УКРАЇНА (19) UA (11) 98666 (13) C2

(51) МПК
A61K 31/19 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2010 03471**
(22) Дата подання заявки: **25.03.2010**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **11.06.2012**
(41) Публікація відомостей про заявку: **26.09.2011, Бюл.№ 18**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.06.2012, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):
Мазільніков Геннадій Васильович (UA),
Шиманський Аркадій Петрович (UA),
Лиходід Юрій Анатолійович (UA),
Мельник Стефанія Стефанівна (UA)

(73) Власник(и):
Мазільніков Геннадій Васильович,
вул. Центральна, 5, кв. 3, м. Миронівка, Київська обл., 08853 (UA),
Шиманський Аркадій Петрович,
вул. Маршала Гречка, 8-г, кв. 35, м. Київ, 04136 (UA),
Лиходід Юрій Анатолійович,
вул. Ювілейна, 26, кв. 12, м. Алушта, АР Крим, 98500 (UA),
Мельник Стефанія Стефанівна,
вул. Пушкіна, 8, кв. 23, м. Калуш, Івано-Франківська обл., 77300 (UA)

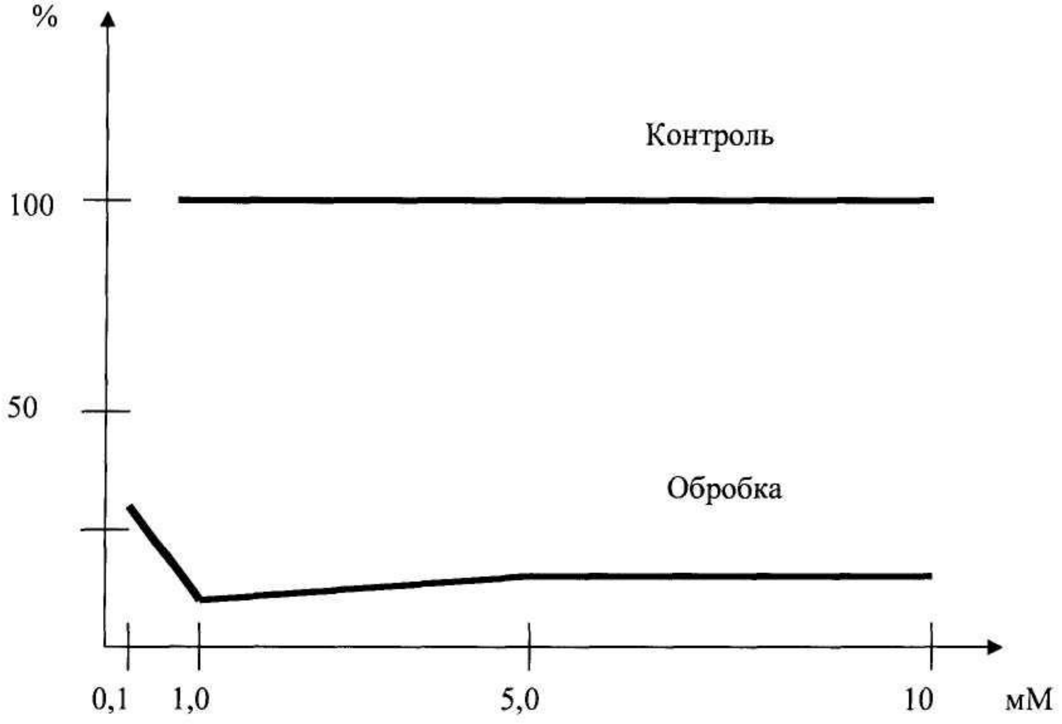
(74) Представник:
Собко Ніна Іванівна, реєстр. №160

(54) ЛІКУВАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВІ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ ВИЯВЛЯЄ ПРОТИПУХЛИННУ ДІЮ ЩОДО ЗЛОЯКІСНИХ КЛІТИН, ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, зокрема до засобів лікування онкологічних, стосується лікувального препарату, який містить щавлеву кислоту, літій хлористий та додатково містить диметилксантин, фторурацил і кислий сірчанокислий натрій.

