



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 104521

(13) U

(51) МПК

G01N 33/49 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 06483**

(22) Дата подання заявки: **01.07.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.02.2016**

(46) Публікація відомостей **10.02.2016, Бюл.№ 3**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

Ободніков Олександр Олександрович
(UA)

(73) Власник(и):

Ободніков Олександр Олександрович,
вул. Кудряшова, 7-б, кв. 124, м. Київ, 03035
(UA)

(54) ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДБОРУ ТАРГЕТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

(57) Реферат:

Тест-система для індивідуального підбору таргетних лікарських препаратів включає культивування компонентів крові хворого *in vitro* з тестованими таргетними препаратами, аналізують субстрати компонентів крові до і після культивування крові, визначають співвідношення концентрацій тіолових (-SH) та дисульфідних (-SS-) груп в крові. Потім обчислюють їх співвідношення (Тіол-Дисульфідне співвідношення - ТДС) і вибирають з урахуванням останнього оптимальну лікарську терапію. Будують графік зміни ТДС як функції часу, а вибір оптимального лікування виробляють шляхом порівняння площ під графіками, обчислених за даними ТДС і часу культивування.

UA 104521 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до способів індивідуального підбору (скринінгу) таргетних лікарських препаратів в різних областях клінічної медицини (онкології, імунопатології, ендокринології, гематології та інших).

5 Передбачається, що основною перевагою таргетної лікарської терапії перед класичними способами лікування є висока специфічність, вибірковість дії лікарського препарату на клітини-мішені і мінімальний побічний вплив на організм пацієнта.

10 Таргетна лікарська терапія онкологічних захворювань спрямована на придушення молекул, ідентифікованих як основні учасники патогенезу пухлинних клітин. Призначення таргетної терапії проводиться на основі аналізу пухлини кожного пацієнта з використанням морфологічних (гістологічних) біомаркерів, а також білка, ДНК та експресії генів біомаркерів. Оскільки таргетні препарати орієнтовані на конкретні ключові біомаркери росту злоякісних клітин, аналіз пухлинної тканини є ключовим компонентом відбору пацієнтів для лікування. Для цього використовуються фіксовані формаліном парафінові зразки пухлинної тканини для подальшої ідентифікації методом імуногістохімії (ІГХ), флуоресценції на місці гібридизації (FISH), полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ідентифікації генів. Для прогнозування реакції пацієнта на таргетну терапію важливою умовою є наявність стандартизованих діагностичних тестів для кожного типу біомаркерів пухлини.

Практичними недоліками такого способу вибору таргетної лікарської терапії для онкологічних хворих є наступні:

20 неможливість індивідуального вибору таргетного препарату без наявності біоптату пухлинної тканини;

неможливість індивідуального вибору таргетного препарату без наявності стандартизованих діагностичних тестів для визначення біомаркерів при різних видах пухлин;

25 неможливість індивідуального прогнозування порівняльної ефективності різних лікувальних доз таргетних препаратів (в межах терапевтичного діапазону);

неможливість індивідуального прогнозування порівняльної ефективності конкуруючих таргетних препаратів;

неможливість індивідуального прогнозування ефективності одночасної комбінованої (що складається з декількох препаратів) таргетної терапії;

30 неможливість індивідуального прогнозування ефективності одночасного поєднання таргетної терапії з іншими протипухлинними лікарськими препаратами (хіміотерапія, ендокринотерапія, біотерапія).

Відомий спосіб індивідуального підбору лікарських засобів для певного хворого (Пат. України № 41048А), в якому запропоновано спосіб індивідуального вибору широкого спектра протипухлинних лікарських препаратів, проте тоді в заявлений винахід не була включена група протипухлинних таргетних лікарських засобів через їх відсутність на фармацевтичному ринку України.

