



(51) МПК

A61K 31/7056 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/58 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/7056 (2022.08); A61K 47/26 (2022.08); A61K 47/58 (2022.08); A61P 35/00 (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2022123423, 01.09.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.09.2022Дата регистрации:
26.12.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 01.09.2022

(45) Опубликовано: 26.12.2022 Бюл. № 36

Адрес для переписки:

115522, Москва, Каширское ш., 24, Федеральное
государственное бюджетное учреждение
"Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии имени
Н.Н. Блохина" Министерства здравоохранения
Российской Федерации, группа патентной и
изобретательской работы

(72) Автор(ы):

Ланцова Анна Владимировна (RU),
Николаева Людмила Леонидовна (RU),
Орлова Ольга Львовна (RU),
Смирнова Галина Борисовна (RU),
Покровский Вадим Сергеевич (RU),
Санарова Екатерина Викторовна (RU),
Полозкова Алевтина Павловна (RU),
Шпрах Зоя Сергеевна (RU),
Игнатьева Елена Владимировна (RU),
Борисова Лариса Михайловна (RU),
Киселева Марина Петровна (RU),
Дмитриева Мария Вячеславовна (RU),
Голубева Ирина Сергеевна (RU),
Кульбачевская Наталия Юрьевна (RU),
Коняева Ольга Ивановна (RU),
Ермакова Надежда Павловна (RU),
Просалкова Ирина Робертовна (RU),
Гусев Дмитрий Васильевич (RU),
Еремина Вера Александровна (RU),
Пугачева Ружена Борисовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии имени
Н.Н. Блохина" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н.
Блохина" Минздрава России) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: RU 2726801 C1, 15.07.2020. RU
2667906 C1, 25.09.2018. И.С. Голубева и др.,
Противоопухолевая активность некоторых
производных N-гликозидов индоло[2,3-a]
карбазолов с углеводным остатком ксилозой
/ Российский биотерапевтический журнал,
2020, Vol.19, N.4, pp.86-93. Гулякин И.Д.,
Создание лекарственного препарата на основе
гликозидного производного (см. прод.)

(54) ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ИНГИБИТОР ТОПОИЗОМЕРАЗЫ I

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области медицины, а именно к противоопухолевому лекарственному средству ингибитору топоизомеразы I на основе индоло[2,3-а]пирроло [3,4-с]карбазол-5,7-дионон-п-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил}пиридин-2-карбоксиамида, отличающемся тем, что оно дополнительно содержит в составе единицы лекарственной формы Полисорбат 80, Поливинилпирролидон (ПВП) при следующем соотношении компонентов (мг) в единице лекарственной формы - флакон:

индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионон-п-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил}пиридин-2-карбоксиамид	22,5-27,5 мг
Полисорбат 80	123,8-151,3 мг
ПВП	1125,0-1375,0 мг

Настоящее изобретение обеспечивает разработку противоопухолевого средства,

вспомогательные вещества которого, такие как Полисорбат 80 и Поливинилпирролидон, способствуют регидратации лиофилизата водой для инъекций и получению истинного раствора, что обеспечивает болюсное внутривенное введение его животным, и полученный состав средства является лекарственным препаратом для парентерального применения, с хорошей растворимостью и стабильностью в связи с возможностью его лиофилизации, также противоопухолевое средство является удобным в употреблении - необходимая доза действующего вещества в единице лекарственной формы (флакон с лиофилизатом 25 мг), а биологическая активность средства эквивалентна прототипу, но токсические проявления менее выражены, за счет отсутствия органических растворителей в составе. 1 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

индолокарбазола / Дисс. канд. фарм. наук. Москва - 2017. - 136 с.

