

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **031596**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.01.31

(21) Номер заявки
201600400

(22) Дата подачи заявки
2016.05.02

(51) Int. Cl. **A61K 31/4188** (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**(54) ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ
ТЕМОЗОЛОМИД, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

(43) 2017.11.30

(96) 2016/EA/0030 (BY) 2016.05.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**УЧРЕЖДЕНИЕ БЕЛОРУССКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
УНИВЕРСИТЕТА "НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ФИЗИКО-
ХИМИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ" (НИИ
ФХП БГУ) (BY)**

(56) BY-C1-11838

BY-C1-16349

WO-A1-2011077458

САКОВИЧ И.И. и др. Использование культур опухолевых клеток ЦНС для изучения механизмов противоопухолевой активности Темозоломида, иммобилизованного на высокозамещенном фосфате декстрана (доклиническое исследование). Медицинский журнал, 2007, № 3 [он-лайн] [найдено 30.09.2016], Найдено из Интернет:<URL:http://www.bsmu.by/medical-journal/category21/>, с. 3, абзац 1, с. 2, абзац 1

(72) Изобретатель:

**Юркштович Николай
Константинович, Беляев Сергей
Александрович, Юркштович Татьяна
Лукинична, Бычковский Павел
Михайлович, Федулов Александр
Сергеевич, Трухачева Татьяна
Викторовна, Веевник Дмитрий
Петрович, Алиновская Валентина
Александровна, Атрахимович
Наталья Ивановна, Головчик Ирина
Аркадьевна (BY)**

(57) Изобретение относится к области фармацевтики, конкретно противоопухолевой фармацевтической композиции, содержащей темозоломид, и может быть использовано в медицине, в частности в онкологии. Задачей изобретения является создание противоопухолевой фармацевтической композиции, содержащей темозоломид, которая характеризуется высокой эффективностью, обладает улучшенной стабильностью, обеспечивает высокую доступность противоопухолевого агента к опухолевым клеткам, и разработка способа ее получения. Поставленная задача решается тем, что противоопухолевая фармацевтическая композиция пролонгированного действия для лечения онкологических заболеваний, содержащая темозоломид и фармацевтически приемлемые носители, отличается тем, что в качестве фармацевтически приемлемых носителей композиция содержит фосфаты полисахаридов в солевой и кислой формах при следующем содержании компонентов, мас. %: темозоломид - 5-20, фосфат полисахарида - 30-80, фосфат полисахарида в кислой форме - до 100.

B1

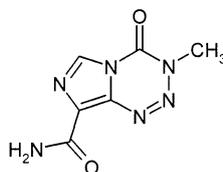
031596

031596

B1

Изобретение относится к области фармацевтики, конкретно противоопухолевой фармацевтической композиции, содержащей темозоломид, и может быть использовано в медицине, в частности в онкологии.

Темозоломид, 4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабицикло[4,3,0]нона-2,7,9-триен-9-карбоксамид формулы



является противоопухолевым алкилирующим агентом и в виде пероральных лекарственных форм (капсулы) применяется в лечении злокачественных глиом головного мозга и меланомы и других онкологических заболеваний. Темозоломид хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, однако характеризуется очень коротким периодом полужизни: при пероральном применении темозоломид быстро всасывается, его максимальная концентрация в плазме достигается через 0,7 ч, а период полужизни составляет 1,8 ч. Для поддержания эффективной концентрации темозоломида, например, в головном мозге требуется многократное введение препарата, что сопряжено с неудобством для пациентов и вызывает риск проявления токсических эффектов.

Для преодоления этих недостатков был предложен способ комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга [1]. Способ включает хирургическое удаление опухолевой ткани с последующим применением темозоломида, включенного в гель высокозамещенного фосфата декстрана. К лиофильно высушенному гелю добавляется стерильная вода, доводится рН до 7,2-7,4 и полученная масса вводится в ложе удаленной опухоли.