UA 98666 C2


%
100
50
Контроль
Обробка
0,1
1,0
5,0
10
мМ

Винахід належить до медицини, зокрема засобів лікування онкологічних захворювань, і може бути використаний як основа для створення лікарських препаратів.

Відомо використання в клінічній онкології протипухлинних препаратів, в яких застосовуються, наприклад: водний розчин оцту 9 % [Патент UA № 3 0769A, 6 A61K 31/00); аскорбінова кислота [Патент RU № 2377007, 6 A61K 31/00]; нікотинова кислота [Патент RU № 2257899, 7 A61K 31/455].

Кислоти, які входять до складу цих препаратів, не в змозі індукувати апоптоз злоякісної клітини, через те, що молекули цих кислот мають дифузний тип проникнення в злоякісну клітину і не можуть накопичуватися в ній в критичних концентраціях, які необхідні для апоптозу злоякісної клітини.

Найбільш близьким за технічною суттю до лікувального препарату, що заявляється, є вибраний за прототип фармацевтичний склад для профілактики і лікування ракових захворювань. Фармацевтичний склад включає щонайменше три активні сполуки, присутні в кровообіговій системі: щонайменше одну амінокислоту, щонайменше один вітамін і щонайменше один компонент, вибраний з групи, що складається з аденіну, 2-деокси-D-рибози, D-манози, D-глюкозаміну, яблучної кислоти, щавлевооцтової кислоти, аденозинтрифосфату і/або їх фармацевтично прийнятних солей [Патент № 2138257 6 A61K31/195 RU].

Недоліком відомого фармацевтичного складу є те, що яблучна і щавлевооцтова кислоти – сполуки, які швидко метаболізуються в мітохондріях в циклі Кребса. Якщо ці кислоти використовуються як цитолітики, зниження їх концентрації в клітинах організму буде уповільнювати процеси розпаду пухлинних клітин, ці кислоти не можуть накопичуватися в злоякісних клітинах в критичних концентраціях, які необхідні для апоптозу злоякісних клітин.

В фармацевтичному складі відсутні речовини, які прискорюють диференціювання клітин. Набір вітамінів та амінокислот повинен прискорити процеси небажаного росту клітин. Також відсутні сполуки, які уповільнюють нуклеїновий обмін клітин, що, як правило, прискорює процеси зростання пухлин.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу лікування онкозахворювань шляхом створення універсального лікувального препарату протипухлинної дії, який містить нову сукупність складових, що, - за рахунок системності дії лікувального препарату на процес знищення (апоптозу) ракових клітин та прискорення диференціювання ембріональних клітин, - забезпечує профілактику і лікування онкологічних захворювань, усуваючи післяопераційне використання опромінювання та хіміотерапії, що завдають шкідливої дії організму хворої людини.

Поставлена задача вирішується тим, що застосовується щавлева кислота у виробництві лікувального препарату, який виявляє протипухлинну дію щодо злоякісних клітин, лікувальний препарат являє собою водний розчин і містить органічну кислоту і хлорид, згідно до винаходу, водний розчин в якості органічної кислоти містить щавлеву кислоту, в якості хлориду - літій хлористий та додатково містить диметилксантин, фторурацил і кислий сірчанокислий натрій у наступному співвідношенні всіх компонентів, (мас. %):

щавлева кислота	0,2-3,2
літій хлористий	0,2-3,1
диметилксантин	0,1-1,8
фторурацил	0,1-0,18
кислий сірчанокислий натрій	0,2-3,1
вода дистильована	до 100.

