

Настоящее изобретение касается стабильных, быстрорастворимых, лиофилизированных, пригодных для инъекции препаратов, включающих гликозид антрациклина или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного лекарственного вещества, а также касается применения указанных препаратов для лечения опухолей.

Леофилизированные композиции по изобретению отличаются тем, что, в дополнение к активному лекарственному веществу, они содержат сорастворяющий агент, способный повысить растворимость леофилизированного сухого вещества при восстановлении раствора, в частности, когда это восстановление осуществляют с помощью физиологического раствора.

В настоящее время известно, что изменение состава с помощью стерильного физиологического солевого раствора является более предпочтительным, чем изменение состава с помощью стерильной воды, для того, чтобы получить изотонические инъекционные растворы с измененным составом, т.е. растворы, имеющие укрепляющую способность более сравнимую с таковой крови.

Также известно, что проблемы растворимости иногда встречаются при изменении состава, в особенности, с помощью физиологического солевого раствора, некоторых высушенных замораживанием препаратов, содержащих антрациклиновые гликозиды, потому что леофилизированная спекшаяся масса растворяется относительно медленно и для полного растворения требуется продолжительное встряхивание.

Проблема является особенно уместной ввиду признанной токсичности лекарственных средств антрациклин-гликозидного ряда. К настоящему времени найдено, что присутствие подходящего сорастворяющего средства в леофилизированном антрациклиновом гликозид-содержащем препарате повышает в значительной степени растворимость лекарства, причем настолько, что при изменении состава, например, с помощью физиологического солевого раствора, а также со стерильной водой, достигается полное растворение за несколько секунд без каких-либо затруднений.

Антрациклин-гликозидным активным лекарственным веществом в фармацевтических композициях по изобретению может быть любой гликозид антрациклина, например, один из тех, которые раскрыты в описаниях патентов Великобритании

1 161 278, 1 217 133, 1 457 632, 1 467 383,  
1500 421 и 1 511 559.

В частности, указанным гликозидом антрациклина является, например, доксорубин, 4'-эпи-доксорубин (то есть эпирубин), 4'-дезоксидоксорубин (то есть эзрубин), даунорубин и 4-деметоксид-даунорубин (то есть идарубин).

Используемая в препарате по изобретению сорастворяющим агентом для повышения растворимости препарата является соединение, выбранное из группы, состоящей из гидрокси-, меркапто- или амино-бензойной кислоты, например, р-гидрокси- или о-гидрокси или р-амино-бензойной кислоты, их солей щелочных металлов, например, солей натрия или калия, их C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилэфиров, например, метил-, этил-, пропил- или бутил-эфира, метил-замещенного фенола с галогенированным кольцом, например, 3-метил-4-хлорфенол или 3,5-диметил-4-хлорфенол; аминокислоты, в частности, нейтральной аминокислоты, например, такой нейтральной аминокислоты, как, например, глицин, аланин, лейцин и т.п., нейтральной тиоэфирной аминокислоты, такой, как, например, цистеин или метионин, нейтральной ароматической аминокислоты, такой, как, например, фенилаланин или тирозин, или нейтральной гетероциклической аминокислоты, такой, как, например, пролин или гидроксипролин; или комбинации двух или более вышеуказанных соединений.

Как известно, некоторые из вышеупомянутых сорастворяющих средств используются в качестве предохраняющих и бактериостатических средств в фармацевтических составах, однако ничего не известно об их возможной роли в качестве средств, повышающих растворимость при изменении состава леофилизированных препаратов, например препаратов, содержащих антрациклиновый гликозид. (Например, J. Pharm. Pharmacol. 1980, 32, 577) описали сушку замораживанием доксорубиновых составов, содержащих 4 части метилового эфира пара-окси-бензойной кислоты и 1 часть пропилового эфира пара-окси-бензойной кислоты в качестве предохраняющих средств, а не того единственного указания предоставленного здесь доказательства о возможной роли указанных предохраняющих средств в улучшении растворимости высушенного замораживанием препарата.

