цьому, суттєвий внесок у цей критерій вносить безпосередньо природа активного фармацевтичного інгредієнта.

З метою розширення асортименту препаратів-церебропротекторів перспективним є застосування, як активного компонента, рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1ra) для назального застосування [2]. На основі попередніх наших експериментальних досліджень було визначено склад основи-носія назального лікарського засобу, а також необхідність додавання консерванта. Однак, з урахуванням пептидної природи біологічно активного компонента IL-1ra, потрібно враховувати можливу недостатню стабільність під час зберігання препарату зі зміною рН середовища [3–6]. Для підтвердження потенційної високої активності засобу доцільним є вивчення деяких характеристик фармацевтичної доступності (показників кінетики) розробленої лікарської форми [7–9].

**Мета роботи** – оптимізувати склад назального лікарського засобу з антагоністом інтерлейкіну (IL-1ra) для підвищення його стабільності під час зберігання.

**Матеріали та методи дослідження**

Як активний фармацевтичний інгредієнт використовували напівфабрикат-розчин рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1ra) (отримано за договором про науково-практичне співробітництво з Національним фармацевтичним університетом (CAS №143090-92-0 Interleukin1 receptor antagonist, purity  $\geq$  98%, ФДУП «Державний НДІ ОЧБ» ФМБА, реєстраційний номер стандарту якості лікарського засобу – ЛСР-007452/10-300710)), концентрація у композиціях – 0,5%. Допоміжними речовинами слугували: натрій карбоксиметилцелюлоза, твін-80, D-пантенол, трилон Б, бензалконію хлорид; (отримали від Істок плюс, Україна). Для забезпечення відповідного значення рН застосовували фосфатні буферні розчини, які готували згідно з ДФУ 2 вид. Вибір розчинів зумовлений наявністю фосфатної буферної системи у складі напівфабрикату IL-1ra.

Для вимірювання рН композицій використовували рН-метр 150М (Білорусь), кількісний вміст активного компонента визначали за адаптованою спектрофотометричною методикою для визначення рекомбінантного рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 людини в напівфабрикаті-розчині (УФ-область, 280 нм), на спектрофотометрі UV-2600 (Shimadzu Corporation, Японія).

Вивчення деяких показників фармацевтичної доступності здійснювали шляхом дослідження вивільнення активного компонента із лікарської композиції методом

рівноважного діалізу у воду очищену. Для цього відбирали з кожної чарунки експерименту пробу діалізату через рівні проміжки часу (5 хв). Рівноважний діаліз виконували крізь целофанову плівку «Купрофан» за  $37 \pm 0,5$  °С у дифузних чарунках Франца (Franz Diffusion Cell System). Вміст ІЛ-1га у діалізаті визначали спектрофотометрично, через певні проміжки часу.

### Результати дослідження та обговорення

За результатами попередніх наших досліджень було обрано склад назального лікарського засобу з ІЛ-1га, який початково забезпечував задовільний рівень вивільнення діючої речовини. Проте, враховуючи природу активного фармацевтичного інгредієнта, з метою оптимізації складу розробленого назального лікарського засобу з ІЛ-1га, здійснювали вивчення стабільності композиції під час зберігання за органолептичними показниками, значенням рН та кількісним вмістом діючої речовини. Рецептuru такої композиції містила: ІЛ-1га 0,5%, твіну-80 2%, натрій карбоксиметилцелюлози 0,3%, D-пантенолу 5%, бензалконію хлориду 0,02%, води очищеної до 100,0. На рис. 1 показано динаміку зміни рН зазначеної композиції під час зберігання у холодильнику ( $5 \pm 3$  °С). У табл. 1 подано результати зміни кількісного вмісту активного компонента.

