

Винахід відноситься до протипухлинних препаратів на основі похідних платини, які у вигляді розчинів для інфузій можуть застосовуватись для лікування хворих недрібноклітинним раком легень, та способам застосування препаратів на основі похідних платини у поєднанні з радіотерапією.

Відомий протипухлинний препарат похідної платини - цисплатин у вигляді водного розчину для інфузій з концентрацією активної речовини 500мг/мл. [Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России, 1998г, стр.Б-767]. Висока протипухлинна активність препарату, яка характерна для широкого спектру злоякісних пухлин, у випадку з недрібноклітинним раком легень не проявляється із-за низької чутливості недрібноклітинного раку до хіміотерапевтичних препаратів взагалі та неможливості підвищити терапевтичну дозу препарату із-за високої токсичності цисплатину (Н.Н. Блохин, Н.И. Переводчикова. Химиотерапия опухолевых заболеваний/ АМН СССР, -М.: Медицина, 1984г, стр.176).

Відомий спосіб лікування хворих недрібноклітинним раком легень, в якому поєднані хіміотерапія, а саме: лікування цисплатином в дозі 40мг/м<sup>2</sup>, який використовується в вигляді водного розчину для інфузій, в комбінації з циклофосфаном (400мг/м<sup>2</sup>) та адриаміцином (40мг/м<sup>2</sup>) і фракціоноване опромінення по розщепленному курсу: 20Гр в 5-7 днів, інтервал 3 тижні, після цього 20Гр за 5-7 днів [Н.Н. Блохин, Н.И. Переводчикова. Химиотерапия опухолевых заболеваний/ АМН СССР, -М.: Медицина, 1984г, стр.179, 180].

Таке поєднання підвищує терапевтичний ефект впливу цисплатину на недрібноклітинний рак легень, але недостатньо, тому що токсичність хіміотерапії та променевої терапії накладаються одна на одну і це обмежує терапевтичну дозу, як цисплатину, так і опромінення.

Задача винаходу полягає у створенні препарату платини для лікування недрібноклітинного раку легень, що має більший вміст активної речовини, та відповідно більший протипухлинний вплив на недрібноклітинний рак легень, за рахунок використання іншої похідної платини, що має нижчу токсичність, а також за рахунок введення сполук, що знижують токсичність похідної платини.

Задача вирішується протипухлинним препаратом платини для лікування недрібноклітинного раку легень у вигляді водного розчину, який, відповідно до винаходу, містить водно-сольовий розчин похідної платини з поліаніоном дезоксирибонуклеїнової кислоти in situ (Рt-ДНК), натрій хлористий, натрій лимоннокислий (Na<sub>3</sub>cyt), амоній хлористий та натрієву сіль фторурацилу (ФУ) і гепарин - як речовини, що знижують токсичність похідної платини, при їх наступному співвідношенні, в мкг на 1мл водного розчину:

Рt-ДНК	375-1000
NaCl	3600-6975
Na <sub>3</sub> cyt	125-394
NH <sub>4</sub> Cl	45-120
ФУ	675-1800
гепарин	154-640.

Якісний та кількісний склад сольових компонентів розчину обумовлений їх вмістом у вихідних препаратах, що використовують для його приготування та які забезпечують необхідну розчинність активних компонентів у воді та стабільність їх розчину в часі. Сольові компоненти в препараті, що заявляється, виконують аналогічну функцію.

Кількісний склад активних компонентів препарату обмежений, з одного боку, ефективністю їх терапевтичної дози, а з другого - підвищенням токсичності препарату при концентраціях вищих за 1000мкг/мл Рt-ДНК, 1800мкг/мл ФУ та 640мкг/мл гепарину.

Для приготування препарату використовували відомий протипухлинний препарат для інфузій у вигляді водно-сольового розчину [пат. України 23676 А], що містить на 1,5мг/мл Рt-ДНК 0,90мг/мл NaCl, 0,50мг/мл Na<sub>3</sub>cyt, 0,18мг/мл NH<sub>4</sub>Cl, 2,70мг/мл ФУ (препарат ППФ), а також фізіологічний розчин для інфузій, який містить 9,0мг/мл NaCl, і водний розчин гепарину з концентрацією 38,4мг/мл. Вихідні розчини змішували в об'ємах, які необхідні для установлення співвідношення компонентів в препараті, що заявляється.