Соответственно, изобретение обеспечивает стабильный, быстрорастворимый леофилизированный, пригодный для инъекций препарат, включающий гликозид антрациклина или его фармацевтически приемлемую соль, и растворяющий агент, который является гидрокси-, меркапто- или амино-замещенной бензойной аминокислотой, или ее солью щелочных металлов или ее C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил-эфиром, или комбинацией двух или более указанных соединений, за исключением препаратов, в которых указанный гликозид антрациклина является гидрохлоридом доксорубина и, в то же время, сорастворяющий агент является комбинацией 4 частей метилового эфира р-гидрокси-бензойной кислоты и 1 части пропилового эфира р-гидрокси-бензойной кислоты.

В препаратах по изобретению гликозид антрациклина и сорастворяющий агент могут быть любыми из вышеуказанных веществ. Предпочтительным гликозидом антрациклина является, в частности, доксорубин, 4'-эпи-доксорубин, 4'-дезоксидоксорубин, даунорубин или 4-деметоксид-даунорубин, или их фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительным сорастворяющим агентом является либо соединение, выбранное из группы, состоящей из р-гидрокси-бензойной кислоты и ее метилового эфира, о-гидрокси-бензойной кислоты и ее метилового эфира, 3-метил-4-хлорфенола и 3,5-диметил-4-хлорфенола, или комбинации двух или более указанных соединений. Особенно предпочтительным сорастворителем является метиловый эфир р-гидрокси-бензойной кислоты.

В композициях настоящего изобретения фармацевтически приемлемой солью антрациклинового гликозида может быть либо соль с неорганической кислотой, такой как, например, хлористоводородная, бромистоводородная, серная или фосфорная кислота, либо соль с органической кислотой, такой как, например, уксусная, бензойная, малеиновая, фумаровая, янтарная, винная, лимонная, щавелевая, глиоксиловая, метансульфоновая, этансульфоновая или бензолсульфоновая кислота. Особенно предпочтительной солью является соль хлористоводородной кислоты.

В этом описании под лиофилизированным пригодным к инъекции препаратом понимается лиофилизированный препарат, приводящий, при его восстановлении (до раствора) к раствору, который пригоден для использования в качестве инъекции. Выражения "фармацевтический", "фармацевтически" и тому подобные означают, по отношению к настоящей заявке, использование как для человека, так и для животных. Между терминами "лиофилизированный" и "высушенный замораживанием" не делается различия.

В то время как главными компонентами лиофилизированных составов настоящего изобретения являются активное лекарственное вещество на основе антрациклинового гликозида и описанное выше сорастворяющее вещество, обычно в качестве дополнительной компоненты присутствует инертный эксципиент и им является, например, лактоза, маннит, сорбит или мальтоза, предпочтительно лактоза, в соответствующем количестве.

Согласно особенно предпочтительному признаку изобретения, обеспечивается стабильный, легко-растворимый, лиофилизированный препарат, включающий гидрохлорид доксорубина в качестве активного лекарственного вещества, метиловый эфир *p*-гидрокси-бензойной кислоты в качестве сорастворяющего агента и лактозу в качестве инертного носителя.

Относительное соотношение активного лекарственного вещества и сорастворяющего агента в препарате по изобретению таково, что на 10 весовых частей активного лекарственного вещества может присутствовать примерно 0,1–10, предпочтительно 0,5–2 весовые части сорастворяющего агента; особенно предпочтительное весовое соотношение между сорастворителем и активным лекарственным компонентом составляет 1:10. Леофилизированные рецептуры по изобретению могут содержать активный лекарственный компонент в различных количествах; типичные рецептуры содержат, например, 5, 10, 25 или 50 мг гликозида антрациклина.

Как уже было указано, наличие сорастворяющего средства в лиофилизированных препаратах настоящего изобретения повышает (в значительной степени растворимость лекарства, причем настолько, что продолжительность растворения при изменении состава, например с помощью физиологического солевого раствора, сильно снижается, примерно от 2 минут (для изменения состава лиофилизированных составов, не содержащих веществ, повышающих растворимость) до 10–30 секунд или меньше.