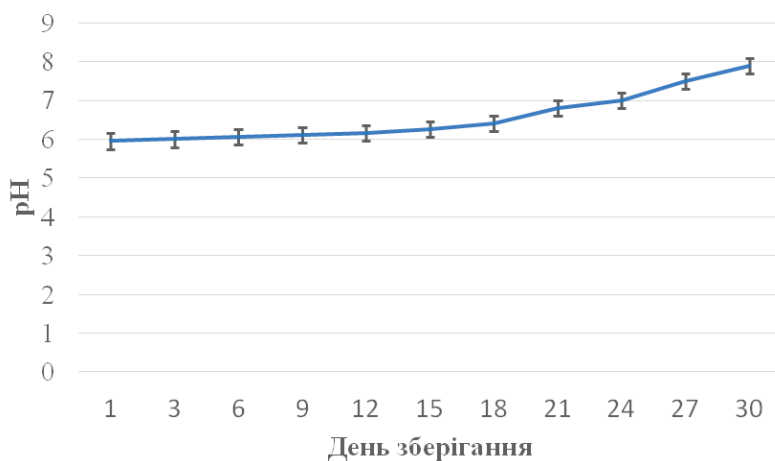


Рис. 1. Динаміка зміни рН назальної композиції з ІЛ-1га під час зберігання у холодильнику

Таблиця 1

#### Зміни кількісного вмісту ІЛ-1га у назальній композиції під час зберігання у холодильнику

День	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
С, %	0,496 ± 0,01	0,493 ± 0,01	0,496 ± 0,01	0,493 ± 0,01	0,486 ± 0,01	0,486 ± 0,01	0,476 ± 0,01	0,476 ± 0,01	0,466 ± 0,01	0,446 ± 0,01	0,446 ± 0,01

Примітка:  $x \pm SE, p < 0,05$ .

Наведені результати наочно демонструють необхідність додавання буферного розчину до досліджуваної назальної форми для стабілізації показників рН.

Для забезпечення тривалого терміну зберігання назального лікарського засобу з ІЛ-1га було приготовано дослідні композиції із тим самим вмістом діючих та допоміжних речовин, але зі застосуванням як розчинника не води очищеної, а фосфатних буферних розчинів у діапазоні рН, близькому до нормального значення рН назальної

порожнини. Також за результатами наших попередніх досліджень, з метою підвищення стабільності препарату, було введено до складу композиції трилон Б. Склад експериментальних композицій наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

**Склад експериментальних композицій назального лікарського засобу з ІЛ-1га**

Буферний розчин/ значення рН/склад	Фосфатний буфер 5,5	Фосфатний буфер 6,0	Фосфатний буфер 6,5	Фосфатний буфер 7,0	Фосфатний буфер 7,5
	рН 5,5–5,9	рН 6,0–6,4	рН 6,5–6,9	рН 7,0–7,4	рН 7,5–7,8
Напівфабрикат-розчин ІЛ-1га	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл
Натрій КМЦ	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
D-пантенол	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Бензалконію хлорид	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Трилон Б	0,012	0,012	0,012	0,012	0,012
Твін-80	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Фосфатний буферний розчин відповідного рН (ДФУ 2 вид.)	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

На наступному етапі робили визначення кількісного вмісту ІЛ-1га в експериментальних композиціях у різних діапазонах рН під час зберігання в умовах холодильника. Одержані результати подано в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

**Динаміка зміни кількісного вмісту ІЛ-1га під час зберігання дослідних назальних композицій із рН 5,5–7,8**

День зберігання / С ІЛ-1га, %	Діапазон рН				
	5,5–5,9	6,0–6,4	6,5–6,9	7,0–7,4	7,5–7,8
1	0,501 ± 0,001	0,500 ± 0,002	0,500 ± 0,001	0,502 ± 0,002	0,501 ± 0,002
3	0,501 ± 0,001	0,501 ± 0,002	0,501 ± 0,001	0,500 ± 0,001	0,500 ± 0,001
9	0,502 ± 0,002	0,500 ± 0,001	0,500 ± 0,002	0,500 ± 0,002	0,500 ± 0,002
12	0,501 ± 0,002	0,500 ± 0,001	0,501 ± 0,002	0,494 ± 0,003	0,496 ± 0,001
15	0,495 ± 0,002	0,500 ± 0,002	0,500 ± 0,001	0,486 ± 0,0029	0,487 ± 0,002
18	0,494 ± 0,002	0,501 ± 0,002	0,500 ± 0,001	0,484 ± 0,002	0,478 ± 0,001*
21	0,488 ± 0,001	0,500 ± 0,001	0,500 ± 0,002	0,474 ± 0,002*	0,470 ± 0,002*

Примітка: \* – посилення опалесценції;  $x \pm SE, p < 0,05$ .

