



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 76671

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/185

A61K 33/06

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

1

2

(21) а200505586

(22) 10.06.2005

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Суслів Євгеній Іванович, Підгаєвська Тетяна
Петрівна(73) ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ.
Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ

(56) UA 42244 C, 15.09.2004

(57) Засіб для лікування злоякісних пухлин, що
містить суміш кальцію глюконату та динатрієву

сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, який **від-
різняється** тим, що містить кальцію глюконат і
динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти
у співвідношенні (8,8-9,2):1 та додатково містить
гідроокис натрію і дистильовану воду при такому
співвідношенні компонентів, г/л:

кальцію глюконат	120,0-150,0
динатрієва сіль етилендіа- мінтетраоцтової кислоти	13,3-16,7
гідроокис натрію	7,1-8,9
дистильована вода	до 1 л.

Винахід відноситься до медицини, галузі
онкології, та може бути використаний для лікуван-
ня злоякісних пухлин.

Відомий засіб для лікування злоякісних пух-
лин, який є найбільш близьким до засобу, що
заявляється, містить суміш кальцію глюконату і
трилону Б (динатрієвої солі
етилендіамінтетраоцтової кислоти) [див. Пат. №
42244 UA, МПК⁷ А 61К31/191, А 61К31/185,
А61Р35/00 / Інститут фтизіатрії і пульмонології
АМН України (UA). - 3. № 2000126918; Заявлено
04.12.2000; Опубл. 15.10.2001. Засіб Суслів -
Підгаєвської для лікування злоякісних пухлин].

Однак, цьому засобу притаманні наступні
недоліки:

- недостатньо збалансоване співвідношення
інгредієнтів засобу, які його складають;
- помірна активність апоптозу;
- недостатньо вивчена токсичність;
- помірний антиметастатичний ефект.

В основу винаходу поставлене завдання удо-
сконалити засіб для лікування злоякісних пухлин, в
якому за рахунок сполучення певних компонентів
та їх кількісного співвідношення забезпечується
зростання антиметастатичного ефекту в наслідок
підвищення апоптичної активності клітин пухлини
та зниження його токсичності.

Поставлене завдання вирішується тим, що
засіб для лікування злоякісних пухлин, що містить

суміш кальцію глюконату та динатрієву сіль
етилендіамінтетраоцтової кислоти, згідно з вина-
ходом, вміщує кальцію глюконату і динатрієву сіль
етилендіамінтетраоцтової кислоти у оптимальному
співвідношенні 9:1 та додатково містить гідроокис
натрію і дистильовану воду при такому
співвідношенні компонентів, в г/л:

кальцію глюконату	- 120,0-150,0
динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти	- 13,3-16,7
гідроокис натрію	- 7,1-8,9
дистильованої води	- до 1 л

Передумовою для створення засобу для
лікування злоякісних пухлин стала запропонована
нами гіпотеза про метаболіковозалежну
регуляцію детермінації диференціювання клітин
(див. Суслів Е.І., Подгаєвская Т.П. Гистоновые и
негистоновые белки - основа онкотестирования //
Укр. биохим. журн. - 2003. - С. 566.), згідно якої,
ракова прогресія пов'язана з дестабілізацією мо-
лекулярних зв'язків у ДНК, експресією онкогенів,
втратою іонізованого кальцію та порушенням
зв'язків між ДНК та кальційзалежними ядерними
протеїнами. Компоненти засобу скріплюють
міжмолекулярні зв'язки.

Кальцію глюконат - сіль глюконової кислоти. В
медицині застосовується внутрішньовенно у
вигляді 10% розчину в ампулах по 10 мл, таблет-

(13) C2

(11) 76671

(19) UA

ках по 0,5 г та у порошку. Цей препарат використовують у замісній терапії при дефіциті кальцію в організмі [див. И.С. Чекман и др. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. - 1986. - С. 460].

Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (або Трилон Б) це комплексон - органічна речовина, яка утворює з катіонами багатьох металів міцні комплекси. Використовують у медицині як антидот - засіб для виведення з організму металів. Відоме застосування Трилону Б внутрішньовенно по 2-4 г в 500 мл 5% розчині глюкози протягом 3-4 годин, або добово через кожні 6 годин при ектопічній аритмії, патологічних закріпленнях скелету, склеродермії, відкладанні солей кальцію у м'язах, нирках, суглобах [див. БМЭ. Комплексоны. - М.: Москва. Изд-во Сов. Энциклопедия. - 1979. - С. 278].

Гідроокис натрію - луга, тверда сипуча речовина білого кольору, яка покращує розчинність суміші у воді та створює кислотність розчину засобу, близькою до рН крові 7,2-7,4.

Співвідношення кількісного вмісту компонентів, що входять до складу засобу, в межах значень, що заявляються, було встановлено експериментально, при цьому співвідношення кальцію глюконату і динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти у складі засобу повинно складати 9:1.

Дослідним шляхом також встановлено, що при збільшенні в суміші кальцію глюконату вище 150,0 г та динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти більш ніж 16,7 г на 1 л дистильованої води, а також при підвищенні у суміші гідроокису натрію більш ніж 8,0 г на 1 л зростає токсичність засобу, а при зменшенні у складі суміші кальцію глюконату менш ніж 120 г, динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти менш 13,3 г, а також при зниженні у складі суміші гідроокису натрію більш ніж 7,1 г на 1 л дистильованої води відповідно спостерігається зниження антиметастатичної активності засобу.

Засіб для лікування злоякісних пухлин отримують наступним чином.

В резервуар заливають 800 мл дистильованої води нагрітої до температури 80°C, охолоджують її до температури (20±5)°C, розчиняють 15,0 г динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (Трилону Б), після чого перемішують до повного розчинення протягом 20 хвилин, а потім додають 135,0 г кальцію глюконату і знов перемішують протягом 20-25 хвилин, після чого додають 8,0 г гідроокису натрію, суміш перемішують. Розчин в резервуарі доводять дистильованою водою до 1 л, ще раз перемішують протягом 10-15 хвилин, охолоджують до кімнатної температури, вимірюють рН, який складає 7,2-7,4 та фільтрують. Розчин отриманого засобу являє собою прозору безбарвну рідину, без запаху, лужної реакції. Далі в аптечних умовах розчин ретельно фільтрують, розфасовують по 10,0-50,0 мл у флакони та стерилізують шляхом автоклавування під тиском 1 ат при температурі 110°-120°C протягом 8 хв.

В якості вихідної сировини використовують такі компоненти:

- кальцію глюконату

(ГФ Х, стор.430, ДСТУ 4201-79 х.ч., ч.д.а.);
- динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти

(ФС 42 У-2-37-95 або ДСТУ 10652-73,х.ч.);

- гідроокис натрію

(ч. д. а.)

- дистильована вода для ін'єкцій

(ФС 42-2620-97).

Винахід проілюстрований наступними прикладами.

Приклад 1

Засіб для лікування злоякісних пухлин одержують при мінімальному вмісті всіх його компонентів в межах зазначених інтервалів, в г/л:

кальцію глюконату	- 120,0
динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти	- 13,3
гідроокис натрію	- 7,1
дистильованої води	- до 1 л

В резервуар заливають 800 мл дистильованої води нагрітої до температури 80°C, охолоджують її до температури (20±5)°C, розчиняють 13,3 г динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (Трилону Б), після чого перемішують до повного розчинення протягом 20 хвилин, а потім додають 120,0 г кальцію глюконату і знов перемішують протягом 20-25 хвилин, після чого додають 7,1 г гідроокису натрію, суміш перемішують. Розчин в резервуарі доводять дистильованою водою до 1 л, ще раз перемішують протягом 10-15 хвилин, охолоджують до кімнатної температури, вимірюють рН, який складає 7,2-7,4 та фільтрують. Розчин отриманого засобу являє собою прозору безбарвну рідину, без запаху, лужної реакції. Далі в аптечних умовах розчин ретельно фільтрують, розфасовують по 10,0-50,0 мл у флакони та стерилізують шляхом автоклавування під тиском 1 ат при температурі 110°-120°C протягом 8 хв. Було встановлено, що лікувальні властивості засобу, що заявляється, залишаються стабільними, тобто підбір компонентів та їх кількісний вміст повністю виконують поставлене у винаході завдання.

