



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **51141** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ТЕСТУВАННЯ НЕЦИТОТОКСИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПРОТИПУХЛИННУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) u200911067

(22) 02.11.2009

(24) 12.07.2010

(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) ОРЛОВСЬКИЙ ОЛЕКСІЙ АРКАДІЙОВИЧ, ЗАЛЁТОК СОФІЯ ПЕТРІВНА, ЧЕХУН ВАСИЛЬ ФЕДОРОВИЧ

(73) ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО НАН УКРАЇНИ

(57) 1. Спосіб тестування нецитотоксичних лікарських препаратів на протипухлинну активність, в якому піддослідним тваринам вводять лікарський препарат, що тестується, який **відрізняється** тим, що для введення лікарського препарату, що тестується, застосовують здорових тварин.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що для оцінки результатів тестування використовують Спосіб інтегральної оцінки неспецифічної резистентності організму щодо злоскісних пухлин за допомогою реакції канцеролізу.

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, зокрема фармакології та онкології.

Рівень техніки. Загальновідомий, обраний як показник рівня техніки і водночас як прототип, спосіб тестування лікарських препаратів на протипухлинну активність [1], в якому піддослідним тваринам вводять лікарський препарат, що тестується (ЛПТ), а перед початком введення тваринам ЛПТ (в терапевтичних дослідках), або після закінчення введення тваринам ЛПТ (в профілактичних дослідках), або ж в ході курсу введення тваринам ЛПТ (в дослідках за змішаною схемою) тваринам перещеплюють трансплантовані штами злоскісних пухлин або піддають тварин дії різноманітних канцерогенних чинників.

При виконанні цього способу, як критерії тестування використовують вихід пухлин (тобто відсоток тварин, у яких виникли пухлини, в контрольній та дослідній групах); середню масу пухлин на стандартний термін забою тварин; швидкість росту пухлин, що її визначають, вимірюючи геометричні розміри пухлин в динаміці їх росту у живих тварин; середню тривалість життя тварин в контрольній та дослідній групах.

Недоліки цього способу такі. 1) Не робиться принципової різниці між тестуванням цитотоксичних (тобто класичних протипухлинних, так званих цитостатиків, як цисплатин, доксорубіцин, тощо) та нецитотоксичних (наприклад, імуномодулятори) лікарських препаратів. 2) Для виконання способу необхідний повномасштабний онкологічний експе-

римент, тобто експеримент на тваринах з перещепленими або індукованими пухлинами. Тривалість таких дослідів складає від 10 до 60 діб при роботі з перещеплюваними пухлинними штамами та від 20 до 180 діб при роботі з індукованими пухлинами, залежно від штаму перещеплюваних пухлин, виду застосованого канцерогенного чинника та схеми досліду. 3) В силу гетерогенності будь-якої популяції тварин за параметрами протипухлинної резистентності, для задовільного результату статистичної обробки одержаних даних контрольна та кожна з дослідних груп тварин повинні бути досить численними (ні в якому разі не менше 5, а зазвичай - близько 10 тварин у групі). 4) В силу великої чисельності груп тварин і необхідності багатопараметричного спостереження за ними, в одному досліді можливо дослідити лише небагато (зазвичай, не більше 4-5) різних препаратів або різних доз та режимів введення одного препарату, і навіть за цієї умови спостереження за тваринами та введення препарату займають практично весь робочий час експериментатора, позбавляючи його можливості виконувати іншу роботу. Зрозуміло, що такий спосіб тестування протипухлинної активності лікарських препаратів мало придатний для швидкого тестування (скринінгу) багатьох препаратів або багатьох доз та схем застосування одного препарату, а саме такий скринінг зазвичай є першочерговою задачею.

Саме ці недоліки класичного тестування протипухлинної активності лікарських препаратів зна-

(19) **UA** (11) **51141** (13) **U**

чно утруднюють передклінічні дослідження з застосування нецитотоксичних лікарських препаратів в онкології, роблячи їх багаторічною і часто досить невпевною справою.

Власне опис корисної моделі, що заявляється. В основу корисної моделі поставлено задачу: зменшити в кілька разів тривалість, а також матеріало- та працемісткість тестування нецитотоксичних лікарських препаратів на протипухлинну активність і, таким чином, створити новий спосіб тестування нецитотоксичних лікарських препаратів на протипухлинну активність, придатний для швидкого попереднього тестування (скринінгу) широкого спектру нецитотоксичних лікарських препаратів та режимів їх застосування.

Поставлена задача вирішується тим, що для введення ЛПТ застосовують здорових тварин, а для оцінки результатів тестування використовують раніш запатентований авторами «Спосіб інтегральної оцінки неспецифічної резистентності організму щодо злоякісних пухлин за допомогою реакції канцеролізу» [2].

При виконанні способу, що заявляється, кожен ЛПТ, або ж за кожним з режимів введення препарату, що тестується, застосовують щодо невеликої групи (№ 3-4 особини) здорових тварин одного біологічного виду, одного віку та однієї статі, на протязі порівняно нетривалого періоду (наприклад, 10 діб), а в якості інтактного контролю використовують рівну за чисельністю групу рівноцінних тварин, що їх не піддають введенню ЛПТ. Через 10 діб після початку введення препарату від кожної тварини окремо, при забої або без забою тварин, збирають кров всіх піддослідних тварин, одержують з неї сироватку або плазму, далі змішують рівні об'єми сироватки або плазми, одержаної від усіх тварин кожної групи, одержуючи таким чином об'єднані зразки сироватки або плазми в кількості, що дорівнює кількості груп піддослідних тварин. Далі всі одержані таким чином зразки тестують в реакції канцеролізу, що її виконують відповідно до раніш запатентованого авторами даної заявки «Способу інтегральної оцінки неспецифічної резистентності організму щодо злоякісних пухлин за допомогою реакції канцеролізу» [2].

