

Изобретение относится к фармакологии, в частности к лекарственным формам противоопухолевых препаратов, содержащих платину, включающим в качестве активной субстанции соединения платины с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), которое может быть использовано в форме раствора для инфузий при лечении злокачественных опухолей в терминальных стадиях.

Известна лекарственная форма противоопухолевого препарата фторурацила в виде водного раствора для инфузий, который в качестве активной субстанции содержит 5 мас.% натриевой соли фторурацила.

Этот препарат широко используется в разных схемах клинической полихимиотерапии, в частности с препаратом платины платидиамом. Препарат сохраняет свою противоопухолевую активность до 36 месяцев [Булкина З. П. Противоопухолевые препараты. Справочник. - Киев.: Наукова думка, 1991. - С. 274-255].

Однако по уровню противоопухолевой активности он уступает препаратам, содержащим соединения платины, и не рекомендуется для лечения заболевания в терминальных стадиях из-за высокой гематотоксичности. Токсичность препарата, характеризуемая $LD_{50} = 200$ мг/кг, проявляется также в виде желудочно-кишечных нарушений и повреждений кожных покровов.

Известна лекарственная форма противоопухолевого препарата на основе производного платины с полианионом ДНК (Pt-ДНК), соответствующего химической формулы $\{[PtCl(NH_3)(H_2O)]_6(C_{39}H_{49}O_{32}N_{15}P_4)\}_n$ ($n = 2000 \pm 200$), представляющая цитратно-солевой раствор для инфузий, содержащий соединение Pt-ДНК in situ, натрий хлористый, натрий лимоннокислый и аммоний хлористый при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Соединение Pt-ДНК	0,140-0,154
Натрий хлористый	0,087-0,097
Натрий лимоннокислый	0,043-0,053
Аммоний хлористый	0,016-0,018

[Заявка на патент Украины №95083960, 29 08 1995]. Этот препарат тормозит рост перевивной опухоли животных (эритромиелоза Швеца) в терминальной фазе развития на 95% и увеличивает продолжительность жизни леченых опухоленосителей по сравнению с нелечеными на 100%, не повреждая систему кроветворения и кожные покровы. Однако его токсичность, характеризуемая $LD_{50} = 102$ мг/кг и $LD_{100} = 136$ мг/кг, проявляется в виде желудочно-кишечных нарушений. Кроме того, срок годности препарата ограничен всего тремя месяцами. При дальнейшем хранении его противоопухолевая активность сначала падает, а затем изменяется на эффект стимулирования роста опухоли.

Цель изобретения - создание лекарственной формы противоопухолевого препарата в виде раствора для инфузий, включающего в качестве активного начала соединения Pt-ДНК in situ в цитратно-солевом растворе, которая за счет введения в нее второго активного вещества - фторурацила в виде натриевой соли, обеспечила бы сохранение высокого уровня противоопухолевой активности препарата, устранение токсического действия на желудочно-кишечный тракт, систему кроветворения и кожные покровы, а также дала бы возможность увеличить срок годности препарата.

Цель достигается тем, что состав лекарственной формы противоопухолевого препарата для инфузий, включающий водный раствор соединения Pt-ДНК in situ, натрий хлористый, натрий лимоннокислый и аммоний хлористый, дополнительно содержит фторурацил в виде натриевой соли, при следующем соотношении компонентов препарата, мас. %:

Соединение Pt-ДНК	0,130-0,153
Натрий хлористый	0,080-0,090
Натрий лимоннокислый	0,040-0,053
Аммоний хлористый	0,015-0,018
Натриевая соль фторурацила	0,025-0,370

Приготовление лекарственной формы осуществляют следующим образом. В цитратно-солевом растворе, содержащем натрий хлористый и натрий лимоннокислый, проводят реакцию взаимодействия комплекса цис-дихлордиамминплатины (ДДП) с ДНК согласно методике, описанной в заявке №95083960, и получают раствор соединения Pt-ДНК in situ, к которому добавляют раствор фторурацила.

