



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85735** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61K 39/00**  
**A61K 35/12** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

|   |  |
|---|--|
| <b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2013 07788</b>                                     | <b>(72)</b> Винахідник(и):<br><b>Діденко Геннадій Васильович (UA),</b><br><b>Лісовенко Галина Степанівна (UA),</b><br><b>Шпак Євгеній Григорович (UA),</b><br><b>Кузьменко Олександр Петрович (UA),</b><br><b>Абабков Віталій Валентинович (UA),</b><br><b>Потебня Григорій Платонович (UA),</b><br><b>Чехун Василь Федорович (UA)</b> |
| <b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>19.06.2013</b>                                |  |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.11.2013</b>     |  |
| <b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.11.2013, Бюл.№ 22</b> | <b>(73)</b> Власник(и):<br><b>ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ</b><br><b>ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ</b><br><b>ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО НАН УКРАЇНИ,</b><br><b>вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022 (UA)</b>   |

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПРОТИПУХЛИННОЮ ВАКЦИНОЮ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування онкологічних хворих здійснюють шляхом підшкірного введення протипухлинної вакцини. Ксеногенну вакцину на основі білкового екстракту курячих ембріонів 7-ї доби гестації та бактеріального білоквмісного метаболіту вводять 5-разово з інтервалом 1 тиждень в сумарній дозі 9 мл в зростаючо-зменшувальному об'ємі - 1 мл, 2 мл, 3 мл, 2 мл, 1 мл на один курс лікування, з повторним проведенням 1-5 курсів через 1-6 місяців.

**UA 85735 U**



Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до онкології.

Рівень техніки. Питання лікування хворих на злоякісні новоутворення залишається досить актуальним в сучасній онкології. В зв'язку з цим виникає необхідність у подальшому вдосконаленні існуючих і розробці нових, більш перспективних комбінованих схем протипухлинної терапії, які включають вакцинотерапію.

Відомо спосіб специфічної імунотерапії хворих на колоректальний рак, рак легені, шлунка, молочної залози, гліобластоми головного мозку вітчизняною протипухлинною аутовакциною, створеною на основі власних пухлинних клітин пацієнта та ад'юванта мікробного походження [1-5], яку проводять через 10-14 днів після радикального хірургічного видалення пухлини шляхом підшкірного 3-разового введення в сумарній дозі 9 мл з інтервалом 7 діб з наступними однократними ревакцинаціями через 1 та 3-6 місяців.

Відомий також спосіб комплексного лікування хворих з дисемінованими формами раку нирки та меланоми шкіри, що включає введення протипухлинної вакцини (ПВ), яка містить опромінені аутологічні пухлинні клітини ( $5,0 \times 10^5$  до  $2,0 \times 10^6$ ), генетично модифіковані геном tag7 [6]. Дану ПВ вводять внутрішньошкірно або підшкірно після проведення нефректомії або видалення метастазів меланоми 1-8 раз з інтервалом у 2 тижні.

Крім того, розроблено спосіб лікування хворих на рецидивуючу меланому внутрішньошкірним введенням ( $2,0 \times 10^6$  клітин 6-8 раз з інтервалом 1-2 тижні) вакцини Алоген, що містить опромінені алогенні клітини меланоми лінії Mel-Pol, трансфоровані геном tag7 [7].

В лабораторії клітинних біотехнологій Інституту клінічної імунології Сибірського відділення Російської АМН розроблено спосіб лікування онкологічних хворих (меланома шкіри, колоректальний рак) ксеногенною вакциною, заснованою на мембранних пухлиноасоційованих антигенах миші (штами меланоми В-16 та карциноми легені Льюїс) [8]. Зазначену ПВ застосовують підшкірно 5-разово з тижневим інтервалом (з підшкірним введенням на наступну добу після кожної ін'єкції ПВ інтерлейкіну-2), потім 5-разово з 2-тижневим інтервалом, подальший підтримуючий курс вакцинотерапії проводять щомісячно.

