



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54180 (13) A

(51) 7 A61K9/08, A61K31/282,
A61K31/7042, A61P35/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) ПРОТИПУХЛИННИЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВІ СПОЛУКИ ПЛАТИНИ ТА 5-ФТОРУРАЦИЛУ ТА СПОСІБ
ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2002054472

(22) 31 05 2002

(24) 17 02 2003

(72) Шалімов Сергій Олександрович, Волченкова
Іліма Іліодорівна, Литвиненко Олександр Олекса-
ндрович, Майданевич Надія Миколаївна(73) Шалімов Сергій Олександрович, Волченкова
Іліма Іліодорівна, Литвиненко Олександр Олекса-
ндрович, Майданевич Надія Миколаївна(57) 1 Протипухлинний препарат на основі сполу-
ки платини та 5-фторурацилу у суміші водних роз-
чинів хлористого натрію та цитрату натрію, який
відрізняється тим, що як сполуку платини містить
цис-дихлородіамінплатину при співвідношенні
компонентів препарату, мас %

цис-дихлородіамінплатина	0,010-0,250
5-фторурацил	0,110-4,800
хлористий натрій	0,085-0,095
цитрат натрію	0,040-0,050
вода	решта до 100,0

2 Спосіб одержання протипухлинного препарату
на основі сполуки платини та 5-фторурацилу шля-
хом змішування розчину 5-фторурацилу в воді зпопередньо приготованим розчином сполуки пла-
тини в суміші водних розчинів хлористого натрію
та цитрату натрію, який **відрізняється** тим, що як
сполуку платини використовують цис- дихлородіа-
мінплатину, а приготування її розчину проводять
шляхом її розчинення у суміші розчинів хлористого
натрію та цитрату натрію при їх вмісті, мас %

хлористий натрій	0,085-0,095
цитрат натрію	0,040-0,050
вода	решта до 100,

що підкислений оцтовою кислотою до pH 3,0-4,0
при температурі 80-90°C, після чого одержану су-
міш змішують при 18-20°C з ацетоном та етиловим
ефіром при співвідношенні на 1 об'ємну частину
суміші розчинів об'ємних частин

ацетону	0,1-0,3
етилового ефіру	0,1-0,2,

після чого одержану суміш висушують виморожу-
ванням до утворення сухого ліофілізату, а після
змішування одержаного ліофілізату з розчином 5-
фторурацилу додають воду для ін'єкцій до досяг-
нення необхідної концентрації активних речовин в
препараті

(13) A

(11) 54180

(19) UA

Винахід відноситься до фармакології, а саме до протипухлинних препаратів, які можуть бути використані для системних, регіонарних, суперселективних шляхів введення, в тому числі для введення в середину пухлини, при комбінованому або паліативному лікуванні хворих з метастазуючими злоякісними новоутвореннями, які не мають чутливості до інших хіміотерапевтичних засобів

Відомий протипухлинний препарат на основі сполуки платини формули $\{[PtCl(NH_3)(H_2O)]_6(C_{39}H_{49}O_{32}N_{15}P_4)\}_n$ (Pt-DNA), де $n = 2000 \pm 200$, та 5-фторурацилу - натрієвої солі 5-фторурацилу (NaFlu) формули Pt-DNA-Flu та фармацевтичного розріджувача - суміші водних розчинів натрію хлориду (NaCl), натрію цитрату (Na_3Cyt) та амонію хлориду (NH_4Cl) при співвідношенні компонентів препарату, мас %

Pt-DNA	0,130 - 0,153
NaFlu	0,025 - 0,370
NaCl	0,080 - 0,090
Na_3Cyt	0,040 - 0,053
NH_4Cl	0,015 - 0,018
Вода	решта до 100

[Пат. України № 23676, МПК А61К 9/00, 9/08]

Вміст NaFlu в препараті коливається в значному діапазоні, який визначається його терапевтичною активністю, але незначний вміст активної речовини Pt-DNA в препараті призводить до необхідності введення її терапевтичної дози в значному об'ємі рідини - 250мл, що обмежує сферу застосування препарату та, як наслідок, можливість хіміотерапії. Підвищення вмісту Pt-DNA призводить до її асоціації та агрегації, які викликають зниження протипухлинної активності та підвищення токсичної дії препарату. Крім того, використання препаратів, що мають значний об'єм, обмежується внутрішньовенними, внутрішньоартеріальними та внутрішньочеревними інфузіями, що є ефективним для хворих з невеликими дрібно вогнищевими пухлинами, але мало ефективним для хворих з вузловими пухлинами значного розміру, тому, що інфузії не здатні забезпечити великі злоякісні новоутворення достатньою кількістю активних речовин, а значний об'єм препарату не дозволяє використовувати його для суперселективного шляху введення, а саме внутрішньопухлинного, за допомогою якого у вогнищі пухлини можливе створення значної концентрації препарату.

