



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80426

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 33/36

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ, ЯКА МІСТИТЬ АРСЕНІТ НАТРІЮ

1

2

(21) 20041109151

(22) 10.04.2002

(24) 25.09.2007

(86) РСТ/NL02/00231, 10.04.2002

(46) 25.09.2007, Бюл. № 15, 2007 р.

(72) Лі Санг Бонг, KR, Янг Йонг Джін, KR

(73) КОРЕЯ МІКРОБІОЛОДЖИКАЛ ЛАБОРАТОРІЗ,
ЛТД., KR, Лі Санг Бонг, KR, Янг Йонг Джін, KR

(56) WO 99/18798 A 22.04.1999

EP 0804928 A 05.11.1997

(57) 1. Фармацевтична композиція для лікування солідного раку, яка включає натрію мета-арсеніт (AsO_2^-) і фармацевтично прийнятний допоміжний засіб.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, де солідний рак вибраний із групи, яка складається з пухлини товстої кишки, пухлини шлунка, пухлини молочної залози, пухлини яєчника, пухлини простати і пухлини нирки.

3. Застосування натрію мета-арсеніту (AsO_2^-) для створення фармацевтичної композиції для лікування солідного раку, вибраного із групи, яка складається з пухлини товстої кишки, пухлини шлунка, пухлини молочної залози, пухлини яєчника, пухлини простати і пухлини нирки.

4. Метод лікування людини, яка страждає від солідного раку, вибраного із групи, яка складається з пухлини товстої кишки, пухлини шлунка, пухлини молочної залози, пухлини яєчника, пухлини простати і пухлини нирки шляхом застосування фар-

мацевтично ефективної дози натрію мета-арсеніту (AsO_2^-).

5. Метод за п. 4, де пухлина являє собою пухлину товстої кишки.

6. Метод за п. 4, де пухлина являє собою пухлину шлунка.

7. Метод за п. 4, де пухлина являє собою пухлину молочної залози.

8. Метод за п. 4, де пухлина являє собою пухлину яєчника.

9. Метод за п. 4, де пухлина являє собою пухлину простати.

10. Метод за п. 4, де пухлина являє собою пухлину нирки.

11. Метод лікування пацієнта, що страждає від солідного раку, який включає введення пацієнту фармацевтично ефективної дози композиції, яка містить натрію мета-арсеніт (AsO_2^-).

12. Фармацевтична композиція для лікування солідного раку, вибраного із групи, яка складається з пухлини товстої кишки, пухлини шлунка, пухлини молочної залози, пухлини яєчника, пухлини простати і пухлини нирки, яка включає натрію мета-арсеніт (AsO_2^-) і фармацевтично прийнятний допоміжний засіб.

13. Метод лікування пацієнта, який страждає від солідного раку, який включає введення пацієнту фармацевтично ефективної дози композиції, яка по суті складається з натрію мета-арсеніту (AsO_2^-).

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування раку, до складу якої входить арсен.

Фармацевтичні композиції, які містять арсен, відомі в терапії раку. Наприклад, в огляді [S. Waxman й ін. в The Oncologist 6 (suppl. 2), 2001, стор. 3-10] описується застосування дисульфиду арсену, трисульфиду арсену й триоксиду арсену в згаданих композиціях, яка включає сіль мета-арсеніту (AsO_2^-) і фармацевтично прийнятний допоміжний засіб.

Через властиву їм токсичність, і появу хороших альтернатив, інтерес до сполук арсену дотепер залишався низьким.

В основу винаходу було покладена задача запропонувати фармацевтичну композицію для терапії раку, яка дозволяє лікувати солідні пухлини. Фармацевтична композиція може бути використана для лікування таких солідних пухлин, для яких не існує загальноприйнятого лікування, або як альтернативне або додаткове лікування таких солідних пухлин.

(13) C2

(11) 80426

(19) UA

У зв'язку з останньою обставиною фармацевтична композиція за даним винаходом відрізняється тим, що вона є фармацевтичною композицією для лікування солідного раку, вибраного із групи, представленою пухлиною товстої кишки, пухлиною шлунка, пухлиною молочної залози, пухлиною яєчника, пухлиною простати й пухлиною нирки; дана композиція включає сіль мета-арсеніту (AsO_2^-) і фармацевтично прийнятний допоміжний засіб.

Було виявлено, що певні типи пухлин надзвичайно чутливі до солі мета-арсеніту. При цьому в солі контр-іон мета-арсеніту може бути будь-яким фармацевтично прийнятним контр-іоном.

У наведеній вище [статті Waxman цитується стаття G.S Tarnowski. і ін. в Cancer Research, 26, 1966, стор. 181-206], де була досліджена дія 14 різних протипухлинних хімічних сполук по відношенню до пухлин 8 типів. Арсеніт калію впливав тільки на ріст асцитної пухлини Ерліха. Щодо пухлини цього типу відзначається, що вона більш чутлива в асцитній формі, ніж у солідній. Це підкреслює несподіване відкриття даного винаходу.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу застосовують сіль лужного або лужноземельного металу. У більш переважному варіанті здійснення даного винаходу сіллю є сіль лужного металу, натрію або калію.