Слід відзначити, що способи лікування онкологічних хворих із включенням вакцинотерапії базуються на використанні ПВ на основі пухлинних антигенів, більшість з них виготовляють з аутологічних пухлинних клітин, значно рідше - з алогенних або ксеногенних пухлинних клітин. Однак не завжди є можливість одержати пухлинний матеріал для індивідуального виготовлення аутологічної вакцини, крім того, не у всіх пацієнтів є показання до її застосування. Використання алогенних ПВ потребує одержання клітинних ліній, які експресують спектр пухлинних антигенів, характерних для відповідної пухлини, що на сьогодні можливо лише для деяких пухлин (меланома шкіри). Тому до цього часу невирішеним залишається питання вибору антигену, загального для пухлин різного походження, котрий може стати основою для створення "універсальної" ПВ, хоча б в межах одного чи кількох типів пухлин. Перспективним підходом для цього є використання антигенної подібності пухлинних та ембріональних тканин, яка базується на зв'язку між ембріональними антигенами і продуктами експресії клітинних онкогенів. Ті й інші речовини активно функціонують як в ембріональному періоді розвитку організму, так і при злоякісній трансформації, беручи участь у процесах росту і диференціюванні клітин [9].

На сьогодні можливість застосування екстрактів ембріональних тканин для лікування онкологічних хворих експериментально і клінічно обґрунтована [10]. Отже, спроби застосування екстрактів ембріональних тканин для створення ксеногенних ПВ базуються на їх унікальних властивостях, зокрема наявності та продукуванні великої кількості речовин, які здатні стимулювати імункомпетентні клітини [11]. Основними компонентами цих екстрактів є онкофетальні антигени, які подібні до гістологічно споріднених пухлин.

Прототипом способу лікування онкологічних хворих за допомогою ПВ, що заявляється, є спосіб імунотерапії алогенною вакциною, сконструйованою з використанням ембріонального гомогенату людини, який обробляють у співвідношенні 1:4 фільтратом культуральної рідини мікроорганізму *Bacillus subtilis* В-7025 [12]. Вакцину вводять 7-разово у зростаючозменшувальному об'ємі в сумарній дозі 16 мл на курс, з повторним проведенням 1-5 курсів через 1-6 місяців. Але спосіб лікування онкологічних хворих за допомогою відомої ПВ має суттєві недоліки: по-перше, неможливість стандартизації ембріонального матеріалу людини та виключення можливості його патогенного забруднення, небезпечного для людини; по-друге, алогенні ембріональні протеїни володіють слабкою імуногенністю, що зменшує ефективність заснованої на них алогенної ПВ; по-третє, виготовлення ПВ з такого матеріалу порушує питання етики.

Суть корисної моделі, що заявляється.

У способі, що заявляється, поставлено задачу підвищення ефективності біотерапії онкологічних хворих.

Поставлена задача вирішується тим, що у комплексному лікуванні хворих на рак використовується ксеногенна ПВ з високою імуногенністю, яка піддається стандартизації та виключає можливості її патогенного забруднення, небезпечного для людини.

Використання високоімуногенної ксеногенної ПВ, яку готують згідно зі способом, одержання ПВ [13] на основі екстракту протеїнів курячих ембріонів раннього періоду гестації та білоквмісного метаболіту *Bacillus subtilis* B-7025 (з молекулярною масою 70 кДа), дозволяє вводити її в невисоких дозах для зменшення білкового навантаження на організм, що позитивно впливає на відновлення імунітету лікованих пацієнтів, який значно пригнічується після хіміо-променевої терапії та хірургічного втручання, яке й саме по собі викликає імунодепресію організму.

Важливо, що ксеногенні онкофетальні антигени, що містяться у зазначеній вакцині, здатні залучати в протипухлинний процес природний імунітет не тільки на ранніх, але й на пізніх стадіях захворювання, коли організм хворого знаходиться під імуносупресивним впливом пухлини та власної імунної системи. В порівнянні з гомологічним аналогом (прототип) ксеногенна ПВ є більш ефективною, як для профілактики розвитку рецидивів та метастазів, так і генерації процесів, що призводять до руйнування вже розвинутої пухлини.