Однако доведение рН в условиях операционной не позволяет обеспечить точность, является трудоемким. Кроме того, как было установлено авторами, при рН 7,2-7,4 темозоломид разлагается с образованием дакарбазина примеси А в количествах, превышающих допустимые.

Для реализации этого и аналогичных способов необходимо создание лекарственной формы, обладающей необходимыми не только фармакологическими свойствами, но и соответствующей современным фармацевтическим требованиям. Такая композиция должна быть стабильной в процессе хранения, быть стерильной, иметь воспроизводимую и реализуемую в промышленных условиях технологию.

Примером такой композиции является пролонгированная форма темозоломида в виде имплантируемых таблеток, включающих 3-10% темозоломида и биodeградируемый полимерный материал из числа полиэтилен, полипропилен, полиэтилентерефталат, пластифицированный поливинилхлорид, сшитый полиэфир, поликарбонат, полисульфон, полистерен, поли(2-пентен), полиметилметакрила, поли(1,4-фенилен), политетрафторэтилен и полиангидриды (преимущественно полиангидрид, получаемый конденсацией 3,4-бис(р-карбоксифеноксипропана с себациновой кислотой при их соотношении 20:80 соответственно [2]. При имплантации в мозг крыс высвобождение темозоломида из импланта начинается через 1 ч и продолжается на протяжении 10 дней. Причем более 70 мас.% темозоломида высвобождается за первые сутки.

Приготовление таких имплантируемых таблеток является сложным, требует использования высокотоксичных растворителей типа хлороформ, этилацетат, ацетон, дихлорметан на стадии приготовления раствора полимерного материала. Последующая распылительная сушка и выпаривание остаточного растворителя под вакуумом не могут гарантировать полноту его удаления до допустимой и безопасной для пациента концентрации. Для хлороформа, например, эта концентрация очень низкая - не более 0,006% или 60 ppm. Существенным недостатком данного препарата является форма импланта в виде жесткой таблетки, что может привести к дополнительному травмированию операционной раны и не обеспечивает возможность проникновения цитостатика ко всем оставшимся опухолевым клеткам.

Задачей изобретения является создание противоопухолевой фармацевтической композиции, содержащей темозоломид, которая характеризуется высокой эффективностью, обладает улучшенной стабильностью, обеспечивает высокую доступность противоопухолевого агента к опухолевым клеткам, и разработка способа ее получения.

Поставленная задача решается тем, что противоопухолевая фармацевтическая композиция пролонгированного действия для лечения онкологических заболеваний, содержащая темозоломид и фармацевтически приемлемые носители, отличается тем, что в качестве фармацевтически приемлемых носителей композиция содержит фосфаты полисахаридов в солевой и кислой формах.

Полисахариды являются природными высокомолекулярными соединениями и их макромолекулы не содержат структурных единиц, которые могли бы оказать нежелательное или токсическое воздействие на организм.

Известно, что стабильность темозоломида достигается при рН 4,5-7,0. Однако для достижения данного интервала рН требуется прибавление щелочных, кислотных или буферных растворов, что приводит к изменению растворимости темозоломида.

В процессе исследований авторы неожиданно выяснили, что получить стабильную фармацевтическую композицию, содержащую темозоломид, возможно при использовании смеси фосфатов полисахаридов в солевой и кислой формах. Такая композиция обеспечивает растворение темозоломида в нужном количестве и поддержание рН в нужном диапазоне, обеспечивающем стабильность темозоломида.

Предпочтительным составом композиции является: от 5 до 20 мас.% темозоломида, от 30 до 80 мас.% фосфатов полисахаридов в солевой форме и фосфатов полисахаридов в кислой форме до 100 мас.%.

В качестве полисахаридов могут использоваться декстран, крахмал, целлюлоза и их смеси.

Наиболее предпочтительным является декстран, в частности декстран с молекулярной массой от 40 до 100 кДа, более предпочтительно от 60 до 70 кДа.