Спосіб одержання препарату на основі сполуки платини формули $\{[PtCl(NH_3)(H_2O)]_6(C_{39}H_{49}O_{32}N_{15}P_4)\}_n$, де $n = 2000 \pm 200$, натрієвої солі 5-фторурацилу та фармацевтичного розріджувача включає додавання 5% водного розчину NaFlu до попередньо приготованого розчину Pt-DNA в суміші водних розчинів NaCl, Na_3Cyt та NH_4Cl [Пат. України № 23676, МПК А61К 9/00, 9/08]

Відсутність спеціальної обробки Pt-DNA, яка могла б запобігти асоціації та агрегації макромолекул Pt-DNA в розчині, не дає можливості одержати препарат, який мав би широкий діапазон вмісту активної речовини, без токсичної дії на організм і характеризувався високою протипухлинною активністю.

Задача винаходу полягає в розробці протипухлинного препарату на основі сполуки платини та 5-фторурацилу, який шляхом використання іншої сполуки платини забезпечує розширення можливості його застосування, як для внутрішньовенного, внутрішньоартеріального та внутрішньочеревного, так і для внутрішньопухлинного введення.

Вирішення задачі полягає в протипухлинному препараті на основі сполуки платини та 5-фторурацилу у суміші водних розчинів NaCl та Na_3Cyt - фармакологічного розріджувача, який, відповідно до винаходу, в якості сполуки платини містить цис-дихлородіамінплатину $[PtCl_2(NH_3)_2]$ -DDP при співвідношенні компонентів препарату, мас %

DDP	0,010-0,250
NaFlu	0,110 - 4,800
NaCl	0,085-0,095
Na_3Cyt	0,040 - 0,050
Вода	решта до 100

Використання DDP в якості сполуки платини, що має протипухлинну активність створює можливість підвищення її вмісту в препараті при сумісному використанні з NaFlu та досягнення однакового протипухлинного результату від однакової терапевтичної дози активної речовини. Мінімальний вміст сполуки платини в препараті обмежений зростанням об'єму терапевтичної дози при цьому, а максимальний вміст DDP обмежений його розчинністю в водному розчині розріджувача. Діапазон допоміжних речовин розріджувача забезпечує стабільність хімічного складу активної речовини та попереджає її асоціацію і агрегацію.

Задача винаходу полягає в розробці способу одержання протипухлинного препарату на основі сполуки платини та 5-фторурацилу, який шляхом введення додаткової операції його одержання забезпечують підвищення вмісту активних речовин в препараті без підвищення його токсичного впливу на організм при збереженні його протипухлинної активності.

Задача вирішується способом одержання протипухлинного препарату на основі сполуки платини та 5-фторурацилу шляхом змішування розчину NaFlu в воді з попередньо приготованим розчином сполуки платини в суміші водних розчинів NaCl та Na_3Cyt , в якому відповідно до винаходу, в якості сполуки платини використовують DDP, а приготування її розчину проводять шляхом розчинення DDP у суміші розчинів NaCl та Na_3Cyt при їх вмісті, мас %

NaCl	0,085 - 0,095
Na_3Cyt	0,040 - 0,050
Вода	решта до 100,

що підкислений оцтовою кислотою до pH 3,0 - 4,0 при температурі 80 - 90°C, після чого одержану суміш змішують при 18 - 20°C з ацетоном та етиловим ефіром при співвідношенні на 1 об'ємну частину суміші розчинів об'ємних частин

ацетону	0,1 - 0,3
етилового ефіру	0,1 - 0,2,

після чого одержану суміш висушують виморожуванням до утворення сухого ліофілізату, а після змішування одержаного ліофілізату з розчином

NaFlu, додають воду для ін'єкцій до досягнення необхідної концентрації активних речовин в препараті

Використання в якості сполуки платини DDP дозволяє провести попередню її обробку, кінцевим етапом якої є ліофілізація, без зміни хімічної структури, в той час, як ліофілізація Pt-DNA призводить до руйнування її хімічної структури. Попередня обробка DDP забезпечує створення більш

