

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044321**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.16

(21) Номер заявки
202100095

(22) Дата подачи заявки
2021.03.03

(51) Int. Cl. *A61K 33/02* (2006.01)
A61K 33/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ГИДРАЗИНА СУЛЬФАТА И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ЕЕ ОСНОВЕ**

(43) **2022.09.30**

(96) **2021000022 (RU) 2021.03.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПАО "ФАРМСИНТЕЗ" (RU)

(72) Изобретатель:
**Сурков Кирилл Геннадиевич,
Щербинин Михаил Борисович,
Петров Андрей Валерьевич, Онохин
Кирилл Вячеславович (RU)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) US-A-4110437

IS AMU Nitta et al. The crystal structure of orthorhombic hydrazonium sulphate. Acta Cryst., 1951, vol.4(4), p. 289-293

JONSSON Per-Gunnar et al. Neutron and X-ray diffraction studies of Hydrazinium Sulfate, N₂H₆SO₄*. Acta Cryst., 1970, B26, p. 536-546

MARTIN Thomas et al. The forgotten polymorphism of hydrazine sulfate: crystal structure of the metastable monoclinic form II. Journal of Inorganic and General Chemistry ZAAC, 2017, 643:2019-2023, табл. 3, фигуры 6, 7

CHLEBOWSKI Rowan T. et al. Hydrazine sulfate on nutritional status and survival in non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 8, No 1 (January), 1990: pp. 9-15 9

MOHAMMADAMIN Sadeghi et al. Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 127 (2018) p.91-104, страница 96, правая колонка в разделе 4.1, строка 6-7 снизу

REN Steven S. et al. Anticancer agents: tumor cell growth inhibitory activity and binary QSAR analysis. Current Pharmaceutical Design, 2004, 10, 1399-1415, страница 1408, Appendix 1

FILOV Vladimir A. et al. Experience of the treatment with sehydrin (Hydrazine Sulfate, HS)* in the advanced cancer patients. Investigational New Drugs 13: 89-97, 1995

LANCER Corey J et al. Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. Nutrition, 2001, vol.17(1), S1-21, S1-2,13-14; Conclusion

(57) Изобретение относится к кристаллической модификации гидразина сульфата и ее применению для получения твердой пероральной фармацевтической композиции, которая может быть использована в качестве средства для лечения пациента со злокачественной опухолью, в том числе для симптоматического лечения рака.

B1**044321****044321 B1**

Область техники

Изобретение относится к органической химии, фармацевтической промышленности и медицине и касается применения кристаллической модификации гидразина сульфата (формы I) для получения твердой пероральной фармацевтической композиции на ее основе, которая может быть использована в качестве средства для лечения рака у человека, в том числе для симптоматического лечения рака.

Уровень техники

К настоящему времени известно, что гидразина сульфат ($N_2H_6SO_4$, CAS 10034-93-2) обладает ингибирующим действием в отношении некоторых ферментов метаболизма углеводов и биогенных аминов, таких как фосфоенолпируват карбоксикиназы (Gold, J, *Oncology* (1975), 32: 1-10), глутамат-оксалоацетат трансминазы (Fortny, S.R., *Aerospace Med.* (1967), 38(7): 727-31), моноаминоксидазы и других, играющих определенную роль при росте злокачественной опухоли и вызываемой ей кахексии (Сейц И.Ф. и др., *Вопр. онкологии*, 21(1), 45-52). Также, установлено, что гидразина сульфат тормозит рост перевивных опухолей у экспериментальных животных путем ингибирования фосфоенолпируват карбоксикиназы (Gold, J., *Oncology* (1973), 27(1): 68-79; Gold, J., *Oncology* (1974) 29:74-89).

Описано лечение кахексии у пациентов со злокачественными опухолями путем перорального приема порошка гидразина сульфата, помещенного в капсулы (патент США № 4110437) или в капсулы в смеси с наполнителем, таким как кукурузный крахмал (Gold, J, *Oncology* (1975), 32: 1-10), или включенного в состав таблеток, содержащих в качестве наполнителя поваренную соль и покрытых кишечнорастворимой оболочкой (Filov, V.A., et al., *Investigat. New Drug*, (1995), 13:89-97).

Из литературы известны две кристаллические модификации гидразина сульфата: форма I (см. Nitta, I., et al. *Acta Crystallogr.* 1951, 4: 289-293; Jonsson, P.-G., et al. *Acta Crystallogr., Sect. B* 1970, 26: 536-546; Klapotke, T. M., et al. *Polyhedron* 1996, 15, 2579-2582; Martin, T., et al. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2017, 643: 2019-2023) и форма II (Pavlow, A. W. *Z. Krystallog.* 1900, 33: 162-163; Martin, T., et al. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2017, 643: 2019-2023).

Они изучены методом рентгенофазового анализа (РФА) и характеризуются наборами углов (2θ , град.), межплоскостных расстояний (d , Å) и их интенсивностью (I , имп./мин; $I_{от.} = I_i/I_{max} \times 100$, %) или непосредственно рентгенограммами.

Различные кристаллические модификации гидразина сульфата получают, варьируя условия кристаллизации вещества из его водных растворов. Например, при быстром охлаждении горячего ($80^\circ C$) водного раствора гидразина сульфата до комнатной температуры ($20-22^\circ C$) или с дополнительным охлаждением ледяной водой образуется орторомбическая форма I (см. Nitta, I., et al. *Acta Crystallogr.* 1951, 4: 289-293; Jönsson, P.-G., et al. *Acta Crystallogr., Sect. B* 1970, 26: 536-546; Klapötke, T. M., et al. *Polyhedron* 1996, 15, 2579-2582; Martin, T., et al. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2017, 643: 2019-2023). В то же время, при медленном охлаждении горячего раствора, сопровождающегося небольшим самопроизвольным испарением, образуется смесь формы I с пластинчатой (моноклинной) модификацией гидразина сульфата (форма II) (см. Pavlow, A. W. *Z. Krystallog.*, 1900, 33: 162-163; Martin, T., et al. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2017, 643: 2019-2023).

Тем не менее, применяемый в качестве активного вещества в лекарственных средствах для лечения рака у человека гидразина сульфат ранее не был охарактеризован на предмет его принадлежности к той или иной кристаллической модификации, а также не было известно о различиях в эффективности и активности кристаллических модификаций гидразина сульфата. Таким образом, авторы настоящего изобретения ставили перед собой задачу разработки более эффективной композиции гидразина сульфата для симптоматического лечения пациентов со злокачественными опухолями.

Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение гидразина сульфата, состоящего по меньшей мере на 90% по массе из кристаллической формы I, в качестве активного вещества твердой пероральной лекарственной формы для лечения онкологических пациентов приводит к значительно более выраженному лечебному эффекту, чем применение гидразина сульфата, содержащего менее 90% кристаллической формы I.

Таким образом, в настоящем изобретении предложена твердая фармацевтическая композиция для перорального приема, содержащая в качестве активного вещества гидразина сульфат, состоящий по меньшей мере на 90% по массе из кристаллической модификации гидразина сульфата (формы I), характеризующейся набором углов дифракции (2θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760. Указанная композиция содержит терапевтически эффективное количество гидразина сульфата и предназначена для лечения, включая симптоматическое лечение, пациентов со злокачественными опухолями с целью замедления потери веса, уменьшения болевого синдрома, уменьшения чувства слабости, уменьшения явлений дыхательной недостаточности, улучшения аппетита, повышения двигательной активности, улучшения физического, психического, социального, эмоционального статуса, снижения депрессии, улучшения настроения, улучшения эффективности химиотерапии, уменьшения побочных явлений химиотерапии у пациентов со злока-

чественными опухолями. Также, предложенная композиция может усиливать эффективность специфической противоопухолевой терапии, включая химиотерапию, направленной на замедление роста или на сокращения объема опухолевой ткани или распространения опухолевых клеток, которую проходит пациент со злокачественными опухолями.

Под симптоматическим лечением (симптоматической терапией) понимается лечение, направленное на предотвращение или устранение симптомов серьезного или опасного для жизни заболевания, например, такого как рак, побочных эффектов, вызванных лечением этого заболевания, например, химиотерапией, улучшение качества жизни, устранение или уменьшение психологических, социальных, эмоциональных проблем, связанных с заболеванием или его лечением. Симптоматическое лечение не оказывает целенаправленного воздействия на его основную причину или механизмы возникновения, или прогрессирование заболевания. Синонимами понятия "симптоматическое лечение" являются также термины "паллиативное лечение" и "поддерживающее лечение".

Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение гидразина сульфата, состоящего по меньшей мере на 90% по массе из кристаллической модификации гидразина сульфата, характеризующейся набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760, для получения твердой фармацевтической композиции для перорального приема в качестве симптоматического средства (или, другими словами, средства для симптоматического лечения), замедляющего потерю веса, снижающего болевой синдром, уменьшающего чувство слабости, уменьшающего явление дыхательной недостаточности, улучшающего аппетит, повышающего двигательную активность, уменьшающего побочные явления химиотерапии у пациентов со злокачественными опухолями.

В настоящем изобретении также предложено комбинированное применение указанной фармацевтической композиции с анаболическим лекарственным средством для лечения кахексии у пациентов со злокачественными опухолями.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлен спектр ЯМР ^{15}N гидразина сульфата, содержащего не менее 90% орторомбической кристаллической модификации (формы I).

На фиг. 2 представлен спектр ЯМР ^{15}N гидразина сульфата, содержащего орторомбическую и моноклинную кристаллические модификации (формы I и II) в соотношении 1:1.

На фиг. 3 представлен инфракрасный спектр гидразина сульфата, содержащего не менее 90% орторомбической кристаллической модификации (формы I).

На фиг. 4 представлен инфракрасный спектр гидразина сульфата, содержащего орторомбическую и моноклинную кристаллические модификации (формы I и II) в соотношении 1:1.

На фиг. 5 представлены экспериментальные дифрактограммы гидразина сульфата (нижняя дифрактограмма - гидразина сульфат, содержащий не менее 90% кристаллической формы I и менее 10% кристаллической формы II; верхняя дифрактограмма - смесь кристаллических форм I и II в соотношении примерно 1:1).

На фиг. 6 представлена типичная дифрактограмма кристаллической модификации гидразина сульфата (форма I).

На фиг. 7 представлена типичная дифрактограмма кристаллической модификации гидразина сульфата (форма II).

Подробное описание изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения предложена твердая пероральная фармацевтическая композиция на основе гидразина сульфата в качестве средства для лечения рака у человека, в том числе для симптоматического лечения, в частности для лечения местнораспространенных и диссеминированных форм злокачественных новообразований и раковой кахексии, при этом указанная композиция отличается от известных тем, что в качестве действующего (активного) вещества используют терапевтически эффективное количество гидразина сульфата, состоящего по меньшей мере на 90 % по массе из кристаллической модификации (формы I), характеризующейся набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760.

В соответствии с настоящим изобретением гидразина сульфат в фармацевтической композиции может содержать или состоять из не менее 91%, не менее 92%, не менее 93%, не менее 94%, не менее 95%, не менее 96%, не менее 97%, не менее 98% или не менее 99%, в том числе 100% кристаллической модификации (формы I), характеризующейся набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760. Остальное может представлять собой гидразина сульфат в другой форме.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать

по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из фармацевтически приемлемого разбавителя, разрыхлителя, связующего и вещества, способствующего скольжению.

Подходящие примеры разбавителей включают, но не ограничиваются ими, глюкозу (декстрозу), крахмал, кальция гидрофосфат, кальция карбонат, натрия хлорид, лактозы моногидрат, магния карбонат, сорбит (сорбитол), микрокристаллическую целлюлозу, маннит (маннитол) или их комбинацию.

Подходящие примеры разрыхлителей (дезинтегрантов) включают, но не ограничиваются ими, набухающие разрыхлители: поперечно-сшитый повидон, альгиновую кислоту и ее натриевую и калиевую соли, крахмал (в том числе химически модифицированный), метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу (кармеллозу натрия), кроскармеллозу, кросповидон, мальтозу, микрокристаллическую целлюлозу; газообразующие разрыхлители: твердые органические кислоты в сочетании с карбонатами или гидрокарбонатами и смачивающие - поверхностно-активные вещества, или их комбинацию.

Подходящие примеры связующих включают, но не ограничиваются ими, крахмальный клейстер, желатин, сахарозу, производные альгиновой кислоты, природные камеди, макрогол, производные целлюлозы, повидон, повидон-винилацетат (коповидон) или их комбинацию.

Подходящие примеры веществ, способствующих скольжению, включают, но не ограничиваются ими, крахмал, тальк, аэросил (кремния диоксид коллоидный), каолин, обезжиренный молочный порошок, макрогол, полисорбат, стеариновую кислоту и ее кальциевая и магниевая соли, полисорбат-80, натрия лаурилсульфат и др. или их комбинацию.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть выполнена в виде лекарственной формы для приема внутрь, выбранной из таблеток, порошков, гранул, драже, суспензий, пеллет, капсул, саше. В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение гидразина сульфата, состоящего по меньшей мере на 90% по массе из кристаллической модификации (формы I), характеризующейся набором углов дифракции (2θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760, для получения твердой пероральной фармацевтической композиции для лечения рака, в том числе для симптоматического лечения, в частности для лечения местнораспространенных и диссеминированных форм злокачественных новообразований человека и раковой кахексии.

В соответствии с настоящим изобретением, гидразина сульфат, применяемый для получения фармацевтической композиции, может содержать или состоять из не менее 91%, не менее 92%, не менее 93%, не менее 94%, не менее 95%, не менее 96%, не менее 97%, не менее 98% или не менее 99%, в том числе 100% кристаллической модификации (формы I), характеризующейся набором углов дифракции (2θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 - 6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21 -3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760. Остальное может представлять собой гидразина сульфат в другой форме.

Еще в одном аспекте настоящего изобретения предложено комбинированное применение фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего (активного) вещества терапевтически эффективное количество гидразина сульфата, состоящего по меньшей мере на 90% из кристаллической формы I, с анаболическими стероидными или нестероидными лекарственными средствами для лечения кахексии. В частности, предложена фармацевтическая комбинация для лечения кахексии у пациентов со злокачественной опухолью, включающая указанную фармацевтическую композицию и анаболическое лекарственное средство. Примером анаболического нестероидного средства является Мегестрола ацетат. Примером анаболического нестероидного средства является Остарин, то есть (2S)-3-(4-цианофенокси)-N-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-2-гидрокси-2-метил-пропанамид) - селективный модулятор андрогеновых рецепторов, обладающий анаболическим действием.

Под термином "комбинация" подразумевается либо одновременное введение, либо любой способ отдельного последовательного введения терапевтически эффективного количества лекарственных средств. Предпочтительно, если введение не одновременное, но лекарственные средства вводят в непосредственной близости друг от друга по времени. Кроме того, не имеет значения, вводят ли лекарственные средства в одной и той же лекарственной форме, или в разных лекарственных формах.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может также применяться в комбинации с такими лекарственными средствами, как Талидомид - ингибитор ангиогенеза, или Анаморелин - селективный агонист рецептора грелина, стимулятор секреции гормона роста (GHSR) с повышающим аппетит анаболическим действием.

Указанное комбинированное применение приводит к усилению антикахексической активности лекарственных средств.

Как упомянуто выше, авторы настоящего изобретения установили, что применение гидразина сульфата, состоящего по меньшей мере на 90% из кристаллической формы I, приводит к более выраженному лечебному эффекту, чем применение смеси кристаллических форм I и II, содержащей менее 90% кристаллической формы I.

Для подтверждения вышеизложенного были проведены эксперименты по получению разных кри-

сталлических модификаций гидразина сульфата путем изменения условий его кристаллизации из водных растворов. При быстром охлаждении горячего (80°C) водного раствора гидразина сульфата до комнатной температуры (20-22°C) или с дополнительным охлаждением ледяной водой было получено вещество, состоящее по данным рентгенофазового анализа (РФА) по меньшей мере на 90% из орторомбической формы I. При медленном охлаждении горячего раствора, сопровождающегося небольшим самопроизвольным испарением, образовывалась смесь формы I с пластинчатой (моноклинной) модификацией гидразина сульфата (форма II) в соотношении, близком к 1:1 (48:52). Варьирование условий кристаллизации позволяет получать смеси с различным соотношением форм I и II.