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак способу, що заявляється, та технічним результатом корисної моделі наступний.

Застосування здорових тварин для введення ЛПТ, скасовує всі чотири недоліки традиційного способу тестування, зазначені вище. Справді, недолік 1 скасовується за визначенням (назвою)

способу, що заявляється. При застосуванні здорових тварин замість тварин з перещепленими або індукованими пухлинами автоматично зникає потреба в проведенні повномасштабного онкологічного експерименту, тобто виключаються тривалі терміни очікування результату (недолік 2) та виключається потреба у великих, близько 10 особин, групах тварин, яка у випадку класичного способу тестування викликається гетерогенністю будь-якої популяції тварин за параметрами протипухлинної резистентності (недолік 3), завдяки чому скасовується і недолік 4, тобто з'являється можливість у кілька разів розширити спектр тестованих лікарських препаратів або доз та схем застосування одного препарату.

Можливість застосування здорових тварин в способі, що заявляється, обумовлена використанням для оцінки результатів тестування раніш запатентованого авторами даної заявки «Способу інтегральної оцінки неспецифічної резистентності організму щодо злоякісних пухлин за допомогою реакції канцеролізу» [2], оскільки викликані введенням лікарського препарату, що тестується, зміни канцеролітичного індексу сироватки або плазми крові здорових тварин, визначеного відповідно до способу [2], є практично повністю адекватним показником змін неспецифічної протипухлинної резистентності цих самих тварин.

Приклад практичного застосування корисної моделі

Досліджували зв'язок між впливом фітопрепарату, виготовленого на основі зеленого чаю (препарат 1), та фармакопейного гормонального імунодепресанту (препарат 2) на канцеролітичну активність сироватки крові здорових щурів та протипухлинною активністю цих препаратів щодо карциносаркоми Уокер W-256 щурів. Обидва препарати в застосованих дозах не мають цитотоксичних властивостей.

Препарат 1 давали здоровим тваринам у вигляді розчину в питній воді на протязі 10 днів, препарат 2 вводили здоровим тваринам шляхом підшкірних ін'єкцій тричі на протязі 10-денного терміну. Вплив препаратів на канцеролітичну активність сироватки крові цих тварин показано в таблиці 1. Канцеролітичні індекси сироватки тварин, що споживали досліджувані препарати, розраховували відносно контрольних (інтактних) тварин, канцеролітичний індекс сироватки яких приймали за умовний нуль. В контрольній (інтактній) та кожній з дослідних груп було по 3 тварини.

Таблиця 1

Вплив 10-денного курсу препаратів 1 та 2 на канцеролітичну активність сироватки крові здорових щурів

Група тварин	Канцеролітичний індекс
Інтактні щурі (контроль)	Умовний нуль
Щурі, що одержували препарат 1	+22%
Щурі, що одержували препарат 2	-19%

В таблиці 2 наведені дані щодо впливу введення досліджуваних препаратів щурам з карциносаркомою Уокер W-256 на середню масу пухлин

на стандартний день забою тварин. В якості контролю використовували щурів, що їм перещеплювали пухлини відповідного штаму так само, як і

тваринам дослідних груп, але не вводили жодного лікарського препарату. Введення досліджуваних препаратів проводили за терапевтичною схемою,

тобто з дня перещеплення пухлин до стандартного дня забою тварин. В кожній з груп було 10 тварин.

Таблиця 2

Вплив терапевтичного курсу препаратів 1 та 2 на швидкість росту карциносаркоми Уокер щурів, за критерієм середньої маси пухлин на стандартний день забою тварин

Група тварин	Середня маса пухлин (г, $M \pm m$)
Інтактні щури	12,6 \pm 2,2
Щури, які одержували препарат 1	6,4 \pm 2,0*
Щури, які одержували препарат 2	23,3 \pm 3,3*

Примітка: * - відмінність групи від контрольної статистично значуща ($P < 0,05$) за t-критерієм Ст'юдента.

З даних, представлених в таблицях, видно, що препарат 1, який у здорових тварин значно підвищував канцеролітичну активність сироватки крові, достовірно гальмував ріст карциносаркоми Уокер. На відміну від цього, препарат 2, який у здорових тварин дещо зменшував канцеролітичну активність сироватки крові, достовірно прискорював ріст карциносаркоми Уокер. Таким чином, одержані дослідні дані підтверджують дієвість способу, що заявляється.

Список літератури:

1. Софьина З.П., Сыркин А.Б. (СССР), Голдин А., Кляйн А. (США). Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. - М.: Медицина, 1980.

2. Орловський О.А., Чехун В.Ф. Спосіб інтегральної оцінки неспецифічної резистентності організму щодо злоякісних пухлин за допомогою реакції канцеролізу. - Пат. України № 45210 від 26.10.2009. - Бюл. № 20/2009.