Солевая форма фосфатов полисахаридов выбирается из группы, состоящей из натрия, калия, магния и/или кальция, наиболее предпочтительным является натрий.

Согласно предпочтительному аспекту изобретения весовое соотношение темозоломида и фосфатов полисахаридов составляет от 1:4 до 1:19, наиболее предпочтительно 1:9.

Согласно другому предпочтительному аспекту изобретения весовое соотношение фосфатов полисахаридов в солевой форме к фосфатам полисахаридов в кислой форме составляет от 15:85 до 70:30, наиболее предпочтительно 55:35.

Согласно настоящему изобретению также заявляется гидрогель для интратекального применения, образующийся из заявляемой композиции.

Фармацевтическая композиция может быть изготовлена в любой из фармацевтически приемлемых лекарственных форм для местного, имплантационного и перорального применения с добавлением любых фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ: порошок, салфетка, гранулы, капсулы, таблетки, готовый для применения гель, суспензия, эмульсия, порошок для приготовления геля непосредственно перед применением.

Преимущественным воплощением гидрогеля является смешение фармацевтической композиции со стерильной водой в соотношении от 1:10 до 1:30, наиболее предпочтительно 1:15.

Поставленная задача решается также тем, что в соответствии с одним из воплощений заявляемую фармацевтическую композицию получают способом, включающим

образование гидрогеля путем добавления воды к смеси фосфатов полисахаридов в солевой форме и фосфатов полисахаридов в кислой форме;

введение порошкообразного темозоломида в гидрогель фосфатов полисахаридов в солевой форме и фосфатов полисахаридов в кислой форме при следующих соотношениях компонентов: от 5 до 20 мас.% темозоломида, от 30 до 80 мас.% фосфатов полисахаридов в солевой форме, оставшаяся часть до 100 мас.% - фосфатов полисахаридов в кислой форме;

лиофильную сушку геля для получения лиофилизата;

стерилизацию порошкообразного лиофилизата радиационным методом [3].

В соответствии с другим воплощением заявляемую фармацевтическую композицию получают способом, включающим

приготовление водного раствора темозоломида;

приготовление геля путем введения в раствор темозоломида сухой смеси фосфатов полисахаридов в солевой форме и фосфатов полисахаридов в кислой форме при следующих соотношениях: от 5 до 20 мас.% темозоломида, от 30 до 80 мас.% фосфатов полисахаридов в солевой форме, оставшаяся часть до 100 мас.% - фосфаты полисахаридов в кислой форме;

лиофильную сушку геля для получения лиофилизата;

стерилизацию порошкообразного лиофилизата радиационным методом.

В соответствии с третьим воплощением заявляемую фармацевтическую композицию получают способом, включающим

смешивание смеси фосфатов полисахаридов в солевой форме и фосфатов полисахаридов в кислой форме и порошкообразного темозоломида при следующих соотношениях: от 5 до 20 мас.% темозоломида, от 30 до 80 мас.% фосфатов полисахаридов в солевой форме, оставшаяся часть до 100 мас.% - фосфаты полисахаридов в кислой форме;

стерилизацию порошкообразного лиофилизата радиационным методом.

Также заявляется использование фармацевтической композиции и гидрогеля, образуемого при контакте композиции со стерильной водой или другой фармакологически приемлемой жидкостью (например, физиологический раствор или фосфатный буфер), в лечении рака, в частности внутримозговых опухолей 2-4 степени злокачественности, таких как олигоastroцитомы, анапластическая astroцитомы, глиобластома и др.

Максимальное содержание темозоломида в заявляемой фармацевтической композиции (20 мас.%) определяется растворимостью темозоломида в воде или другом фармакологически приемлемом растворителе, добавляемыми для приготовления импланта в виде геля.

Нижний предел по содержанию темозоломида (5 мас.%) обусловлен минимальной эффективностью заявляемой фармацевтической композиции.