Леофилизированные составы, используемые согласно способу настоящего изобретения, могут быть получены обычным путем, следуя обычным техническим приемам осушки замораживанием, принимая, однако, все меры предосторожности, требуемые при работе с токсичными веществами, такими как антрациклиновые гликозиды. Так, например, сорастворяющее вещество, антрациклиновый гликозид и инертный эксципиент последовательно растворяют при перемешивании в соответствующем количестве деаэрированной воды для инъекций, а затем добавляют дополнительное количество воды, чтобы достигнуть нужного конечного объема. Полученный раствор очищается и фильтруется в стерильных условиях и распределяется в стерильные контейнеры (стеклянные пузырьки) нужного объема. Затем осуществляют замораживание раствора, например, при  $-40^{\circ}\text{C}$  до  $-50^{\circ}\text{C}$  в течение примерно от 4 до 5 часов, и высушивание раствора, например при конечной температуре  $40\text{--}50^{\circ}\text{C}$  в течение примерно от 6 до 7 часов. Стеклообразные пузырьки закупают в стерильных условиях по обычной методике.

Сухие неоткрытые стеклообразные пузырьки полностью стабильны в течение по крайней мере 3-х месяцев при  $40^{\circ}\text{C}$ . Также обычным способом проводится изменение состава высушенных замораживанием препаратов, например вместе со стерильным физиологическим солевым раствором. Так например, физиологический солевой раствор (0,9%-ный водный раствор хлористого натрия) используется в таком объеме, который может изменяться в зависимости от типа и количества действующего начала, содержащегося в леофилизированной спекшейся массе: объемы от 5 мл до 25 мл физиологического солевого раствора могут быть использованы, например, для количеств от 5 мг до 50 мг антрациклинового гликозида, подвергнутого изменению состава.

Растворы с измененным составом настоящего изобретения имеют pH, который может изменяться между 3 и примерно 6,5, что зависит особенно от природы сорастворяющего средства.

Еще одним объектом изобретения является способ получения пригодного для инъекции раствора гликозида антрациклина, отличающийся тем, что в пригодном для инъекции растворе, особенно в физиологическом солевом растворе, растворяют леофилизированный препарат, включающий гликозид антрациклина или его фармацевтически приемлемую соль, и сорастворяющий агент, который является гидрокси-, меркапто- или amino-замещенной бензойной кислотой или ее солью щелочного металла, или ее  $\text{C}_1\text{--C}_4$  алкил-эфиром, или метил-замещенным фенолом с галогенированным кольцом, или комбинацией двух или более указанных соединений.

В дополнение к сказанному, изобретение обеспечивает, в качестве еще одного объекта, способ улучшения растворимости гликозида антрациклина в пригодном для инъекции растворе, в частности, физиологическом солевом растворе, который предусматривает составление рецептуры, содержащей гликозид антрациклина с сорастворяющим агентом по изобретению. Благодаря хорошо известной противоопухолевой активности антрациклин-гликозидного активного лекарственного вещества, фармацевтические композиции по изобретению полезны для лечения опухолей как человека, так и животных.

Примерами опухолей, которые лечатся таким образом, являются, например, саркомы, включая саркомы костей и мягких тканей, карциномы, например, карциномы молочной железы, легких, мочевого пузыря, щитовидной железы, простаты и яичников, лимфомы, включая лимфомы Ходжкина и не-Ходжкина, нейробластомы, опухоль Уилмса, и лейкемии, включая острую лимфобластную лейкемию и острую лимфобластную лейкемию.

Примерами конкретных видов опухолей, которые могут лечиться таким образом, являются вирусная саркома Молоней, асцитная саркома 180, плотная трансплантационная лейкемия, лейкемия L 1210 и лимфоцитарная лейкемия Р 388.

Таким образом, согласно изобретению, обеспечивается также способ ингибирования роста опухоли, в частности, одной из указанных выше, предусматривающий введение больному, страдающему указанной опухолью, пригодный для инъекции раствор, полученный при восстановлении до раствора лиофилизированного состава по изобретению, содержащего активное лекарственное вещество в количестве, достаточном для ингибирования роста опухолей.