40 В основу корисної моделі поставлена задача такого удосконалення способу індивідуального підбору таргетних лікарських препаратів, вибору певної лабораторної тест-системи та зміни критерію оцінки вибору оптимального лікувального впливу, яке має забезпечити підвищення точності індивідуального вибору ефективних таргетних лікарських препаратів, у тому числі і серед ряду конкуруючих, оптимізувати їх лікувальні дози і комбінації, що призведе до покращення подальшого лікувального ефекту.

45 Поставлена задача вирішується тим, що в заявленій тест-системі для індивідуального підбору таргетних лікарських препаратів, згідно з якою послідовно здійснюють: культивування компонентів крові хворого з тестованими таргетними препаратами; аналізують субстрати компонентів крові до і після культивації крові; визначають співвідношення концентрацій тіолових (-SH) і дисульфідних (-SS-) груп в крові; обчислюють їх співвідношення (Тіол-Дисульфідне Співвідношення - ТДС); вибирають з урахуванням останнього оптимальну лікарську терапію, згідно з корисною моделлю, культивування компонентів крові хворого здійснюють протягом 24-72 годин, а ТДС визначають у динаміці з інтервалом 30-120 хвилин, будують графік зміни ТДС як функції часу, а вибір оптимального лікарського лікування виробляють шляхом порівняння площ під графіками, обчислених за даними ТДС і часу культивації.

50 Згідно з корисною моделлю, культивування компонентів крові хворого здійснюють з таргетним лікарським препаратом в різних лікувальних дозах в межах терапевтичного діапазону.

55 Згідно з корисною моделлю, культивування крові хворого здійснюють як з окремими, так і одночасно з декількома таргетними препаратами або комбінацією таргетного препарату з іншими протипухлинними засобами (хіміотерапевтичний, ендокринний, біотерапевтичний), дози яких варіюють від мінімальної до максимальної в терапевтичному діапазоні.

Згідно з корисною моделлю, при підборі таргетних лікарських препаратів використовують тестований препарат з урахуванням його біодоступності при різних шляхах введення в організм хворого (внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ентерально) і з урахуванням статі та ваги хворого.

У подальшому викладі Приклади 1 і 2 стосуються індивідуального підбору таргетних препаратів, Приклад 3 - індивідуального підбору комбінації таргетних препаратів, Приклад 4 - індивідуального підбору поєднання таргетних і хіміотерапевтичних препаратів.

Приклад 1. Пацієнтка Р., 60 років (історія хвороби № 235 від 16.09.2014 р.). Отримувала лікування в клінічній лікарні № 17 м. Києва, що є клінічною базою кафедри торакальної хірургії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Клінічний діагноз: "Аденокарцинома верхньої частки правої легені з метастазами в межистіння; синдром здавлення верхньої порожнистої вени; двосторонній ексудативний метастатичний плеврит; ДН-2-3 ст, легенево-серцева недостатність, субкомпенсована; IV клінічна стадія, IV клінічна група". З 18.09.2014 р. хворій планувалося послідовне проведення спочатку поліхіміотерапії (ПХТ), а потім, при ліквідації плевральної ексудації, і променевої терапії (ПТ). Проведено 2 курси ПХТ за схемою: Вінкристин + Етопозид + Доксорубіцин + Дакарбазин + Преднізолон) з позитивною клініко-рентгенологічною динамікою і резорбцією плеврального ексудату. Потім у жовтні 2014 розпочато курс ПТ у збільшеному режимі (7 сеансів по 4 Гр, на курс СВД = 28 Гр). Після 3-тижневої перерви ПТ була продовжена в грудні 2014 р (дробово-розщеплений режим по 2 Гр, 15 сеансів до СВД = 30 Гр) з подальшою позитивною клініко-рентгенологічною динамікою. Однак у лютому 2015р. спостерігалось погіршення стану хворої з рецидивом двостороннього метастатичного ексудативного плевриту, наростанням синдрому здавлення верхньої порожнистої вени, збільшенням дихальної та легенево-серцевої недостатності. Проведений 3-й курс ПХТ (за попередньою схемою) не дав позитивного результату. Розглянуто питання про проведення таргетної терапії. Після тестування крові хворої на індивідуальну чутливість *in vitro* до таргетного препарату - Ерлотиніб (в разових лікувальних дозах 100 мг і 150 мг для прийому всередину) за даними ТДС-тесту була виявлена висока чутливість крові хворої до Ерлотинібу в разовій дозі 150 мг на прийом всередину. Подальше лікування хворої таргетним препаратом Ерлотиніб по 150 мг 1 раз на день всередину протягом 2 місяців привів до позитивної клініко-рентгенологічної динаміки та часткової регресії пухлини в правій легені і межистінні, поступовому скороченню і подальшій ліквідації плевральної ексудації, зменшенню дихальної та легенево-серцевої недостатності. Пацієнтка у відносно задовільному стані продовжує приймати таргетну терапію Ерлотинібом протягом 3 місяців, спостерігається стабілізація пухлинної хвороби.