Заявляемые пределы по содержанию в заявляемой фармацевтической композиции фосфата полисахарида в солевой форме (от 30 до 80 мас.%) и фосфата полисахарида в кислой форме (до 100 мас.%) определяются увеличением содержания 5-аминоимидазол-4-карбоксамид гидрохлорида (USP Decarbazine Related Compaund A или дакарбазина примесь А), нормируемой в пределах 0,5 мас.% для зарегистрированного лекарственного средства (темозоломид) [4]. В заявляемой фармацевтической композиции содержание дакарбазина примеси А составляет менее 0,5 мас.% вплоть до количества 0,01 мас.% или даже количества, не обнаруживаемого методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Массовые соотношения компонентов заявляемой фармацевтической композиции подобраны экспериментальным путем, главным образом, по эффективности противоопухолевого действия и стабильности при хранении по показателям: "Количественное содержание темозоломида", "Дакарбазина примесь А", "Водопоглощение", "Стерильность" и приведены в таблице.

Состав заявляемой противоопухолевой фармацевтической композиции и стабильность при хранении

№	Полисахарид	Солевая форма	Состав фармацевтической композиции, мас. %			Показатели качества в момент изготовления				Показатели качества после 2,5 лет хранения			
			темозоломид	фосфат полисахарида в солевой форме	фосфат полисахарида в кислой форме	Содержание, мас. %		водопоглощение, г/г	стерильность	Содержание, мас. %		водопоглощение, г/г	стерильность
						темозоломид	дакарбазина примесь А			темозоломид	дакарбазина примесь А		
1	декстран	натриевая	10	54	36	10	не детектируется	27	стер.	10	не детектируется	27	стер.
2	целлюлоза	натриевая	20	56	24	20	0,12	28	стер.	20	0,13	28	стер.
3	декстран	магниева	5	76	24	5	0,18	21	стер.	5	0,18	21	стер.
4	декстран	калиевая	10	54	36	10	не детектируется	27	стер.	10	не детектируется	27	стер.
5	крахмал	натриевая	10	54	36	10	0,28	34	стер.	10	0,28	34	стер.
6	декстран	натриевая	5	80	15	5	0,22	34	стер.	5		34	стер.
7	декстран	кальциевая	10	54,8	35,2	10	не детектируется	20	стер.	10	не детектируется	20	стер.
8	декстран	натриевая	20	30	50	20	0,09	24	стер.	20	0,09	24	стер.
9	крахмал	калиевая	5	64,5	30,5	5	0,15	28	стер.	5	0,15	28	стер.
10	крахмал	натриевая	10	68,8	21,2	10	0,28	35	стер.	10	0,28	35	стер.
11	декстран	натриевая	10	64,1	25,9	10	0,08	32	стер.	10	0,08	32	стер.

Сущность изобретения поясняется фиг. 1, 2, где на фиг. 1 представлена послеоперационная выживаемость пациентов со злокачественными глиомами головного мозга после тотального удаления опухоли без (контрольная группа) и с проследующей имплантацией (основная группа) заявляемой противоопухолевой фармацевтической композиции. На фиг. 2 представлена продолжительность безрецидивного периода у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга после тотального удаления опухоли без (контрольная группа) и с проследующей имплантацией (основная группа) заявляемой противоопухолевой фармацевтической композиции.

Примеры конкретного выполнения подтверждают возможность осуществления изобретения с получением положительного эффекта при использовании всей совокупности существенных признаков изобретения, указанной в его формуле.

Пример 1. В реакционный сосуд помещают 100,0 г фосфата декстрана, полученного любым известным способом, приливают 5 л дистиллированной воды и перемешивают до образования однородной суспензии. В полученную водную суспензию фосфата декстрана порциями прибавляют 10% раствор гидроксида натрия, после добавления каждой порции реакцию смесь перемешивают в течение 5 мин и измеряют рН. Прибавление 10 % раствора гидроксида натрия заканчивают, когда рН реакционной среды установится в интервале 6,0-7,0. Реакционную смесь оставляют на 30 мин при комнатной температуре и лиофильно высушивают. Содержание фосфата декстрана в натриевой форме и фосфата декстрана в кислой форме в лиофилизате составляет 60 и 40 мас.% соответственно.