За даними табл. 3 можна виявити оптимальний діапазон рН для експериментальної композиції – 6,0–7,0. Тому, в подальшому, доцільним є використання фосфатного буферного розчину з рН 6,0 за ДФУ 2 вид. (у складі – динатрій гідрофосфат та кислота лимонна), який дає змогу досягти оптимальних значень.

Результати дослідження кінетики вивільнення активного компонента із назальної лікарської форми наведено в табл. 4. Згідно з одержаними результатами було побудовано графік залежності вивільнення ІЛ-1га від часу (рис. 2), а також подібний графік у логарифмічному масштабі (рис. 3).

**Результати дослідження кінетики вивільнення ІЛ-1га  
із назальної лікарської форми**

№ з/п	Концентрація ІЛ-1га у діалізаті (Стах%) через				
	5 хв	10 хв	15 хв	20 хв	25 хв
1	0,008	0,018	0,033	0,049	0,071
2	0,009	0,02	0,031	0,049	0,071
3	0,012	0,02	0,029	0,05	0,073
4	0,011	0,022	0,028	0,052	0,072
5	0,01	0,02	0,030	0,05	0,073
$\bar{x} \pm \Delta x$	0,01 ± 0,0012	0,020 ± 0,0008	0,03 ± 0,0006	0,048 ± 0,0008	0,072 ± 0,0008

Примітка: максимально допустима концентрація в 1 чарунці експерименту, з урахуванням розведень,  $C_{max}\% = 0,08\%$ ;  $x \pm SE$ ,  $p < 0,05$ .