Спосіб, що заявляється, розширює арсенал ПВ для лікування онкологічних хворих, забезпечуючи проведення вакцинотерапії при відсутності післяопераційного аутологічного пухлинного матеріалу, а також у хворих зі злоякісними пухлинами, у яких процес захворювання прогресує після проведення традиційних методів терапії.

Схема застосування способу, що заявляється.

Спосіб лікування онкологічних хворих за допомогою ксеногенної ПВ включає 5-разове підшкірне введення вакцини з інтервалом 1 тиждень в сумарній дозі 9 мл в зростаючо-зменшувальному об'ємі - 1 мл, 2 мл, 3 мл, 2 мл, 1 мл на один курс лікування, з повторним проведенням 1-5 курсів через 1-6 місяців.

Дозу вакцини для лікування у кожного пацієнта контролюють за допомогою реакції гіперчутливості уповільненого типу (РГУТ), тобто визначають ступінь розвитку шкірної реакції через 24 години після внутрішньошкірного введення 0,1 мл вакцини. Реакцію оцінюють як позитивну у випадку появи еритеми діаметром 4-5 см. Позитивна РГУТ є сприятливою прогностичною ознакою і корелює з активністю Т-лімфоцитів-хелперів периферійної крові у хворих з різними пухлинами, котрі є необхідними для генерації специфічних протипухлинних лімфоцитів, а також ефекторів природного протипухлинного імунітету. Проведені експериментальні та клінічні дослідження показали, що титр специфічних антитіл та активність клітин-ефекторів протипухлинного імунітету знижуються через 1-6 місяців після вакцинації, і тому в цей термін необхідним є проведення повторного курсу лікування.

Отже, розроблений спосіб вакцинотерапії, що заявляється, призначений для лікування онкологічних хворих з II-IV стадіями захворювання, у яких після операції за певних причин не змогли взяти або зберегти пухлинний матеріал, та/або для хворих зі злоякісними пухлинами, у яких процес захворювання прогресує після традиційних методів лікування (хірургічне лікування, поліхіміотерапія та променева терапія) або діагноз пухлинної хвороби встановлено занадто пізно, коли пацієнт не є курабельним.

Основними критеріями ефективності розробленого способу лікування були результати інструментальних досліджень (УЗИ, рентген, комп'ютерна томографія), тривалість та якість життя лікованих пацієнтів. Спосіб лікування із використанням ксеногенної ПВ, що заявляється, був застосований у 143 онкологічних хворих (рак легені, кишечнику, передміхурової залози та ін.). У 127 з них (88,8 %) було досягнуто часткову або повну ремісію - тривалий позитивний ефект (зменшення пухлинного осередку, відсутність показників прогресування хвороби, подовження тривалості життя, покращення самопочуття). Після вакцинації у пацієнтів не спостерігали ніяких побічних реакцій. У 16 (11,2 %) пацієнтів (з них 6 з меланомою шкіри в стадії генералізації процесу) використання способу лікування, що заявляється, не дало позитивної відповіді. Одержані результати суттєво переважають такі при застосуванні способу-прототипу.

Приклади практичного застосування корисної моделі

Приклад 1. Хвора Гр-вич М.П., 50 років. Діагноз: плоскоклітинний рак легені (стадія IV), метастази (паратрахеальні, парабронхіальні, печінка та наднирники). В 2006 р. проведено операцію по видаленню метастазів. Пройшла три курси поліхіміотерапії (доксорубіцин, цисплатин, циклофосфан, вінкристи́н) в комбінації з променевою терапією. На фоні лікування відмічено прогресування захворювання (зафіксовано рентгенологічно). Звернулась 7.12.2006 р. в зв'язку з болями в легенях та збільшенням лімфовузлів. Хворій було проведено вакцинотерапію за схемою: 5-разово з інтервалом 7 діб в зростаючо-зменшувальному об'ємі - 1мл, 2 мл, 3 мл, 2 мл, 1 мл на один курс лікування, з повторним проведенням курсу через 1, 3, 6