Такі солі легко розчиняються й швидко проявляють свою протипухлинну дію.

Винахід також стосується використання солі мета-арсеніту (AsO_2^-) для створення фармацевтичної композиції, призначеної для лікування солідного раку, вибраного із групи, яка складається з пухлини товстої кишки, пухлини шлунка, пухлини молочної залози, пухлини яєчника, пухлини простати, і пухлини нирки.

Було виявлено, що солідні форми раку, які належать до групи, що складається з пухлини товстої кишки, пухлини молочної залози, пухлини простати, і пухлини нирки особливо чутливі.

Даний винахід також має відношення до методу лікування людини, яка страждає від солідного раку, вибраного із групи, яка складається з пухлини товстої кишки, пухлини шлунка, пухлини молочної залози, пухлини яєчника, пухлини простати, і пухлини нирки фармацевтичне ефективною дозою солі мета-арсеніту (AsO_2^-).

Для переважного розуміння винаходу наводиться приклад, який ілюструє, але не обмежує описуваний даний винахід.

Приклад

Різні пухлинні клітини людини вирощували при 37°C у зволоженій атмосфері (95% повітря, 5% CO_2) у моношарових культурах на середовищі RPMI 1640 з феноловим червоним (фірма Life Technologies, Karlsruhe, Німеччина) і з додаванням плодової сироватки теляти. Клітини обробляли трипсином і пересівали щотижня.

Вивчення цитотоксичності

Для дослідження антипроліферуючої активності досліджуваних сполук застосовували модифікований метод з використанням йодиду пропідіуму [заснований на методі W.A. Dengler й ін. в Anti-Cancer Drugs, 6, 1995, стор. 552-532]. У короткому викладі метод полягає в наступному. Клітини зби-

рали в експоненціальній фазі росту культури на середовищі RPMI 1640 з додаванням 10% плодової сироватки теляти, обробляли трипсином, підраховували й поміщали в 96-лункові планшети для мікротитрування із плоскодонними лунками (140мкл клітинної суспензії, 8×10^4 клітин/мл). Через 24 год інкубування для досягнення клітинами експоненціального росту в лунки додавали по 10мкл культурального середовища (6 контрольних лунк на планшетку) або культурального середовища, яке містить досліджуваний лікарський засіб. Кожну концентрацію лікарського засобу досліджували в трикратних повторях. Через 4 доби інкубації культуральне середовище заміщали водним розчином йодиду пропідіуму (6мкг/мл). Планшети для мікротитрування витримували при температурі -18°C протягом 24 год, що приводило до тотальної загибелі клітин. Після розмороження планшеток вимірювали флуоресценцію, використовуючи Millipore Cytofluor 2350-рідер для мікропланшеток (збудження 530нм, емісія 620нм) з метою встановити загальне число клітин. Аналіз включав необроблений і позитивний контроль (5-FU й vindesine).

Пригнічення росту виражали відношенням дослід/контроль $\times 100$ (або Д/К%). Значення IK_{50} й IK_{70} розраховували шляхом зіставлення концентрації речовини по відношенню до числа клітин. Середні значення IK_{50} й IK_{70} розраховували за формулою:

$$\text{Середнє IK}_{50,70} = \frac{\sum_{x=1}^n \log(\text{IK}_{50,70}^x)}{10^n}$$

де x = певна лінія пухлинних клітин й n = загальне число вивчених клітинних ліній. Якщо IK_{50} й IK_{70} не можна встановити в межах дослідженої області доз, для підрахунку використовували найнижчу або найвищу вивчену концентрацію.

Випробування вважалися значимими тільки в тому випадку, якщо позитивний контроль (5-FU) приводив до інгібування росту пухлини Д/К < 30% й оброблені розчинником контрольні клітини мали інтенсивність флуоресценції > 500 одиниць.

Результати

Результати підсумовані в Таблиці 1, яка показує, що, зокрема, пухлинні клітинні лінії такого типу, як пухлина шлунка, пухлина яєчників, і, особливо, пухлина простати, пухлина молочної залози, пухлина нирки й товстої кишки були чутливі до сполук мета-арсеніту. У порівнянні з ними промієлоцитарна лейкемія, яка, як відомо, реагує на триоксид арсену, показала значення $\text{IK}_{70} = 6,82 \text{ мкг/мл}$. Отже, пухлинні клітини, до яких стосується даний винахід, майже в 2 - 20 разів більш чутливі до сполук мета-арсеніту.

Таблиця 1

Пухлина	Лінія клітин	IK_{70} (мкг/мл)
Товстої кишки	DLD1	0,48
Шлунка	GXF251L	3,08
Молочної залози	MXAF401NL	0,32
Яєчників	OVCAR3	3,02
Простати	PC3	0,85
Нирки	RXF486L	0,63