Згідно із способом лікування злоякісних пухлин, що полягає у прийманні усередину організму лікувального препарату та контролюванні стану хворого за цитологічними аналізами, згідно з винаходом, для приймання лікувального препарату, що заявляється, готують розчин, для чого розбавляють 5 мл лікувального препарату у 50-100 мл води, перорально вводять його до організму один раз на добу, протягом тримісячного курсу, контролювання стану хворого проводять щомісячно, за результатами цитологічних аналізів приймають рішення продовжити курс лікування або закінчити його, курс лікування повторюють через кожні 2-3 роки.

Щавлева кислота (дикарбонова кислота) - органічна кислота ($C_2H_2O_4$), її солі містяться в деяких рослинах, таких як: щавлі і ревені. Використовується для чищення текстильних і металевих виробів та для фарбування тканин.

Щавлева кислота відрізняється метаболічною стійкістю та тривалістю дії, виявляє вибіркову дію на злоякісні клітини, не впливаючи на здорові клітини організму, внаслідок чого відбувається відмирання злоякісних клітин (апоптоз).

Солі літію мають психотропну дію і використовуються в медицині при профілактиці і лікуванні ряду психічних захворювань. Найбільш поширений в цій якості карбонат літію

застосовується в психіатрії для стабілізації настрою людей, що страждають біполярним розладом і частими перепадами настрою. З одного боку, встановлено, що літій здатний регулювати активність деяких ферментів, що беруть участь в перенесенні з міжклітинної рідини в клітини мозку іонів натрію і калію. З іншого боку, відмічений безпосередній вплив іонів літію на іонний баланс клітини.

У винаході, що заявляється, літій хлористий використовується як специфічний засіб, здатний індукувати апоптоз пухлинних клітин. Це відбувається через те, що літій, проникаючи в пухлинну клітину, надлишково закислює її через накопичення протонів H^+, що легко проникають через клітинну мембрану, а також подальше надходження щавлевої кислоти. Надлишок протонів H^+ і щавлевої кислоти викликає апоптоз пухлинної клітини.

На відміну від прототипу, лікувальний препарат, що заявляється, містить складову, яка знижує інтенсивність нуклеїнового обміну клітин - фторурацил. Уповільнення нуклеїнового обміну клітини сприяє уповільненню ділення клітини і підсиленню ефективності дії лікувального препарату, що заявляється. Для зменшення швидкості нуклеїнового обміну клітини, який є обов'язковою умовою пухлинного процесу, використовується занижена концентрація фторурацилу.

Диметилксантин введений з метою збільшення вмісту в клітинах цАМФ, яка прискорює процес диференціювання ембріональних клітин, в зв'язку з цим зменшується кількість існуючих і новостворюваних пухлинних клітин. Кислий сірчанокислий натрій $NaHSO_4$ додається для запобігання опікам слизової оболонки рота.

Щавлева кислота, при попаданні в організм хворого, вибірково закислює злоякісні клітини, не впливаючи на здорові клітини організму, внаслідок чого відбувається відмирання злоякісних клітин (апоптоз), а літій хлористий, який гальмує утворення аденозинтрифосфату, не дозволяє ділитися новим раковим клітинам.

Фторурацил в невеликих концентраціях гальмує ділення ракових клітин за рахунок утворення нуклеїнових кислот, підсилює дію літію хлористого. Диметилксантин - це інгібітор фосфодіестерази, за рахунок чого збільшується вміст цАМФ і в злоякісних клітинах, які знаходились на стадії початку диференціювання, прискорюється диференціювання.

Водний розчин лікувального препарату готується довільним змішуванням визначеної кількості всіх компонентів.

Спосіб використання лікувального препарату, що заявляється, є наступним і пояснюється конкретними прикладами.

Відміряють добову дозу лікувального препарату - 5 мл, розбавляють її у 50-100 мл води і отриманий лікувальний розчин хворий приймає один раз на добу протягом трьох місяців; кожного місяця хворому проводять цитологічний аналіз. Якщо за результатами цитологічних аналізів не виявлені ракові клітини, лікування припиняють і в подальшому повторюють за способом, що заявляється, через кожні 2-3 роки; при виявленні за результатами цитологічних аналізів ракових клітин, лікування продовжують за способом, що заявляється, до одужання.