Приклад 2

Засіб одержують по схемі, як в прикладі 1, але кількісний вміст компонентів був середнім в межах зазначених інтервалів, в г/л:

кальцію глюконату	- 135,0
динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти	- 15,0
гідроокис натрію	- 8,0
дистильованої води	- до 1 л

Отриманий розчин являє собою прозору безбарвну рідину, без запаху, лужної реакції. Було також встановлено, що лікувальні властивості засобу, що заявляється, залишаються стабільними, тобто підбір компонентів та їх кількісний вміст повністю виконують поставлене у винаході завдання.

Приклад 3

Засіб одержують по схемі, як в прикладі 1, але кількісний вміст компонентів був максимальним в межах зазначених інтервалів, в г/л:

кальцію глюконату	- 150,0
динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти	- 16,7

ти

гідроокис натрію - 8,9

дистильованої води - до 1 л

Отриманий розчин також являє собою прозору безбарвну рідину, без запаху, лужної реакції. Було встановлено, що лікувальні властивості засобу, що заявляється, також залишаються стабільними, тобто підбір компонентів та їх кількісний вміст повністю виконують поставлене у винаході завдання.

Експеримент проводили на 80 мишах-самках лінії С57В1₆, масою 18-20 г, віком 2,5 місяця з перещепленою карциномою Л'юїс. 20 мишей складали контрольну групу - неліковані тварини, 30 мишей складали I групу - тварини, що були ліковані засобом за прототипом, та 30 мишей складали II (основну) групу - тварини, що були ліковані засобом, що заявляється. Засіб, що заявляється та засіб за прототипом вводили тваринам внутрішньочеревно в дозі 400,0 мг/кг маси тіла тварини 1 раз на добу через 48 г 10 разів.

У кожній групі тварин підраховували кількість метастазів карциноми Л'юїс, потім отримували суму метастазів і розподіляли на кількість спостережень, таким чином визначали середньоарифметичний показник кількості метастазів, визначали показник активності апоптозу (в клітинах забарвлених азур-еозином на 1000 клітин) та вираженість дистрофічних змін у нирках та печінці експериментальних тварин.

Встановлено, що середньоарифметичний показник кількості метастазів в контрольній групі досягав 14, а показник активності апоптозу 13,6 на

1000 клітин, а дистрофічні зміни у нирках і печінці визначалися у 55% спостережень.

В I групі спостережень встановлено, що середньоарифметичний показник кількості метастазів дорівнював 3,4. Показник активності апоптозу 18 на 1000 клітин. Дистрофічні зміни визначали в 45% спостережень.

В II групі спостережень встановлено, що середньоарифметичний показник кількості метастазів дорівнював 1,6. Показник активності апоптозу 35,2 на 1000 клітин. Дистрофічні зміни в нирках і печінці визначалися у 35% спостережень.

Крім того, в групах лікованих тварин підраховували показник відсотку гальмування кількості метастазів карциноми, який визначали за формулою:

$$X = \frac{(A - B)}{A} \times 100\%,$$

де А - кількість метастазів у нелікованих тварин, В - у лікованих тварин. Ця різниця відносно 100% становила відсоток гальмування кількості метастазів.

Встановлено, що показник відсотку гальмування кількості метастазів карциноми - Л'юїс в легенях тварин I групи становив 75,4%, а в II групі - 88,6%.

Таким чином, при лікуванні пухлин запропонованим протипухлинним засобом метастазування злоякісних пухлин, у порівнянні з прототипом, зменшується більш, ніж у два рази, що виникає за рахунок майже дворазового підвищення активності апоптозу клітин пухлин при зниженні токсичного впливу засобу.