RU 2 7 8 6 7 2 7 C 1

RU 2 7 8 6 7 2 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/7056 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/58 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/7056 (2022.08); A61K 47/26 (2022.08); A61K 47/58 (2022.08); A61P 35/00 (2022.08)

(21)(22) Application: 2022123423, 01.09.2022

(24) Effective date for property rights:
01.09.2022Registration date:
26.12.2022

Priority:

(22) Date of filing: 01.09.2022

(45) Date of publication: 26.12.2022 Bull. № 36

Mail address:

115522, Moskva, Kashirskoe sh., 24, Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij issledovatel'skij tsentr onkologii imeni N.N. Blokhina" Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii, gruppa patentnoj i izobretatel'skoj raboty

(72) Inventor(s):

Lantsova Anna Vladimirovna (RU),
Nikolaeva Lyudmila Leonidovna (RU),
Orlova Olga Lvovna (RU),
Smirnova Galina Borisovna (RU),
Pokrovskij Vadim Sergeevich (RU),
Sanarova Ekaterina Viktorovna (RU),
Polozkova Alevtina Pavlovna (RU),
Shprakh Zoya Sergeevna (RU),
Ignateva Elena Vladimirovna (RU),
Borisova Larisa Mikhajlovna (RU),
Kiseleva Marina Petrovna (RU),
Dmitrieva Mariya Vyacheslavovna (RU),
Golubeva Irina Sergeevna (RU),
Kulbachevskaya Nataliya Yurevna (RU),
Konyaeva Olga Ivanovna (RU),
Ermakova Nadezhda Pavlovna (RU),
Prosalkova Irina Robertovna (RU),
Gusev Dmitrij Vasilevich (RU),
Eremina Vera Aleksandrovna (RU),
Pugacheva Ruzhena Borisovna (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij issledovatel'skij tsentr onkologii imeni N.N. Blokhina" Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (FGBU "NMITS onkologii im. N.N. Blokhina" Minzdrava Rossii) (RU)

(54) ANTI-CANCER DRUG TOPOISOMERASE I INHIBITOR

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: present invention relates to the field of medicine, namely to an antitumor drug of a topoisomerase I inhibitor based on indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-diones-n-{12-(β-d-xylopyranosyl)-5,7-dioxo-indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-6-yl}pyridine-2-carboxamide, characterized in that it additionally contains as part of the medicinal unit forms Polysorbate 80, Polyvinylpyrrolidone (PVP) with the

following ratio of components (mg) in the dosage form unit - vial:

indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-diones-n-{12-(β-d-xylopyranosyl)-5,7-dioxo-indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-6-yl}pyridine-2-carboxamide	22,5-27,5 mg
Polysorbate 80	
PVP	

EFFECT: invention provides for the development

of an antitumor agent whose excipients, such as Polysorbate 80 and Polyvinylpyrrolidone, promote rehydration of the lyophilisate with water for injection and obtain a true solution, which provides a bolus intravenous administration of it to animals, and the resulting composition of the agent is a drug for parenteral use, with good solubility and stability due to the possibility of its lyophilization, also the antitumor

agent is convenient to use - the required dose of the active substance in the dosage form unit (a vial with 25 mg lyophilisate), and the biological activity of the agent is equivalent to the prototype, but toxic manifestations are less pronounced, due to the absence organic solvents in the composition.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

R U 2 7 8 6 7 2 7 C 1

R U 2 7 8 6 7 2 7 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к мультитаргетным лекарственным средствам, обладающим противоопухолевым действием, и может найти применение при лечении злокачественных опухолей.

Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают актуальность расширения перечня противоопухолевых препаратов путем разработки и внедрения в клиническую практику лекарственных средств, избирательно разрушающих опухолевую ткань. Соединение из группы N-гликозидов индолокарбазола - ЛХС-1269 за счет мультитаргетного механизма действия [Dmitrieva M., Kolpaksidi A., Orlova O. et al. Development of a technology for producing a stable injectable dosage form of a hydrophobic indolocarbazole derivative. International Journal of Applied Pharmaceutics, 2021; 13(6), с. 232-235] представляет собой перспективный объект для изучения, поэтому исследования по созданию лекарственной формы (ЛФ) на его основе актуальны и перспективны.

