

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(19) BG

(11) 60934 B2
6(51) A 61 K 31/70
A 61 K 9/08
C 07 H 15/252

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98530 (22) Заявено на 23.02.94 (24) Начало на действие на патента от: 23.02.94			(73) Патентоприетел(и): Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Milan (IT)		
Приоритетни данни			(72) Изобретател(и): Gaetano Gatti Diego Oldani Carlo Confalonieri Luciano Gambini, (IT)		
(31)	(32)	(33)	(74) Представител по индустриална собственост: Георги Цветанов Перев, 1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3		
(41) Публикувана заявка в бюлетин № на			(86) № и дата на РСТ заявка:		
(45) Отпечатано на 30.09.96			(87) № и дата на РСТ публикация:		
(46) Публикувано в бюлетин № 6 на 28.06.96					
(56) Информационни източници: GB 1161278; GB 1217133 GB 1457632; GB 1467383 GB 1500421; GB 1511559					
(62) Разделена заявка от рег. №					

Издава се съгласно §4 от Преходните и заключителните разпоредби на Закона за патентите на основание издаден патент на: FR № 2571966 от 15.04.88

(54) ТЕРАПЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, СЪДЪРЖАЩИ АНТРАЦИКЛИНОВИ ГЛЮКОЗИДИ

(57) Стабилните лиофилизирани инжекционни състави се разтварят бързо и намират приложение за лечение на тумори. Те съдържат антрациклин-глюкозид или негова сол като активна медикаментозна субстанция, приемлива за фармацевтично използване като активно вещество.

24 претенции

BG 60934 B2

(54) ТЕРАПЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, СЪДЪРЖАЩИ АНТРАЦИКЛИНОВИ ГЛЮКОЗИДИ

Изобретението се отнася до стабилни лиофилизирани инжекционни състави, които се разтварят бързо, съдържащи антрациклин-глюкозид или сол на това съединение, приемлива за фармацевтично приложение като активна медикаментозна субстанция, и до приложението на тези състави за лечение на тумори.

Леофилизирани състави съгласно изобретението се характеризират с това, че съдържат освен активната медикаментозна субстанция, разтварящ агент, способен да подобри разтворимостта на продукта от леофилизацията, след като последният е възстановен и в частност, когато възстановяването се извършва с физиологичен серум.

Известно е, че възстановяването с физиологичен серум е предпочитано пред възстановяването със стерилна вода, тъй като по този начин се получават изотонични инжекционни разтвори, т.е. разтвори, които имат тонус, по-съвместим с този на кръвта.

Известно е също така, че при възстановяването, в частност с физиологичен серум, на някои леофилизирани състави, съдържащи антрациклиннови глюкозиди, има понякога проблеми при разтварянето, тъй като продуктът от леофилизацията се разтваря относително бавно, като пълното разтваряне може да изисква продължително разбъркване.

Проблемът представлява специфичен интерес, ако се има предвид добре известната токсичност на медикаментите от семейството на антрациклинновите глюкозиди. Установено е, че присъствието на подходящ разтварящ агент в леофилизирания състав, съдържащ антрациклиннов глюкoзид, подобрява в голяма степен разтворимостта на медикамента от гледна точка на възстановяването, например с физиологичен серум, а дори и със стерилна вода, като без трудности се достига до пълно разтваряне за няколко секунди.

Антрациклинновите глюкозиди, които съставят активните медикаментозни субстанции на терапевтичните състави съгласно изобретението, могат да представляват какъвто и да е антрациклиннов глюкoзид, например някои от описаните в британски патенти 1 161 278, 1 217 133, 1 457 632, 1 467 383, 1 500 421 и 1 511 559. Така например антрациклин глюкoзид може

да представлява доксорубин, 4'-епи-доксорубин (т.е. епи-рубин), 4'-дезоксидоксорубин (т.е. езорубин), даунорубин и 4-деметоксид-даунорубин (т.е. идарубин).

Разтварящият агент, използван в състава съгласно изобретението, е избран от групата, състояща се от хидроксид-, меркапто- и аминокиселините киселини, например р-хидроксид- или о-хидроксид- или р-амино-бензоени киселини, техните соли с алкални метали, например техните калиеви или натриеви соли, техните алкилови естери, съдържащи C₁-C₄, например техните метилови, етилови, пропилови или бутилови естери, метил заместените феноли, халогенирани в ядрото, например 3-метил-4-хлорфенол или 3,5-диметил-4-хлорфенол, аминокиселините, в частност неутралните аминокиселини, например неутралните алифатни аминокиселини като глицин, аланин, леуцин и аналогичните съединения, неутралните теоалифатни аминокиселини, като цистеин или метионин, неутралните ароматни аминокиселини, като фенилаланин или тирозин и неутралните хетероциклени аминокиселини, като пролин или хидроксипролин, или смес на две или повече от тези съединения.