Для идентификации полученных веществ были проведены химические и физико-химические исследования.

Первоначально, при помощи качественных химических реакций, характерных для функциональных групп и фрагментов, было подтверждено наличие в составе обоих веществ гидразинной группы и сульфат-иона.

О наличии гидразинной группы свидетельствует оранжево-красное окрашивание растворов 0,01 г каждого вещества в 1 мл воды при добавлении 2,5 мл 2% раствора п-диметиламинобенальдегида.

Оба вещества дают характерную реакцию на сульфаты: при добавлении к раствору 0,01 г вещества в 1 мл воды 0,5 мл 5% раствора бария хлорида образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных неорганических кислотах (Государственная фармакопея РФ, ОФС. 1.2.2.0001.15 "Общие реакции на подлинность").

Кроме того, идентичность химического состава полученных веществ была установлена методами ядерного магнитного резонанса на ядрах азота ^{15}N (ЯМР ^{15}N) и инфракрасной спектроскопии.

Определение химических сдвигов сигналов атомов азота проведено в насыщенных растворах указанных веществ в дейтерированной воде (D_2O) на спектрометре ЯМР высокого разрешения Bruker DPX-400 (см. Фиг. 1 и 2). Как видно из фиг. 1 и 2, спектры ЯМР ^{15}N обоих веществ практически идентичны, сигналы гидразиновых атомов лежат в области 46,8 м.д.

Инфракрасные спектры обоих веществ регистрировали на приборе Shimadzu IR-21 Prestige в вазелиновом масле в области от 4000 до 400 см^{-1} . Как видно из фиг. 3 и 4, основные полосы поглощения в ИК спектрах почти не отличаются как по положению, так и по относительной интенсивности, что указывает на наличие в обеих формах одних и тех же функциональных групп.

Был проведен рентгенофазовый анализ (РФА) и определение температуры плавления обеих форм.

Рентгенофазовый анализ (РФА) обоих веществ проводили с использованием автоматического порошкового дифрактометра UltimaIV-285 (Rigaku), излучение рентгеновской трубки - $\text{CuK}\alpha_{1+2}$, длины волн $\lambda\text{CuK}\alpha_1$ 1.54059 Å и $\lambda\text{CuK}\alpha_2$ 1.54443 Å. В результате было установлено, что вещество, полученное при быстрой кристаллизации, состоит по меньшей мере на 90% из орторомбической формы I. Эта форма характеризуется набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d, Å, $\pm 0,003$): 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760.

Вещество, полученное при медленной кристаллизации, представляет собой смесь орторомбической формы I с пластинчатой (моноклинной) модификацией гидразина сульфата (форма II) в соотношении, близком к 1:1 (48:52). Форма II характеризуется несколько иным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d, Å, $\pm 0,003$): 14,83-5,968; 20,07-4,420; 21,19-4,189; 21,98 -4,041; 24,15-3,682; 25,11-3,544; 25,39-3,505; 25,69-3,465; 28,16-3,166.

Температуру плавления образцов определяли на приборе Buchi В-540 капиллярным методом (Государственная фармакопея РФ, ОФС.1.2.2.0001.15 "Температура плавления"). Температура плавления гидразина сульфата, содержащего не менее 90 % орторомбической формы I, составляет от 248 до 253°C (с разложением), а у смеси формы I и II в соотношении, близком к 1:1, несколько выше: от 255 до 256°C (с разложением).

Приведенные экспериментальные данные рентгенофазового анализа и температуры плавления однозначно свидетельствуют о том, что две кристаллические модификации гидразина сульфата характеризуются совокупностью углов дифракции и межплоскостных расстояний, а также несколько отличаются по температуре плавления (с разложением).

Возможность осуществления предлагаемого изобретения иллюстрируется следующими примерами, но не ограничивается ими.

Пример 1. Получение гидразина сульфата в виде кристаллической формы I 7,8 кг гидразина сульфата квалификации ч растворяют в 10 л воды очищенной в реакторе из инертного материала (эмаль, стекло) вместимостью 60-125 л при температуре 75-80°C. Затем прибавляют 0,2 кг угля активированного и перемешивают при температуре 75-80°C в течение 10-15 минут. Суспензию пропускают через обогреваемый мешочный фильтр, фильтр промывают 10 л горячей (80°C) воды очищенной. Затем фильтрат и промывную воду объединяют, охлаждают в течение 1 ч до 10-15°C и перемешивают при указанной температуре в течение 3-4 часов. Из полученной водной суспензии фильтрованием на нутч-фильтре или центрифугированием выделяют осадок фармакопейного сульфата гидразина и промывают его на фильт-

ре 12 л холодной воды. Влажный осадок сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 45-55°C и остаточном давлении в течение 2-3 часов. Выход сухого продукта около 7 кг (89 мас.%). Полученное белое кристаллическое вещество имеет температуру плавления от 248 до 253°C (с разложением). По данным РФА полученное вещество состоит по меньшей мере на 90% из кристаллической формы I гидразина сульфата и характеризуется набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 -6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760. Форма II присутствует в количестве менее 10%.

Пример 2. Получение гидразина сульфата в виде смеси кристаллических форм I и II в массовом соотношении 7:3.

Процесс проводят как в примере 1. После фильтрования фильтрат и промывную воду объединяют и охлаждают до 10-15°C в течение 42-48 ч. Из полученной водной суспензии фильтрованием на нутч-фильтре или центрифугированием выделяют осадок сульфата гидразина, промывают его на фильтре 12 л холодной воды. Влажный осадок сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 45-55°C и остаточном давлении в течение 2-3 часов. Выход сухого продукта около 6,8 кг (86 мас.%). Полученное белое кристаллическое вещество имеет температуру плавления от 250 до 254°C (с разложением). По данным РФА, это вещество представляет собой смесь форм I и II. В ее дифрактограмме присутствуют наборы углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$), характерные как для формы I: 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760, так и для формы II: 14,83-5,968; 20,07-4,420; 21,19-4,189; 21,98-4,041; 24,15-3,682; 25,11-3,544; 25,39-3,505; 25,69-3,465; 28,16-3,166. По относительной интенсивности линий установлено, что массовое соотношение форм близко к 7:3 (71:29).

Пример 3. Получение гидразина сульфата в виде смеси кристаллических форм I и II в массовом соотношении 1:1.

Процесс проводят как в примерах 1 и 2. После фильтрования фильтрат и промывную воду объединяют и медленно охлаждают до 10-15°C без перемешивания, поддерживая скорость охлаждения не выше 0,01°C/мин. Из полученной водной суспензии фильтрованием на нутч-фильтре или центрифугированием выделяют осадок сульфата гидразина, промывают его на фильтре 12 л холодной воды. Влажный осадок сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 45-55°C и остаточном давлении в течение 2-3 часов. Выход сухого продукта около 6,7 кг (89 мас.%). Полученное белое кристаллическое вещество имеет температуру плавления от 255 до 256°C (с разложением). По данным РФА, это вещество представляет собой смесь форм I и II. В ее дифрактограмме присутствуют наборы углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$), характерные как для формы I: 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25 -3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760, так и для формы II: 14,83-5,968; 20,07-4,420; 21,19-4,189; 21,98-4,041; 24,15-3,682; 25,11-3,544; 25,39-3,505; 25,69-3,465; 28,16-3,166. По относительной интенсивности линий установлено, что массовое соотношение форм близко к 1:1 (48:52).

Пример 4. Получение фармацевтической композиции для перорального приема (таблетки), содержащей в качестве активного (действующего) вещества гидразина сульфат в кристаллической форме I.

Использовали кристаллическую форму I гидразина сульфата, полученную так, как описано в Примере 1.

