



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60747 (13) A

(51) 7 A61K9/08, A61K31/282, A61K31/7042

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) АПЛІКАЦІЙНИЙ ПРЕПАРАТ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ ШКІРИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННІ РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) 2003021295

(22) 13 02 2003

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.

(72) Шалімов Сергій Олександрович, Волченкова Іліма Ілюдорівна, Майданевич Надія Миколаївна, Майданевич Наталя Миколаївна

(73) Шалімов Сергій Олександрович, Волченкова Іліма Ілюдорівна, Майданевич Надія Миколаївна, Майданевич Наталя Миколаївна

(57) 1 Застосування протипухлинного препарату для інфузій на основі водного розчину похідного платини з поліаніоном дезоксирибонуклеїнової кислоти *in situ*, натрію хлористого, натрію лимоннокислого, амонію хлористого та натрієвої солі фторурацилу при їх співвідношенні, мас. %

Pt-ДНК	0,130-0,153
хлористий натрій	0,080-0,090
цитрат натрію	0,040-0,053
амоній хлористий	0,015-0,018
натрієва сіль фторурацилу	0,025-0,370
вода	решта до 100,

як аплікаційного препарату для лікування метастатичного ураження шкіри при захворюванні раком молочної залози

2 Спосіб лікування метастатичного ураження шкіри при захворюванні раком молочної залози, що включає обробку уражених ділянок шкіри розчином препарату одночасно або після проведення системної хіміотерапії в комплексі з опроміненням або пероральною гормонотерапією шляхом крапельного його нанесення один раз на добу з наступним ізолюванням від зовнішнього середовища стерильним повітропроникним матеріалом, який відрізняється тим, що включає крапельну обробку уражених ділянок розчином складу, мас. %

Pt-ДНК	0,130-0,153
хлористий натрій	0,080-0,090
цитрат натрію	0,040-0,053
амоній хлористий	0,015-0,018
натрієва сіль фторурацилу	0,025-0,370
вода	решта до 100,

який наносять дозою 1-2мл на 1см<sup>2</sup> шкіри, а також додатково такою самою дозою на стерильний повітропроникний матеріал

Винахід відноситься до протипухлинних препаратів, які можуть бути застосовані в якості аплікаційних, та способам лікування ракових захворювань з їх застосуванням

Відомий препарат для нанесення на метастатичне ураження шкіри хворих раком молочної залози. Препарат має активною речовиною мілтефосін. Препарат виробляється у вигляді розчину, 1мл якого містить 60мг активної речовини [Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России, 1998г, Москва, АстраФармСервис, стр. Б-421]

Відомий препарат має високу токсичність при невисокому рівні протипухлинної дії і відсутності швидкого поглинання тканиною пухлини, що зв'язано з хімічною структурою мілтефосіну, як індивідуальної хімічної сполуки. Вказані вади препарату викликають побічні прояви, найтяжчим з яких є дерматит, атрофія шкіри, утворення виразок, ураження з некрозом шкіри, які накладаються на метастатичні прояви ураження шкіри. Недоліком препарату, відповідно до останнього, є неможли-

вість оперативно встановити проявлення його лікарського ефекту

Відомий протипухлинний препарат на основі водного розчину похідного платини з поліаніоном дезоксирибонуклеїнової кислоти *in situ* (Pt-ДНК), натрію хлористого, натрію лимоннокислого, амонію хлористого та натрієвої солі фторурацилу при їх співвідношенні, мас. %

Pt-ДНК	0,130-0,153
хлористий натрій	0,080-0,090
цитрат натрію	0,040-0,053
амоній хлористий	0,015-0,018
натрієва сіль фторурацилу	0,025-0,370
вода	решта до 100

[патент України №23676А, опубл. 02.06.98, МПК7А 61К 9/00, 9/08]

Препарат був розроблений для лікування хворих раком печінки, застосовувався у вигляді інфузій. Відомостей про можливість застосування препарату для лікування метастатичних проявів онкологічних захворювань на шкірі немає

(13) A

(11) 60747

(19) UA

Препарат мілтефосіну застосовують після або під час проведення системної хіміотерапії в комплексі з опроміненням або пероральною гормонотерапією. При цьому препарат крапельно в кількості 8 крапель на 1 см наноситься на уражену ділянку шкіри протягом 4-8 тижнів, а за позитивною динамікою лікування та гарною переносністю до появи рецидиву або побічних ефектів. Добова доза препарату не повинна перевищувати 5 мл. В перший тиждень препарат наносять один раз на добу, а з другого тижня - 2 рази на добу. Препарат після нанесення втирають круговими рухами з легким надавлюванням у шкіру до повного його усмоктування. Після нанесення препарату, оброблену ділянку шкіри накривають марлевою серветкою [В.М. Моисеєнко і др. Вопросы онкологии, 2000г, том 46, №5, стр 600].