Някои от разтварящите агенти, изброени по-горе, са познати като приложими в качеството на бактериостатични консерванти във фармацевтичните състави, но досега не е съобщено нищо за тяхната възможна роля за подобряването на разтворимостта при възстановяването на леофилизирани състави, например на състави, съдържащи антрациклиннови глюкозиди. Така например К. Р. Flora и сътрудници (J. Pharm. Pharmacol. 1980, 32:577) описват леофилизирани състави, съдържащи хлорхидрат на доксорубин с четири части метил р-хидроксидбензоат и една част пропилов р-хидроксидбензоат в качеството на консерванти без никакво допълнително съобщение за възможната роля на тези консерванти за подобряването на разтворимостта на леофилизирания състав. От друга страна в тази публикация не се съобщава, че използваните при леофилизацията разтвори могат да бъдат използвани за инжектиране. Известно е, че предназначения за инжектиране разтвори трябва да бъдат стерилни, в частност водните разтвори се получават, като се излиза от леофилизиран състав чрез разтварянето на този състав в стерилна, апиогенна вода за инжек-

тиране, следователно това не са разтворите, описани в горната публикация.

Изобретението се отнася следователно до терапевтичен, лиофилизиран инжекционен състав, който е стабилен и който се разтваря бързо, съдържащ антрациклин глюкозид или сол на това съединение, приемлива за фармацевтично приложение и разтварящ агент, който представлява хидрокси, меркапто или аминокзаместена бензоена киселина, или сол на алкален метал на някоя от тези киселини или алкилов естер с C_1-C_4 на някоя от тези киселини, или пък халогениран в ядрото метилзаместен фенол или аминокиселина, или смес на две или повече от тези съединения с изключение на съставите, в които антрациклин глюкозидът представлява хлорхидрат на доксорубицина и в които едновременно разтварящият агент представлява смес на четири части метил р-хидроксibenзоат и една част пропилен р-хидроксibenзоат.

В съставите съгласно изобретението антрациклин глюкозидът и разтварящият агент могат да представляват някое от изброените по-горе такива. Между предпочитаните антрациклин глюкозиди в частност са доксорубицина, 4'-епи-доксорубицина, 4'-дезоксидоксорубицина, даунорубицина или 4-метоксидаунорубицина или някоя от приемливите за фармацевтично приложение соли на тези съединения.

Предпочитаният разтварящ агент е съединение, избрано от групата, състояща се от р-хидроксibenзоена киселина и нейния метилов естер, р-аминобензоена киселина и нейния метилов естер, о-хидроксibenзоена киселина и нейния метилов естер, 3-метил-4-хлорфенол и 3,5-диметил-4-хлорфенол или смес на две или повече от тези съединения. Метил р-хидроксibenзоатът е особено предпочитан разтварящ агент.

В съставите съгласно изобретението фармацевтично приемливата сол на антрациклин глюкозида може да бъде сол на минерална киселина, например хлорхидрат, бромхидрат, сулфат или фосфат или органична киселина, например ацетат, бензоат, малеат, фумарат, сукцинат, тартарат, цитрат, оксалат, глиоксилат метансулфонат, етансулфонат или бензолсулфонат, особено се предпочита солната киселина.

Доколкото в настоящата заявка се говори за лиофилизиран инжекционен състав, в

този израз се има предвид лиофилизиран състав, който чрез възстановяване води до разтвор, подходящ за инжектиране. Изразите "фармацевтичен" и производни се отнасят до приложението както в хуманната, така и във ветеринарната медицина.

Макар че основните съставки на лиофилизираните състави съгласно изобретението са антрациклин глюкозид, който представлява активната медикаментозна субстанция и разтварящ агент, описан по-горе, съставите съдържат обикновено освен това инертен пълнител, който може да бъде лактоза, манитол, сорбитол или малтоза, за предпочитане лактоза, в подходящо количество.