Приклади приготування препарату і дані, що характеризують вміст компонентів у розчині в залежності від їх вмісту в об'ємах вихідних розчинів, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

№ прикладу	Об'єм вихідних розчинів, мл			Вихідна кількість компонентів у суміші розчинів, мг						Вміст компонентів в одержаному розчині, мкг/мл					
	ППФ	Фіз-розчин	Гепарин	Рt-ДНК	NaCl	Na <sub>3</sub> cyt	NH <sub>4</sub> Cl	ФУ	Гепарин	Рt-ДНК	NaCl	Na <sub>3</sub> cyt	NH <sub>4</sub> Cl	ФУ	Гепарин
1	25	75	0,5	37,5	697,5	12,5	4,5	6,75	19,2	375	6975	125	45	675	192
2	25	50	0,3	37,5	472,5	12,5	4,5	6,75	11,5	500	6300	167	60	900	154
3	30	30	0,7	45,0	297,0	15,0	5,4	81,0	27,0	750	4950	250	90	1350	450
4	40	20	1,0	60,0	216,0	20,0	7,2	108	38,4	1000	3600	394	120	1800	640

Протипухлинну активність та токсичність препаратів, одержаних в прикладах №№1-4, досліджували у порівнянні з цисплатином та фізіологічним розчином.

Дослідження проводили на 11 групах мишей лінії С<sub>57</sub>В1 (по 6 осіб в кожній) вагою 20±2г, яким трансплантували штамп модельної пухлини недрібноклітинного раку легень (епідермальна карцинома легень Льюїса). Тварини І групи, яким вводили фізіологічний розчин, визначалися, як контрольні. Тваринам ІІ-ІV груп вводили розчин цисплатину, а V-XI - препарат, що заявляється. Препарати вводили внутрішньоочередово через 1, 5 та 9 діб після інокуляції пухлини. Протипухлинну активність оцінювали по гальмуванню росту пухлини, яке було виражене у відсотках, а токсичність - по виживаності тварин. Показники визначали через 12 діб після трансплантації пухлини. Результати досліджень надані в таблиці 2.

Таблиця 2

Група тварин	Препарат, що введений	Доза препарату, мг/кг	Гальмування росту пухлини, %	Вживаність тварин, %
I-контроль	Фізіологічний розчин	450	0	100
II	Розчин цисплатину	2,5	48	100
III	Розчин цисплатину	5,0	88	60
IV	Розчин цисплатину	10,0	-	0
V	Препарат за прикладом №1	15,0	68	100
VI	Препарат за прикладом №2	15,0	70	100
VII	Препарат за прикладом №3	15,0	66	100
VIII	Препарат за прикладом №3	30,0	86	100
IX	Препарат за прикладом №3	60,0	94	100
X	Препарат за прикладом №4	30,0	82	100
XI	Препарат за прикладом №4	60,0	92	80

Дані таблиці 2 свідчать, що препарат, який заявляється, таким же чином, як і відомий, гальмує ріст пухлини тим ефективніше, чим вища доза препарату, але токсичність препарату, що заявляється, значно нижча. Відомий препарат платини здатний гальмувати ріст пухлини на 88% тільки при дозі цисплатину 5,0мг/кг. Така доза має токсичність, що викликає загибель 40% тварин, і тому не може бути застосована. Підвищення дози цисплатину ще у 2 рази викликає загибель усіх тварин. Препарат, що заявляється, гальмує ріст пухлини приблизно з рівноцінною ефективністю, як і відомий препарат (86% для прикладу №3 та 82% для прикладу №4) при дозі 30мг/кг, яка не викликає загибелі тварин. Збільшення дози препарату, що заявляється, вдвічі не викликає загибелі тварин в групі IX та дозволяє підвищити протипухлинну активність приблизно на 10% (препарат за прикладом №3). Подальше збільшення концентрації активних компонентів препарату (препарат за прикладом №4) призводить до проявлень токсичності, про що свідчить 20% загиблих тварин, при показнику гальмування росту пухлини - 92% в групі XI, тваринам якої введений препарат, що заявляється, у дозі 60,0мг/кг.