Розглянемо післяопераційний випадок: цитологічні аналізи показали поодинокі ракові клітини в організмі хворого. Хворому призначають приймання лікувального препарату за способом, що заявляється. Хворий відміряє добову дозу лікувального препарату - 5 мл, розбавляє її у 50-100 мл води і приймає отриманий лікувальний розчин один раз на добу протягом трьох місяців. Кожний місяць хворий здає цитологічний аналіз, за яким лікар наглядає за динамікою процесу лікування. Якщо за результатами цитологічного аналізу після третього місяця лікування не виявлені ракові клітини, лікування припиняють і в подальшому повторюють за способом, що заявляється, через кожні 2-3 роки; при виявленні ракових клітин, лікування продовжують за способом, що заявляється, до одужання.

З метою профілактики при хронічних захворюваннях виразковою хворобою, панкреатитом та ін., при яких є ризик переродження здорових клітин в ракові, лікування за способом, що заявляється, проводять протягом одного року і відновлюють лікування через кожні два або три роки, зважаючи на те, що епігенетичні процеси пухлинного росту можуть відновитися через цей час.

З лікувальним препаратом до організму людини одночасно надходять щавлева кислота, літій хлористий, диметилксантин та фторурацил. Щавлева кислота при попаданні в організм хворого вибірково закислює злоякісні клітині, не впливаючи на здорові клітини організму, внаслідок чого відбувається відмирання злоякісних клітин (апоптоз); літій хлористий гальмує утворення аденозинтрифосфату і не дозволяє ділитися новим раковим клітинам. Фторурацил в невеликих концентраціях гальмує ділення ракових клітин, підсилюючи дію літію хлористого. Диметилксантин - це інгібітор фосфодіестерази, за рахунок чого збільшується вміст цАМФ в клітинах, і посилюються процеси диференціювання ембріональних клітин.

Лікувальний препарат, що заявляється, знижує небезпеку перетворення здорових клітин в злоякісні і швидкість та об'єм розвитку метастаз. Крім цього, він не має токсичних властивостей на відміну від існуючих протипухлинних препаратів.

Приклад

Випробування протипухлинної активності лікувального препарату, що заявляється, за способом, що заявляється, проводили на суспензійній культурі пухлинних клітин Раджі, мишах C57B1/6 і на пацюках; антипроліферативну активність лікувального препарату, який заявляється, проводили на клітинній культурі Раджі і на мишах C57B1/6.

В Таблиці 1 наведений приклад використання лікувального препарату.

Таблиця 1

Склад лікувального препарату	Вміст компонентів, в мас. %						Живі оброблені клітини, (%)
	Щавелева кислота	Літій хлористий	Диметилксантин	Фторурацил	Кислий сірчанокислий натрій	Вода дистильована	
1	0,2	1,8	0,8	1,3	3,1	Решта	27
2	1,8	0,9	1,8	0,1	1,8	Решта	10,5
3	2,1	2,1	1,05	1,05	2,1	Решта	10,0
4	3,2	0,2	1,4	1,8	0,2	Решта	12,2
5	0,9	3,1	од	1,6	2,6	Решта	18,0