Един особено предпочитан начин за реализация на изобретението се отнася до стабилен лиофилизиран състав, който се разтваря бързо и който съдържа хлорхидрат на доксорубицина в качеството на активна медикаментозна субстанция, метил р-хидроксibenзоат като разтварящ агент и лактоза като инертен пълнител.

Относителните съотношения между активната медикаментозна субстанция и разтварящия агент в съставите съгласно изобретението са около 10 тегл. части активна медикаментозна субстанция на около 0,1 до 10, за предпочитане 0,5 до 2 тегл. части разтварящ агент. Особено се предпочита съотношение между разтварящия агент и активната медикаментозна субстанция 1:10. Леофилизираните състави съгласно изобретението могат да съдържат активната медикаментозна субстанция в различни количества. Типичните състави съдържат например 5, 10, 20, 25 или 50 mg антрациклин глюкозид.

Присъствието на разтварящ агент в лиофилизираните състави съгласно изобретението води до значително подобряване на разтворимостта на медикамента по такъв начин, че продължителностите на разтваряне при възстановяването, например с физиологичен серум, са значително намалени в степен, че могат да достигнат от около 2 min (за възстановяването на лиофилизираните състави, не съдържащи разтварящ агент) до около 10 до 30 s, дори по-малко.

Леофилизираните състави съгласно изобретението могат да бъдат получени по класическите методи съгласно обичайната техника на лиофилизиране, вземайки необходимите

предохранителни мерки за манипулиране с токсични вещества каквито са антрациклиновите глюкозиди. Така например последователно се разтваря разтварящият агент, антрациклин глюкозидът и инертният пълнител при разбъркване в подходящо количество деаерирана вода за инжектиране и след това се допълва до крайния обем чрез ново добавяне на вода. Полученият разтвор се избистря и филтрува в стерилни условия и след това се въвежда в стерилни съдове (ампули) с желан обем. След това се пристъпва към замразяване на разтвора при температура, например между -40 и -50°C в продължение на около 4 до 5 h и сушене, например при крайна температура 40 - 50°C в продължение на около 6 до 7 h и след това ампулите се запояват в стерилни условия съгласно обичайните техники.

Сухите затворени ампули имат отлична стабилност в продължение на поне три месеца при 40°C . Възстановяването на лиофилизирания състави, например с помощта на стерилен физиологичен серум, се осъществява също така по обичаен метод. Така например се използва физиологичен серум (воден разтвор на натриев хлорид с концентрация 0,9%) с различен обем в зависимост от природата и количеството на активния принцип, съдържащ се в лиофилизирания продукт: така например могат да бъдат използвани обеми от 5 до 25 ml физиологичен серум за възстановяване на количества от 5 до 50 mg антрациклин глюкозид.

Възстановените разтвори съгласно изобретението имат рН, което може да варира от 3 до 6,5 в зависимост от природата на разтварящия агент. Предмет на изобретението са освен това стерилните разтвори, съдържащи антрациклин глюкозид или негова сол и разтварящ агент, приложими за лиофилизиране (т.е. разтвори, водещи след лиофилизация до лиофилизираните състави съгласно изобретението) и инжекционните стерилни разтвори, получени след възстановяване, в частност с физиологичен серум, лиофилизираните състави съгласно изобретението, както и приложения им при лечение на тумори при човека и животните.

Изобретението се отнася също така до метод за получаване на инжекционен разтвор на антрациклин глюкозид, характеризиращ се с това, че в разтвор, подходящ за инжектиране, в частност физиологичен серум, се разтваря

лиофилизиран състав, съдържащ антрациклин глюкозид или негова сол, приемлива за фармацевтично приложение и разтварящ агент, представляващ хидрокси, меркапто или аминозаместена бензоена киселина, или сол на алкален метал на такава киселина, или алкилов C_1 - C_4 естер на такава киселина, или фенол халогениран в ядрото, съдържащ метилов заместител или аминокиселина, или смес на две или повече от тези съединения.

Съединението се отнася също така до метод за подобряване разтворимостта на антрациклин глюкозид в инжекционен разтвор, в частност на физиологичен серум, метод, който се състои в комбиниране на антрациклин глюкозид с разтварящ агент съгласно изобретението. Като се има предвид добре познатата антитуморна активност на антрациклин глюкозида, който представлява активната медикаментозна съставка, терапевтичните състави съгласно изобретението могат да бъдат използвани за лечението на тумори при хората и животните.

