



(51) МПК
A61K 31/721 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
B82B 1/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2012103573/15, 02.02.2012**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.02.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **02.02.2012**(45) Опубликовано: **10.01.2013** Бюл. № 1(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2078581 C1, 10.05.1997. RU 2414926 C1, 27.03.2011. RU 2372914 C1, 20.11.2009.**

Адрес для переписки:

630117, г.Новосибирск, а/я №5, Л.Я. Кучумовой

(72) Автор(ы):

**Шкурупий Вячеслав Алексеевич (RU),
Лузгина Наталья Геннадьевна (RU),
Троицкий Александр Васильевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Общество с ограниченной ответственностью
Научно-производственное объединение
"Перспектива" (RU)****(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ МИЕЛОСУПРЕССИИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения цитостатической миелосупрессии. Заявленная композиция включает 0,4-4 мас.% окисленного декстрана с молекулярной массой 35-70 кДа в качестве стимулятора лейкопоэза, липосоμοобразующий агент - фосфатидилхолин в количестве 1,0-4,0 мас.%, стабилизатор липосом, представляющий собой полиэтиленгликоль с молекулярной

массой 1500-4000 Да, в количестве 0,4-4 мас.% и фармацевтически приемлемый наполнитель. Фармацевтическая композиция может быть выполнена в форме нанолипосомальной эмульсии с размером липосом 150-800 нм. Изобретение обеспечивает получение фармацевтической композиции для более эффективной и ранней профилактики цитостатической миелосупрессии. 2 з.п. ф-лы, 1 табл., 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/721 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
B82B 1/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2012103573/15, 02.02.2012**

(24) Effective date for property rights:
02.02.2012

Priority:

(22) Date of filing: **02.02.2012**

(45) Date of publication: **10.01.2013 Bull. 1**

Mail address:

630117, g.Novosibirsk, a/ja №5, L.Ja. Kuchumovoj

(72) Inventor(s):

**Shkurupij Vjacheslav Alekseevich (RU),
Luzgina Natal'ja Gennad'evna (RU),
Troitskij Aleksandr Vasil'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
Nauchno-proizvodstvennoe ob"edinenie
"Perspektiva" (RU)**

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING CYTOSTATIC MYELOSUPPRESSION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to a pharmaceutical composition for treating cytostatic myelosuppression. The declared composition containing 0.4-4 wt % of oxidised dextran of molecular weight 35-70 kDa as a leukopoiesis stimulator, a liposome-forming agent - phosphatidyl choline in the amount of 1.0-4.0 wt %, a liposome stabiliser representing polyethylene glycol of

molecular weight 1500-4000 Da in the amount of 0.4-4 wt % and a pharmaceutically acceptable excipient. The pharmaceutical composition may be presented in the form of a nanoliposome emulsion of liposome size 150-800 nm.

EFFECT: invention provides preparing the pharmaceutical composition for more effective and earlier prevention of cytostatic myelosuppression.

3 cl, 1 tbl, 3 ex

RU 2 4 7 1 4 9 0 C 1

RU 2 4 7 1 4 9 0 C 1

Изобретение относится к медицине, в частности к онкологии, и может быть использовано для стимуляции лейкопоза при миелосупрессиях, возникающих при проведении цитостатической терапии.

5 В современной онкологии химиолучевая терапия является базовым вариантом лечения всех злокачественных опухолей. Из химиотерапевтических препаратов основная доля приходится на группу цитостатиков. Наряду с высокой эффективностью практически все цитостатические препараты обладают, помимо нефро- и гепатотоксичности, способностью вызывать тяжелые формы миелосупрессии, в основном, за счет подавления грануло-цитарного ростка [1]. Именно лейкопения является лимитирующим фактором, препятствующим назначению при лечении злокачественных новообразований высокодозных схем химиотерапии, которые способны эффективно препятствовать прогрессированию онкозаболевания [2]. Аналогичная ситуация наблюдается при проведении радиотерапевтического лечения онкозаболеваний, а также при его комбинации с химиотерапией.