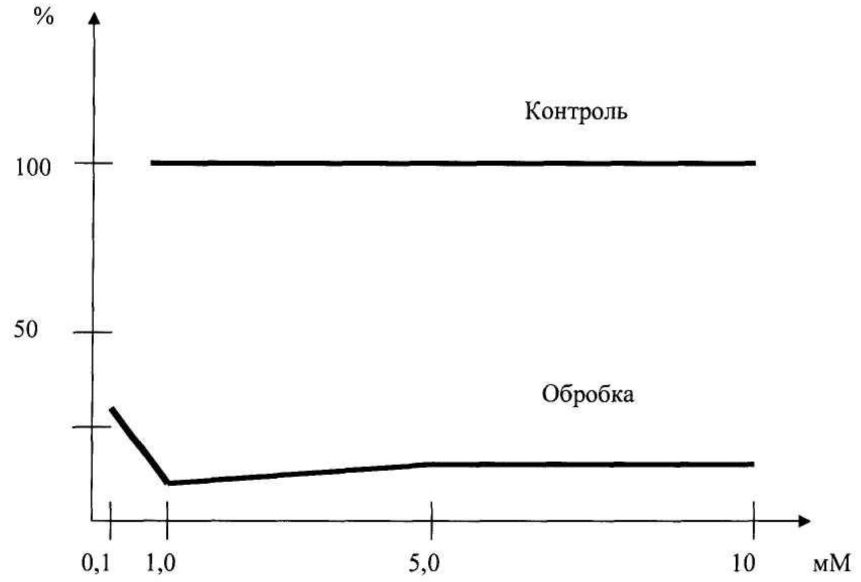
Із Таблиці 1 випливає, що найбільше зменшення пухлинних клітин відбувається при обробці їх лікувальним препаратом за складом 3.

В таблиці 2 наведена кількість клітин клітинної культури Раджі карциноми легень Льюїса (карциному 3LL), які залишились живими (живі оброблені клітини) через три доби інкубації. Для експерименту використовували мишей - самців лінії C57B1/6 масою 25-28 г.

Таблиця 2

Концентрація лікувального препарату, (мМ)	Живі контрольні клітини, (%)	Живі оброблені клітини, (%)
0,1	100	27,7
1,0	100	10,0
5,0	100	11,2
10,0	100	10,0

Нижче наведений графік залежності кількості живих оброблених клітин від концентрації лікувального препарату в порівнянні з кількістю живих клітин, які не були оброблені. По вертикальній вісі наведений відсоток кількості живих оброблених клітин, по горизонтальній осі - концентрації лікувального препарату.



З наведених таблиці 2 і графіка випливають наступні висновки:

- інкубація клітинної культури Раджі в суспензії з додаванням лікувального препарату, який заявляється, через три доби надало зниження відсотка живих клітин до (10,0-27,7) % практично незалежно від концентрації лікувального препарату в межах (1-10) мМоль. Це свідчить про чітко виражену системність дії лікувального препарату, який заявляється;
- збільшення концентрації лікувального препарату при обробці живих клітин не приводить до збільшення кількості загиблих пухлинних клітин, що свідчить про системність дії лікувального препарату і що оптимальна доза лікувального препарату знаходиться в межах зазначених концентрацій всіх компонентів лікувального препарату;
- властивості лікувального препарату, що заявляється, є найбільш прийнятними для лікування онкозахворювань.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Лікувальний препарат, що являє собою водний розчин і містить органічну кислоту, за яку взята органічна кислота, і хлорид, який **відрізняється** тим, що як хлорид містить літій хлористий та додатково містить диметилксантин, фторурацил і кислий сірчанокислий натрій у наступному співвідношенні всіх компонентів, (мас. %):

щавлева кислота	0,2-3,2
літій хлористий	0,2-3,1
диметилксантин	0,1-1,8
фторурацил	0,1-0,18
кислий сірчанокислий натрій	0,2-3,1
вода дистильована	до 100.

2. Спосіб лікування злоякісних пухлин, що полягає у прийманні усередину лікувального препарату та контролюванні стану хворого за цитологічними аналізами, який **відрізняється** тим, що для приймання лікувального препарату за п. 1 готують розчин, для чого розбавляють 5 мл лікувального препарату у 50-100 мл води, перорально вводять його до організму один раз на добу, протягом тримісячного курсу, контролювання стану хворого проводять щомісячно, за результатами цитологічних аналізів приймають рішення продовжити курс лікування або закінчити його, курс лікування повторюють через кожні 2-3 роки.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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