Состав фармацевтической композиции (на одну таблетку):

Действующее вещество Количество, мг,

Гидразина сульфат в кристаллической форме I 60,0,

Вспомогательные вещества ядра

кальция гидрофосфат (USP) 304,0,

повидон (ФСП 42-0345-4368-03, USP) 24,0,

магния стеарат (ТУ 6-09-16-1533-90, USP) 4,0,

кремния диоксид коллоидный (аэросил) (ГОСТ 14922-77, USP) 8,0,

Вспомогательные вещества оболочочки

Опадрай, 6,0,

в том числе: гипромеллоза (USP, Eur. Ph., JP) 84,1%, триацетин (USP, Eur. Ph., JP) 8,4%, тальк (USP, Eur. Ph., JP) 7,5%,

Вспомогательные вещества оболочочки

Акрилиз, 12,7,

в том числе: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, 1:1 (USP-NF, Eur. Ph., JP) 66,0%, тальк (USP, Eur. Ph., JP) 16,5%, краситель железа оксид красный (железа [III] оксид) (E172) (USP, JP) 10,7%, алюминиевый лак на основе красителя аллюра красный (E129) (JECFA) 2,3%, титана диоксид (USP, Eur. Ph., JP) 1,3%, кремния диоксид коллоидный (аэросил) (USP-NF, Eur. Ph., JP) 1,0%, натрия гидрокарбонат (USP, Eur. Ph., JP) 1,0 %, алюминиевый лак на основе красителя индиго кармин (E132) (JECFA, JSFA, JP MO) 0,7%, лаурилсульфат (USP-NF, Eur. Ph., JP) 0,5%,

Триацетин (USP-NF, Eur. Ph., JP) 1,3.

Основными стадиями получения фармацевтической композиции в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, являются: получение массы для таблетирования, таблетирование таблеток-ядер, получение таблеток, покрытых пленкообразующим составом.

В процессе приготовления массы для таблетирования происходят смешение и опудривание. В установку для смешивания сухих компонентов лекарственных форм с барабанным или биконусным смесителем загружают 17,3 кг гидразина сульфата (действующее вещество) и 87,109 кг кальция гидрофосфата. Перемешивают 10 мин, добавляют 6,884 кг повидона и предварительно просеянные магния стеарат (1,147 кг) и кремния диоксид (2,294 кг). Перемешивают 20 мин, затем готовую массу для таблетирования (108,9 кг) из смесителя передают для таблетирования.

Для таблетирования таблеток-ядер используется таблетировочный пресс ротационного типа, например, E-150 Plus-32EU-B. По окончании процесса таблетирования таблетки-ядра, удовлетворяющие требованиям спецификации, в количестве 107,5 кг передают на стадию покрытия пленкообразующим составом.

Для формирования оболочки используют высокоэффективную машину для нанесения пленочного покрытия (коутер), например, аппарат BGB-150 D. При двухстадийном нанесении пленкообразующей суспензии на водной основе образуется прочное кишечнорастворимое покрытие, состоящее из подболочки (опадрай) и оболочки (акрилиз).

Для нанесения подболочки используют 11,5% раствор опадрай (смесь 84,1% гипромеллозы, 8,4% триацетина и 7,5% талька) в воде очищенной. При проведении технологического процесса нанесения пленки температура воздуха на входе в аппарат должна быть от 65 до 70°C, на выходе от 57 до 62°C. Время процесса 40-45 минут. Расход пленкообразующего состава постепенно увеличивают от 80 до 210 мл/мин. В ходе процесса отбирают пробы таблеток для оценки равномерности покрытия и однородности пленки.

Для нанесения оболочки используют 20% раствор акрилиза (66,0% сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 1:1,16,5% талька, 10,7% железа(III) оксида, 2,3% алюминиевого лака на основе красителя аллур красный, 1,3% титана диоксида, 1,0% аэросила, 1,0% натрия гидрокарбоната, 0,7% алюминиевого лака на основе красителя индиго кармин, 0,5% лаурилсульфата) в воде очищенной с добавлением 10% триацетина. При проведении технологического процесса нанесения пленки температура воздуха на входе в аппарат должна быть от 50 до 55°C, на выходе от 47 до 52°C. Расход пленкообразующего состава постепенно увеличивают от 80 до 210 мл/мин. В ходе процесса отбирают пробы таблеток для оценки равномерности покрытия и однородности пленки.

Кондиционные таблетки должны иметь круглую форму с двояковыпуклыми поверхностями, с цельными краями, поверхность должна быть гладкой, однородной, цвет таблетки, покрытой оболочкой - красно-коричневого цвета. На изломе белого цвета. Масса таблеток должна быть от 399 до 441 мг, высота таблетки (4,2±0,4) мм, диаметр таблетки (10,0±0,3).

Полученные таблетки, по данным физико-химических испытаний, содержат 59,8 мг сульфата гидразина. Подлинность действующего вещества подтверждена качественными химическими реакциями с диметиламинобензальдегидом и раствором йода (гидразинная группа) и хлоридом бария (сульфат-ион). По данным РФА, в полученной смеси присутствует сульфат гидразина, состоящий по меньшей мере на 90% из формы I с характерным набором углов дифракции (2 θ , град, ±0,10) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d, Å, ±0,003): 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760.

Пример 5. Получение фармацевтической композиции для перорального приема (капсулы), содержащей в качестве активного (действующего) вещества гидразина сульфат в кристаллической форме I.

Использовали гидразина сульфат в кристаллической форме I, полученный так, как это описано в Примере 1.

Состав фармацевтической композиции (на одну капсулу):

Действующее вещество Количество, мг,

Гидразина сульфат в кристаллической форме I 60,0,

Вспомогательные вещества ядра

кальция гидрофосфат (USP) 100,0,

повидон (ФСП 42-0345-4368-03, USP) 17,0,

кремния диоксид коллоидный (аэросил) (ГОСТ 14922-77, USP) 1,7,

магния стеарат (ТУ 6-09-16-1533-90, USP) 1,3.

Основными стадиями получения фармацевтической композиции в форме капсул являются: приготовление увлажнителя, получение и сушка гранулята, опудривание гранул, наполнение капсул.

В качестве увлажнителя используют 10% водный раствор повидона (5,2 кг повидона, 5,2 кг увлажнителя).

Получение массы для капсулирования производится на сушилке-грануляторе с псевдоожиженным слоем (например, типа FBE PRO 60). В сушилку-гранулятор загружают отвешенное просеянное сырье

(8,72 кг гидразина сульфата и 14,39 кг кальция гидрофосфата безводного). Ингредиенты перемешивают при нагревании, и по достижении температуры в слое продукта от 25 до 35°C начинают подачу увлажнителя. По окончании орошения переходят на режим сушки при температуре продукта от 25 до 35°C. Сушку заканчивают при получении гранулята с массовой долей остаточной влаги не более 1,5%.

Процесс опудривания осуществляют в том же аппарате. В сушилку-гранулятор добавляют 0,52 кг аэросила и 0,34 кг магния стеарат и перемешивают 2-3 мин.

Массу для наполнения капсул выгружают в сборник, взвешивают и отбирают пробу массы для содержания гидразина сульфата (от 56 до 65 мг в расчете на среднюю массу содержимого капсулы). Выход на стадии составляет: 96,6% (25,28 кг).

Массу для наполнения капсул передают на стадию капсулирования. Для наполнения и закрытия капсул используют автоматическую машину модели Romaco Macofar CD-25 или аналогичную.

Капсульную массу фасуют в твердые желатиновые капсулы № 2. Выход на стадии 96,5 % (24,38 кг).

В процессе производства капсул действующее (активное) вещество не претерпевает изменений и, по данным РФА, присутствует в капсулах в виде гидразина сульфата, состоящего по меньшей мере на 90% из кристаллической формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760.

Пример 6. Получение фармацевтической композиции для перорального приема (саше), содержащей в качестве активного (действующего вещества) гидразина сульфат, находящийся в кристаллической форме I.

Состав фармацевтической композиции для перорального приема (саше) близок составу капсул.

Действующее вещество Количество, мг,

Гидразина сульфат в кристаллической форме I 60,0,

Вспомогательные вещества ядра

кальция гидрофосфат (USP) 100,0,

кремния диоксид коллоидный (аэросил) (ГОСТ 14922-77, USP) 1,7,

магния стеарат (ТУ 6-09-16-1533-90, USP) 1,3.