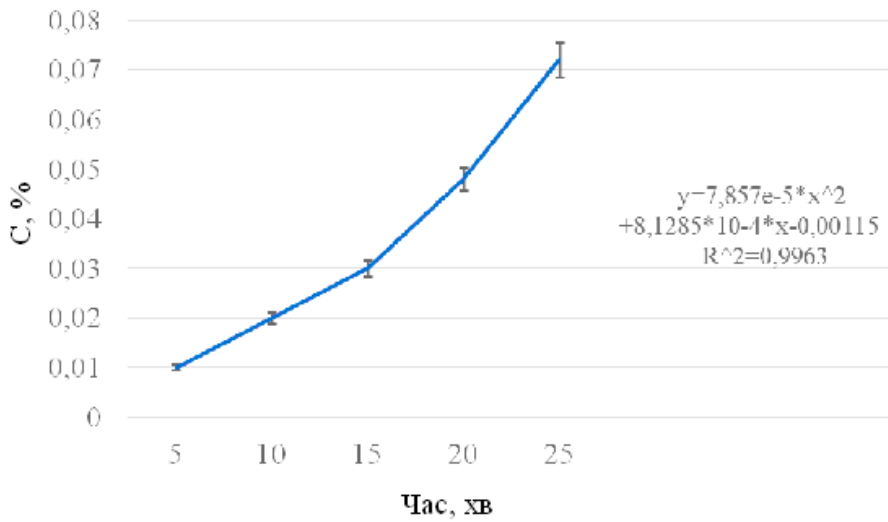


Рис. 2. Динаміка вивільнення ІЛ-1га з назальної форми

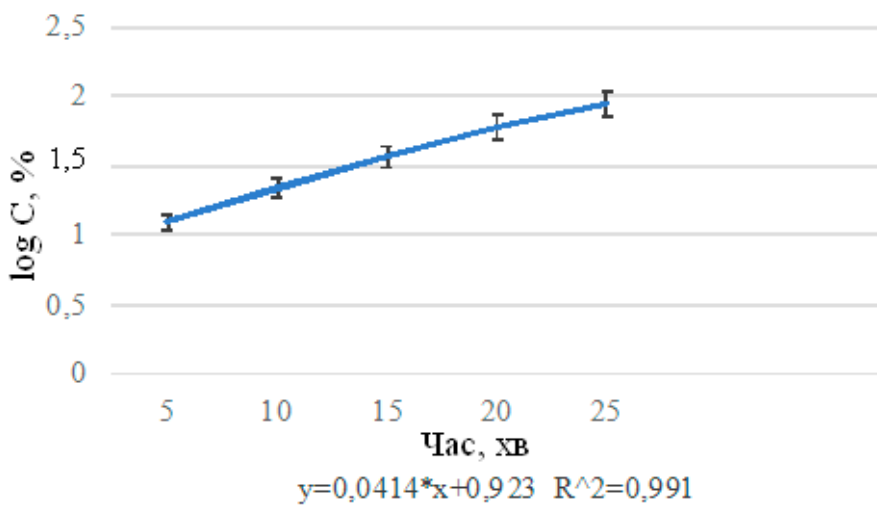


Рис. 3. Графік залежності  $\log \%$  вивільнення ІЛ-1га від часу

Згідно з одержаними результатами можна зробити висновок, що вивільнення ІЛ-1га з назальної форми упродовж 25 хв підпорядковується рівнянню першого порядку, тому в досліджах *in vivo*, ймовірно, доцільно використати однокамерну модель фармакокінетики. Розраховані рівняння дадуть змогу прогнозувати вивільнення діючої речовини в будь-який проміжок часу з високою точністю ( $R^2 > 0,99$ ). За результатами дослідження розраховано показники константи вивільнення ( $K_v = 0,04$ ) та часу напіввивільнення (17 хв), які свідчать, що кінетика вивільнення ІЛ-1га йде інтенсивно, так вже після 17 хв вивільнилось більше половини початкової кількості ІЛ-1га.

## Висновки

1. Виконаними фармакотехнологічними дослідженнями щодо оптимізації складу назального засобу з ІЛ-1га встановлено, що розроблений назальний засіб з ІЛ-1га потребує додавання стабілізаторів до складу рецептури.

2. Виявлено, що застосування як стабілізаторів фосфатного буферного розчину з рН 6,0 та трилону Б забезпечує належне вивільнення діючої речовини з лікарської форми та корегує стабільність водневого показника упродовж тривалого часу.

3. Одержані результати показників кінетики свідчать, що вивільнення ІЛ-1га з назальної форми підпорядковується рівнянню першого порядку.