К 90 г полученного лиофильно высушенного порошка из смеси фосфата декстрана в солевой и кислой формах добавляют 10 г темозоломида, сухую смесь тщательно перемешивают, расфасовывают по 1 г в любую пригодную герметичную упаковку и стерилизуют радиационным способом. Полученная фармацевтическая композиция содержит темозоломида - 10 мас.%, фосфата декстрана в солевой форме - 54 мас.% и фосфата декстрана в кислой форме - 36 мас.%.

Пример 2. В реакционный сосуд помещают 80,0 г фосфата целлюлозы, полученного любым известным способом, приливают 5 л дистиллированной воды и перемешивают до образования однородной суспензии. В полученную водную суспензию фосфата целлюлозы порциями прибавляют 10% раствор гидроксида натрия, после добавления каждой порции реакцию смесь перемешивают в течение 5 мин и измеряют рН. Прибавление 10% раствора гидроксида натрия заканчивают, когда рН реакционной среды установится в интервале 6,0-7,0. Реакционную смесь оставляют на 30 мин при комнатной температуре, тщательно перемешивают и лиофильно высушивают. Содержание фосфата целлюлозы в натриевой форме и фосфата целлюлозы в кислой форме в лиофилизате составляет 70 и 30 мас.% соответственно.

К 80 г полученной лиофильно высушенной массы из смеси фосфата целлюлозы в солевой и кислой

формах добавляют 20 г темозоломида, сухую смесь тщательно перемешивают, помещают в формовочные формы, отпрессовывают, полученные салфетки помещают в полиэтиленовые пакеты, герметично закупоривают и стерилизуют радиационным способом. Полученная фармацевтическая композиция содержит темозоломида - 20 мас.%, фосфата декстрана в солевой форме - 56 мас.% и фосфата декстрана в кислой форме - 24 мас.%.

Пример 3. В реакционный сосуд помещают 100 г фосфата декстрана, полученного любым известным способом, приливают 5 л дистиллированной воды и перемешивают до образования однородной суспензии. В полученную водную суспензию фосфата декстрана порциями прибавляют 10% раствор гидроксида магния, после добавления каждой порции реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин и измеряют pH. Прибавление 10 % раствора гидроксида магния заканчивают, когда pH реакционной среды установится в интервале 6,0-7,0. Реакционную смесь оставляют на 30 мин при комнатной температуре и лиофильно высушивают. Содержание фосфата декстрана в магниевой форме и фосфата декстрана в кислой форме в лиофилизате составляет 80 и 20 мас.% соответственно.

К 95 г полученного лиофильно высушенного порошка из смеси фосфата декстрана в солевой и кислой формах добавляют 5 г темозоломида, сухую смесь тщательно перемешивают, расфасовывают по 1 г в любую пригодную герметичную упаковку и стерилизуют радиационным способом. Полученная фармацевтическая композиция содержит темозоломида - 5 мас.%, фосфата декстрана в солевой форме - 76 мас.% и фосфата декстрана в кислой форме - 19 мас.%.

Пример 4. 10 г темозоломида растворяют в 3 л стерильной дистиллированной воды и добавляют 90 г смеси, содержащей фосфата декстрана в солевой форме - 60 мас.% и фосфата декстрана в кислой форме - 4% мас.%. Перемешивают до получения однородной смеси, лиофильно высушивают, сухую смесь тщательно перемешивают, расфасовывают по 1 г в любую пригодную герметичную упаковку и стерилизуют радиационным способом. Полученная фармацевтическая композиция содержит темозоломида - 10 мас.%, фосфата декстрана в солевой форме - 54 мас.%, фосфата декстрана в кислой форме - 36 мас.%.

