



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52234 (13) A  
(51) G A61K9/10,31/282, A61P35/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

(54) СКЛАД ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРОТИПУХЛИННОГО ПРЕПАРАТУ У ВИГЛЯДІ СУСПЕНЗІЇ ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ НА ОСНОВІ СПОЛУКИ ПЛАТИНИ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2002032298

(22) 22 03 2002

(24) 16 12 2002

(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р.

(72) Шалімов Сергій Олександрович, Волченкова Іліма Ілюдорівна, Литвиненко Олександр Олександрович, Майданевич Надія Миколаївна

(73) Шалімов Сергій Олександрович, Волченкова Іліма Ілюдорівна, Литвиненко Олександр Олександрович, Майданевич Надія Миколаївна

(57) 1 Склад лікарської форми протираковинного препарату у вигляді суспензії для ін'єкцій на основі сполуки платини, яка являє собою тверду фазу, а як компонент рідкої фази включає водний розчин натрію хлориду, який відрізняється тим, що як сполуку платини, лікарська форма містить цис-дихлородіамінплатину, та додатково в рідкій фазі маніт при співвідношенні компонентів, мас. %

цис-дихлородіамінплатина	0,5 - 2,0
натрію хлорид	4,5 - 18,0
маніт	5,0 - 20,0

вода

решта до 100

та співвідношення масових частин твердої та рідкої фаз 1 (30-180)

2 Спосіб одержання лікарської форми протираковинного препарату у вигляді суспензії для ін'єкцій на основі сполуки платини, який включає перемішування твердої та рідкої фази, який відрізняється тим, що попередньо порошок цис-дихлородіамінплатини у кількості 1,0 - 1,2 мг/мл розчиняють у водному розчині натрію хлориду з вмістом 9,0-18,0 мг/л при 35-45°C, після чого в розчин додають 10-20 мг/мл маніту при 28-30°C та 1М соляну кислоту до pH = 3,2-4,0 і спирт у кількості 0,2-0,5 об'ємних частин та висушують виморожуванням, а одержаний порошок використовують як тверду фазу, перемішування якої з водою проводять у співвідношенні масових частин 1 (1,5-9,0)

3 Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що як спирт переважно використовують етанол або ізопропанол або третбутанол

Винахід відноситься до фармакології, а саме до лікарських форм протираковинних платиновмісних препаратів, які можуть бути використані для лікування хворих на злоякісні пухлини в схемах регіонарної поліхіміотерапії для введення через катетер внутрішньо очеревиного при паліативному лікуванні канцероматозів черевної порожнини та асцитів

Відомий склад лікарської форми протираковинного препарату у вигляді суспензії для ін'єкцій, яка містить в якості активної речовини високомолекулярну похідну платини з поліаніоном дезоксирибонуклеїнової кислоти (Pt - ДНК) формули  $[PtCl(NH_3)(H_2O)]_6(C_{39}H_{49}O_{32}N_{15}P_4)_n$  ( $n = 2000 \pm 200$ ), що складає тверду фазу, та водний розчин допоміжних речовин - натрію хлориду та натрію цитрату, який виконує роль розріджувача та складає рідку фазу, при такому співвідношенні компонентів лікарської форми, мас. %

Pt-ДНК	1,50 - 3,70
натрію хлорид	0,85 - 2,10

натрію цитрат	0,53 - 1,30
вода	решта до 100,

та співвідношенні масових частин фаз 1 (27 - 67)

[Е.Р. 0374 267 опубл. 27.06.90]

Недостатня розчинність сполуки платини в рідинах організму після введення суспензії, по-перше, не дозволяє використати справжню активність всієї введеної речовини, а по-друге, збільшує її токсичний вплив на організм через значне перевищення концентрації активної речовини в місці контакту внутрішнього органу з окремими конгломератами твердої фази суспензії

Спосіб одержання лікарської форми у вигляді суспензії включає ретельне перемішування твердої та рідкої фази, а саме перемішування порошку Pt-ДНК та попередньо приготованого розчину натрію цитрату та натрію хлориду у воді для ін'єкцій [Е.Р. 0374267 опубл. 27.06.90]

Відсутність попередньої обробки порошку сполуки платини для підвищення його розчинності не

(13) A

(11) 52234

(19) UA

дозволяє одержати лікарську форму, яка проявляє справжню активність введеної сполуки платини. Лікарська форма одержана відомим способом має підвищений токсичний вплив на організм, через перебільшення концентрації активної речовини в місці контакту внутрішнього органу з окремими конгломератами твердої фази суспензії.