Спосіб недостатньо ефективний, не може бути застосований при значному ураженні шкіри із-за можливості передозування. Застосування способу ускладнюється необхідністю втирання препарату на ділянках з виразками та гнійними нашаруваннями, а також неможливістю оперативного контролю за ефективністю лікування.

Задача винаходу полягає в застосуванні відомого протипухлинного препарату для інфузій при лікуванні раку печінки в якості препарату для аплікаційного лікування метастатичного ураження шкіри при захворюванні раком молочної залози, з хімічною структурою його активних складових Pt-ДНК та натрієвої солі фторурацилу, яка забезпечує вищу активність щодо метастатичних проявів на шкірі, меншу токсичність, швидко поглинається тканиною пухлини, не викликає побічних проявів у вигляді дерматиту та інших уражень шкіри, що дозволяє оперативно встановити його лікарський

ефект

Задача вирішується препаратом водного розчину похідного платини з поліаніоном дезоксирибонуклеїнової кислоти *in situ*, натрію хлористого, натрію лимоннокислого, амонію хлористого та натрієвої солі фторурацилу при їх співвідношенні, мас %

Pt-ДНК	0,130-0,153
хлористий натрій	0,080-0,090
цитрат натрію	0,040-0,053
амоній хлористий	0,015-0,018
натрієва сіль фторурацилу	0,025-0,370
вода	решта до 100,

який використовується в якості аплікаційного препарату для лікування метастатичного ураження шкіри при захворюванні раком молочної залози.

Токсична дія препарату була досліджена на етапі використання його для інфузій. Було встановлено, що при введенні препарату, токсичного його впливу, в тому числі на шкіру, не виявлено.

Для встановлення агресивності препарату, що заявляється, до шкіри, були проведені дослідження реакцій шкіри у білих безпородних щурів (запалення, лущення шкіри, наявність виразок), викликаних його дією, у порівнянні з відомим препаратом - розчином мілтефосіна та 0,9% розчином натрію хлористого - фізіологічним розчином (контроль). Досліди проводили на семи групах тварин вагою  $200 \pm 20$  г (по десять тварин в кожній групі). На вивільнену від волосяного покриву ділянку шкіри спини тварин розміром 2 см кожний день протягом 12 тижнів, наносили: I-й групі - фізіологічний розчин, II та III-й групам - розчин мілтефосіну, IV-VII - розчин похідного платини з ДНК та натрієвою сіллю фторурацилу.

Таблиця 1

Група тварин	Препарат, що нанесений	Одноразова доза, мл/см <sup>2</sup>	Частота випадків проявлення реакції шкіри, %		
			почервоніння	лущення шкіри	наявність виразок
I (контроль)	Фізіологічний розчин	0,03	0	0	0
II	Розчин мілтефосіну	0,01	80	20	0
III	Розчин мілтефосіну	0,03	10	60	30
IV	Розчин Pt-ДНК та натрієвої солі фторурацилу	0,01	0	0	0
V	Розчин Pt-ДНК та натрієвої солі фторурацилу	0,03	0	0	0
VI	Розчин Pt-ДНК та натрієвої солі фторурацилу	0,06	0	0	0
VII	Розчин Pt-ДНК та натрієвої солі фторурацилу	0,10	0	0	0

Дані наведені в таблиці 1, показують, що відомий препарат ушкоджує шкіру тим агресивніше, чим вище його доза, а препарат, що заявляється, навіть при підвищенні дози в 10 разів не викликає реакції шкіри.

Задача винаходу полягає також в розробці способу лікування метастатичного ураження шкіри при захворюванні раком молочної залози, який шляхом застосування аплікаційного препарату з активними складовими іншої хімічної структури, дозволяє уникнути передозування при обробці значних уражених ділянок шкіри та ускладнень, що пов'язані з необхідністю його втирання.