Пример 5. Фармацевтическую композицию получают аналогично примеру 1, за исключением того, что используют смесь фосфата крахмала в солевой форме и фосфата крахмала в кислой форме. Состав заявляемой фармацевтической композиции приведен в таблице.

Содержание темозоломида и дакарбазина примеси А определяют методом ВЭЖХ. Для проведения испытания готовят раствор следующим образом: 0,25 г испытуемой фармацевтической композиции вносят в мерную колбу на 25 мл, прибавляют 20 мл диметилсульфоксида, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин и доводят объем тем же растворителем до метки. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Раствор используют свежеприготовленным.

Условия хроматографирования:

жидкостной хроматограф, оборудованный спектрофотометрическим детектором, установленным при длине волны 254 нм;

колонка из нержавеющей стали размером 250×4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии, с размером частиц 5 мкм, например, Nucleodur C18 Gravity.

Скорость подвижной фазы - 1 мл/мин. Объем вводимой пробы - 10 мкл.

Подвижная фаза: 0,846 г/л водный раствор натрия гексансульфоната:метанол:кислота уксусная ледяная в соотношении 895,5:100:4,5.

Стерильность заявляемой фармацевтической композиции определяли стандартными фармакопейными методами.

Для определения водопоглощения навеску заявляемой фармацевтической композиции около 0,2 г помещали в 50 мл дистиллированной воды и выдерживали в течение 1 ч. На стеклянном фильтре отделяли гидрогель от избыточной жидкости и помещали в предварительно взвешенный бюкс, взвешивали и сушили в вакуумном шкафу над оксидом фосфора (V) при температуре 323 К до постоянной массы. По разности массы набухшего и высушенного образца рассчитывали водопоглощающую способность заявляемой фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция, полученная по методу, описанному в любом из примеров 1-5, может использоваться для интратекального введения, для местного нанесения или для изготовления других лекарственных форм, предназначенных для перорального приема. Изготовление пероральных лекарственных форм иллюстрируется примерами 6-8.

Пример 6. Фармацевтическую композицию, полученную, как описано в любом из примеров 1-5, в количестве около 50 мг (расчет ведут на содержание 5 мг темозоломида) смешивают со вспомогательными веществами лактоза - 90 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 7,5 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,2 мг, винная кислота - 3,0 мг. Полученную смесь подвергают сухому или влажному гранулированию. Полученный гранулят расфасовывают в твердые желатиновые капсулы. Препарат предназначен для перорального применения в дозе 5 мг темозоломида.

Пример 7. Фармацевтическую композицию, полученную, как описано в любом из примеров 1-5, в количестве около 500 мг (расчет ведут на содержание 50 мг темозоломида) смешивают со вспомогательными веществами лактоза - 55 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 15 мг, винная кислота - 10 мг, стеари-

новая кислота - 14 мг. Полученную смесь подвергают сухому или влажному гранулированию, полученный гранулят направляют на прессование. Получают таблетки для перорального применения с содержанием темозоломида 50 мг.

Пример 8. Фармацевтическую композицию, полученную, как описано в любом из примеров 1-5, в виде геля в количестве около 2500 мг (расчет ведут на содержание 250 мг темозоломида) смешивают со вспомогательными веществами лактоза - 180 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 28 мг, винная кислота - 20 мг и подвергают влажному гранулированию. Гранулы опудривают стеаратом кальция (или магния) и фасуют в однодозовые пакеты. Полученный гранулят используют для перорального приема в разовой дозе 250 мг темозоломида.

Оценка эффективности заявляемой противоопухолевой фармацевтической композиции проведена в клинических условиях на 41 пациенте (опытная группа) со злокачественными опухолями головного мозга Grade II-IV. К 1 г заявляемой фармацевтической композиции, содержащей темозоломида - 10 мас.%, фосфата декстрана в натриевой форме - 54 мас.% и фосфата декстрана в кислой форме - 36 мас.%, в условиях операционной добавляли 15 мл стерильной воды, перемешивали и оставляли на 20-30 мин до образования однородной густой массы. Полученную массу имплантировали в ложе удаленной опухоли.