Задача винаходу полягає у розробці складу лікарської форми протипухлинного препарату у вигляді суспензії на основі сполуки платини, який за рахунок використання сполуки платини іншої хімічної структури, введення іншої допоміжної речовини, використання іншого співвідношення рідкої та твердої фази суспензії, а також компонентів форми забезпечує підвищення активності лікарської форми та знижує її токсичний вплив на організм.

Винахід полягає у складі лікарської форми протипухлинного препарату у вигляді суспензії для ін'єкцій на основі сполуки платини, яка являє собою тверду фазу, а в якості компоненту рідкої фази включає водний розчин натрію хлориду та, відповідно до винаходу, в якості сполуки платини-цис-дихлородіаммінплатину (ДДП) та додатково в рідкій фазі - маніт, при співвідношенні компонентів, мас %

ДДП	0,5 - 2,0
натрію хлорид	4,5 - 18,0
маніт	5,0 - 20,0
вода	решта до 100
та співвідношенні масових частин твердої та рідкої фаз	1 (30 - 180)

Використання ДДП при співвідношенні твердої фази та рідкої фази, що заявляється, та вміст допоміжних компонентів в ній забезпечує стримування розчинення сполуки платини та утворення суспензії.

Задача винаходу полягає також у способі одержання лікарської форми протипухлинного препарату у вигляді суспензії для ін'єкцій на основі сполуки платини, який за рахунок введення додаткової операції попередньої обробки сполуки

платини забезпечує підвищення її розчинності в біологічних рідинах та тим самим підвищення активності лікарської форми та зниження її токсичного впливу на організм.

Винахід полягає у способі одержання лікарської форми протипухлинного препарату у вигляді суспензії для ін'єкцій на основі сполуки платини, що включає перемішування твердої та рідкої фази, в якому, відповідно до винаходу, попередньо порошок цис-дихлородіаммінплатини у кількості 1,0 - 1,2 мг/мл розчиняють у водному розчині натрію хлориду з вмістом 9,0 - 18,0 мг/л при 35 - 45°C, після чого в розчин додають 10 - 20 мг/мл маніту при 28 - 30°C та 1М соляну кислоту до pH = 3,2 - 4,0 і спирт у кількості 0,2 - 0,5 об'ємних частин та висушують виморожуванням, а одержаний порошок використовують в якості твердої фази, перемішування якої з водою проводять у співвідношенні масових частин 1 (1,5 - 9,0).

В якості спирту переважно використовують етанол або ізопропанол або третбутанол.

Попередня обробка ДДП, що дозволяє одержати сухий ліофілізат, який включає порошок ДДП, натрію хлорид та маніт, забезпечує утворення суспензії стабільної на протязі щонайменше 60сек. При перемішуванні з водою легко розчинні натрію хлорид та маніт переходять у рідку фазу, насичують її та заважають розчинятися ДДП. Вміст натрію хлориду та маніту в суспензії, обумовлений способом одержання сухого ліофілізату, забезпечує стабільність хімічного складу ДДП у воді та поступову його розчинність після введення в організм.

Після введення суспензії в організм ДДП, яка має більшу розчинність, ніж Pt-ДНК, поступово розчиняються у рідинах організму, що дозволяє, по перше, використати справжню активність всієї введеної речовини, а, по друге, знизити її токсичний вплив на організм.