Известно средство из группы производного индолокарбазола, содержащее (в мас. %): 1,2% n-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-a]пирроло[3,4-c]карбазол-6-ил}пиридин-2-карбоксамида; 13,0% диметилсульфоксида (ДМСО); 47,4% Kollidon 17PF, 38,4% спирта этилового (95%-ного) [патент RU 2726801]. Данное средство принято в качестве Прототипа. При проведении доклинических исследований выявлена токсичность Прототипа, которая может быть связана с присутствием органических растворителей (ДМСО и спирта этилового 95%-ного) в составе. ДМСО является важным биполярным апротонным растворителем. В качестве лекарственного средства очищенный ДМСО применяется, в основном, наружно: в виде водных растворов (10-50%) как местное противовоспалительное и обезболивающее средство, а также в составе мазей - для увеличения трансдермального переноса действующих веществ. ДМСО менее токсичен, чем другие органические растворители, такие как диметилформамид, диметилацетамид [Sanarova E.V., Lantsova A.V., Oborotova N.A. The use of dimethyl sulfoxide in pharmacy and medicine. Russian Journal of Biopharmaceutics, 2015; 7 (3): 3-9]. Для снижения или устранения ДМСО-индуцированной токсичности уменьшают содержание или полностью исключают его из состава.

Прототип имеет следующие недостатки:

1. Использование в качестве растворителей ДМСО (13%) и спирта этилового 95%-ного (38%), которые из-за наличия собственных фармакологических и токсикологических свойств оказывают влияние на терапевтическую эффективность действующего вещества в организме. Прототип имеет специфический сероподобный запах, присущий диметилсульфиду, который после введения выделяется животными, с экскрементами и мочой, и стойко сохраняется в помещениях.

2. Необходимость медленного внутривенного введения в организм животного (скорость введения около 0,25 мл/мин из-за непереносимости животными быстрого введения, при котором у мышей возникали тонико-клонические судороги, и наступала гибель).

3. В скрининговых токсикологических исследованиях Прототипа и Заявляемого средства в эквитоксической дозе 200 мг/кг выявлена 100% токсичность Прототипа (LD 100 в течение нескольких часов после введения. Для Заявляемого средства этот показатель составил 17% (LD 17) с отсроченным действием на 6 и 13 сутки).

Целью изобретения является устранение описанных недостатков.

Поставленная задача достигается тем, что создано новое противоопухолевое средство на основе индоло[2,3-a]пирроло[3,4-c]карбазол-5,7-диона-n-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-a]пирроло[3,4-c]карбазол-6-ил}пиридин-2-карбоксамида, содержащее в составе Полисорбат 80 и Поливинилпирролидон (ПВП, молекулярная

масса 7000-11000). Известные вспомогательные вещества в составе позволяют устранить вышеперечисленные недостатки. Применяемые в Заявляемом средстве вспомогательные вещества разрешены для применения в медицинской практике. Заявляемое средство представляет собой лиофилизат с массой действующего вещества 22,5-27,5 мг.

В единице лекарственной формы (флакон) следующее содержание компонентов:

индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионов-п-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил} пиридин-2-карбоксамид	22,5-27,5 мг
Полисорбат 80	123,8-151,3 мг
ПВП	1125,0-1375,0 мг

Новое противоопухолевое средство не содержит в составе органических растворителей, вводится в организм животного при стандартной скорости болюсного введения (0,1 мл/сек), лиофилизат регидратируется водой для инъекций, что является удобным для применения, стабилен при хранении при температуре 8-15°C, в скрининговых исследованиях менее токсичен для животных и обладает сопоставимым противоопухолевым действием.

Пример 1:

индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионов-п-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил} пиридин-2-карбоксамид	22,5 мг
Полисорбат 80	123,8 мг
ПВП	1125,0 мг

Пример 2:

индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионов-п-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил} пиридин-2-карбоксамид	25,0 мг
Полисорбат 80	137,5 мг
ПВП	1250,0 мг

Пример 3:

индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионов-п-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил} пиридин-2-карбоксамид	27,5 мг
Полисорбат 80	151,3 мг
ПВП	1375,0 мг

Заявляемое средство получают следующим образом:

Отвешивают точные количества индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионов-п-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил} пиридин-2-карбоксамида и Поливинилпирролидона и растворяют при перемешивании и нагревании (60°C) на пропеллерной мешалке (со скоростью вращения 400 об/мин) в необходимом количестве спирта этилового 95%-ного, получают прозрачный раствор желтого цвета. Отдельно готовят 5%-ный раствор Полисорбата 80 в воде для инъекций. Водный раствор Полисорбата прибавляют при постоянном перемешивании к раствору индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионов-п-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил} пиридин-2-карбоксамида и Поливинилпирролидона в спирте этиловом.