Между туморите, които могат да бъдат лекувани, могат да бъдат цитирани, например саркомите, включително остеогенните саркоми и тези на меките тъкани, карциномите, например карциномите на дихателните пътища, дробовете, пикочния мехур, тироидната жлеза, простатната жлеза, яйчниците, липомите, липома на Hodgkin и други, невробластомите, тумори на Wilms и левкимии, включително остра лимфобластна левкия и остра миелобластна левкия. Като отделни примери за тумори, които могат да бъдат лекувани, могат да се цитират саркомата от вируса на Молюеу, водна саркома 180, твърдата саркома 180, брутна левкия след трансплантация, L 1210 левкия и лимфоцитната P388 левкия.

Изобретението се отнася също така до метод за инхибиране на развитието на тумор, в частност някои от изброените по-горе, метод, състоящ се в администриране на пациента, страдащ от такъв тумор на инжекционен разтвор, получен чрез възстановяване на лиофилизиран състав съгласно изобретението, съдържащ активна медикаментозна съставка в количество, достатъчно да инхибира развитието на въпросния тумор.

Възстановените разтвори за инжектиране съгласно изобретението се прилагат чрез бързо интравенозно инжектиране или перфу-

зионно в различни дози. Така например дозиранието на доксорубицина може да се осъществи в количество от 60 до 75 mg активна медикаментозна субстанция на m^2 от повърхността на тялото, при прилагане чрез единична бърза перфузия и повторения на 21 дни; друга позология се състои в 30 mg/ m^2 и на ден при интравенозно прилагане в продължение на 3 дни, на всеки 28 дни.

Подходящите дози за приложение на 4'-епо-доксорубицина и 4'-дезоксидоксорубицина са например между 75 и 90 mg/ m^2 и съответно 25 до 35 mg/ m^2 при единична перфузия, повтаряна на края на 21 ден.

Идарубицинът, т.е. 4-метокси-даунорубицинът, може да бъде приложен например интравенозно в единична доза от 13 до 15 mg/ m^2 на всеки 21 дни за лечение на твърди тумори; за лечение на левкимии предпочитаните дози са например 10 до 12 mg/ m^2 и на ден интравенозно в продължение на 3 дни и повторение всеки 15 до 21 дни; подобно дозиране се наблюдава при даунорубицина.

Следващите примери илюстрират изобретението, без да го ограничават. В тези примери частите и процентите, които се съобщават, трябва да се разбират като тегловни, освен ако не е споменато обратното.

Пример 1. Получават се лиофилизирани състави на доксорубицина по начин, описан по-долу. Относителните съотношения между отделните компоненти на състава са представени също така по-долу (в количества на 1 ампула):

Доксорубицин, HCl	10,00 mg
Лактоза, H ₂ O	52,63 mg
	(или 50 mg безводна лактоза)
Метил р-хидроксibenзоат	0,50 mg
Инжекционна вода	q.s. за 2,50 ml

Последователно се разтварят метил р-хидроксibenзоатът, хлорхидратът на доксорубицина и лактозата при разбъркване в деаерирана вода за инжектиране чрез барботиране на азот (около 90 % от необходимия краен обем на водата). След това обемът се допълва до крайния с деаерирана инжекционна вода. Разтворът се избистря с помощта на шотов филтър и микропореста мембрана с размер на порите 0,45 μ и се филтрува в стерилни условия през микропореста мембрана с размер на порите 0,22 μ . Филтратът директно се събира в стерилна зона.

Разтворът се разпределя автоматично на обеми от 2,5 ml в стерилни условия в безцветни стъклени ампули от тип III, които са стерилни и имат капацитет от 8 до 10 ml.

Разтворите се замразяват в ампулите при температура между -40 и -50°C в продължение на 4 до 5 h. След това се пристъпва към лиофилизиращо сушене на продукта до крайното състояние при температура от 43 до 45°C в продължение на 6 до 7 h. Ампулите се затварят със стерилни запушалки от хлорбутилов каучук и се затварят херметически в стерилни алуминиеви капсули.

По подобен начин се получават лиофилизирани състави на базата на доксорубицина, съдържащи 20 mg активен медикамент, като се излиза от

Доксорубицин, HCl	20,00 mg
Лактоза, H ₂ O	105,26 mg
Метил р-хидроксibenзоат	2,0 mg
Вода за инжектиране	q.s. за 3,00 ml

Леофилизацията се осъществява в стъклени ампули от тип III с капацитет от 20 до 26 ml.

