



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76685** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C01B 7/09 (2006.01)
C07D 473/00
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/755 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 08169	(72) Винахідник(и): Шарикіна Надія Іванівна (UA), Хавич Ольга Олександрівна (UA), Мохорт Микола Антонович (UA), Олійник Галина Михайлівна (UA), Серединська Наталія Миколаївна (UA), Киричок Лора Михайлівна (UA), Скульська Надія Яківна (UA), Мешкова Наталія Олександрівна (UA), Сергієнко Ольга Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 03.07.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.01.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2013, Бюл.№ 1	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. Ежена Потье, 14, м. Київ, 03680 (UA)

(54) КОМБІНАЦІЯ ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ ЛЕГЕНІВ

(57) Реферат:

Комбінація протипухлинних засобів для лікування раку легенів містить хлофіден, доксорубіцин, цисплатин.

UA 76685 U

UA 76685 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до онкофармакології. Створена нова комбінація "Доксорубіцин + Цисплатин + Хлофіден", що має виражену протипухлинну активність на моделі недрібноклітинного раку легенів - епідермоїдній карциномі легенів Льюїс [1].

Прототипом нової комбінації є комбінація "Доксорубіцин + Цисплатин + Циклофосфамід", яка входить до протоколів Національного інституту раку МОЗ України щодо лікування недрібноклітинного раку легенів [2].

Недоліком зазначеної комбінації є її висока токсичність, обумовлена препаратом алкілюючої дії - Циклофосфамідом, що входить до складу комбінації-прототипу, яка призводить до проявів алопеції, нефро- та гепатотоксичності.

В основі корисної моделі поставлено задачу зменшення токсичних властивостей комбінації-прототипу із збереженням її високої активності.

Поставлена задача вирішується за рахунок створення нової комбінації із заміною в комбінації-прототипі Циклофосфаміду на препарат Хлофіден. Препарат Хлофіден належить до хіміотерапевтичних засобів, що проявляють протипухлинну активність по алкілюючому типу, але на відміну від Циклофосфаміду володіє ширшим спектром протипухлинної дії, здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр та не має токсичних властивостей, характерних для Циклофосфаміду [5].

Нова комбінація (I)
Доксорубіцин, 3,06 мг/кг
Цисплатин, 3,06 мг/кг
Хлофіден, 30,6 мг/кг

Комбінація-прототип (II)
Доксорубіцин, 3,06 мг/кг
Цисплатин, 3,06 мг/кг
Циклофосфамід, 30,6 мг/кг

Експериментальні дослідження були проведені на моделях пухлинного росту, що належать до міжнародних тест-систем. Протипухлинна активність комбінації I та II вивчалась на моделі недрібноклітинного раку легенів - епідермоїдній карциномі легенів Льюїс, на моделі меланоми В-16, на моделі аденокарциноми молочної залози Ca755 та саркомі 180. Комбінації вивчалися при внутрішньочеревному одноразовому введенні в режимі, адекватному такому в умовах клініки (введення препаратів починали через 24 години після трансплантації експериментальних пухлин, препарати вводили з годинною перервою). Дози визначені шляхом зворотної екстраполяції з урахуванням коефіцієнтів видової специфічності [3].

Нова комбінація (I) зберігає виражену протипухлинну дію у порівнянні з комбінацією-прототипом (II) (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльне вивчення протипухлинної дії комбінацій I та II

Досліджувані комбінації	Штами експериментальних пухлин*			
	Карцинома легенів Льюїс	Меланома В-16	Карцинома молочної залози (Ca755)	Саркома 180
Нова комбінація (I): Доксорубіцин - 3,06 мг/кг, Цисплатин - 3,06 мг/кг, Хлофіден - 30,6 мг/кг	82,60 %	88,32 %	77,79 %	76,52 %
Комбінація-прототип (II): Доксорубіцин - 3,06 мг/кг, Цисплатин - 3,06 мг/кг, Циклофосфамід - 30,6 мг/кг	81,03 %	83,32 %	80,75 %	78,03 %

* Відсоток гальмування росту пухлин за масою у порівнянні з контролем (тварини-носії експериментальних пухлин, яким введення досліджуваних комбінацій не проводили).