15 В настоящее время для профилактики и лечения миелосупрессий, возникающих при проведении цитостатической терапии, применяется достаточно обширный арсенал лекарственных средств, стимулирующих лейкопоз. В частности, известно использование с этой целью спленина, лейкогена, пентоксила, зимозана, витаминов различных групп [3, 4], дексаметазона [5], галоперидола [6]. Однако все перечисленные препараты либо недостаточно эффективны, либо обладают побочными эффектами [3, 4, 7].

25 В последние годы для лечения и профилактики миелосупрессии у онкологических больных при проведении цитостатической терапии используют иммуномодуляторы: полиоксидоний, гамма-интерфероны, производные аминокислот (галавит), колониестимулирующий фактор (филграстим) [8]. Все иммуномодуляторы, применяемые для лечения цитостатической миелосупрессии, обладают одним рядом недостатков, а именно: эффект стимуляции лейкопоза развивается достаточно медленно в течение 3-7 дней, что существенно затрудняет раннюю (в первые-вторые сутки от начала введения цитостатика) профилактику миелосупрессий, особенно при проведении высокодозных схем полихимиотерапии.

35 Наиболее близкой к заявляемой фармацевтической композиции-прототипу является фармацевтическая композиция для стимуляции лейкопоза при миелосупрессии, включающая фрагментированную ДНК лососевых рыб (деринат) и фармацевтически приемлемый наполнитель [9]. Экзогенную ДНК, полученную из молок осетровых рыб, используют в виде порошка низкополимерной, содержащей не менее 80% нативной натриевой соли ДНК с молекулярной массой $270-500 \cdot 10^3$ Д при мольных соотношениях нуклеотидов: аденин - 29,0, тимин - 27,0, гуанин - 22,0, цитозин - 20,0. Натриевую соль ДНК вводят подкожно однократно в дозах 150 и 30 мг/кг на 3, 5, 7 сутки после введения циклофосфана, что позволяет, начиная с 5 суток, частично компенсировать проявления циклофосфановой миелосупрессии. В ранние сроки, до 3-5 суток включительно, после введения циклофосфана миелосупрессия была практически некомпенсированной, о чем свидетельствовали близкие значения количества лейкоцитов в периферической крови экспериментальных мышей в опытных и контрольной группах. Таким образом, композиция-прототип недостаточно эффективно профилактирует цитостатическую миелосупрессию в ранние сроки после введения цитостатика (первые 48 часов), когда миелосупрессия носит наиболее выраженный и тяжелый характер.

Технической задачей настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции для более эффективной и ранней профилактики цитостатической миелосупрессии.

5 Поставленная техническая задача достигается заявляемой фармацевтической композицией, включающей в качестве активного компонента окисленный декстран с молекулярной массой (мМ) 35-70 кДа, очищенный от цитотоксических примесей, липосомообразующий агент, стабилизатор липосом и фармацевтически приемлемый наполнитель при следующем соотношении компонентов, в мас. %: окисленный
10 декстран с мМ 35-70 кДа - 0,4-4,0, липосомообразующий компонент - 1,0-4,0, стабилизатор липосом - 0,4-4,0 и фармацевтически приемлемый наполнитель - до 100.

Фармацевтическая композиция выполнена в форме нанолипосомальной эмульсии с размером липосом 150-800 нм. В качестве липосомообразующего агента (компонента) используют фосфатидилхолин (лецитин), в качестве стабилизатора липосом
15 используют полиэтиленгликоль с молекулярной массой 1500-4000 Да.

Заявляемую фармацевтическую композицию получают следующим образом: смешивают компоненты фармацевтической композиции в заданных пропорциях, смесь выдерживают при 4-8°C в течение 24-36 часов для набухания липосомообразующего
20 агента (компонента). Затем смесь суспендируют и последовательно многократно (не менее 5 раз) пропускают через фильтры с диаметром пор 0,2 мкм, или 0,45 мкм, или 0,8 мкм. В результате получают заявляемую фармацевтическую композицию в нанолипосомальной форме в следующих структурно-размерных диапазонах: 150-200 нм, 200-450 нм, 450-800 нм.

25 Свойства заявляемой фармацевтической композиции (ФК) и композиции по прототипу стимулировать лейкопоз при цитостатической миелосупрессии исследовали на модели *in vivo* следующим образом.