Компоненты композиции просеивали, после чего 0,87 кг гидразина сульфата, 1,44 кг кальция гидрофосфата безводного, 0,052 кг аэросила и 0,034 кг магния стеарата смешивали в V-образном смесителе ВН-8. Затем порошок дозировали в бумажные пакеты (из пергаментной бумаги). Использование массы в виде сухой смеси порошков позволяет заполнять капсулы без предварительного изготовления гранулята. Выход 2,31 кг (96,4%). В процессе производства саше гидразина сульфат сохраняет свою кристаллическую структуру. При помощи РФА подтверждено, что действующее вещество присутствует в саше, также как и в капсулах, в виде гидразина сульфата, состоящего по меньшей мере на 90 % из формы I, обнаружен характерный набор углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760.

Пример 7. Получение фармацевтической композиции для перорального приема (саше), содержащего в качестве активного вещества гидразина сульфат, представляющий смесь кристаллических форм I и II в массовом соотношении 7:3.

Композицию получали как в примере 6. Вместо кристаллической формы I гидразина сульфата для приготовления композиции использовали смесь кристаллических форм I и II в массовом соотношении 7:3, приготовление которой описано в примере 2. Выход 2,32 кг (96,8%).

Полученные саше содержат вещество, в дифрактограмме которого присутствуют наборы углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$), характерные как для формы I: 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25 -3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760, так и для формы II: 14,83-5,968; 20,07-4,420; 21,19-4,189; 21,98-4,041; 24,15-3,682; 25,11-3,544; 25,39-3,505; 25,69-3,465; 28,16-3,166, в массовом соотношении, близком к 7:3.

Пример 8. Получение фармацевтической композиции для перорального приема (саше), содержащей в качестве активного вещества гидразина сульфат в виде смеси кристаллических форм I и II в массовом соотношении 1:1.

Композицию получали как в примере 6. Вместо кристаллической формы I гидразина сульфата для приготовления композиции использовали смесь форм I и II в соотношении 1:1, приготовление которой описано в Примере 3. Выход 2,32 кг (96,8%).

Полученные саше содержат вещество, в дифрактограмме которого присутствуют наборы углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$), характерные как для формы I: 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760, так и для формы II: 14,83-5,968; 20,07-4,420; 21,19-4,189; 21,98-4,041; 24,15-3,682; 25,11-3,544; 25,39-3,505; 25,69-3,465; 28,16-3,166, в массовом соотношении, близком к 1:1.

Пример 9. Симптоматическое лечение пациента со злокачественной опухолью.

Пациентка, 56-летняя женщина в постменопаузе, была госпитализирована с постоянными, сильными болями в спине, но в удовлетворительном состоянии. Эти симптомы у нее начались за два месяца до госпитализации, когда она почувствовала, резкую боль в ребре во время кашля. Через месяц после этого была проведена рентгенография грудной клетки, которая не выявила патологии. Участковый врач назначал нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен и кетотифен) и физиотерапию. Еще через месяц, при вставании с кресла, пациентка ощутила сильную боль в спине, верхней ее части. Боль в спине купировалась только наркотическими обезболивающими и сопровождалась позывами к мочеиспусканию. В отделении неотложной терапии рентген грудной клетки выявил свежий компрессионный перелом грудного отдела позвоночника. Проведенная компьютерная томография (КТ) выявила диффузные остеолитические поражения во всем поясничном отделе позвоночника и крестце, которые были расценены как метастазы злокачественной опухоли.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила опухоль в теле десятого грудного позвонка (T10), которая привела к сужению позвоночного канала, а также при использовании контраста, было выявлено усиление сигнала эпидурального пространства распространяющееся от уровня нижнего края десятого грудного позвонка до уровня верхнего края двенадцатого грудного (T12) позвонка. Диффузные опухолевые очаги были выявлены во всех поясничных позвонках, ребрах и подвздошных костях. Последующая маммография выявила патологическое образование диаметром около 6 см в верхненаружном сегменте левой молочной железы.

Биопсия показала умеренно дифференцированную инвазивную протоковую карциному, которая была эстроген-рецептор положительной (ER +), прогестерон-рецептор положительной (PR +), и отрицательной по рецептору эпидермального фактора роста человека 2 (HER2-), с Ki67 (индексом пролиферации) равным 30%. Клиническая картина соответствовала IV стадии рака молочной железы. При биопсии под контролем КТ правой подвздошной кости выявлен метастаз инвазивной протоковой карциномы, который был охарактеризован как ER +, PR- и HER2-, с Ki67, равным 15%.

В течение последующих двух месяцев пациентка получала лечение анастрозолом и палбоциклибом. В течение следующих полутора лет были продолжены курсы химиотерапии (всего 19). Через полтора года от момента постановки диагноза пациентка начала жаловаться на боль в правом бедре, иррадиирующую вниз до колена. Компьютерная томография выявила диффузные остеолитические внутрикостные метастазы в правой бедренной кости. МРТ, проведенная еще через три месяца, показала прогрессирование метастатической болезни с новыми компрессионными переломами в поясничном отделе позвоночника и многоуровневого поражения эпидурального пространства от уровня T10 до уровня L1 (поясничного отдела позвоночника), с поражением позвоночного канала на уровне T11-T12. Была осуществлена декомпрессия спинного мозга путем нейрохирургического вмешательства. Уже через месяц после перелома шейки правой бедренной кости со смещением было проведено полное протезирование правого тазобедренного сустава. После операции у пациентки появился кашель и одышка. При компьютерной томографии грудной клетки обнаружены множественные округлые образования в легких, которые, после биопсии, были оценены как метастазы инвазивной протоковой карциномы молочной железы (ER -, PR- и HER2-, с Ki67 (индексом пролиферации), равным 10%.

После этого пациентка стала быстро терять вес, отметила значительную потерю аппетита. Для купирования болевого синдрома (болей в костях и позвоночнике) пациентка получала наркотический анальгетик - морфина сульфат 60 мг/сут (перорально). Пациентке назначили твердую пероральную фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активного (действующего) вещества смесь форм I и II гидразина сульфата в массовом соотношении 1:1, в дозе по 60 мг три раза в день. В течение следующего месяца скорость потери веса не изменилась (в среднем 850 граммов в неделю). Доза морфина сульфата была уменьшена до 40 мг/сут (перорально). Наблюдалось некоторое улучшение аппетита. Однако другой позитивной динамики не наблюдалось, а еще через две недели назначаемая доза анальгетиков вернулась к прежним уровням. Назначенная композиция, содержащая в качестве активного вещества смесь форм I и II гидразина сульфата в массовом соотношении 1:1 был отменена, и назначено лечение с помощью твердой пероральной фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного вещества гидразина сульфат в кристаллической форме I (конкретнее, состоящий по меньшей мере на 90% из кристаллической формы I), в такой же дозе (по 60 мг три раза в день по активному веществу). В течение следующего месяца лечения скорость потери веса резко снизилась (приблизительно с 850 г до приблизительно 400 г в неделю), а в течение третьего и четвертого месяцев месяца вес практически не уменьшался, уменьшилось чувство слабости, усилился аппетит, доза морфина сульфата, необходимого для купирования болевого синдрома, снизилась до 40 мг/сутки. Еще через две недели морфин был отменен, и пациентка стала принимать трамадол по 200 мг/сутки, что эквивалентно по обезболивающей активности примерно всего 20 мг морфина сульфата в сутки. Кашель и одышка значительно уменьшились. Пациентка отметила повышение двигательной активности.

Таким образом, фармацевтическая композиция для перорального приема, содержащая в качестве активного вещества гидразина сульфат, состоящий по меньшей мере на 90% из кристаллической формы I, при лечении пациентов со злокачественными образованиями, обладает выраженным симптоматиче-

ским действием: способностью снижать болевой синдром, уменьшать чувство слабости, явления дыхательной недостаточности (одышку), улучшать аппетит, повышать двигательную активность. При этом аналогичная фармацевтическая композиция для перорального приема, содержащая в качестве действующего (активного) вещества смесь кристаллических форм I и II гидразина сульфата в массовом соотношении 1:1, назначаемая пациенту в такой же дозе (по активному веществу), подобными свойствами не обладает.

Пример 10. Лечение пациента со злокачественной опухолью.