Були проведені дослідження щодо антиметастазної дії нової комбінації. В попередніх дослідженнях була доведена антиметастазна дія препарату Хлофіден [4,5]. Вивчення антиметастазної дії досліджуваних комбінацій було проведене на моделі метастазуючої меланоми В-16 (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльне вивчення антиметастазної дії нової комбінації (I) у порівнянні з комбінацією-прототипом (II)

Досліджувані комбінації I та II	Гальмування метастазування	
	За кількістю метастазів у легенях, %	За об'ємом метастазів у легенях, %
Нова комбінація (I): Доксорубіцин - 3,06 мг/кг, Цисплатин - 3,06 мг/кг, Хлофіден - 30,6 мг/кг	89,60 %	99,34 %
Комбінація-прототип (II): Доксорубіцин - 3,06 мг/кг, Цисплатин - 3,06 мг/кг, Циклофосфамід - 30,6 мг/кг	84,40 %	99,59 %

Порівняльні вивчення токсичних проявів на організм комбінацій I та II були проведені на моделі карциносаркоми Уокера після одноразового внутрішньочеревного введення досліджуваних комбінацій. Трансплантація карциносаркоми Уокера була проведена у відповідності до прийнятих методичних підходів [1]. Дослідження проводились на 3, 7 та 14 добу після введення комбінацій I та II. На 14 добу дослідження після введення комбінації, до складу якої входить Циклофосфамід (комбінація II), мало місце зменшення вмісту гемоглобіну в крові дослідних тварин на 24,4 % в порівнянні з контролем (тваринам-носіям карциносаркоми Уокера введення досліджуваної комбінації не проводилося). Після введення комбінації, до складу якої входив Хлофіден (комбінація I), вміст гемоглобіну в крові тварин залишався на рівні контрольної групи. Найбільше зниження вмісту еритроцитів у крові тварин з карциносаркомою Уокера спостерігалось на 14 добу дослідження після введення комбінації, до складу якої входив Циклофосфамід - на 24,2 % в порівнянні з контролем (зниження вмісту еритроцитів у крові тварин з карциносаркомою Уокера після введення нової комбінації становило 5,5 %). Проведені біохімічні дослідження сироватки крові тварин з карциносаркомою Уокера показали токсичний вплив на організм тварин комбінації-прототипу, до складу якої входить Циклофосфамід; менш виражений вплив було виявлено під дією комбінації, що містила Хлофіден (нова комбінація I), про що свідчить зниження активності АЛАТ та АсАТ, зменшення вмісту білірубину, збільшення вмісту білка.

Морфологічні зміни мали однаковий характер з проявами дистрофічних змін щодо нової комбінації (I) та альтеративних змін - комбінації-прототипу (II).

Таким чином, можна зробити висновок, що нова комбінація (I) протипухлинних засобів, до складу якої входить Хлофіден зберігає високу протипухлинну дію комбінації-прототипу (II) при зниженні токсичних впливів на організм. Це дозволяє розглядати комбінацію I як таку, що заслуговує впровадження в онкологічну практику для лікування злоякісних новоутворень, у тому числі недрібноклітинного раку легенів.

Список посилань

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001.-527 с.
2. Клінічні протоколи спеціалізованої допомоги хворим на злоякісні новоутворення. Рекомендації щодо стандартної медичної допомоги хворим на злоякісні новоутворення. Вип. 1. - К.: Поліум, 2006.-122 с.
3. Шумейко В.М., Шарикіна Н.І., Хавич О.О., Шумейко М.В. Застосування методів швидкої екстраполяції у фармакологічних дослідженнях // Фарм. та лік. Токс.-2009. - № 4. - С. 39-41.
4. Карацуба Т.Л. Протиметастазна активність хлофідену/Тези доповід. II Нац. з'їзду фармакологів України "Фармакологія 2001. - Крок у майбутнє". - Дніпропетровськ, 1-4 жовтня 2001. - С. 103-104.
5. Пат. 23324 Україна, СО7D 473/00, А61K 31/755. Хлофіден - феніл-о-хлорфенілфосфорнокисла сіль ди(2-хлоретил)аміну, що має протипухлинну та протиметастазну дію / Стефанов О.В., Шарикіна Н.І., Кузьменко І.Й., Царенко А.А., Бухтіарова Т.А. та ін... - № u200610854; заявл. 16.10.2006; опубл. 25.05.2007. Бюл. № 7.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Комбінація протипухлинних засобів для лікування раку легенів, що містить, мг/кг:

хлофіден	30,6
доксорубіцин	3,06
цисплатин	3,06.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601