Работейки по подобен начин, се получават лиофилизирани състави на доксорубицина, съдържащи 50 mg активно вещество, като се излиза от:

Доксорубицин, HCl	50,00 mg
Лактоза, H ₂ O	263,15 mg
Метил р-хидроксibenзоат	5,0 mg
Вода за инжектиране	q.s. за 5,00 ml

Леофилизацията се осъществява в стъклени ампули от тип III с капацитет от 50 до 57 ml.

По аналогичен начин се получават също така лиофилизирани състави на доксорубицина, подобни на описаните по-горе, но съдържащи съответно р-хидроксibenзоена киселина, р-аминобензоена киселина или салицилова киселина или пък 3-метил-4-хлорфенол, или 3,5-диметил-4-хлорфенол, или пък глицин, или пък цистеин или фенилаланин или пролин вместо метил р-хидроксibenзоат. Така например се лиофилизират следните състави:

Състав, съдържащ 10 mg	
Доксорубицин, HCl	10 mg
Лактоза, H ₂ O	52,63 mg
3-метил-4-хлорфенол	1,00 mg
Инжекционна вода	q.s. за 2,50 ml

Състав, съдържащ 20 mg	
Доксорубицин, HCl	20,00 mg
Лактоза, H ₂ O	105,26 mg
р-хидроксibenзоена киселина	2,00 mg

Инжекционна вода q.s. за 3,00 ml

Тези състави се лиофилизират, както е описано по-горе за съставите, съдържащи същото количество доксорубицин.

Количествата, отбелязани по-горе и в 5 примерите, които следват за различните компоненти, са количествата за една ампула.

Пример 2. Работейки, както е описано в пример 1, се получават лиофилизирани състави на 4'-епи-доксорубицина, съдържащи 10, 20 и 50 mg активен медикамент. Относителните количества между отделните компоненти, използвани за получаването, са представени по-долу:

Горните три състава се лиофилизират

	Състав от 10 mg	Състав от 20 mg	Състав от 50 mg
4'-епи-доксорубицин, HCl	10,00 mg	20,00 mg	50,00 mg
Лактоза, H ₂ O	52,63 mg	105,26 mg	263,15 mg
Метил р-хидроксibenзоат	1,00 mg	2,00 mg	5,00 mg
Инжекционна вода	q.s. за 2,50 ml	q.s. за 3,00 ml	q.s. за 5,00 ml

по начина, описан в пример 1, в стъклени ампули от тип III с капацитет съответно 8 до 10 ml, 20 до 26 ml и 50 до 57 ml.

Получават се също така аналогични лиофилизирани състави на базата на 4'-епи-доксорубицин, като този път се използва разтварящ агент, избран между р-хидроксibenзоена киселина, р-аминобензоена киселина, салицилова киселина, 3-метил-4-хлор-фенол, 3,5-диметил-4-хлорфенол, глицин, цистеин, фени-

лаланин или пролин на мястото на метил р-хидроксibenзоата.

Пример 3. Работейки по начин, описан в пример 1, се получават лиофилизирани състави на базата на 4'-дезоксидоксорубицин, съдържащи 5 и 25 mg активен медикамент. Относителните съотношения на отделните компоненти, използвани при получаването, са следните:

Леофилизирането на тези два състава се

	Състав от 5 mg	Състав от 25 mg
4'-дезоксидоксорубицин, HCl	5,00 mg	25,00 mg
Лактоза, H ₂ O	52,63 mg	263,15 mg
Метил р-хидроксibenзоат	0,50 mg	2,50 mg
Инжекционна вода	q.s. за 2,00 ml	q.s. за 5,00 ml

провежда, както е описано в пример 1, в стъклени ампули от тип III с капацитет съответно 8 до 10 ml и 50 до 57 ml. Получават се също така аналогични лиофилизирани състави, съдържащи р-хидроксibenзоена киселина или р-аминобензоена киселина, или салицилова киселина, или 3-метил-4-хлорфенол или 3,5-диметил-4-хлорфенол, или глицин, или цистеин, или фенилаланин, или пролин на мястото на метил р-хидроксibenзоата.