Инъектируемые растворы с измененным составом настоящего изобретения вводятся путем быстрой внутривенной инъекции или вливания согласно целому ряду возможных дозировочных режимов. Подходящим дозированным режимом для доксорубина может быть, например, от 60 до 75 мг активного лекарственного вещества на квадратный метр поверхности тела, назначаемого в виде отдельного быстрого вливания и повторяется около 21 дней; другим режимом может быть 30 мг/м<sup>2</sup> ежедневно путем внутривенного ввода в течение 3 дней, через каждые 28 дней.

Подходящими дозировками для 4<sup>1</sup>-эпи-доксорубина и 4<sup>1</sup>-дезоксидоксорубина могут быть, например, от 75 до 90 мг/м<sup>2</sup> и, соответственно, 25–35 мг/м<sup>2</sup>, назначаемого в виде отдельного вливания, которое повторяется около 21 дней.

Идарубин, то есть 4-деметокси-даунорубин, может вводиться, например, внутривенно в виде отдельной дозы 13–15 мг/м<sup>2</sup> каждые 21 дней при лечении твердых опухолей, тогда как при лечении лейкозов предпочтительным дозировочным режимом является, например, 10–12 мг/м<sup>2</sup> в день путем внутривенного ввода в течение 3-х дней, и повторяется каждые 15–21 дней; подобные дозировки могут быть, например, использованы также для даунорубина.

Следующие примеры показывают, что не ограничивают каким-либо образом настоящее изобретение.

#### Пример 1.

Доксорубиновые лиофилизированные составы были получены по методике, описанной ниже. Относительные пропорции различных компонентов, применяемых в препарате, были такими, как это показано ниже (количества представлены на каждый пузырек):

Доксорубин. HCl	10,00 мг	
Лактоза. H <sub>2</sub> O		52,63 мг (эквивалентна 50 мг безводной лактозы)

Метилловый эфир пара-оксибензойной кислоты	0,50 мг
--	---------

Вода для инъекций количество раствора доводят	до 2,5 мл
---	-----------

Метилловый эфир пара-оксибензойной кислоты, хлоргидрат доксорубина и лактозу последовательно растворяют при перемешивании в воде для инъекций, деаэрированной пропусканием через нее азота (примерно 90% требуемого в конечном счете объема воды). Затем добавляют деаэрированную воду для инъекций, чтобы довести до конечного объема. Раствор очищают пропусканием через предварительный фильтр из стекловолокна и 0,45 мк микропористую мембрану, а затем фильтруют в стерильных условиях через

0,22 мк микропористую мембрану; фильтрат непосредственно собирается в стерильном помещении. Объемы по 2,5 мл раствора автоматически распределяются, в стерильных условиях, в стерильные бесцветные стеклянные пузырьки типа III емкостью 8–10 мл.

Растворы замораживают в пузырьках при температуре от -40° до -45°C в течение от 4 до 5 часов. Затем осуществляют лиофилизацию, высушивая продукт в финальной стадии при 43–45°C в течение 6–7 часов. Пузырьки закрывают стерильными крышками из хлорбутилового каучука и закупоривают стерильными алюминиевыми колпаками.

По аналогичной методике были приготовлены доксорубиновые лиофилизированные составы, содержащие 20 мг активного лекарственного вещества и состоящие из:

Доксорубин. HCl	20,00 мг	
Лактоза. H <sub>2</sub> O		105,26 мг
Метилловый эфир пара-оксибензойной кислоты	2,00 мг	
Вода для инъекций, количество раствора доводят	до 3,00 мл	

Высушивание замораживанием осуществляют в стеклянных пузырьках типа III емкостью 20–26 мл.

Снова по аналогичной методике получают доксорубиновые составы, высушенные замораживанием и содержащие 50 мг активного лекарственного вещества:

Доксорубин. HCl	50,00 мг
-----------------	----------

Лактоза. Н <sub>2</sub> O	263,15 мг
Метилловый эфир пара-окси-бензойной кислоты	5,0 мг
Вода для инъекций, количество раствора доводят	до 5,00 мл

Высушивание замораживанием осуществляют в стеклянных пузырьках типа III емкостью 50–57 мл.