Полученный раствор фильтруют через фильтровальную систему «Stericup» с полиэфирсульфоновой мембраной с диаметром пор 0,22 мкм и разливают механическим дозатором по 5,0 мл во флаконы вместимостью 20 мл, подвергают сублимационной

сушке: кассеты с флаконами помещают в камеру сублимационной установки на предварительно охлажденные полки для замораживания и последующей лиофилизации. Температура полки при загрузке не превышает $-40/-45^{\circ}\text{C}$. При достижении температуры $-40/-45^{\circ}\text{C}$ продукт выдерживают в течение 6 ч. Повышение температуры полок до -20°C проводят после включения и выравнивания вакуума со скоростью $1^{\circ}\text{C}/\text{ч}$ и далее до 20°C со скоростью $2,5^{\circ}\text{C}/\text{ч}$. Температура препарата при досушивании не превышает 20°C .

Продолжительность досушивания составляет 3 ч. Общее время сушки препарата составляет 56 ч. По окончании процесса сушки вакуум в сублимационной камере гасят чистым профильтрованным стерильным воздухом, пропущенным через патрон с безводным силикагелем и стерильным воздушным фильтром с размером пор 0,22 мкм. По окончании лиофилизации флаконы закрывают пробками и укупоривают алюминиевыми колпачками.

Скрининговые исследования токсичности Заявляемого средства и Прототипа на мышцах самках линии F_1 ($C_{57}Bl/6 \times DBA/2$) при внутривенном применении

Работа проведена на здоровых мышцах линии F_1 ($C_{57}Bl/6 \times DBA/2$) самках, полученных из экспериментально-биологической лаборатории (вивария) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Проведение исследования:

Прототип: к содержимому флакона добавляли 3 мл воды для инъекций, перемешивали до получения раствора с концентрацией 5 мг/мл.

Заявляемое средство: во флакон с лиофилизатом добавляли до 5 мл воды для инъекций для получения раствора с концентрацией 5 мг/мл.

Двум группам животных (по 10 особей в каждой) вводили параллельно Прототип и Заявляемое средство внутривенно в дозе 200 мг/кг (определенной для Прототипа как LD 100).

Срок наблюдения за животными составил 14 суток.

Критерии оценки токсичности: число павших животных, сроки их гибели и клиническая картина интоксикации. Фиксировали все патологические изменения в поведении и клиническом состоянии животных.

Введение Прототипа проводили очень медленно, при скорости введения около 0,25 мл/мин из-за непереносимости животными быстрого введения (у животных возникали тонико-клонические судороги и наступала гибель). В течение 1 ч после введения полной дозы Прототипа (200 мг/кг) наблюдали 100% гибель животных на фоне адинамии, экзофтальма, пилоэрекции (взъерошенности шерсти), сторбленности.

При применении Заявляемого средства в эквивалентной дозе в первые сутки не отмечена гибель, 17% животных пали лишь на 6 и 13 сутки наблюдения. Введение Заявляемого средства проводили при стандартной скорости болюсного введения - 0,1 мл/сек. У всех животных, получивших полную дозу 200 мг/кг Заявляемого средства, в течение 2-3 ч после введения отмечали вялость и пилоэрекцию. На протяжении 14 суток наблюдения у мышей, выживших после введения Заявляемого средства, не отмечали изменений в поведенческих реакциях и других проявлений токсичности.

Таким образом, при сравнительном токсикологическом изучении Заявляемого средства и Прототипа установлено, что Заявляемое средство гораздо лучше переносится животными, менее токсично и более удобно для применения.