15 мышей (самцов) линии СВФ1 со средней массой тела 20-22 г разделили на 3
30 группы по 5 животных в каждой группе. Цитостатическую миелосупрессию моделировали однократным внутрибрюшинным введением животным всех групп раствора циклофосфана (ЦФ) из расчета 250 мг ЦФ на 1 кг массы тела. Через 10 минут после введения ЦФ второй (экспериментальной) группе животных
35 внутрибрюшинно вводили 0,5 мл заявляемой ФК в нанолипосомальной форме с размером нанолипосом 200-450 нм, содержащей в мас. %: окисленного декстрана с мМ 60 кДа - 4,0, фосфатидилхолина - 4,0, полиэтиленгликоля с мМ 4000 Да - 4,0 и воды для инъекций - 88,0. Третьей группе животных (группа сравнения) вводили подкожно 1 мл композиции - прототипа, содержащей 0,25 мас. % дерината, что
40 соответствовало 2,5 мг натриевой соли ДНК на мышь (125 мг/кг). У животных всех трех групп определяли количество лейкоцитов в 1 мл периферической крови стандартным методом через 24 и 48 часов после введения испытываемых препаратов. Значимость различий показателя «количество лейкоцитов» между группами оценивали с использованием непараметрического критерия Крамера-Уэлча. Различия считали
45 статистически значимыми при $p < 0,05$. В качестве интегральной оценки рассчитывали индекс миелопротекции (ИМ) путем деления среднего значения количества лейкоцитов у животных экспериментальной группы на среднее значение количества лейкоцитов у животных контрольной группы. Результаты исследования представлены в таблице.

50

Таблица

Группа животных	Испытываемый препарат	Количество лейкоцитов, млн/мл $\bar{x}_{cp} \pm s$		Индекс миелопротекции (ИМ)	
		24 часа после введения ЦФ	48 часов после введения ЦФ	24 часа после введения ЦФ ИМ ₂₄	48 часов после введения ЦФ ИМ ₄₈
1 - контрольная	ЦФ	3,3±1,2	3,4±1,2		
2 - экспериментальная	ЦФ + 0,5 мл ФК	11,7±6,9	9,5±4,2	3,5	2,8
3 - группа сравнения	ЦФ + 1 мл композиции-прототипа	1,0±0,3	2,0±0,4	0,3	0,6
Уровень значимости, p		p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,001		

Как видно из представленных данных, заявляемая ФК, в отличие от прототипа, более эффективно предупреждает цитостатическую миелосупрессию на первые и вторые сутки после введения циклофосфана.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о наличии у заявляемой ФК способности профилактировать цитостатическую миелосупрессию.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами конкретного выполнения.

Пример 1.

Фармацевтическая композиция №1, содержащая в мас. %:

Окисленный декстран с мол. массой 35 кДа - 4,0

Фосфатидилхолин - 2,0

Полиэтиленгликоль с мМ 1500 Да - 4,0

Вода очищенная - до 100

Размер нанолипосом 150-200 нм.

0,4 г окисленного декстрана с мол. массой 35 кДа и 0,4 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 1500 Да растворяют в 90 мл воды очищенной. В полученный раствор вносят фосфатидилхолин (лецитин), из расчета 20 мг на 1 мл раствора, после чего суспендируют и многократно пропускают через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм. В результате получают заявляемую фармацевтическую композицию в виде нанолипосом с размерами 150-200 нм. Выход целевого продукта составляет 95% от расчетного. Индексы миелопротекции ИМ₂₄ - 3,4 и ИМ₄₈ - 2,9.

Пример 2.

Фармацевтическая композиция №2, содержащая в мас. %:

Окисленный декстран с мол. массой 35 кДа - 0,4

Фосфатидилхолин - 4,0

Полиэтиленгликоль с мМ 4000 Да - 0,4

0,01 М фосфатный буфер с pH 7,3-7,4 - до 100

Размер нанолипосом 200-450 нм.