Результаты, представленные на фиг. 1 и 2, свидетельствуют, что применение заявляемой противоопухолевой фармацевтической композиции приводит к существенному увеличению средней продолжительности жизни больных со злокачественными опухолями головного мозга и уменьшает риск возникновения рецидивов.

Как следует из таблицы, заявляемая фармацевтическая композиция по показателям "Количественное содержание темозоломида", "Дакарбазина примесь А", "Водопоглощающая способность", "Стерильность" является стабильной в течение 2,5 лет хранения.

Источники информации.

1. Патент BY 11838, A61K 31/4162, A61K 31/715, опубл. 30.04.2009.
2. Патент RU 2322979, A61K 31/4188, A61K 47/30, A61K 9/22, A61P 35/00, опубл. 27.04.2008.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. - Изд-во: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2006, т. 1, с.671.
4. USP. Draft USP Pending Monograph. Temozolomide.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Противоопухолевая фармацевтическая композиция, содержащая темозоломид в качестве активного фармацевтического ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве фармацевтически приемлемого носителя композиция содержит фосфат полисахарида и фосфат полисахарида в кислой форме.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит темозоломид и фосфаты полисахаридов в следующих количествах: темозоломид - от 5 до 20 мас.%, фосфат полисахарида - от 30 до 80 мас.%; фосфат полисахарида в кислой форме - оставшаяся часть до 100 мас.%.
3. Фармацевтическая композиция по пп.1, 2, отличающаяся тем, что в качестве фосфатов полисахарида используют фосфаты декстрана, крахмала, целлюлозы и/или их смеси.

4. Фармацевтическая композиция по пп.1-3, отличающаяся тем, что в качестве полисахарида используют декстран с молекулярной массой от 40 до 80 кДа.

5. Фармацевтическая композиция по пп.1-3, отличающаяся тем, что фосфаты полисахарида представляют собой натриевую, калиевую, магниевую, кальциевую соль и/или их смесь.

6. Фармацевтическая композиция по пп.1-5, отличающаяся тем, что массовое соотношение темозоломида и общего содержания фосфатов полисахарида составляет от 1:4 до 1:19.

7. Фармацевтическая композиция по пп.1-6, отличающаяся тем, что массовое соотношение темозоломида и общего содержания фосфатов полисахарида составляет 1:9.

8. Фармацевтическая композиция по пп.1-7, отличающаяся тем, что массовое соотношение фосфата полисахарида и фосфата полисахарида в кислой форме составляет от 30:50 до 80:15.

9. Фармацевтическая композиция по пп.1-8, отличающаяся тем, что массовое соотношение фосфата полисахарида и фосфата полисахарида в кислой форме составляет 55:35.

10. Способ получения фармацевтической композиции по пп.1-9 из фармацевтической субстанции темозоломида и вспомогательного вещества, представляющего собой смесь фосфата полисахарида и фосфата полисахарида в кислой форме, включающий смешивание смеси фосфата полисахарида и фосфата полисахарида в кислой форме и порошкообразного темозоломида и стерилизацию порошкообразной композиции.