Пример приготовления лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе производного платины с ДНК и фторурацила в виде раствора для инфузий (сокращенно Pt-ДНК-Ф).

В цитратно-солевом растворе, содержащем натрий хлористый и натрий лимоннокислый, растворяют ДНК, раствор нагревают до 70-90°C и смешивают с нагретым до той же температуры цитратно-солевым раствором, содержащим ДДП. Смесь тщательно перемешивают и термостатируют при 70-90°C еще в течение 15 мин, а затем добавляют водный раствор натриевой соли фторурацила.

Данные, характеризующие зависимость состава раствора препарата от количества исходных веществ, приведены в табл.1.

Опытным путем установлено, что препараты Pt-ДНК-Ф, содержащие меньше 0,025 мас.% натриевой соли фторурацила, имеют такой же срок годности, как и препарат Pt-ДНК, т.е. всего 3 месяца, а препарат Pt-ДНК-Ф, содержащий больше 0,370 мас.% фторурацила, проявляет гематотоксичность. Содержание солей натрия в препаратах Pt-ДНК-Ф обусловлено количеством активного вещества Pt-ДНК, для образования которого в водном растворе необходимо соблюдать $pH = 7,0-7,5$ и ионную силу $\mu = 0,01-0,02$.

Биологическую активность препаратов, исследованную на белых беспородных мышах в зависимости от состава лекарственной формы и сроков ее хранения, характеризовали показатели противоопухолевого и токсических эффектов.

Противоопухолевый эффект оценивали по проценту торможения роста опухоли (ТРО, %). В качестве модельной опухоли использовали перевивную саркому 180 в логарифмической (терминальной) фазе роста. Лечение опухоленосителей начинали на пятый день после перевивки опухоли. Препараты вводили внутривенно три раза с интервалом 1-2 дня. Контрольной группе опухоленосителей тем же путем и в те же сроки вводили фармацевтический растворитель.

Срок годности препаратов определяли по промежутку времени прошедшему от начала приготовления

препаратов до момента начала снижения уровня ТРО.

Данные, характеризующие противоопухолевый эффект и срок годности препаратов с различным содержанием активных веществ, приведены в табл. 2.

Как видно из табл.2, включение NaФ в лекарственную форму противоопухолевого препарата Pt ДНК-Ф не вызывает снижения уровня химиотерапевтической активности препарата и обеспечивает увеличение срока годности препарата.

Токсические эффекты препаратов характеризовали проявлениями их отрицательного воздействия на желудочно-кишечный тракт, систему кроветворения и кожные покровы интактных животных, получавших препараты однократно в токсических дозах. Желудочно-кишечную токсичность оценивали по проценту животных с диареей, длившейся два дня или больше двух дней. Гематотоксичность определяли по проценту животных с лейкопенией, термоцитопенией и лимфоцитопенией, вызванных понижением уровня лейкоцитов на 30-60%, тромбоцитов на 20-50% и лимфоцитов на 20%, соответственно. О воздействии препаратов на кожные покровы судили по проценту животных с трофическими изменениями кожи.

Данные, характеризующие фармакологические свойства лекарственной формы противоопухолевого препарата в виде раствора для инфузий оптимального состава, содержащего в качестве активной субстанции производное Pt-ДНК и фторурацил, в сравнении с данными, характеризующими фармакологические свойства препаратов, содержащих по отдельности Pt-ДНК или NaО, приведены в табл. 3.

Как показывает анализ данных табл. 3, препарат Pt-ДНК, хранившийся 3 месяца, действует более активно против запущенных опухолей животных, чем препарат NaО, проявляя способность тормозить рост опухоли на 90% против 55%. В этом отношении ему не уступает препарат Pt-ДНК-Ф, у которого показатель, характеризующий торможение роста опухоли, выше, чем у препарата NaО, примерно на 30-40%. Однако по длительности срока, на протяжении которого этот показатель сохраняет свое значение на уровне 86-95%, препарат Pt-ДНК-Ф превосходит препарат Pt-ДНК. Так, высокий уровень торможения роста опухоли у препарата Pt-ДНК сохраняется на протяжении всего 3 месяцев, а у препарата Pt-ДНК Ф в течение не менее 36 месяцев