Женщина 48 лет обратилась за медицинской помощью по поводу потери веса и болей в животе. Компьютерная томография брюшной полости и последующая тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ выявили неоперабельный рак хвоста поджелудочной железы (стадия 3 по классификации TNM). Пациентка прошла курс химиотерапии с применением комбинации фторурацила, лейковорина, иринотекана и оксалиплатина (режим FOLFIRINOX), но через три месяца болезнь прогрессировала с появлением метастазов в печени и костях. Спустя 6 месяцев от момента постановки диагноза была начата химиотерапия второй линии с применением гемцитабина и набпаклитаксела. Была зарегистрирована стабилизация заболевания. Однако через 7 месяцев после этого болезнь снова продолжила прогрессирование, с метастазированием опухоли в лимфатические узлы брюшной полости, печень, легкие и кости. Поскольку было установлено, что пациентка потеряла 23,7% массы тела за последние 6 месяцев без голодания, то ей был поставлен диагноз раковой кахексии согласно критериям группы Европейского сотрудничества по исследованиям паллиативной помощи компьютеризированная оценка симптомов и классификация боли, депрессии и физических функций (кахексии) (EPCRC-CSA). При этом общий статус согласно критериям Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) был оценен в 1 балл. Пациентке была начата паллиативная химиотерапия третьей линии (FOLFIRI). Одновременно, она начала принимать фармацевтическую композицию гидразина сульфата, где действующее вещество (гидразина сульфат) представляло собой смесь формы I и формы II гидразина сульфата в массовом соотношении, близком к 7:3. Пациентка принимала по 60 мг (по активному веществу) препарата три раза в день. Оценивали в динамике наличие симптомов, потенциально влияющих на питание пациента, таких как чувство раннего насыщения, потеря аппетита, диспепсия, тошнота и рвота, вызванные химиотерапией, симптомы мальабсорбции, включая вздутие живота или дискомфорт, чрезмерное газообразование, вызывающее отрыжку или метеоризм, частоту, цвет и характер стула. Оценивали динамику массы тела, а также изменения состава тела с помощью биоимпедантного анализатора. Качество жизни, физический и психологический статус, оценивали с помощью опросников.

Через 8 недель было установлено, что потеря веса продолжается, и другие симптомы, а также опухолевый рост во всех локализациях имеют отрицательную динамику. В связи с этим без изменения другой проводимой терапии (включая текущую химиотерапию), фармацевтическая композиция, содержащая гидразина сульфат в виде смеси формы I и формы II в массовом соотношении, близком к 7:3, была заменена на фармацевтическую композицию, в которой действующее (активное) вещество состоит по меньшей мере на 90 % из кристаллической формы I гидразина сульфата. Пациентка принимала новый препарат в той же дозе и режиме, то есть по 60 мг (по активному веществу) три раза в день.

При оценке через последующие 8 недель лечения были обнаружены значительные улучшения в отношении кардиореспираторной функции (увеличение дистанции при ходьбе в течение 6 минут (+ 24,1%)), силы сжатия правой руки (+ 8,0%), силы захвата левой руки (+ 7,5%). Антропометрические измерения и измерения с помощью биоимпедантного метода показали увеличение массы тела (с 48,1 кг до 51,2 кг), увеличение окружности талии (с 66,5 см до 70,5 см) и бедер (с 89,4 см до 93,0 см), а также и индекса массы тела (с 17,0 до 20,1 кг/м²) при значительном увеличении безжировой массы тела (+ 8,4%).

Также, совершенно неожиданно было зафиксировано уменьшение размеров двух из трех метастазов в печени с уменьшением сумм продольных и поперечных размеров очагов примерно на 25% и 15%, соответственно.

Такие симптомы как дисфагия, оральная мукозит, диспепсия, ксеростомия, диарея, стеаторея и вздутие живота, дискомфорт исчезли или значительно уменьшились за эти 8 недель. Показатели "качества жизни" (баллы по шкале EORTC QLQ C-30) улучшились в таких областях как физическое функционирование (с 72,1 до 78,0 баллов), эмоциональное функционирование (с 74,0 до 81,2 баллов), социальное функционирование (с 34,2 до 67,1 баллов). Улучшился аппетит, уменьшились усталость, боль, одышка, бессонница, тревога.

Таким образом, твердая фармацевтическая композиция для перорального приема согласно настоящему изобретению, содержащая в качестве действующего вещества гидразина сульфат, состоящий по меньшей мере на 90% из кристаллической формы I, обладает способностью снижать проявления раковой кахексии, улучшать показатели физического, психического, социального, эмоционального статуса, снижать уровень депрессии, улучшать настроение, снижать побочные эффекты химиотерапии, усиливать действие химиотерапии у онкологических пациентов. При этом аналогичная фармацевтическая композиция для перорального приема, содержащая в качестве активного вещества гидразина сульфат в виде смеси кристаллических форм I и II гидразина сульфата в массовом соотношении 7:3, в том же количестве и назначаемая пациенту в такой же дозе, подобными свойствами не обладает.

Пример 11. Симптоматическое лечение пациента со злокачественной опухолью.

88-летний мужчина был госпитализирован в хоспис по поводу неоперабельного рака кардиального отдела желудка с синдромом анорексии-кахексии у онкологических больных (САКОБ). В анамнезе выявлена предшествующая хроническая атрофия и воспаление глотки, пневмония, диабет 2 типа. Первые симптомы (слабость, потеря веса, трудности с глотанием, боль в верхней части живота) появились за 6 месяцев до постановки диагноза, но проведенные эндоскопические исследования не показали какой-либо опухолевой патологии желудка. При повторной эндоскопии, то есть 6 месяцев после первого эндоскопического исследования, и дополнительной контрастной рентгенографии была выявлена аденокарцинома желудка на поздней стадии (G2). От попытки резекции опухоли после эндоскопической ревизии брюшной полости пришлось отказаться из-за значительной местной инфильтрации опухоли в окружающие ткани. Из-за плохого общего состояния и сопутствующих заболеваний пациенту не могло быть назначено специфическое противоопухолевое лечение. Пациент неоднократно отказывался от гастростомы и энностомы. Через месяц после постановки диагноза пациента направили в местный хоспис. При поступлении он предъявлял жалобы на боль в верхней части живота от легкой до умеренной (3-5 по 11-балльной цифровой рейтинговой шкале (NRS-11) с самооценкой боли, 0 - отсутствие боли, 5 - умеренная боль, 10 - сильная боль), отрыжку после еды, усталость, слабость, отсутствие аппетита, запор, тошнота, икота, метеоризм, сухость во рту, снижение ощущения вкуса еды, бессоннице, проблемах с концентрацией внимания, раздражительности, беспокойстве, депрессивном настроении, плохом общем самочувствии, а также одышке при незначительных усилиях. При медицинском осмотре ее общее состояние было плохим. В средней части живота определялось патологическое образование, печень была увеличена. Статус по шкале ECOG составлял 3-4, индекс Карновского - 40-50. Пациент употреблял гомогенизированную пищу шесть раз в день, и примерно в 800 мл жидкости в день. Два раза в месяц проводилась эндоскопическая дилатация кардии, что позволило сохранить пероральное питание. С момента появления первых симптомов до госпитализации в хоспис пациент потерял 15 кг веса. Для купирования боли пациент получал трамадол 20 мг, а для купирования тошноты и рвоты - гиосцина бутилбромид 8 мг подкожно каждые 4 часа с 8-часовыми интервалами в течение ночи. Пациенту также вводили дексаметазон, первую неделю 4 мг/день с повышением дозы к третьей неделе до 8 мг/день подкожно, 1 раз в день утром. Пациент получал также перорально мегестрола ацетат в дозе 400 мг/сутки в качестве антианорексического средства. Также пациенту было назначено лечение посредством фармацевтической композиции гидразина сульфата для перорального приема, содержащей в качестве активного вещества смесь кристаллических форм I и II гидразина сульфата в массовом соотношении 1:1, в дозе по 60 мг (на активное вещество) три раза в день. После двух месяцев после помещения в хоспис потеря веса составила еще 7 кг. Доза обезболивающего препарата (трамадола) была увеличена до 40 мг/сут. Улучшения аппетита не наблюдалось. Назначенный препарат, содержащий смесь кристаллических форм I и II гидразина сульфата в массовом соотношении 1:1, был отменен, и вместо него назначено лечение посредством фармацевтической композиции для перорального приема согласно настоящему изобретению, в которой в качестве активного вещества использовали гидразина сульфат, содержащий не менее 90% кристаллической формы I, в дозе по 60 мг (на активное вещество) три раза в день. Другая терапия не менялась. После 8 недель такого лечения, доза дексаметазона была снижена до 4 мг/день, а доза трамадола была снижена до 20 мг/день. Пациент отмечал улучшение настроения, усиление ощущения вкуса еды, повышение двигательной активности, уменьшение слабости, снижение чувства тошноты. Потеря веса практически прекратилась.