Приклад 2. Пацієнтка М, 54 років (іст. хвор. № 58 від 06.02.2015 р.).

У вересні 2013 пацієнтка була прооперована з приводу II-Б стадії раку лівої молочної залози (мастектомія по Маддену). Імуногістологічне дослідження операційного матеріалу від 25.09.2013 р.: ER - (+), PR - (+), HER2 / Neu - (+). Потім отримала 6 курсів ад'ювантної ПХТ, після завершення якого проведено курс ПТ на ліву надключичну область (СОД = 44 Гр). З червня 2014 приймала Фарестон в дозі 20 мг/день на термін 6 місяців, потім Тамоксифен в дозі 20 мг/день протягом 2 місяців. З січня 2015 у пацієнтки спостерігалось прогресування пухлинної хвороби у вигляді появи метастазів на шкірі грудної стінки зліва в області післяопераційного рубця, вогнищевих змін у печінці та кістках скелета, IV клінічна стадія, IV клінічна група. Пацієнтці була запропонована ПХТ, від якої вона відмовилася. Розглянуто питання про проведення таргетної терапії. Тестування крові хворої *in vitro* з таргетними препаратами Трастузумаб і Лапатиніб показало наявність слабкої чутливості до трастузумабу і помірною чутливості до лапатинібу. Після проведення 2-місячного курсу таргетної терапії Лапатинібом у дозі 1250 мг на добу всередину у пацієнтки спостерігалась часткова регресія пухлинних вузлів на шкірі грудної клітки, а також стабілізація розмірів пухлинних вогнищ у печінці і кістках хребта (за даними ПЕТ-КТ). У відносно задовільному стані пацієнтка продовжує отримувати таргетну терапію Лапатинібом.

Приклад 3. Пацієнт Р., 74 років (іст. хвор. № 104 від 01.04.2015 р), в липні 2009 р в лікарні № 18 м. Києва був встановлений діагноз: "Аденокарцинома низхідного відділу товстої кишки II-Б кл. ст., II кл. гр. IXC: атеросклеротичний кардіосклероз, миготлива аритмія, постійна тахісistolічна форма, СНІ ступеня. 03.07.2009 р була виконана лівобічна геміколектомія з трансверзоректальним степлерним анастомозом. Патогістологічний висновок біоптату пухлини від 09.07.2009: "Помірно диференційована з ділянками низькодиференційованої аденокарцинома з проростанням всіх шарів стінки кишки в жирову клітковину; в лімфовузлах метастази не визначаються". Ад'ювантного лікування пацієнт не отримував у зв'язку з супутнім захворюванням серця. У лютому 2015 виявлені метастази раку в лівій легені і лімфовузлах

