



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42842 (13) C2

(51) 7 A61K31/664, A61K31/475,  
A61K35/78, A61P35/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАДІАЦІЙНИХ ПОШКОДЖЕНЬ (ВАРІАНТИ)

(21) 97126207

(22) 30.05.1996

(24) 15.11.2001

(31) A 936/95

(32) 01.06.1995

(33) AT

(86) PCT/AT96/00099, 30.05.1996

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Новіцкі Вассіл, АТ

(73) Новіцкі Вассіл, АТ

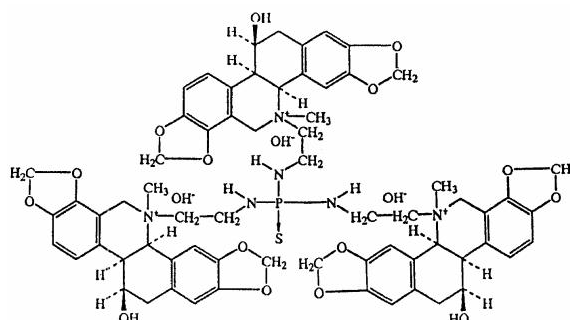
(56) WO, A, 8300486, 17.02.1983.

АТ, А, 354644, 25.01.1980.

АТ, А, 377988, 28.05.1985.

Njwicky, J.W., et al. "Evaluation of Thiophosphoric Acid Alkaloid Derivatives from Chelidonium Majus L. ("Ukrain") as a Immunostimulant in Patient with Varios Carcinomas". Drugs under experimental and clinical Research, 1991, no. 1, vol. XVII, pp. 139-143

(57) 1. Спосіб профілактики або лікування пошкодження, викликаного радіаційним випромінюванням, що включає призначення ссавцю алкалоїдного похідного тіофосфорної кислоти формули:



2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що ссавець являє собою людину.

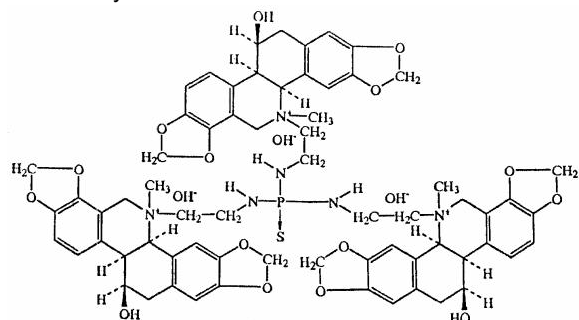
3. Спосіб профілактики або лікування пошкодження, викликаного радіаційним випромінюванням, що включає призначення пацієнту продукту реакції алкалоїдів Chelidonium majus L. з триазиридом тіофосфорної кислоти.

4. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що ссавець являє собою людину.

Даний винахід відноситься до застосування фосфорних похідних алкалоїдів для виготовлення препарату для лікування радіаційних пошкоджень.

Патенти Австрії № 377988 і 354644 описують способи отримання нових фосфорних похідних алкалоїдів і нових солей алкалоїдних похідних тиофосфорної кислоти, відповідно. Такі з'єднання володіють фармакологічною активністю і можуть використовуватися як цитостатичні засоби.

Сполука



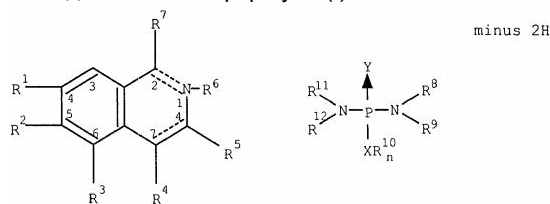
описана в АТ 377988 у 1 прикладі.

У відповідності з WO 83/00486, до цих лужних похідних можуть також бути домішені радіоактивні

ізотопи, флуоресцентні або рентген-поглинаючі агенти. Крім того, вони можуть бути використані як анальгезуючі засоби для лікування поліартриту та як післяопераційні протизапалені засоби.

Несподівано було виявлено, що фосфорні похідні алкалоїдів, описані в патентах Австрії № 377988 і 354644, відповідно, можуть бути використані для отримання препаратів для лікування радіаційних пошкоджень, а також для профілактики очікуваних радіаційних навантажень.