Задача винаходу полягає також у розробці способу застосування протипухлинного платинового препарату у поєднанні з опроміненням, який, шляхом використання іншого платинового препарату та іншої послідовності опромінення забезпечує підвищення ефективності лікування недрібноклітинного раку легень.

Задача вирішується способом лікування недрібноклітинного раку легень шляхом поєднання хіміотерапії протипухлинним платиновим препаратом у вигляді водного розчину для інфузій з фракціонованим опроміненням за розщепленим курсом, в якому відповідно до винаходу, хіміотерапію здійснюють внутрішньовенною інфузією водно-сольового розчину похідної платини з поліаніоном дезоксирибонуклеїнової кислоти *in situ* (Pt-ДНК), натрію хлористого, натрію лимоннокислого ( $\text{Na}_3\text{Cyt}$ ), амонію хлористого та натрієвої солі фторурацилу (ФУ) і гепарину - як речовин, що знижують токсичність похідної платини, при їх наступному співвідношенні, в мкг на 1мл водного розчину:

Pt-ДНК	375-1000
NaCl	3600-6975
$\text{Na}_3\text{Cyt}$	125-394
$\text{NH}_4\text{Cl}$	45-120
ФУ	675-1800
гепарин	154-640,

яку проводять на фоні фракціонованого опромінення за розщепленим курсом: 30Гр за 12 днів з інтервалом 4 тижні, після цього 20Гр за 9-10 днів, при цьому хіміотерапію проводять на початку опромінення.

Лікування недрібноклітинного раку легень за способом, що заявляється, проводили у порівнянні з лікуванням розчином цисплатину у поєднанні з опроміненням.

Онкохворим з недрібноклітинним (епідермоїдним) раком легень проводили фракціоновану променевою терапію за розщепленим курсом: 30Гр за 12 днів, інтервал 4 тижні, після чого 20Гр за 9-10 днів у поєднанні з хіміотерапією, яку проводили на початку курсу опромінення, шляхом введення препарату платини, що заявляється. Препарат вводили шляхом внутрішньовенних 3-х годинних інфузій тричі з інтервалом 1-2 дні у разовій дозі препарату платини 375мг на людину вагою 70кг.

Спосіб, що заявляється, був апробований в клініці на 15 пацієнтах у порівнянні зі способом, в якому використовували відомий препарат - цисплатин, який також пройшов апробацію на 11 пацієнтах в комплексі з опроміненням. Хворим проводили спочатку променевою терапію: 30Гр за 10-12 днів, інтервал 3-4 тижні, після цього 20Гр за 8-9 днів. Цисплатин вводили внутрішньовенно в кінці курсу опромінення одноразово в дозі 120мг на людину вагою 70кг у вигляді водного розчину для інфузій. Ефективність лікування оцінювали за показниками, які характеризують частоту випадків, виражену у відсотках, ефекту зникнення клінічних ознак захворювання, клінічної ремісії, часткової регресії пухлини, тривалість ремісії, проявлення побічних ефектів, погіршення та поліпшення якості життя.

Результати порівняння наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Частота випадків, %	Спосіб лікування	
	з застосуванням цисплатину	з застосуванням препарату, що заявляється
Клінічна ефективність	36	100
Клінічна ремісія	36	66
Регресія пухлини на 60-70%	0	33
Тривалість ремісії, міс.	6-8	>12

Побічні ефекти:		
нудота	100	
блювання	100	20
слабкість	100	
Погіршення якості життя	100	0
Поліпшення якості життя	0	100

При лікуванні хворих шляхом проведення хіміотерапії з застосуванням відомого препарату, позитивний ефект спостерігався тільки у 36% хворих та виражався в клінічній ремісії, яка тривала тільки 6-8 місяців. Добитися регресії пухлини не вдалося. Усі хворі страждали від побічних ефектів, у них погіршилась якість життя. Спосіб, що заявляється значно перевершує відомий та дає позитивний клінічний ефект при лікуванні усіх пацієнтів (100%).