розчинної структури сполуки і запобігає асоціації та агрегації її молекул при збереженні протипухлинної активності та низького токсичного впливу. Для приготування препарату використовували фармацевтичний препарат "Фторурацил" фірми "Дарниця" з вмістом NaFlu 5мас %

Дані, що характеризують залежність складу препарату, що заявляється, від параметрів способу його одержання наведені в таблиці 1

Таблиця 1

Кількість вихідних компонентів				Склад препарату, мас%				
Ліофілізат, мг	Склад ліофілізату, мг	Об'єм 5% розчину NaFlu, мл	Об'єм води, мл	DDP	NaFlu	NaCl	Na ₃ Cyt	вода
1	2	3	4	5	6	7	8	9
135	DDP 10 NaCl 85 Na ₃ Cyt 40	2,2	97,8	0,010	0,11	0,085	0,040	99,755

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
175	DDP 50 NaCl 85 Na ₃ Cyt 40	11,0	89,0	0,050	0,55	0,085	0,040	99,275
235	DDP 100 NaCl 90 Na ₃ Cyt 45	22,0	78,0	0,100	1,10	0,090	0,045	98,665
320	DDP 185 NaCl 90 Na ₃ Cyt 45	41,0	59,0	0,185	2,05	0,090	0,045	97,630
360	DDP 220 NaCl 90 Na ₃ Cyt 50	85,0	15,0	0,220	4,25	0,090	0,050	95,390
395	DDP 250 NaCl 95 Na ₃ Cyt 50	96,0	4,0	0,250	4,80	0,095	0,050	94,805

Фармакологічні властивості препарату, що заявляється, протипухлинну активність та токсичність досліджували на тваринах та при апробації в клініці на хворих при введенні в пухлину

Дослідження проводили на білих безпородних мишах з трансплантованою модельною саркомою 180. Дію препарату, що заявляється, порівнювали з дією відомих препаратів Pt-DNA-Flu, DDP та NaFlu. Перед введенням DDP попередньо розчиняли у фізіологічному розчині. Досліджувані препарати вводили в черевну порожнину тричі з інтервалом 1 - 2 дні. Контрольним групам тварин подібним чином вводили фармацевтичний розріджувач суміш

водних розчинів NaCl (0,09мас %) та Na₃Cyt (0,050мас %) або водний розчин NaCl (0,90мас % - фізіологічний розчин)

Протипухлинну активність препарату оцінювали по відсотку гальмування росту пухлини (ГРП, %) на 14 добу після трансплантації пухлини. Токсичність препаратів - по відсотку виживання тварин (ВТ, %) та по відсотку тварин з токсичними виявами (ТТВ, %) у вигляді діареї, лейко- та тромбоцитопенії. Досліджувався вплив об'єму та терапевтичної дози препарату. Результати дослідження зведені в таблицю 2

Таблиця 2

Номер досліджу	Склад препарату, мас %	Об'єм курсової терапевтичної дози препарату, мл/кг	курсва терапевтична доза, мг/кг		ГРП, %	ВТ, %	ТТВ, %
			Сполуки платини	NaFlu			
1	2	3	4	5	6	7	8
1 контроль	Фармацевтичний розріджувач NaCl 0,090	23,0				100,0	0,0

7		54180			8		
	Na ₃ Cyt 0,050 Вода 99,860						
2 контроль	Фармацевтичний розріджувач NaCl 0,900 Вода 99,100	23,0				100,0	0,0
3	Pt-DNA-Flu Pt-DNA 0,130 NaFlu 0,350 Вода 99,520	23,0	30,0	81,0	90,0	100,0	0,0
4	Pt-DNA-Flu Pt-DNA 0,185 NaFlu 0,500 Вода 99,315	16,2	30,0	81,0	72,0	80,0	30,0
5	DDP 0,100 NaCl 0,900 Вода 99,000	8,1	8,1		70,0	80,0	60,0
6	NaFlu 5,00 Вода 95,00	1,7		81,0	60,0	70,0	100,0

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7	8
7	DDP 0,010 NaFlu 0,110 NaCl 0,085 Na ₃ Cyt 0,040 Вода 99,755	104,0	10,4	115,0	75,0	100	0,0
8	DDP 0,050 NaFlu 0,550 NaCl 0,085 Na ₃ Cyt 0,040 Вода 99,275	20,80	10,4	115,0	76,0	100,0	0,0
9	DDP 0,100 NaFlu 0,100 NaCl 0,090 Na ₃ Cyt 0,045 Вода 99,665	10,40	10,40	115,0	72,0	100,0	0,0
10	DDP 0,185 NaFlu 2,050 NaCl 0,090 Na ₃ Cyt 0,045 Вода 97,630	11,25	20,8	230,0	86,0	75,0	60,0
11	DDP 0,220 NaFlu 4,250 NaCl 0,090 Na ₃ Cyt 0,050 Вода 95,390	4,72	10,4	200,0	92,0	100,0	0,0
12	DDP 0,250 NaFlu 4,800 NaCl 0,095 Na ₃ Cyt 0,050 Вода 94,805	4,17	10,4	200,0	88,0	100,0	0,0