Сравнительное изучение специфической противоопухолевой активности Заявляемого средства и Прототипа

Для эксперимента использованы 24 иммунодефицитные мыши: половозрелые мыш-

самцы Balb/cnude с массой тела 24-26 г из разведения лаборатории комбинированной терапии опухолей НИИ ЭДнТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Изобретение иллюстрируется таблицей, в которой представлены результаты изучения противоопухолевой эффективности Заявляемого средства в зависимости от дозы в сравнении с Прототипом на ксенографтах рака ободочной кишки SW620 при внутрибрюшинном пути введения (в/б).

Проведение исследования

Группы животных:

1. Контроль роста опухоли (КРО) + вода для инъекций;
2. Прототип в/б 5-тикратно ежедневно в дозе 60 мг/кг;
3. Заявляемое средство в/б 5-тикратно ежедневно в дозе 60 мг/кг;
4. Заявляемое средство в/б 5-тикратно ежедневно в дозе 90 мг/кг.

Опухолевая модель

В экспериментах использован штамм перевиваемого рака ободочной кишки SW620, растущий в виде подкожных ксенографтов на иммунодефицитных мышах [Е.М. Трещалина. Коллекция опухолевых штаммов человека // М. Практическая медицина, 2009, С. 87]. Получен для исследования из Коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в ампуле, содержащей 1,0 мл 20% опухолевую взвесь.

Имплантиацию проводили под кожу бока по 40 мг на мышь (0,2 мл 20% взвеси). Все исследования выполняли в соответствии с рекомендованной методикой [Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. Андропова Н.В., Гарин А.М. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств // В кн. «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая». - М.: изд. Гриф и К. - 2012. - гл. 39, стр. 642-657].

Оценку специфической противоопухолевой активности проводили по:

1) показателю торможения роста опухоли подопытных животных по сравнению с контрольными животными ТРСХ % (формула 1), используя максимальный критерий для эксперимента ТРО>50%.

$$\text{ТРО (\%)} = (V_k - V_o) / V_k \times 100, (1)$$

V_k - средний объем опухолей в контрольной группе (мм^3)

V_o - средний объем опухолей в опытной группе (мм^3).

Для расчета показателя в течение 15 дней после лечения трехкратно измеряли объемы опухолей у всех мышей и на каждый срок вычисляли средний объем по формуле $V_{\text{ср}} = 1/2 \times a \times b \times c$. Также проводили оценку индекса прироста опухоли.

2) оценке переносимости терапии.

В период наблюдения оценивали состояние и поведение мышей, следили за возможной гибелью от токсичности.

Из данных, представленных в таблице, следует, что в группе мышей, получивших Прототип в дозе 60 мг/кг 5-кратно в/б ежедневно, наблюдали достоверный противоопухолевый эффект на все сроки наблюдения ТРО=75,4-98,8% ($p<0,05$). Однако переносимость лечения Прототипа была неудовлетворительной: наблюдали потерю массы тела животных: $\text{max}=18,7\%$. Гибели животных не зафиксировали.

При повышении дозы Прототипа до 75 мг/кг уже после 2-го введения фиксировали резкое снижение массы тела и гибель мышей (50%).

В группе мышей, получивших Заявляемое средство в дозе 60 мг/кг в/б 5-кратно

ежедневно, наблюдали достоверный противоопухолевый эффект на уровне ТРО=56,3-49,1% ($p<0,05$). В течение всего срока лечения и после окончания лечения переносимость была удовлетворительной. Потеря массы тела $\max=1,9\%$. Гибели от токсичности не зафиксировали (см. табл.).

- 5 В группе мышей, получивших Заявляемое средство в дозе 90 мг/кг 5-кратно ежедневно в/б, на все сроки наблюдали достоверный противоопухолевый эффект на уровне ТРО=72,9-71,0% ($p<0,05$), $\max$ ТРО=76,1% зафиксировали на 4 сутки после окончания лечения. В течение всего срока и после окончания лечения переносимость была удовлетворительной. Потеря массы тела $\max=5,5\%$. Гибели от токсичности не наблюдали
10 (табл.).