0,04 г окисленного декстрана с мол. массой 60 кДа и 0,04 г полиэтиленгликоля с молекулярной массой 4000 Да растворяют в 95,2 мл 0,01 М фосфатном буфере с pH 7,3-7,4. В полученный раствор вносят фосфатидилхолин (лецитин) из расчета 40 мг на 1 мл раствора, после чего суспендируют и многократно пропускают через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. В результате получают заявляемую фармацевтическую композицию в виде нанолипосом с размерами 200-450 нм. Выход целевого продукта составляет 97% от расчетного. Индексы миелопротекции ИМ₂₄ - 3,7 и ИМ₄₈ - 3,0.

Пример 3.

Фармацевтическая композиция №3, содержащая в мас. %:

Окисленный декстран с мол. массой 70 кДа - 4,0

Фосфатидилхолин - 1,0

Полиэтиленгликоль с мМ 4000 Да - 2,0

0,85% раствор хлорида натрия - до 100

Размер нанолипосом 450-800 нм.

5 0,4 г окисленного декстрана с мол. массой 70 кДа и 0,2 г полиэтиленгликоля с
молекулярной массой 15000 Да растворяют в 93 мл 0,85% растворе хлорида натрия
(физиологический раствор). В полученный раствор вносят фосфатидилхолин (лецитин)
из расчета 10 мг на 1 мл раствора, после чего суспендируют и многократно
10 пропускают через фильтр с диаметром пор 0,8 мкм. В результате получают
заявляемую фармацевтическую композицию в виде нанолипосом с размерами 450-800
нм. Выход целевого продукта составляет 97% от расчетного. Индексы
миелопротекции ИМ₂₄ - 3,7 и ИМ₄₈ - 3,0.

15 Использование предлагаемой ФК позволит значительно повысить эффективность
цитостатической терапии за счет снижения осложнений, связанных с миелосупрессией,
в частности различных инфекционных осложнений, кровотечений и т.д.

Источники информации

1. Кондратьев В.Б., Карасева Н.А. Лечение и профилактика осложнений
химиотерапии препаратами платины и таксанами // Практическая онкология. - 2000 г.
20 - №3 (сентябрь). - С.38-42.

2. Проценко Л.Д., Булкина З.П. Химия и фармакология синтетических
противоопухолевых препаратов: Справочник. Киев: Наукова думка, 1985, 268 с.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей). - М.:
Медицина, 1993. - 1. - 736 с.

25 4. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей). - М.:
Медицина, 1993. - Часть. 2. - 683 с.

5. Патент RU 2157688 C1, опубл. 20.10.2000.

6. Патент RU 2351333 C1, опубл. 10.04.2009.

30 7. Пашинский В.Г., Яременко К.В. Проблемы онкологической фармакотерапии.
Томск: Изд-во Том. ун-та, 1983. 204 с.

8. Хричкова Т.Ю., Гольдберг В.Е., Жданов В.В., Матяш М.Г., Высоцкая В.В.,
Симолина Е.И., Шаталова В.А., Попова И.О., Мирошниченко Л.А. Эффективность
35 филграстима в лечении цитостатических миелосупрессий у больных раком молочной
железы // Сибирский онкологический журнал - 2008. - №1. - С.5-10.

9. Патент RU 2078581 C1, опубл. 10.05.1997.

Формула изобретения

40 1. Фармацевтическая композиция для лечения цитостатической миелосупрессии,
включающая стимулятор лейкопоза и фармацевтически приемлемый наполнитель,
отличающаяся тем, что в качестве стимулятора лейкопоза она содержит окисленный
декстран с молекулярной массой 35-70 кДа, а также дополнительно содержит
липосомобразующий агент - фосфатидилхолин, стабилизатор липосом -
45 полиэтиленгликоль с молекулярной массой 1500-4000 Да при следующем соотношении
компонентов, в мас. %:

окисленный декстран	0,4-4,0
фосфатидилхолин	1,0-4,0
50 полиэтиленгликоль	0,4-4,0
фармацевтически приемлемый наполнитель	до 100

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве

фармацевтически приемлемого наполнителя она содержит воду очищенную или физиологический или фосфатный буферный раствор.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она выполнена в форме нанолипосомальной эмульсии с размером липосом 150-800 нм.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50