Дані, які характеризують залежність складу лікарської форми від кількості вихідних речовин, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Кількість вихідних речовин, мг				Співвідношення мас частин ліофілізату та води	Склад суспензії, мас %				Співвідношення мас частин фаз суспензії
ДДП	Натрію хлорид	Маніт	Вода		ДДП	Натрію хлорид	Маніт	Вода	
10	90	100	1800	1 9,00	0,50	4,50	5,00	90,00	1 180
50	450	500	4000	1 4,00	1,00	9,00	10,00	80,00	1 80
10	90	100	470	1 2,35	1,50	13,50	15,00	70,00	1 47
25	225	250	1000	1 2,00	1,72	15,50	17,20	65,58	1 40
50	450	500	1500	1 1,50	2,00	18,00	20,00	60,00	1 30

Фармакологічні властивості лікарської форми, що заявляється, у порівнянні з властивостями відомого складу лікарської форми у вигляді суспензії характеризували рівнем протипухлинної активності та токсичності. Рівень активності оцінювали по гальмуванню росту пухлини, що виражено у відсотках (ГРП,%), а рівень токсичної дії на організм пухлиноносія визначали по виживаності тварин, що виражена у відсотках (ВЖ,%). Показники ГРП

та ВЖ встановлювали на основі експериментів, які проводили на білих безпородних пацюках з прищепленою карциномою Герена. Експериментальним тваринам внутрішньо очеревинне тричі з інтервалом 1-2 дні вводили суспензію з різними дозами активної субстанції в ній. Сумарні дози Pt-ДНК у складі відомої суспензії змінювали в інтервалі 30 - 90 мг/кг, а сумарні дози ДДП в суспензії, що заявляється, - в інтервалі 7,5 - 10,5 мг/кг. Порі-

вняльні дані, які характеризують оптимальний показник ГПР, дозу, при якій він досягається, та показник ВЖ, який спостерігається при цій дозі, для

суспензії Рт-ДНК та суспензії ДДП, наведені в таблиці 2

Таблиця 2

Активна речовина суспензії	Показники		
	Доза, що введена, мг/кг	ГПР, %	ВЖ, %
Рт-ДНК	90,0	78,0	60,0
ДДП	9,0	90,6	80,0

Наведені в таблиці результати експерименту свідчать про більшу активність та нижчу токсичну дію лікарської форми у вигляді суспензії з активною речовиною ДДП

Ефективна кількість вмісту активної речовини

в лікарській формі, що заявляється, встановлювалась при дослідженнях на паціюках з прищепленою карциномою Герена Дані дослідження зведені в таблицю 3

Таблиця 3

Показник	Вміст ДДП в суспензії, мас %				
	0,50	1,00	1,50	1,72	2,00
ГПР, %	78,0	90,0	89,0	90,0	91,0
ВЖ, %	70,0	78,0	78,0	80,0	78,0

Дослідним шляхом встановлено, що лікарська форма, яка включає кількість ДДП меншу за 0,5мас %, в організмі швидко переходить у розчин, з якого сіль платини швидко з кров'ю розноситься по всьому організму, викликаючи дозу залежні побічні явища кумулятивного характеру, а суспензія, що має вміст ДДП більше за 2мас %, після введення викликає біль із-за хімічного опіку З аналізу даних таблиці 3 видно, що досліджувані властивості складу лікарської форми з кількістю ДДП в межах 1,00 - 2,00мас % практично однакові

Склад лікарської форми, що заявляється, був клінічно випробуваний у схемах поліхіміотерапії при лікуванні 22 неоперабельних хворих з канцероматозом черевної порожнини та асцитом, що містив злоякісні клітини Ін'єкції суспензії проводили двічі через встановлений внутрішньочеревний катетер з інтервалом 8 - 10 діб після попередньої

евакуації від 1/2 до 2/3 об'єму асцитичної рідини Сумарна доза активної речовини складала 100 - 120мг на курс лікування пацієнта вагою 70кг, який повторювався через 1 - 2 місяці

Проведені клінічні випробовування показали, що у порівнянні з лікуванням відомими хіміопрепаратами лікування з введенням в схеми поліхіміотерапії лікарської форми у вигляді суспензії складу, що заявляється, підвищує ефективність паліативної хіміотерапії хворих с занедбаним розповсюдженим злоякісним процесом, яким є канцероматоз очеревини, що супроводжується асцитом Після проведення лікування у 65% хворих припинилося накопичення асцитичної рідини, у 35% хворих суттєво знизився її об'єм та скоротилися терміни настання стабілізації асциту У всіх хворих зникли болі, підвищилась активність та покращилась якість життя

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71