Препарат Pt-ДНК-Ф менее токсичен, чем препарат Pt-ДНК, и, особенно чем препарат NaФ. Так, препарат Pt-ДНК не обладает гемато- и дерматотоксичностью, но вызывает диарею у 60% животных. Препарат же NaФ значительно более токсичен. Он не только повышает количество животных с диареей до 100%, но и вызывает у них лейкопению, термоцитопению, лимфоцитопению и трофические изменения кожи. При введении животным препарата Pt-ДНК-Ф случаи проявлений его токсического действия на желудочно-кишечный тракт, систему кроветворения и кожу не обнаружены.

Таким образом, преимущество лекарственной формы противоопухолевого препарата в виде раствора, содержащего производное платины и натриевую соль фторурацила, очевидно: новый состав формы обладает высоким уровнем активности против запущенных опухолей, имеет большой срок годности и не проявляет признаков желудочно-кишечной токсичности, гематотоксичности и дерматотоксичности.

Заявляемая лекарственная форма была клинически испытана, в частности, на 38 неоперабельных больных раком яичников в IV клинической стадии заболевания, осложненного асцитом. Лекарственная форма вводилась трехкратно равными объемами по 0.25 л внутривенно. Суммарная доза действующих веществ в расчете на Pt-ДНК составила 1,00-1,10 г, а в расчете на NaФ 2,80-2,90 г на один курс лечения при повторении от 1 до 4 курсов с интервалами 1-4 месяца.

Проведенные клинические исследования показали, что эффективность применения лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе раствора производного платины с дезоксирибонуклеиновой кислотой и фторурацила превосходит эффективность применения известных противоопухолевых средств. После введения препарата у больных исчезает асцит, повышается активность, улучшается качество жизни, а 53% из них становятся операбельными. Частичные ремиссии и стабилизация процесса наблюдается в 68% случаев, полные клинические ремиссии в 22% случаев.

Т а б л и ц а 1

Количество исходных компонентов, г/л					Состав лекарственной формы препарата Pt-ДНК-Ф, мас %				
ДНК	ДДП	NaCl	Na ₃ Cyt	NaФ	Pt-ДНК In situ	NaCl	Na ₃ Cyt	Na ₄ Cl	NaФ
0.65	0.85	0.87	0.43	4.0	0.130	0.080	0.040	0.015	0.370
0.67	0.88	0.92	0.47	2.0	0.142	0.089	0.046	0.016	0.192
0.72	0.94	0.97	0.53	0.25	0.153	0.097	0.053	0.018	0.025

Na₃Cyt - натрий лимоннокислый,

NaФ - натриевая соль фторурацила

Т а б л и ц а 2

Содержание активных веществ в растворе, мас. %		Торможение роста опухоли, %	Срок годности, месяцы
Pt-ДНК in situ	NaФ		
0,130	0,370	93	> 36
0,142	0,192	90	24
0,153	0,025	88	6

Т а б л и ц а 3

Показатель	Группа опухоленосителей, леченных препаратами		
	Pt-ДНК	NaФ	Pt-ДНК-Ф
Введенная лечебная доза, мг/кг	10 x 3	27 x 3	10 x 3 {Pt-ДНК} 27 x 3 (NaФ)
Введенная токсическая доза, мг/кг	102	200	102 {Pt-ДНК} 200 (NaФ)
ТРО, %, после хранения препарата:			
3 мес	90	55	95
6 мес	60	60	90
12 мес	0	58	86
24 мес	стимуляция роста опухоли	61	93
36 мес		58	90
Процент животных с:			
диареей	60	100	0
лейкопенией	0	100	0

Продолжение табл. 3

Показатель	Группа опухоленосителей, леченных препаратами		
	Pt-ДНК	NaФ	Pt-ДНК Ф
тромбоцитопенией	0	100	0
лимфоцитопенией	0	100	0
трофическими изменениями кожи	0	100	0