Пример 4. Работейки по подобен начин на описания в пример 1, се получават лиофилизирани състави, съдържащи даунорубицин (съответно 20 и 50 mg активен медикамент) или 4-деметокси-даунорубицин (съответно 5 и 10 mg активен медикамент). Относителните съотношения на отделните компоненти, използвани в тези състави, са следните:

	Състав от	Състав от
	20 mg	50 mg
Даунорубин, HCl	20,00 mg	50,00 mg
Манитол	100,00 mg	250,00 mg
Метил р-хидроксibenзоат	2,00 mg	5,00 mg
Инжекционна вода	q.s. за 3,00 ml	q.s. за 7,5 ml

	Състав от 5 mg	Състав от 10 mg
	5,00 mg	10,00 mg
4-деметокси-даунорубин, HCl	52,63 mg	105, 26 mg
Лактоза, H ₂ O	0,50 mg	1,00 mg
Метил р-хидроксibenзоат	q.s. за	q.s. за
Инжекционна вода	2,00 ml	3,00 ml

Леофилизацията се осъществява в стъклени ампули от тип I за съставите на базата на даунорубина, в ампули от 10 до 14 ml за съставите от 20 mg и в ампули от 50 до 57 ml за съставите от 50 mg. За леофилизацията на съставите на базата на 4-деметокси-даунорубина се използват стъклени ампули от тип III с обем от 8 до 10 ml за съставите от 5 mg и 2- до 26 ml за съставите от 10 mg.

Получават се също така аналогични леофилизирани състави, съдържащи р-хидроксibenзоена киселина или р-аминобензоена киселина, или салицилова киселина, или 3-метил-4-хлорфенил, или 3,5-диметил-4-хлорфенол, или глицин, или цистеин, или фенилаланин, или пролин на мястото на метил р-хидроксibenзоата.

Пример 5. Всеки от леофилизираните състави от дадените по-горе примери се възстановява с физиологичен серум по обичаен начин. Обемът на физиологичния серум, използван за възстановяването, зависи от природата и количеството на активния медикамент в леофилизираните състави. Така например леофилизираните състави, съдържащи 10 mg доксорубин, HCl или 10 mg 4'-епидоксорубин, HCl, както и за съставите, съдържащи 5 mg 4'-дезоксидоксорубин, HCl или 5 mg 4-деметокси-даунорубин, HCl за възстановяването се използват 5 ml физиологичен серум.

Възстановяват се леофилизираните състави, съдържащи 20 mg доксорубин, HCl или

20 mg 4'-епидоксорубин, HCl или 10 mg 4-деметокси-даунорубин, HCl или 20 mg даунорубин, HCl с 10 ml физиологичен серум и се използва обем от 25 ml физиологичен серум за възстановяването на леофилизираните състави, съдържащи 50 mg доксорубин, HCl или 50 mg 4'-епидоксорубин, HCl или 50 mg даунорубин, HCl или 25 mg 4'-дезоксидоксорубин, HCl.

Във всички случаи продължителността на възстановяването е много малка и се установява пълно разтваряне за около 5 до 20 s и в никакъв случай повече от 30 s.

Патентни претенции

1. Леофилизиран инжекционен състав, който е стабилен и който се разтваря бързо, съдържащ антрациклин глюкозид или сол на това съединение, приемлива за фармацевтично приложение, и който се характеризира с това, че съдържа разтварящ агент, който представлява хидроксид, меркапто или аминокиселина, или сол на алкален метал на някоя от тези киселини или алкилов естер с C₁-C₄ на някоя от тези киселини, или пълно халогениран в ядрото метилзаместен фенол или аминокиселина, или смес на две или повече от тези съединения с изключение на съставите, в които антрациклин глюкозидът представлява хлорхидрат на доксорубина и в които едновременно разтварящият агент представлява смес на четири части метил р-хидроксibenзоат и една

част пропилен р-хидроксibenзоат.

2. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че антрациклин глюкозидът е избран между доксорубицина, 4'-епидоксорубицина, 4'-дезоксидоксорубицина, даунорубицина или 4-метокси-даунорубицина.

3. Състав съгласно претенция 1 или 2, характеризиращ се с това, че солта на антрациклин глюкозидът е хлорхидрат.

4. Състав съгласно коя да е от претенции от 1 до 3, характеризиращ се с това, че разтварящият агент е съединение, избрано от групата, състояща се от р-хидроксibenзоена киселина и нейния метилов естер, р-аминобензоена киселина и нейния метилов естер, о-хидроксibenзоена киселина и нейния метилов естер, 3-метил-4-хлорфенол и 3,5-диметил-4-хлорфенол или смес на две или повече от тези съединения.

5. Състав съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че разтварящият агент е метил р-хидроксibenзоат.