## Список використаної літератури

1. Кучина К. Р., Гладышев В. В., Бірюк І. О. Термогравіметричні дослідження супозиторіїв із дилтіаземом // Фармац. журн. – 2015. – № 3. – С. 34–38.
2. Супрун Е. В., Чекман І. С., Бленічев І. Ф. та ін. Цитокінова терапія в комплексному лікуванні цереброваскулярних захворювань: стан, перспективи досліджень // Рациональна фармакотерапія. – 2017. – № 1. – С. 19–31. – URL: <http://rpht.com.ua/ua-issue-article-1610>
3. Луценко Т. М., Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Маринцова Н. Г., Галкін О. Ю. Обґрунтування складу та технології препарату на основі рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини // Вісн. Нац. ун-ту «Львівська політехніка». Серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування». – 2016. – Т. 841. – С. 174–180. – URL: <http://science.lpnu.ua/schmt/all-volumes-and-issues/volume-841-2016/obgruntuvannya-skladu-ta-tehnologiyi-preparatu-na>
4. Hossam A. Alodaini, Naif T. Alotaibi, Dilshad Ahmad. Stability study of Valsartan in Aqueous Solutions: Effect of different pH, Time and Temperature // Inter. J. Res. Pharmacy Sci. – 2019. – V. 8, N 3. – P. 1–15.
5. Loyd V. Allen. pH and Solubility, Stability, and Absorption, Part II // Science and Technology for the Hospital Pharmacist. – V. 1, Issue 8. – URL: [https://compoundingtoday.com/Newsletter/Science\\_and\\_Tech\\_1112.cfm](https://compoundingtoday.com/Newsletter/Science_and_Tech_1112.cfm)
6. Kemper Talley, Emil Alexov. On the pH-optimum of activity and stability of proteins // Proteins. – 2010. – V. 78, N 12. – P. 2699–2706. <https://doi.org/10.1001/prot.22786>
7. Тарасенко В. О. Дослідження кінетики вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із плівкоутворювального аерозолі методом *in vitro* // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 16–22. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.20.182>
8. Тимченко І. М., Власенко І. О., Давтян Л. Л. та ін. Аналіз фармакокінетичних параметрів препарату для визначення режимів дозування // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2011. – Вип. 30. – С. 265–269.
9. Padmaa M. Paarakh, Preethy Ani Jose, Setty C. M. Release Kinetics – Concepts and Applications // Inter. J. Pharmacy Res. Technol. – 2018. – V. 8. – P. 12–20. – URL: <https://10.31838/ijpr/08.01.02>

## References

1. Kuchyna K. R., Ghladyshyev V. V., Birjuk I. O. Termogravimetrychni doslidzhennja supozytoryjiv iz dyltiazemom // Farmats. zhurn. – 2015. – № 3. – S. 34–38.
2. Suprun E. V., Chekman I. S., Bielenichev I. F. et al. Tsytokinova terapiia v kompleksnomu likuvanni tserebrovaskuliarnykh zakhvoriuvan: stan, perspektyvy doslidzhen // Ratsionalna farmakoterapiia. – 2017. – № 1. – S. 19–31. – URL: <http://rpht.com.ua/ua-issue-article-1610>
3. Lutsenko T. M., Andriukova L. M., Fetisova O. H., Marintsova N. H., Halkin O. Yu. Obgruntuvannia skladu ta tekhnolohii preparatu na osnovi rekombinantnoho interleikinu-7 liudyny // Visnyk Natsionalnoho universytetu «Lvivska politekhnika». Serii «Khimiia, tekhnolohiia rechovyn ta yikh zastosuvannia». – 2016. – T. 841. – S. 174–180. – URL: <http://science.lpnu.ua/schmt/all-volumes-and-issues/volume-841-2016/obgruntuvannya-skladu-ta-tehnologiyi-preparatu-na>

4. *Hossam A. Alodaini, Naif T. Alotaibi, Dilshad Ahmad.* Stability study of Valsartan in Aqueous Solutions: Effect of different pH, Time and Temperature // *Inter. J. Res. Pharmacy Sci.* – 2019. – V. 8, N 3. – P. 1–15.

5. *Loyd V. Allen.* pH and Solubility, Stability, and Absorption, Part II // *Science and Technology for the Hospital Pharmacist.* – V. 1, Issue 8. – URL: [https://compoundingtoday.com/Newsletter/Science\\_and\\_Tech\\_1112.cfm](https://compoundingtoday.com/Newsletter/Science_and_Tech_1112.cfm)

6. *Kemper Talley, Emil Alexov* On the pH-optimum of activity and stability of proteins // *Proteins.* – 2010. – V. 78, N 12. – P. 2699–2706. <https://doi.org/10.1001/prot.22786>.

7. *Tarasenko V. O.* Doslidzhennia kinetyky vyvylnennia aktyvnykh farmatsevychnykh inhrediiientiv iz plivkoutvoriuvального aerosoliu metodom in vitro // *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia.* – 2020. – T. 6, № 1. – S. 16–22. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.20.182>

8. *Tymchenko I. M., Vlasenko I. O., Davtjan L. L., Jeroshenko S. S., Shmatenko O. P.* Analiz farmakokinetichnykh parametriv preparatu dlja vyznachennja rezhymiv dozuvannja // *Problemy vijskovoji okhorony zdorov'ja.* – 2011. – Vip. 30. – S. 265–269.