та 12, 24, 36, 48, 55 місяців. Ефективність оцінювали за результатами рентгенологічного дослідження та комп'ютерної томографії. Після проведення вакцинації стан хворої значно покращився, зникли болі в легенях, розміри лімфатичних вузлів прийшли до норми, з'явився апетит, хвора стала набирати вагу, прогресування пухлинного процесу було зупинено. За результатами рентгенологічного дослідження та комп'ютерної томографії від 10.08.2011р. встановлено відсутність негативної динаміки. Через 6 років після початку вакцинотерапії стан хворої задовільне, скарг немає, дані про прогресію хвороби відсутні.

Приклад 2. Хворий Гл-кий Ю.І. 50 років. Діагноз 10.06.2004 р.: рак товстого кишечника з метастазами в печінку, стадія IV ( $T_3N_1M_1$ ). Протягом 12-ти місяців хворий отримував курс поліхіміотерапії. Результати хіміотерапії не дали позитивного ефекту. В інститут звернувся 30.05.2005 р. в зв'язку з болями в області кишечника та підшлунковій залозі. Хворому було проведено вакцинотерапію за схемою: 5-разово з інтервалом 7 діб в зростаючо-зменшувальному об'ємі – 1 мл, 2 мл, 3 мл, 2 мл, 1 мл на один курс лікування, з повторним проведенням курсу через 1, 3, 6, 12, 24 та 36 місяців. Ефективність оцінювали за клінічним станом хворого (суб'єктивне покращення) та результатами ультразвукового дослідження черевної порожнини. Після проведення вакцинації стан хворого значно покращився, зникли болі, розміри лімфовузлів прийшли до норми, з'явився апетит, хворий став набирати вагу. Повністю процес не було зупинено. Підтримуючу вакцинотерапію проводили протягом шести з половиною років.

Приклад 3. Хворий Сл-чик П.В. 1941 р.н. (67 років). Діагноз: дрібноклітинний рак правої легені, стадія III ( $T_3N_XM_0$ ), кл.гр.ПІ. Проведено 3 курси поліхіміотерапії. На фоні лікування відмічено прогресування захворювання.

28.12.2009 р. звернувся у зв'язку з погіршенням самопочуття та болями в області легені. Йому було почато вакцинотерапію за схемою: 5-разово з інтервалом 7 діб в зростаючо-зменшувальному об'ємі – 1 мл, 2 мл, 3 мл, 2 мл, 1 мл на один курс лікування, з повторним проведенням курсу через 1, 3, 6, 12 та 24 місяці. Ефективність оцінювали за рентгенологічними показниками (рентгенографією легені). Після проведення вакцинації стан хворого значно покращився, зникла задишка та болі в легені. Хворий повернувся до активного життя, з'явився апетит та став набирати вагу.

На 02.03.2011 р рентгенологічно зафіксовано зменшення пухлини в п'ять разів. Стан на травень 2011р. (3 роки після початку вакцинотерапії), стабільне, дані за прогресію захворювання відсутні.

Приклад 4. Хворий Ф-чук В.А. 1955 р.н. (56 років). Діагноз: рак передміхурової залози, стадія III ( $T_3N_0M_0$ ), кл.гр. III. В 2010 р. проведено операцію по видаленню пухлини з наступною комбінованою протипухлинною терапією. Звернувся 15.04.2011 р у зв'язку з погіршенням самопочуття та підвищенням рівня простатспецифічного антигену (ПСА) до 300 ум.од. та ШОЕ до 60 мм/год. Крім того, у формулі крові хворого відмічали значне збільшення сегментоядерних нейтрофілів.