6. Състав съгласно претенции 1 до 5, характеризиращ се с това, че съдържа освен това инертен пълнител.

7. Състав съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че инертният пълнител е лактоза.

8. Стабилен инжектабилен лиофилизиран състав, разтварящ се бързо, характеризиращ се с това, че съдържа хлорхидрат на доксорубицина на метил р-хидроксibenзоата и на лактозата.

9. Състав съгласно коя да е от претенции от 1 до 8, характеризиращ се с това, че е приложим при лечението на тумори в хуманната и ветеринарна медицина.

10. Стабилен лиофилизиран състав, разтварящ се бързо, приложим в хуманната и ветеринарна медицина за лечение на тумори, характеризиращ се с това, че съдържа антрациклин глюкозид или сол на това съединение, приемлива за фармацевтично приложение, и съдържа разтварящ агент, който представлява хидрокси, меркапто или amino-заместена бензоена киселина, или сол на алкален метал на някоя от тези киселини или алкилов естер с C_1-C_4 на някоя от тези киселини, или пгк халогениран в ядрото метилзаместен фенол или аминокиселина, или смес на две или повече от тези съединения.

11. Медикамент съгласно претенция 10,

характеризиращ се с това, че антрациклин глюкозидът е избран между доксорубицина, 4'-епидоксорубицина, 4'-дезоксидоксорубицина, даунорубицина и 4-метокси-даунорубицина.

12. Медикамент съгласно претенции 10 или 11, характеризиращ се с това, че солта на антрациклин глюкозида е хлорхидрат.

13. Медикамент съгласно коя да е от претенции от 10 до 12, характеризиращ се с това, че разтварящият агент е метил р-хидроксibenзоат.

14. Медикамент съгласно претенции 10 до 13, характеризиращ се с това, че съдържа освен това инертен пълнител.

15. Медикамент съгласно претенция 14, характеризиращ се с това, че инертният пълнител е лактоза.

16. Стерилен разтвор, който може да бъде лиофилизиран, характеризиращ се с това, че се използва за получаване на лиофилизиран състав съгласно коя да е от претенции от 1 до 8.

17. Стерилен разтвор, който може да бъде лиофилизиран, характеризиращ се с това, че се използва за получаване на лиофилизиран състав съгласно коя да е от претенции от 10 до 15.

18. Стерилен инжектабилен разтвор, който може да бъде лиофилизиран, характеризиращ се с това, че се получава чрез възстановяване на лиофилизиран състав съгласно коя да е от претенции от 1 до 8.

19. Стерилен инжектабилен разтвор, който може да бъде лиофилизиран, характеризиращ се с това, че се получава чрез възстановяване на лиофилизиран състав съгласно коя да е от претенции от 10 до 15.

20. Разтвор съгласно претенции 18 или 19, характеризиращ се с това, че се получава чрез възстановяване с физиологичен серум.

21. Инжекционен стерил разтвор съгласно коя да е от претенции от 18 до 20, характеризиращ се с това, че е приложим при лечението на тумори в хуманната и ветеринарна медицина.

22. Метод за получаване на инжекционен разтвор на антрациклин глюкозид, характеризиращ се с това, че в подходяща за инжектиране течност се разтваря лиофилизиран състав, съдържащ антрациклин глюкозид или сол на това съединение, приемлива за фар-

мацевтично приложение, и разтварящ агент, който представлява хидрокси, меркапто или аминокиселина, или сол на алкален метал на някоя от тези киселини или алкилов естер с C_1-C_4 на някоя от тези киселини, или пък халогениран в ядрото метилзаместен фенол или аминокиселина, или смес на две или повече от тези съединения.

23. Метод съгласно претенция 22, характеризира се с това, че подходящата за инжектиране течност е физиологичен серум.

24. Метод за подобряване на разтвори-

мостта на антрациклин глюкозид или приемлива за фармацевтично приложение сол на това съединение в инжекционен разтвор, характеризира се с това, че се смесва антрациклин глюкозидът с разтварящ агент, който представлява хидрокси, меркапто или аминокиселина, или сол на алкален метал на някоя от тези киселини или алкилов естер с C_1-C_4 на някоя от тези киселини, или пък халогениран в ядрото метилзаместен фенол или аминокиселина, или смес на две или повече от тези съединения.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М. Станкова

Редактор: А. Семерджиева

Пор. 37983

Тираж: 40 ЗС