Аналіз даних таблиці 2 показує, що препарат Pt-DNA-Flu (приклад 3) найбільш активно пригнічує розвиток пухлини без токсичних виявів при внутрішньочеревному введенні тваринам курсової терапевтичної дози в обсязі 23,0мл/кг, який досягається при вмісті 0,130мас % Pt-DNA та 0,350мас % NaFlu в складі відомого препарату. Зменшення об'єму курсової терапевтичної дози до 16,2мл, який досягається при вмісті 0,185мас % Pt-DNA та 0,500мас % NaFlu (приклад 4), призводить до зни-

ження протипухлинної дії препарату та підвищення його токсичності: ГРП - 72,0%, ВТ - 80,0%, ТТВ - 30,0% у порівнянні з показниками препарату з меншим вмістом активних речовин (приклад 3): ГРП - 90,0%, ВТ - 100%, ТТВ - 0,0%.

Використання протипухлинних препаратів DDP та NaFlu, кожного окремо, дозволяє суттєво зменшити об'єм необхідної терапевтичної дози цих препаратів у порівнянні з Pt-DNA-Flu (приклади 5, 6), але рівень їх терапевтичної активності та ток-

сичності поступається, як препарату Pt-DNA-Flu, так і препарату, що заявляється. Введення препаратів DDP та NaFlu викликає відповідно у 60% та 100% тварин діарею, лейко- та тромбоцитопенію, від якої гине 20 - 30% особин експериментальної групи.

Поєднання в протипухлинному препараті, що заявляється, двох активних речовин DDP та NaFlu супроводжується зниженням токсичності та підвищенням протипухлинної активності (приклади 7 - 12), а крім того можливістю змінювати об'єм терапевтичної дози в широкому діапазоні від 104мл/кг до 4,17мл/кг. При оптимальній терапевтичній дозі препарату, яка складає з розрахунку на DDP 10,4мг/кг, а в розрахунку на NaFlu - 200мг/кг, показники ГРП, ВТ та ТТВ практично відповідають рівню відомого препарату Pt-DNA-Flu, але можливість змінювати в широких межах концентрацію активних речовин у розчині, а отже варіювати об'єм терапевтичної дози в широких межах та її межі, надає значних переваг препарату, що заявляється. Високий рівень протипухлинної активності, відсутність токсичного впливу на організм, межі варіювання об'єму рідини, яка вміщує терапевтичну дозу, при введенні препарату, що заявляється, дозволяє його використовувати не тільки при внутрішньочеревних, внутрішньоартеріальних та внутрішньовенних інфузіях, але й для введення без-

посередньо в пухлину і таким чином розширити шляхи введення препарату та можливості хіміотерапії, що підтверджують і результати клінічної апробації.

Препарат, що заявляється, був використаний в клініці для лікування 49 хворих з метастатичними вузловими злоякісними новоутвореннями печінки діаметром більше 2см в найбільшому вимірюванні. Хворим проводили комплексне лікування, яке включало введення препарату, що заявляється, крізь шкіру в середину пухлини тонкою голкою під контролем ультразвуку. Препарат вводили тричі з інтервалом 1 день. Курсова терапевтична доза препарату для хворого вагою 70кг, що в розрахунку на DDP складала 60 - 90мг, а в розрахунку на NaFlu - 1750 - 2320мг, займала об'єм 36 - 60мл. У порівнянні з хворими іншої групи, лікування яких проводили по тій же схемі, але із застосуванням препарату Pt-DNA-Flu, який вводили внутрішньоартеріально у вигляді дозованих крапельних інфузій в обсязі 750 - 1000мл розчину, що містили в розрахунку на Pt-DNA 1000 - 1500мг, а в розрахунку на NaFlu - 2800 - 2900мг, у хворих, яких лікували з застосуванням препарату, що заявляється, приблизно у два рази зменшилась частота випадків метастазування та в три рази подовжився безрецидивний період і таким чином поліпшилась якість життя та збільшився її термін.