Способи отримання фосфорних похідних алкалоїдів загальної формули (I)



(I)  
де m та n=1, 2 або 3; кожна з груп R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> незалежно являє собою водень або метокси-групу, де R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup>, або R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> разом можуть також представляти метилendioкси-групу;

$R^4$  і  $R^5$ , разом з атомами С, до яких вони прикріплюються, утворюють (можливо, повністю або частково гідрогенізовану) фенільну або нафтильну групу, яка, в свою чергу, може бути заміщена метокси-, гідрокси-групами або диоксиметильною групою, де  $R^7$  являє собою водень, або  $=O$ , або рівноцінну кільцеву систему, що прикріплюється через ланцюг  $-CH_2-CO-CH_2-$ .

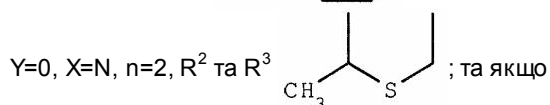
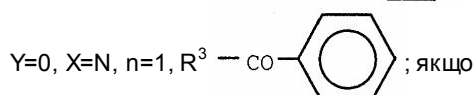
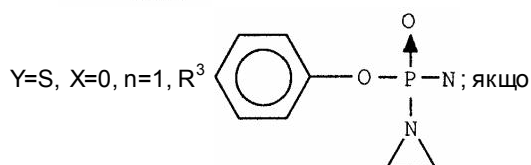
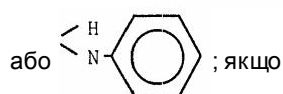
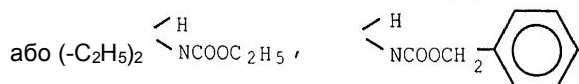
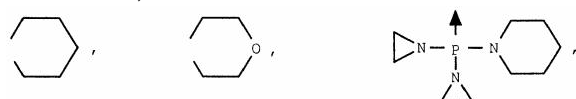
$R^6$  і  $R^7$  разом з атомами С і N, до яких вони прикріплюються, утворюють (можливо, повністю або частково гідрогенізовану) бензо- або нафто-кільцеву групу, яка, в свою чергу, може бути заміщена метокси-, оксо-, метильною або диоксиметильною групами, де зв'язок С-N в позиціях 1, 2 може бути відсутнім, а  $R^4$  і  $R^5$  являють собою водень;

$R^{10} = 2H, -CH_2-CH_2-, H$  або  $CH_2-CH_2Cl$ ;

$X = O$  або  $N$ ;

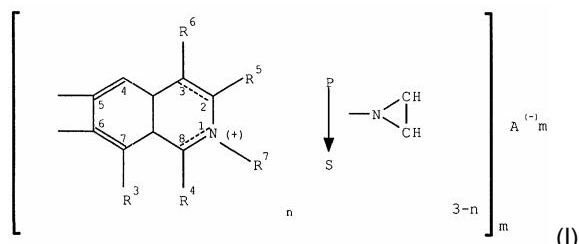
$R^8 + R^9$  і  $R^{11} + R^{12}$  являють собою  $-CH_2-CH_2-$  і, якщо  $Y = S, X = N$  і  $n=2$ ,  $R^2$  і  $R^3$  являють собою  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$  або  $CH_2-N-CH_2-CH_2-$ ; якщо

$Y = S, X = N, n=2$ ,  $R^2$  і  $R^3$  являють собою  $-CH_2-CH_2-$ ,

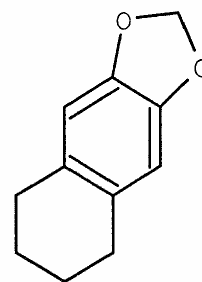


$Y=O, X=O, n=1$ ,

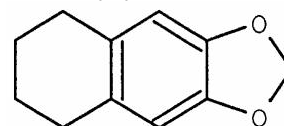
кожна з груп  $R^8$  і  $R^9$  являє собою  $-CH_2-CH_2-Cl$ ,  $R^{10}$  являє собою  $H_2$ , а  $R^{11} + R^{12}$  являють собою  $-CH_2-CH_2-$  або  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ , якщо  $Y = S, X = N, R^3$  являє собою  $-CH_2-CH_2-$ , а також їх солей, отриманих з фармацевтично прийнятних кислот, відомі з патенту Австрії № 377988; отримання алкалоїдних похідних тіофосфорної кислоти загальної формули



де  $n$  - це 1, 2 або 3;  $m$  являє собою 1, 2 або 3; кожна з груп  $R^1, R^2$  і  $R^3$  незалежно являє собою водень або метокси-групу, де  $R^1$  і  $R^2$  або  $R^2$  і  $R^3$  разом можуть також представляти метилendioкси-групу;  $R^4$  являє собою водень, гідрокси-групу або метил; і, якщо  $R^6$  являє собою водень,  $R^5$  і  $R^7$  разом утворюють групу



або, якщо  $R^7$  являє собою метильну групу, групи  $R^5$  і  $R^6$  утворюють групу



а в позиціях 1, 8 і/або 2, 3 може бути подвійний зв'язок; і  $A$  являє собою одновалентну або еквівалентну частину багатовалентного аніону, описано в патенті Австрії № 354644.