28.05.2011 р. хворому було почато вакцинотерапію за схемою: 5-разово з інтервалом 7 діб в зростаючо-зменшувальному об'ємі – 1 мл, 2 мл, 3 мл, 2 мл, 1 мл на один курс лікування, з повторним проведенням курсу через 1, 3, 6 та 12 місяців. Ефективність оцінювали за рівнем специфічного маркера (ПСА) та результатами комп'ютерної томографії. Після проведення вакцинації стан хворого покращився, нормалізувалися показники ПСА та формули крові. Хворий повернувся до активного життя, з'явився апетит та став набирати вагу.

На 20.02.2013 р. інструментально (комп'ютерна томографія) зафіксовано відсутність рецидивів та метастазів. Стан на лютий 2013р. стабільний, дані за прогресію захворювання відсутні.

Приклад 5. Хворий П-цький Ю.І. 1952 р.н. (59 років). Діагноз: рак передміхурової залози, стадія IV ( $T_3N_1M_1$ ), кл.гр. III. 10.09.2012 за допомогою МРТ діагностовано наявність метастазів в кістки хребта та встановлено наявність пухлини предміхурової залози. За функціональними показниками пацієнту відмовлено в операції. Звернувся 01.11.2012 у зв'язку з погіршенням самопочуття та підвищенням рівня простатспецифічного антигену (ПСА) до 242,7 ум.од.

01.11.2012 р. хворому було почато вакцинотерапію за схемою: 5-разово з інтервалом 7 діб в зростаючо-зменшувальному об'ємі – 1 мл, 2 мл, 3 мл, 2 мл, 1 мл на один курс лікування, з повторним проведенням курсу через 1 та 3 місяці. Ефективність оцінювали за рівнем специфічного маркера (ПСА) та результатами комп'ютерної томографії. Після проведення вакцинації стан хворого покращився, нормалізувалися показники ПСА та формули крові. Хворий повернувся до активного життя, з'явився апетит та став набирати вагу.

На 25.03.2013 р рівень ПСА знизився до 8,1 ум.од. Стан на березень 2013р. стабільний, дані за прогресію захворювання відсутні.

Отже, використання розробленого способу лікування онкологічних хворих із використанням ксеногенної протипухлинної вакцини, виготовленої з ембріональної тканини курей та цитотоксичного білковмісного метаболіту *B. subtilis* B-7025 з молекулярною масою 70 кДа, приводить до некрозу пухлин, стабілізації процесу захворювання, попередження рецидивів і метастазів, покращення якості та збільшення тривалості життя лікованих пацієнтів. Така вакцина є більш імуногенною порівняно з алогенною ПВ завдяки використанню ксеногенних протеїнів, легко стандартизується, при цьому виключається можливість патогенного забруднення ембріонального матеріалу, небезпечного для людини, і є більш універсальною, оскільки приводить до покращення стану пацієнтів з пухлинами різного генезу.

Результати оцінки ефективності способу лікування ксеногенною протипухлинною вакциною, що заявляється, свідчать про перспективність і доцільність його застосування для лікування онкологічних хворих, у яких неможливо одержати пухлинний матеріал для виготовлення аутовакцини або існують протипоказання для її використання. Важливо, що розроблений спосіб лікування також може застосовуватись у онкологічних хворих, у яких процес захворювання прогресує після традиційних методів лікування (хірургічне лікування, поліхіміотерапія та променева терапія) або діагноз пухлинної хвороби встановлено занадто пізно, коли пацієнт не є курабельним.

Використані джерела

1. Патент № 47308 (UA). "Спосіб специфічної імунотерапії хворих колоректальним раком" / Потебня Г.П., Кикоть В.О., Колесник О.О., Лісовенко Г.С., Черемшнюк Н.Л., Чехун В.Ф. (Україна); Опубл. 16.08.2004, Бюл. № 8.