межистіння (за даними КТ органів грудної клітини). Враховуючи вік і супутні захворювання, пацієнту було запропоновано проведення таргетної терапії. Проведено тестування чутливості крові хворого *in vitro* до конкуруючих таргетних препаратів Бевацізумабу, Цетуксимабу і Панітумумабу. Виявлена слабка чутливість до всіх зазначених препаратів. Після цього вирішено провести тестування комбінацій з 2 таргетних препаратів: Бевацізумаб (інгібітор ангіогенезу, рекомбінантне людське антитіло до VEGF) + Цетуксимаб (рекомбінантне людське моноклональне антитіло до рецептора Erb-1 (HER1), а також Бевацізумаб + Панітумумаб (людське моноклональне антитіло IgG 2 до EGFR). В результаті тестування встановлена помірна чутливість до комбінації таргетних препаратів Бевацізумабу (у дозі 10 мг/кг внутрішньовенно) з Цетуксимабом (у дозі 400 мг/м² внутрішньовенно) і слабка чутливість до комбінації Панітумумабу (у дозі 6 мг/кг внутрішньовенно) з Цетуксимабом (в дозі 400 мг/м² внутрішньовенно). Проведена комбінована таргетная терапія (Бевацізумаб в дозі 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні внутрішньовенно в поєднанні з Цетуксимабом в режимі: 400 мг/м² 1 раз на тиждень - перше введення, потім по 250 мг/м² щотижня) призвела до стабілізації пухлинної хвороби через 6 тижнів лікування.

Приклад 4. Пацієнтка С, 62 років (іст. хвор. № 62 від 23.02.2015 р.), Звернулася в нашу клініку з діагнозом: "Рак головки підшлункової залози з метастазами в печінку, IV клінічна стадія, IV клінічна група". До цього пацієнтка отримала лікування в онкологічній клініці, що складалося з 3 курсів ПХТ за схемою Гемзар (1600 мг внутрішньовенно щотижня, 3 введення на курс) + Кселода (2600 мг/добу всередину протягом 2 тижнів на курс), на тлі якого спостерігалася прогресування захворювання (за даними КТ органів черевної порожнини). Пацієнтці було запропоновано провести тестування крові на чутливість до ряду конкуруючих протипухлинних хіміопрепаратів і таргетних препаратів, а також їх комбінацій. В результаті тестування була виявлена найбільш висока чутливість до комбінації протипухлинного хіміопрепарату Оксалиплатин (у дозі 100 мг внутрішньовенно) + Ерлотиніб (у дозі 100 мг всередину). Після проведеного 4-тижневого курсу лікування комбінацією хіміопрепарату і таргетного препарату (у режимі Оксалиплатин 100 мг внутрішньовенно 1 раз на курс + Ерлотиніб в дозі 100 мг всередину щоденно 30 днів поспіль на курс) спостерігалася стабілізація пухлинної хвороби з позитивною клінічною динамікою.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Тест-система для індивідуального підбору таргетних лікарських препаратів, згідно з яким здійснюють культивування компонентів крові хворого *in vitro* з тестованими таргетними препаратами, аналізують субстрати компонентів крові до і після культивування крові, визначають співвідношення концентрацій тіолових (-SH) та дисульфідних (-SS-) груп в крові, потім обчислюють їх співвідношення (Тіол-Дисульфідне співвідношення - ТДС) і вибирають з урахуванням останнього оптимальну лікарську терапію, яка **відрізняється** тим, що культивування компонентів крові хворого здійснюють протягом 24-72 годин, а ТДС визначають у динаміці з інтервалом 30-120 хвилин, будують графік зміни ТДС як функції часу, а вибір оптимального лікування виробляють шляхом порівняння площ під графіками, обчислених за даними ТДС і часу культивування.

2. Тест-система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що культивування компонентів крові хворого здійснюють з таргетним лікарським препаратом в різних лікувальних дозах в межах терапевтичного діапазону.

3. Тест-система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що культивування компонентів крові хворого здійснюють одночасно з комбінацією декількох таргетних лікарських препаратів або одночасно з комбінацією таргетного препарату з іншими протипухлинними засобами (хіміотерапевтичними, ендокринними, біотерапевтичними).

4. Тест-система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що при підборі таргетних лікарських препаратів використовують тестований препарат з урахуванням його біодоступності при різних шляхах введення в організм хворого (внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ентерально) і з урахуванням статі та ваги хворого.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601