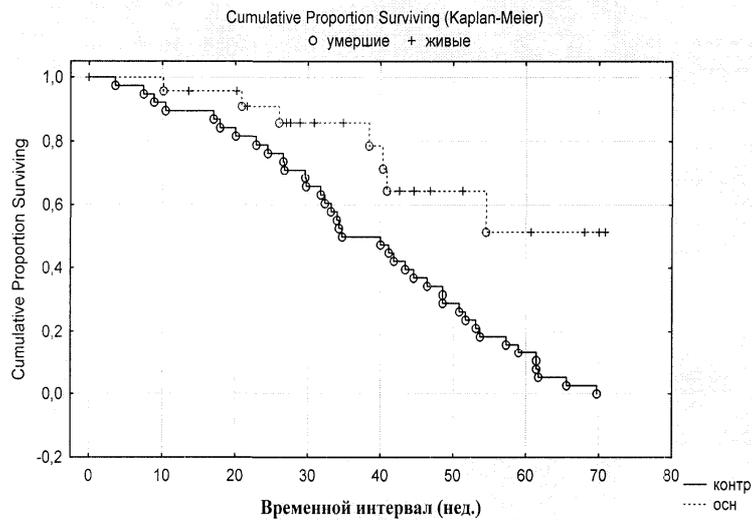
11. Способ получения фармацевтической композиции по пп.1-9 из фармацевтической субстанции темозоломида и вспомогательного вещества, представляющего собой смесь фосфата полисахарида и фосфата полисахарида в кислой форме, включающий образование гидрогеля из смеси фосфата полисахарида и фосфата полисахарида в кислой форме при добавлении воды; введение порошкообразного темозоломида в гидрогель из смеси фосфата полисахарида и фосфата полисахарида в кислой форме при сле-

дующих соотношениях: от 5 до 20 мас.% темозоломида, от 30 до 80 мас.% фосфата полисахарида, оставшаяся часть до 100 мас.% фосфат полисахарида в кислой форме; лиофильную сушку геля для получения лиофилизата; стерилизацию порошкообразного лиофилизата.

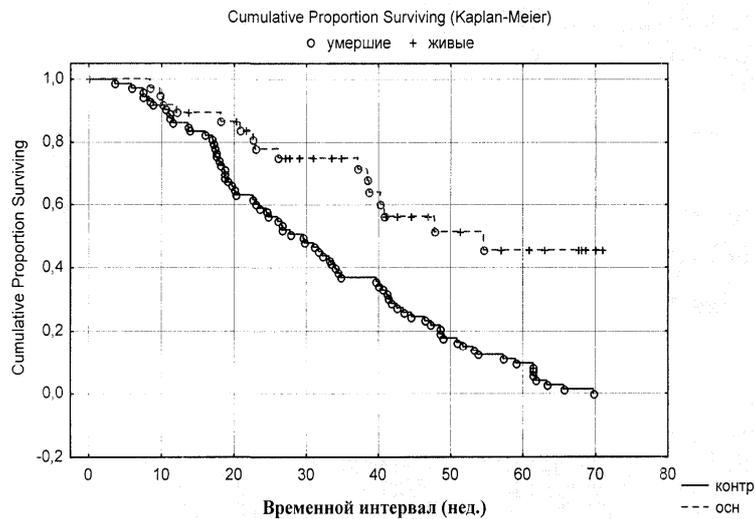
12. Способ получения фармацевтической композиции по пп.1-9 из фармацевтической субстанции темозоломида и вспомогательного вещества, представляющего собой смесь фосфата полисахарида и фосфата полисахарида в кислой форме, включающий приготовление водного раствора темозоломида; приготовление геля путем введения в раствор темозоломида сухой смеси фосфата полисахарида и фосфата полисахарида в кислой форме при следующих соотношениях: от 5 до 20 мас.% темозоломида, от 30 до 80 мас.% фосфата полисахарида, оставшаяся часть до 100 мас.% фосфат полисахарида в кислой форме; лиофильную сушку геля для получения лиофилизата; стерилизацию порошкообразного лиофилизата.

13. Способ получения фармацевтической композиции по пп.1-9 из стерильной фармацевтической субстанции темозоломида и стерильного вспомогательного вещества, представляющего собой смесь фосфата полисахарида и фосфата полисахарида в кислой форме, путем их стерильной рассыпки в однодозовые контейнеры.

14. Применение фармацевтической композиции по пп.1-9 для лечения онкологических заболеваний.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2