2. Патент № 51420 (UA). "Спосіб імунотерапії аутовакциною хворих раком легень" / Потебня Г.П., Смолянка І.І., Лісовенко Г.С., Кохановська Л.М., Черемшнюк Н.Л., Чехун В.Ф. (Україна); Опубл. 15.10.2004, Бюл. №10.

3. Патент № 51187 (UA). "Спосіб комплексного лікування раку молочної залози із використанням аутовакцинотерапії" / Потебня Г.П., Тарутінов В.І., Лісовенко Г.С., Скляр С.Ю., Шпильова С.І., Черемшнюк Н.Л., Кохановська Л.М., Чехун В.Ф. (Україна); 15.12.2004, Бюл. №12.

4. Патент № 60171 (UA). "Спосіб специфічної імунотерапії аутовакциною хворих на рак шлунка" / Потебня Г.П., Чорний В.О., Лісовенко Г.С., Розумій Д.О., Осинський Д.С., Кірсенко О.В., Черемшнюк Н.Л., Чехун В.Ф. (Україна); Опубл. 15.07.2005, Бюл. №7.

5. Патент № 95522 (UA). "Спосіб лікування хворих зі злоякісними пухлинами головного мозку протипухлинною аутовакциною" / Потебня Г.П., Танасієнко О.А., Бомбін А.В., Лісовенко Г.С., Коханівська Л.М., Чехун В.Ф. (Україна); Опубл. 10.08.2011, Бюл. №15.

6. Михайлова І.Н., Демидов Л.В., Барышников А.Ю. и др. Клинические испытания аутологичной вакцины на основе опухолевых клеток, модифицированных геном TAG-7. Сибирский онкол журн. 2005; 13(1): 23-27.

7. Михайлова І.Н., Барышников К.А., Бурова О.С. и др. Первая фаза клинических испытаний противоопухолевой геномодифицированной вакцины. Оценка иммунного статуса. Рос биотерапевт журн. 2006; 5(3): 51-54.

8. Селедцов В.И., Селедцова Г.В. Ксеновакцинотерапия в лечении злокачественных заболеваний. Сибирский онкол журн. 2010; 39(3): 48-57.

9. Marleau A.M., McDonald G, Koropatnick J, et al. Reduction of tumorigenicity by placental extracts. Anticancer Res. 2012; 32(4): 1153-1161. 10. Corocleanu M. A possible "universal" cancer vaccine that might cause an immune response against emerging cancer cells that originate from any tissue. Med Hypotheses. 2008; 70: 381-383.

11. Wei Y-q. Immunotherapy of tumors with vaccines based on xenogeneic homologous molecules. Anti-Cancer Drugs. 2002; 13: 229-235. 12. Патент України №73671. Спосіб одержання протипухлинної вакцини та спосіб лікування онкологічних хворих / Потебня Г.П., Лісовенко Г.С., Черемшнюк Н.Л., Семерникова Л.І., Діденко Г.В., Лещенко Ю.М., Завертиленко С.П., Чехун В.Ф. (Україна); Заявл. 28.01.2004; Опубл. 15.08.2005; Бюл. №8.

13. Патент на корисну модель № 77647 (UA). "Спосіб одержання протипухлинної вакцини" / Потебня Г.П., Діденко Г.В., Кузьменко О.П., Шпак Є.Г., Лісовенко Г.С., Черемшнюк Н.Л., Симчиш Т.В., Чехун В.Ф. (Україна); Опубл. 25.02. 2013, Бюл. №4.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування онкологічних хворих, що здійснюють шляхом підшкірного введення протипухлинної вакцини, який **відрізняється** тим, що ксеногенну вакцину на основі білкового екстракту курячих ембріонів 7-ї доби гестації та бактеріального білковмісного метаболіту

вводять 5-разово з інтервалом 1 тиждень в сумарній дозі 9 мл в зростаючо-зменшувальному об'ємі - 1 мл, 2 мл, 3 мл, 2 мл, 1 мл на один курс лікування, з повторним проведенням 1-5 курсів через 1-6 місяців.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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