Таким образом, как следует из данного примера, твердая фармацевтическая композиция для перорального приема по настоящему изобретению, содержащая в качестве активного вещества гидразина сульфат, состоящий по меньшей мере на 90% из кристаллической формы I, для лечения пациентов со злокачественными образованиями обладает выраженным симптоматическим действием: способностью снижать болевой синдром, уменьшать чувство слабости, улучшать аппетит, повышать двигательную активность, препятствовать развитию депрессии, улучшать качество жизни, снижать степень выраженности САКОБ. При этом аналогичная фармацевтическая композиция для перорального приема, содержащая в качестве активного вещества смесь кристаллических форм I и II гидразина сульфата в соотношении 1:1, назначаемая пациенту в такой же дозе, подобными свойствами не обладает.

Из вышеизложенного, включая приведенные примеры реализации изобретения, можно сделать вывод о том, что применение гидразина сульфата, содержащего (состоящего из) по меньшей мере 90% кристаллической формы I, в качестве активного вещества твердой пероральной лекарственной формы, неожиданно позволяет получить значительно более эффективную фармацевтическую композицию, предназначенную для лечения (включая симптоматическое лечение) пациентов со злокачественными опухолями в отношении сокращения размера опухоли (при совместном применении со специфической противоопухолевой терапией/химиотерапией), замедления потери веса, уменьшения болевого синдрома, уменьшения чувства слабости, уменьшения явлений дыхательной недостаточности, улучшения аппетита, повышения двигательной активности, улучшения физического, психического, социального, эмоционального статуса, снижения депрессии, улучшения настроения, улучшения эффективности химиотерапии, уменьшения побочных явлений химиотерапии у пациентов со злокачественными опухолями, чем аналогичное применение гидразина сульфата, представляющего собой смесь кристаллических форм, содер-

жашую менее 90% кристаллической формы I.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция для перорального приема для лечения пациента со злокачественной опухолью, содержащая в качестве активного вещества терапевтически эффективное количество гидразина сульфата в кристаллической форме, состоящей из или содержащей по меньшей мере 90% по массе кристаллической формы I, характеризующейся набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760, и менее 10% по массе кристаллической формы II, характеризующейся набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,83-5,968; 20,07-4,420; 21,19-4,189; 21,98-4,041; 24,15-3,682; 25,11-3,544; 25,39-3,505; 25,69-3,465; 28,16-3,166.

2. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что кристаллическая форма гидразина сульфата содержит или состоит из не менее 91%, не менее 92%, не менее 93%, не менее 94%, не менее 95%, не менее 96%, не менее 97%, не менее 98%, не менее 99% или 100% по массе кристаллической формы I гидразина сульфата.

3. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что лечение пациента со злокачественной опухолью включает симптоматическое лечение.

4. Твердая фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из фармацевтически приемлемого разбавителя, разрыхлителя, связующего или вещества, способствующего скольжению.

5. Твердая фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что разбавитель выбран из глюкозы, крахмала, кальция гидрофосфата, кальция карбоната, натрия хлорида, лактозы моногидрата, магния карбоната, сорбита, микрокристаллической целлюлозы, маннита или их комбинации.

6. Твердая фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что разрыхлитель выбран из поперечно-сшитого повидона, альгиновой кислоты и ее натриевой и калиевой соли, крахмала, метилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллозы, кросповидона, мальтозы, микрокристаллической целлюлозы или их комбинации.

7. Твердая фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что связующее выбрано из крахмального клейстера, желатина, сахарозы, производных альгиновой кислоты, природных камедей, макрогола, производных целлюлозы, повидона, повидон-винилацетата или их комбинации.

8. Твердая фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что вещество, способствующее скольжению, выбрано из крахмала, талька, аэросила, каолина, обезжиренного молочного порошка, макрогола, полисорбата, стеариновой кислоты и ее кальциевой и магниевой соли, полисорбата-80, натрия лаурилсульфата или их комбинации.

9. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция выполнена в виде лекарственной формы, выбранной из таблеток, порошков, гранул, драже, суспензий, пеллет, капсул или саше.

10. Применение гидразина гидрата в кристаллической форме, состоящей из или содержащей по меньшей мере 90% по массе кристаллической формы I, характеризующейся набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48-6,113; 19,33-4,587; 21,56-4,118; 22,21-3,999; 25,25-3,524; 27,50-3,241; 28,70-3,108; 29,14-3,062; 33,42-2,679; 36,60-2,453; 47,65-1,907; 51,93-1,760, и менее 10% по массе кристаллической формы II, характеризующейся набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,83-5,968; 20,07-4,420; 21,19-4,189; 21,98-4,041; 24,15-3,682; 25,11-3,544; 25,39-3,505; 25,69-3,465; 28,16-3,166, для получения твердой фармацевтической композиции для перорального приема, предназначенной для лечения пациента со злокачественной опухолью.

11. Применение по п.10, отличающееся тем, что кристаллическая форма гидразина сульфата содержит или состоит из не менее 91%, не менее 92%, не менее 93%, не менее 94%, не менее 95%, не менее 96%, не менее 97%, не менее 98%, не менее 99% или 100% по массе кристаллической формы I гидразина сульфата.

12. Применение по п.10, отличающееся тем, что лечение пациента со злокачественной опухолью включает симптоматическое лечение.

13. Применение по п.12, отличающееся тем, что симптоматическое лечение включает замедление потери веса, уменьшение болевого синдрома, уменьшение чувства слабости, уменьшение явлений дыхательной недостаточности, улучшение аппетита, повышение двигательной активности, уменьшение побочных явлений химиотерапии.

14. Применение по п.10, отличающееся тем, что лечение пациента со злокачественной опухолью включает усиление действия химиотерапии.

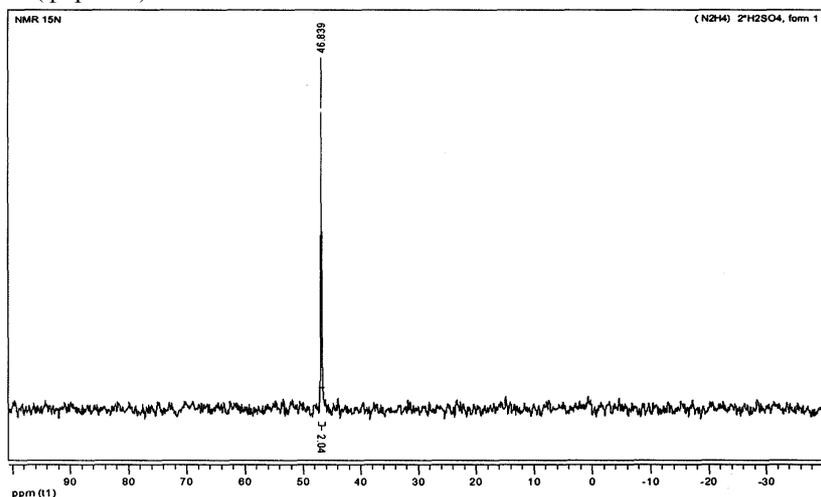
15. Фармацевтическая комбинация для лечения кахексии у пациентов со злокачественной опухолью, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп.1-9 и анаболическое лекарственное

средство.

16. Фармацевтическая комбинация по п.15, отличающаяся тем, что анаболическое лекарственное средство представляет собой стероидное лекарственное средство.