9. *Padmaa M. Paarakh, Preethy Ani Jose, Setty C. M.* Release Kinetics – Concepts and Applications // *Inter. J. Pharmacy Res. Technol.* – 2018. – V. 8. – P. 12–20. – URL: <https://10.31838/ijprt/08.01.02>

Надійшла до редакції 14 січня 2021 р.

Прийнято до друку 22 січня 2021 р.

Б. С. Бурлака (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>)

*Запорізький державний медичний університет*

#### ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ НАЗАЛЬНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З АНТАГОНІСТОМ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 $\beta$

**Ключові слова:** рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1  $\beta$  (IL-1ra), стабільність, вивільнення, назальна форма

#### А Н О Т А Ц І Я

Під час розроблення нових ефективних та безпечних лікарських засобів вагоме місце займає питання забезпечення стабільності лікарської форми. При цьому, суттєвий внесок у цю проблему вносить безпосередньо природа активного фармацевтичного інгредієнта. На основі наших експериментальних досліджень було визначено склад основи-носія назального лікарського засобу з рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 (IL-1ra), а також виявлено необхідність додавання консерванта. Однак, акцентуючи увагу на пептидній природі біологічно активного компонента IL-1ra, потрібно враховувати можливу недостатню стабільність під час зберігання препарату зі зміною рН середовища.

Мета роботи – оптимізувати склад назального лікарського засобу з антагоністом інтерлейкіну (IL-1ra) для підвищення його стабільності під час зберігання.

Як активний фармацевтичний інгредієнт використовували напівфабрикат-розчин рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1ra). Допоміжними речовинами слугували: натрій карбоксиметилцелюлоза, твін-80, D-пантенол, трилон Б, бензалконію хлорид. Для забезпечення відповідного значення рН застосовували фосфатні буферні розчини, які готували згідно з ДФУ 2 вид. Вивчення деяких показників фармацевтичної доступності (показників кінетики) здійснювали шляхом дослідження вивільнення активного компонента із лікарської композиції методом рівноважного діалізу у воду очищену. Рівноважний діаліз виконували крізь целофанову плівку «Купрофан» за  $37 \pm 0,5$  °C у дифузних чарунках Франца (Franz Diffusion Cell System). Вміст IL-1ra у діалізаті визначали спектрофотометрично через певні проміжки часу.

В результаті виконаних фармакотехнологічних досліджень щодо оптимізації складу назального засобу з IL-1ra встановлено, що розроблений назальний засіб з IL-1ra потребує додавання стабілізаторів до складу рецептури. Виявлено, що застосування як стабілізаторів фосфатного буферного розчину з рН 6,0 та трилону Б забезпечує належне вивільнення діючої речовини з лікарської форми та корегує стабільність водневого показника упродовж тривалого часу. Одержані результати показників кінетики свідчать, що вивільнення IL-1ra з назальної форми підпорядковується рівнянню першого порядку.

Б. С. Бурлака (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>)

*Запорожский государственный медицинский университет*

#### ОПТИМІЗАЦІЯ СОСТАВА НАЗАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С АНТАГОНИСТОМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 $\beta$

**Ключевые слова:** рецепторный антагонист интерлейкина-1  $\beta$  (IL-1ra), стабильность, высвобождение, назальная форма

#### А Н Н О Т А Ц И Я

При разработке новых эффективных и безопасных лекарственных средств важное место занимает вопрос обеспечения стабильности лекарственной формы. При этом, существенный вклад в данную проблему вносит непосредственно природа активного фармацевтического ингредиента. По результатам наших предварительных экспериментальных исследований был определен состав основы-носителя

назального лекарственного средства с рецепторным антагонистом интерлейкина-1 (IL-1ra), а также выявлена необходимость добавления консерванта. Однако, акцентируя внимание на пептидной природе биологически активного компонента IL-1ra, нужно учитывать возможную недостаточную стабильность при хранении препарата с изменением pH среды.