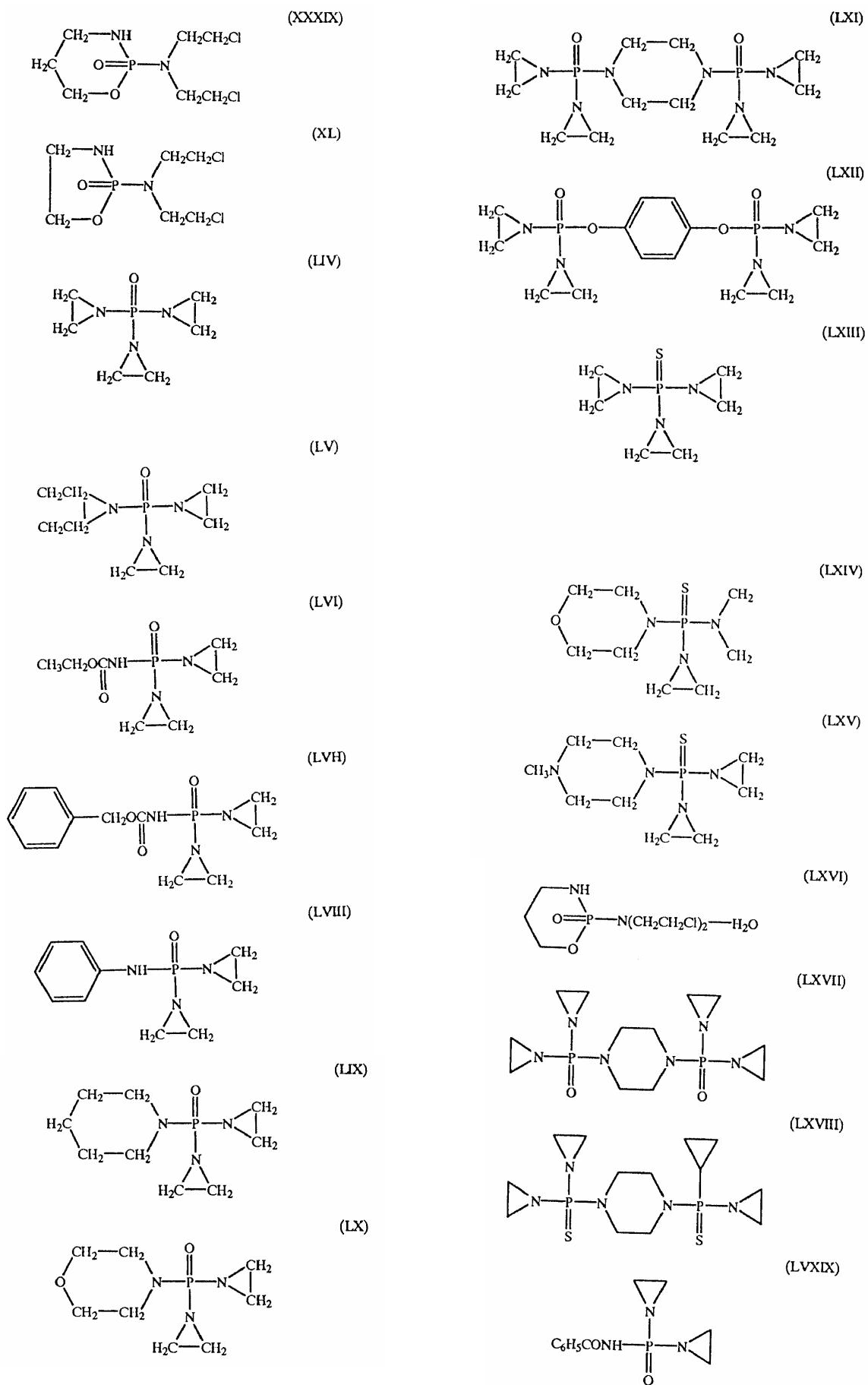
Згідно з особливо переважним варіантом даного винаходу, продукт реакції алкалоїдів *Chelidonium majus* L. з триазиридом тіофосфорної кислоти застосовують для виготовлення препарату, що використовується для лікування або профілактики у випадку радіаційних пошкоджень.