По аналогичным методикам получают также доксорубициновые лиофилизированные составы, аналогичные вышеописанным составам, по содержащим пара-окси-бензойную кислоту или, соответственно, пара-аминобензойную кислоту, или салициловую кислоту, или 3-метил-4-хлорфенол, или 3,5-диметил-4-хлорфенол, или глицин, или цистеин, или фенилаланин, или пролин, вместо метилового эфира пара-оксибензойной кислоты. В частности, например, следующие составы были высушены замораживанием:

10 мг состав		
Доксорубицин. HCl	10,00 мг	
Лактоза. Н <sub>2</sub> O		52,63 мг
3-метил-3-хлорфенол	1,00 мг	
Вода для инъекций, количество раствора доводят	до 2,50 мл	
20 мг состав		
Доксорубицин. HCl	20,00 мг	
Лактоза. Н <sub>2</sub> O		105,26 мг
Пара-оксибензойная кислота	2,00 мг	
Вода для инъекций, количество раствора доводят	до 3,00 мл	

Высушивание замораживанием этих составов осуществлено так, как это представлено ранее в этом

Примере для составов с одинаковой дозировкой доксорубицина.

Показанные выше количества, и количества в следующих Примерах для различных компонентов, представляются в виде количества на каждый пузырек.

#### Пример 2.

Действуя аналогичным путем, как это описано в Примере 1, были получены 4<sup>1</sup>-эпи-доксорубициновые лиофилизированные составы, содержащие 10, 20 и 50 мг активного лекарственного вещества. Относительные пропорции различных компонентов, применяемых в препарате, были такими, как это представлено ниже.

	10 мг состав	20 мг состав	50 мг состав
4 <sup>1</sup> -Эпи-доксорубицин. HCl			10,00 мг
20,00 мг	50,0 мг		
Лактоза. Н <sub>2</sub> O			
52,63 мг	105,26 мг	263,15 мг	
Метилловый эфир пара-оксибензойной кислоты		1,00 мг	2,00 мг
5,00 мг			
Вода для инъекций (количество раствора доводят до)			
2,50 мл	3,00 мл	5,00 мл	

Три вышеприведенных состава были высушены замораживанием так, как это описано в Примере 1 в стеклянных пузырьках типа III объемом, соответственно, 8–10 мл, 20–26 мл и 50–57 мл.

Аналогичным путем были приготовлены также подобные 4<sup>1</sup>-эпи-доксорубициновые высушенные замораживанием составы, которые содержат, однако, сорастворяющее вещество, выбираемое из пара-оксибензойной кислоты, пара-аминобензойной кислоты, салициловой кислоты, 3-метил-4-хлорфенола, 3,5-диметил-4-хлорфенола, глицина, цистеина, фенилаланина и пролина, вместо метилового эфира пара-оксибензойной кислоты.

#### Пример 3.

Следуя методике, аналогичной описанной в Примере 1, были приготовлены 4<sup>1</sup>-дезоксидоксорубициновые лиофилизированные составы, содержащие 5 и 25 мг активного лекарственного вещества. Относительные пропорции различных компонентов, применяемых в препарате, были такими же, как это показано ниже:

	5 мг состав	25 мг состав
4 <sup>1</sup> -Дезокси-доксорубицин. HCl		
5,00 мг	25,00 мг	
Лактоза. Н <sub>2</sub> O		
52,63 мг	263,15 мг	

Метиловый эфир пара-оксибензойной кислоты	0,50 мг	
2,50 мг		
Вода для инъекций (количество раствора доводят до	2,00 мл	5,00 мл

Два состава были высушены замораживанием в соответствии с методикой Примера 1 в стеклянных пузырьках типа III, имеющих, соответственно, емкости, равные 8–10 мл и 50–57 мл.