Цель работы – оптимизировать состав назального лекарственного средства с антагонистом интерлейкина (IL-1ra) для повышения его стабильности при хранении.

В качестве активного фармацевтического ингредиента использовали полуфабрикат-раствор рецепторного антагониста интерлейкину-1 (IL-1ra). Вспомогательными веществами были – натрий карбоксиметилцеллюлоза, твин-80, D-пантенол, трилон Б, бензалкония хлорид. Для обеспечения соответствующего значения pH применяли фосфатные буферные растворы, которые готовили согласно ГФУ 2 изд. Изучение некоторых показателей фармацевтической доступности (показателей кинетики) осуществляли путем исследования высвобождения активного компонента из лекарственного композиция методом равновесного диализа в воду очищенную. Равновесный диализ выполняли через целлофановую пленку «Купрофан» при  $37 \pm 0,5$  °C в диффузных ячейках Франца (Franz Diffusion Cell System). Содержание IL-1ra в диализате определяли спектрофотометрически через определенные промежутки времени.

В результате проведенных фармакотехнологических исследований по оптимизации состава назального средства с IL-1ra установлено, что разработанный препарат с IL-1ra требует добавления стабилизаторов в состав рецептуры. Выявлено, что применение в качестве стабилизаторов фосфатного буферного раствора с pH 6,0 и трилона Б обеспечивает надлежащее высвобождение действующего вещества из лекарственной формы и корректирует стабильность водородного показателя в течение длительного времени. Полученные результаты показателей кинетики доступности свидетельствуют, что высвобождение IL-1ra из назальной формы подчиняется уравнению первого порядка.

B. S. Burlaka (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>)

Zaporizhzhia State Medical University

OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION OF NASAL DRUG WITH INTERLEUKIN-1 ANTAGONIST  $\beta$

**Key words:** receptor antagonist of interleukin-1  $\beta$  (IL-1ra), stability, release, nasal form

A B S T R A C T

In the development of new effective and safe drugs an important place is occupied by the issue of ensuring the stability of the dosage form. In this case, a significant contribution to this problem is made directly by the nature of the active pharmaceutical ingredient. Based on our experimental studies, the composition of the base-carrier of the nasal drug with the receptor antagonist intereleukin-1 (IL-1ra) was determined, and the need to add a preservative was identified. However, focusing on the peptide nature of the biologically active component of IL-1ra, it is necessary to take into account the possible lack of stability during storage of the drug with changes in pH.

The aim of the work is to optimize the composition of a nasal drug with an interleukin antagonist (IL-1ra) to increase its storage stability.

As the active pharmaceutical ingredient used a semi-finished solution of the receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1ra). Excipients were: sodium carboxymethylcellulose, tween-80, D-panthenol, trilon B, benzalkonium chloride. To ensure the appropriate pH value used phosphate buffer solutions, which were prepared according to State Pharmacopoeia. The study of some indicators of pharmaceutical availability (kinetic indicators) was performed by studying the release of the active ingredient from the drug composition by equilibrium dialysis in purified water. Equilibrium dialysis was performed through Cuprofan cellophane film at  $37 \pm 0.5$  °C in Franz Diffusion Cell System. The content of IL-1ra in the dialysate was determined spectrophotometrically, at certain intervals.

As a result of pharmaco-technological studies to optimize the composition of the nasal agent with IL-1ra, it was found that the developed nasal agent with IL-1ra requires the addition of stabilizers to the composition of the formulation. It was found that the use as stabilizers: phosphate buffer solution 6.0 and trilon B, provides proper release of the active substance from the dosage form and corrects the stability of the hydrogen index over time. The obtained results of pharmaceutical availability indicators indicate that the release of IL-1ra from the nasal form is subject to the first order equation.

*Електронна адреса для листування з автором: [burlakabogdan@gmail.com](mailto:burlakabogdan@gmail.com)*

(Бурлака Б. С.)