Винахід полягає в способі лікування метастатичного ураження шкіри при захворюванні раком молочної залози шляхом обробки уражених ділянок шкіри розчином препарату одночасно або після проведення системної хіміотерапії в комплексі з опроміненням або пероральною гормонотерапією шляхом крапельного його нанесення один раз на добу з наступним ізолюванням від зовнішнього середовища стерильним повітропроникним матеріалом, який відповідно до винаходу, включає крапельну обробку уражених ділянок розчином складу, мас %

Pt-ДНК 0,130-0,153  
 хлористий натрій 0,080-0,090  
 цитрат натрію 0,040-0,053  
 амоній хлористий 0,015-0,018  
 натрієва сіль фторурацилу 0,025-0,370  
 вода решта до 100,  
 що наносять в дозі 0,5-2мл на 1см шкіри, а також  
 додатково в такий самій дозі на стерильний повіт-  
 ронепроникний матеріал

Присутність в складі розчину протипухлинного препарату сполуки платини з поліаніоном дезоксирибонуклеїнової кислоти *in situ* (Pt-ДНК) та натрієвої солі фторурацилу, які в поєднанні мають підвищений вплив на запущені пухлини при низькій токсичності, забезпечує високу ефективність лікування аплікаційним препаратом, що заявляється, забезпечує швидкість проявлення лікувального ефекту без виникнення побічних ефектів та небезпеки передозування при значній метастатичній ураженості шкіри. Присутність в складі молекул ДНК, яка має здатність вибірково поглинатися клітинами пухлини, забезпечує швидке вбирання препарату тканиною пухлини, що дозволяє уникнути операції втирання препарату в уражені тканини

Лікування здійснювали таким чином. Онкохворим проводили традиційну системну поліхіміоте-

рапію за схемою 1-8 день - циклофосфан 200мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин 40мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 40мг/м<sup>2</sup>, фторурацил 600мг/м<sup>2</sup>, в комплексі з променевою терапією в сумарній дозі 40-45Гр або системну хіміотерапію та пероральну гормонотерапію за схемою 1-8 день фторурацил - 600мг/м<sup>2</sup>, таблетки тамопсифену 20мг на добу або фаристону 60мг на добу без або в комплексі з променевою терапією. Після цього або на фоні лікування, що проводили, хворим раз на добу протягом 11-12 тижнів на уражену ділянку шкіри крапельно наносили розчин препарату на основі сполуки платини з поліаніоном дезоксирибонуклеїнової кислоти та натрієвої солі фторурацилу, яку після цього закривали стерильною серветкою, змоченою у рівній кількості розчину аплікаційного препарату

Спосіб, що заявляється, був клінічно випробуваний на 8 пацієнтах. Ефективність лікування оцінювали у порівнянні з відомим способом за показниками, що характеризують частоту та характер регресії, стабілізацію або прогресування процесу, переривання лікування в наслідок виникнення побічних ефектів, покращення якості життя, тривалості безрецидивного періоду, період між початком проведення місцевої хіміотерапії та початком проявлення лікувального ефекту. Результати порівняння зведені в таблиці 2

Таблиця 2

Показники		Відомий спосіб	Спосіб, що заявляється
Частота випадків, %	повні регресії	0	10
	часткові регресії	18	0
	стабілізація процесу	36	0
	прогресування процесу	46	0
	переривання лікування в наслідок виникнення побічних ефектів	9	0
	покращення якості життя	54	100
Тривалість між-рецидивного періоду, місяці, при	повних регресіях	0	>6
	часткових регресіях	2,3	0
	стабілізації процесу	2,7	0
Період між початком проведення місцевої хіміотерапії та початком проявлення лікувального ефекту, доба		4	1

При лікуванні хворих відомим способом позитивний ефект спостерігався тільки в 54% випадках і виражався в частковій регресії (18% випадків) та стабілізації процесу (36% випадків) з тривалістю міжрецидивного періоду 2,3 та 2,7 місяців, відповідно, при цьому прогресування процесу склало 46% випадків, переривання лікування в наслідок виникнення побічних ефектів - 9% випадків, період між початком проведення місцевої хіміотерапії та початком проявлення лікувального ефекту - 4 тижні

При лікуванні хворих способом, що заявляється, лікувальний ефект спостерігався у 100% випадків і у всіх хворих виражався у повній регресії, а саме в повному зникненні ознак метастатичного ураження шкіри без яких-небудь побічних явищ, які пов'язані з місцевим застосуванням препарату або його передозуванням. Тривалість періоду між рецидивами перевищила 6 місяців, період між початком проведення місцевої хіміотерапії та початком проявлення лікувального ефекту склав 1 тиждень