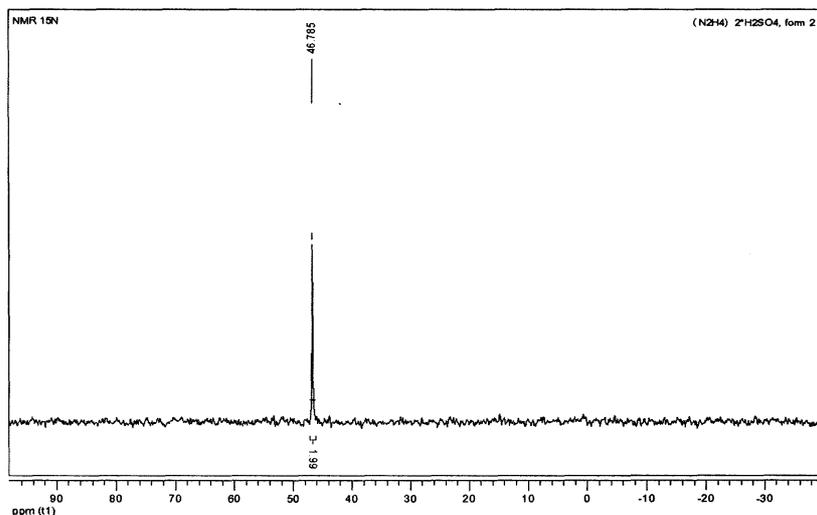
17. Фармацевтическая комбинация по п.16, отличающаяся тем, что стероидное лекарственное средство представляет собой мегестрола ацетат.

Спектр ЯМР ^{15}N гидразина сульфата, содержащего не менее 90% орторомбической кристаллической модификации (формы I).



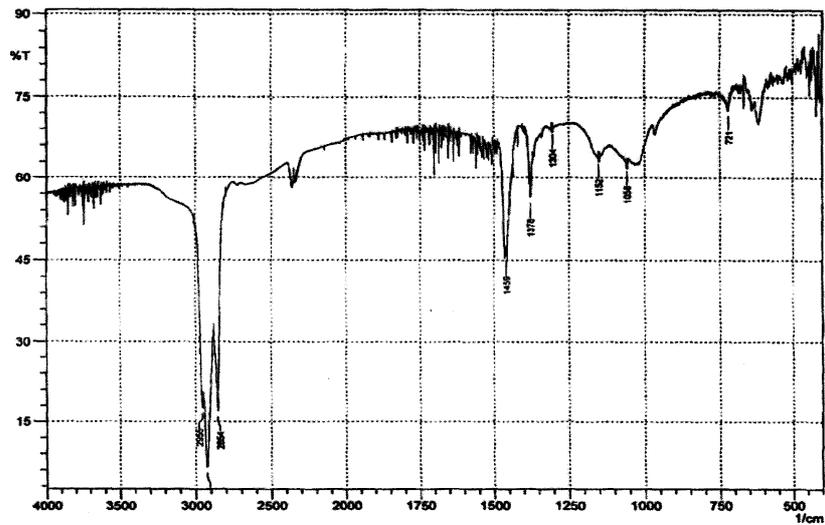
Фиг. 1

Спектр ЯМР ^{15}N сульфата гидразина, содержащего орторомбическую и моноклинную кристаллические модификации (формы I и II) в соотношении 1:1.



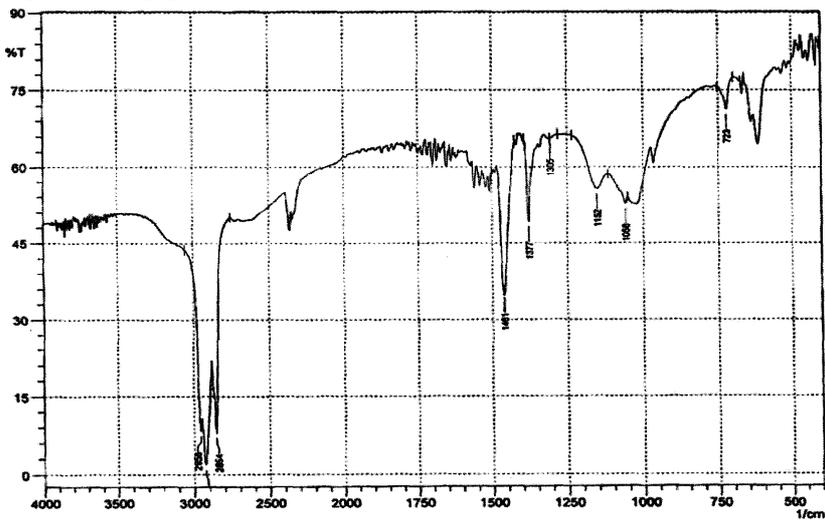
Фиг. 2

Инфракрасный спектр гидразина сульфата, содержащего не менее 90% орторомбической кристаллической модификации (формы I).



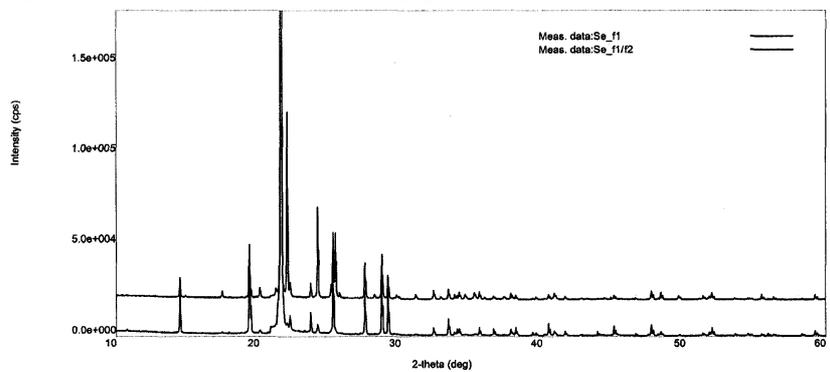
Фиг. 3

Инфракрасный спектр гидразина сульфата, содержащего орторомбическую и моноклинную кристаллические модификации (формы I и II) в соотношении 1:1.



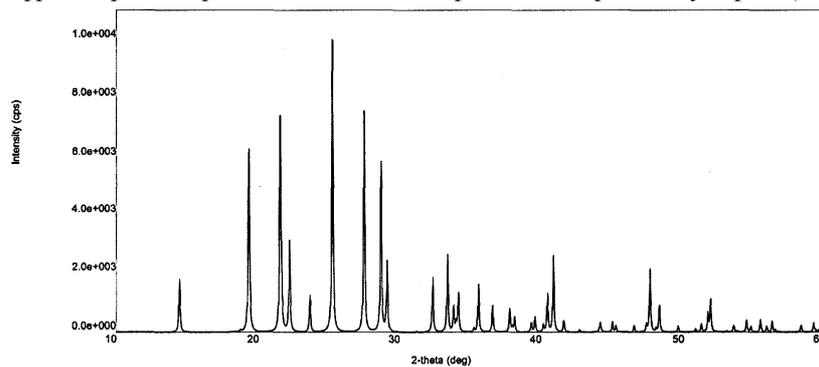
Фиг. 4

Экспериментальные дифрактограммы гидразина сульфата (нижняя дифрактограмма - гидразина сульфат, содержащий не менее 90% кристаллической формы I и менее 10% кристаллической формы II; верхняя дифрактограмма - смесь кристаллических форм I и II в соотношении 1:1).



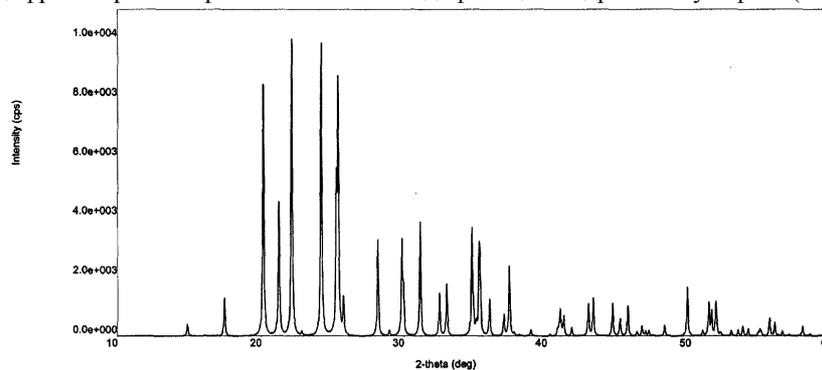
Фиг. 5

Типичная дифрактограмма кристаллической модификации гидразина сульфата (Форма I).



Фиг. 6

Типичная дифрактограмма кристаллической модификации гидразина сульфата (Форма II).



Фиг. 7