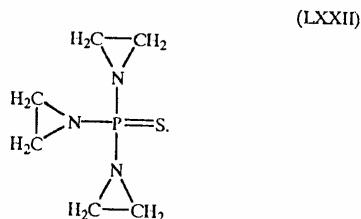
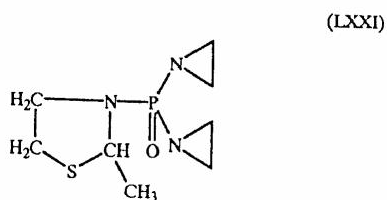
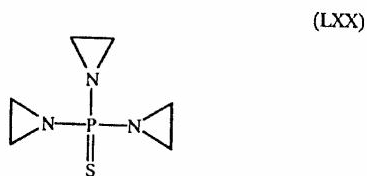
Для простоти цей продукт реакції надалі буде іменувати "Ukrain" (Україн).

Вражаючий ефект *Ukrain* при лікуванні або профілактиці радіаційних пошкоджень далі буде показаний на прикладі випадків захворювання.

Доведено, що особливо підходять наступні алкалоїдні компоненти: коптисин, сілопін, берберин, протопін, алло-кріптопін, спартеїн, корісамін, хелідімерін, оксісангунарін, сангунарін, дігідроксисангунарін, хелідонін, гомохелідонін, метоксixelідонін, хелерітрин, хеліпутін, вінбластін, колхісін, холхісін і десацетіл-N- метіл-коліхін.

Слідуюче частково використовують як фосфорні з'єднання для перетворення у відповідності з винаходом:





Синдром Чорнобиля неодноразово описаний в літературі. Крім збільшення захворюваності раком і мальформацій у дорослих, дітей і людей, які ще не народилися в той час, були описані такі випадки синдрому, які показують порушення імунної системи. З'ясувалося, що сильний вплив радіації на організм приводить до різних схожих симптомів.

Опис випадків:

1. Н.Н., дівчинка, 8 років, народилася в Києві через 6 місяців після аварії реактора. Родина нормальна; затримка загального розвитку; повільне збільшення ваги, незважаючи на оптимальне харчування. Аналіз крові в межах норми, підвищене окиснення крові (16/38), хворобливість. У 1994 р. було

призначено лікування препаратом Ukrain: прийом 5мл Ukrain орально кожний третій день з основною їжею, 10 разів. Помітне поліпшення загального стану, окиснення крові в межах норми.

2. К.К., хлопчик, 11 років, живе поблизу Києва. У віці 3 років - помітне погіршення загального стану. Виявлена поразка щитовидної залози 2-й ступені йодом 131. Антитіла токсоплазмозу в сироватці. Терапія дещо поліпшує його загальний стан, а титр антитіл токсоплазмозу знижується. Ukrain, 5 мл, що приймається орально кожний другий день, помітно поліпшує загальний стан пацієнта, після 2 курсів по 10 ампул кожний, з перервою 20 днів між ними. Сцинтиграма щитовидної залози показує лише невелике відхилення від норми.

3. Л.Л., хлопчик, 7 років, "післячорнобильська дитина"; 2-га ступінь зміни щитовидної залози, інфекція, що не контролюється *Giardia lamblia* з ознаками загальної імунної недостатності з постійними банальними інфекціями. Після лікування 10-кратним введенням 5 мл Ukrain внутрішньом'язово - швидке поліпшення загального стану здоров'я. Після лікування лямбліоз більш не виявляється. Величина щитовидної залози на межі норми.

Препарати, виготовлені по винаходу, переважно включають водний розчин фосфорних похідних алкалоїдів, які використовуються, або їх солей, можливо, в поєднанні з додатковими допоміжними агентами, відомими в технології. Введення препарату по винаходу здійснюється переважно шляхом ін'єкцій, тобто, внутрішньобрюшино, внутрішньом'язово або внутрішньовенно, при цьому дозування міняється в кожному конкретному випадку в залежності від важкості захворювання і стану пацієнта.

У кожному випадку захворювання необхідна доза встановлюється лікуючим лікарем пацієнта.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22