Полученные на модели рака ободочной кишки человека SW620 результаты показали:

1. Наличие достоверного противоопухолевого эффекта у Прототипа в разовой дозе 60 мг/кг на все сроки эксперимента ТРО=75,4-98,8%. Прототип в исследуемой дозе оказался токсичным, наблюдали потерю массы тела: $\max=18,7\%$. Гибель животных
15 отсутствовала - 100% выживаемость.

2. При дозе Прототипа 75 мг/кг фиксировали 50% гибель мышей.

3. Заявляемое средство в разовой дозе 60 мг/кг показало достоверный противоопухолевый эффект на все сроки эксперимента ТРО=56,3-49,1%, $\max$ ТРО=56,3% на 1-е и 7-е сутки после окончания лечения. Максимальная потеря массы тела
20 составила 1,9%. Гибели мышей на протяжении всего эксперимента не наблюдали - 100% выживаемость.

4. Заявляемое средство в разовой дозе 90 мг/кг показало достоверный противоопухолевый эффект на всех сроках эксперимента ТРО=72,9-71,0%. Максимальная потеря массы тела составила 5,6%. Гибели мышей на протяжении всего
25 эксперимента не наблюдали - 100% выживаемость.

- В результате сравнительного изучения Прототипа и Заявляемого средства было сделано заключение, что Заявляемое средство во всех изученных дозах менее токсично, показало хороший достоверный противоопухолевый эффект на все сроки наблюдения, при этом эффект имел дозовую зависимость, повышаясь с увеличением дозы препарата.
30 В отличие от Прототипа переносимость всех доз Заявляемого средства удовлетворительная, гибели мышей на протяжении всего эксперимента не наблюдали.

Технический результат применения Заявляемого средства заключается в следующем:

1. В единице лекарственной формы отсутствуют органические растворители.
2. Входящие в состав Заявляемого средства известные вспомогательные вещества
35 Полисорбат 80 и Поливинилпирролидон способствуют регидратации лиофилизата водой для инъекций и получению истинного раствора, что обеспечивает болюсное внутривенное введение его животным.

3. Полученный состав Заявляемого средства является лекарственным препаратом для парентерального применения, с хорошей растворимостью и стабильностью в связи
40 с возможностью его лиофилизации.

4. Удобен в употреблении - необходимая доза действующего вещества в единице лекарственной формы (флакон с лиофилизатом 25 мг).

5. Биологическая активность Заявляемого средства эквивалентна Прототипу, но токсические проявления менее выражены, за счет отсутствия органических растворителей
45 в составе.

Таблица Результаты сравнительного изучения специфической противоопухолевой активности Заявляемого средства и Прототипа при 5-ти кратном в/бр введении мышам с подкожно трансплантированным раком ободочной кишки SW620

Препарат	Показатели эффективности на сроки после окончания лечения (сут)								
	1			4			8		
	Vcp	Станд. отклон	ТРО, %	Vcp	Станд. отклон	ТРО, %	Vcp	Станд. отклон	ТРО, %
КРО	101,3	24,0	-	190,9	53,8	-	533,0	196,7	-
Прототип, 60×5 мг/кг	24,9	6,6	75,4	8,3	4,9	95,6	6,4	4,2	98,8
Заявляемое средство, 60×5 мг/кг	44,2	11,1	56,3	85,3	26,9	55,3	271,5	43,3	49,1
Заявляемое средство, 90×5 мг/кг	27,4	6,1	72,9	45,1	11,5	76,4	154,6	31,6	71,0

(57) Формула изобретения

Противоопухолевое лекарственное средство ингибитор топоизомеразы I на основе индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионон-п-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил}пиридин-2-карбоксамида, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит в составе единицы лекарственной формы Полисорбат 80, Поливинилпирролидон (ПВП) при следующем соотношении компонентов (мг) в единице лекарственной формы - флакон:

индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионон-п-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил}пиридин-2-карбоксамид	22,5-27,5 мг
Полисорбат 80	123,8-151,3 мг
ПВП	1125,0-1375,0 мг