Аналогичные лиофилизированные составы были приготовлены также, но они содержали пара-оксибензойную кислоту, или пара-аминобензойную кислоту, или салициловую кислоту, или 3-метил-4-хлорфенол, или 3,5-диметил-4-хлорфенол, или глицин, или цистеин, или фенилаланин, или пролин, вместо метилового эфира пара-оксибензойной кислоты.

#### Пример 4.

Действуя аналогичным путем, как показано в Примере 1, были приготовлены лиофилизированные составы, содержащие даунорубин (20 и 50 мг активного лекарственного вещества, соответственно) или 4-деметокси-даунорубин (5 и 10 мг активного лекарственного вещества, соответственно). Относительные пропорции компонентов в различных составах были такими же, что и доложено ниже:

	20 мг состав	50 мг состав
Даунорубин. HCl		
20,00 мг	50,00 мг	
Маннит		
	100,00 мг	250,00 мг
Метиловый эфир пара-оксибензойной кислоты		2,00 мг
5,00 мг		
Вода для инъекций (количество раствора доводят до	3,00 мл	7,5 мл
	5 мг состав	10 мг состав
4 <sup>1</sup> -Деметокси-даунорубин. HCl		5,00 мг
10,00 мг		
Лактоза. H <sub>2</sub> O		
	52,63 мг	105,26 мг
Метиловый эфир пара-оксибензойной кислоты		0,50 мг
1,00 мг		
Вода для инъекций (количество раствора доводят до	2,00 мл	3,00 мл

Высушивание замораживанием осуществлено в стеклянных пузырьках типа I для даунорубин-содержащих составов: были использованы, соответственно, для 20 мг составов – пузырьки емкостью 10–14 мл, а для 50 мг составов – пузырьки емкостью 50–57 мл. Пузырьки типа III были использованы для высушивания замораживанием 4-деметокси-даунорубиновых составов: для 5 мг составов емкость пузырьков составляла 8–10 мл, а для 10 мг составов – 20–26 мл.

Аналогичные лиофилизированные препараты, но содержащие пара-оксибензойную кислоту, или пара-аминобензойную кислоту, или салициловую кислоту, или 3-метил-4-хлорфенол, или 3,5-диметил-4-хлорфенол, или глицин, или цистеин, или фенилаланин, или пролин, вместо метилового эфира пара-оксибензойной кислоты, также были приготовлены.

#### Пример 5.

Каждый лиофилизированный состав, полученный в предшествующих Примерах, подвергали изменению состава путем растворения в физиологическом солевом растворе обычным путем. Объем физиологического солевого раствора, используемого при изменении состава, зависел от типа и количества активного лекарственного вещества в высушенных замораживанием препаратах. Так, например, высушенные замораживанием препараты, содержащие 10 мг доксорубин.HCl или 10 мг 4<sup>1</sup>-эпи-доксорубин.HCl, а также препараты, содержащие 5 мг 4<sup>1</sup>-дезоксидоксорубин.HCl или 5 мг 4-деметокси-даунорубин.HCl, были подвергнуты изменению состава в помощью 5 мл физиологического солевого раствора.

Высушенные замораживанием препараты, содержащие 20 мг доксорубин.HCl или 20 мг 4<sup>1</sup>-эпи-доксорубин.HCl или 10 мг 4-деметоксидоксорубин.HCl или 20 мг даунорубин.HCl, были подвергнуты изменению состава с помощью 10 мл физиологического солевого раствора, в то время как объем в 25 мл физиологического солевого раствора был использован, чтобы подвергнуть изменению состава лиофилизированных составов, содержащих 50 мг доксорубин.HCl или 50 мг 4<sup>1</sup>-эпи-доксорубин.HCl, или 50 мг даунорубин.HCl, или 25 мг 4<sup>1</sup>-дезоксидоксорубин.HCl.

Во всех случаях продолжительность изменения состава была очень короткой в том смысле, что полное растворение наблюдается примерно за 5–20 секунд, и, в любом случае, не требуется более, чем 30 секунд.



---

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»  
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101  
(03122) 3 – 72 – 89      (03122) 2 – 57 – 03

---