



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103694** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61P 35/00

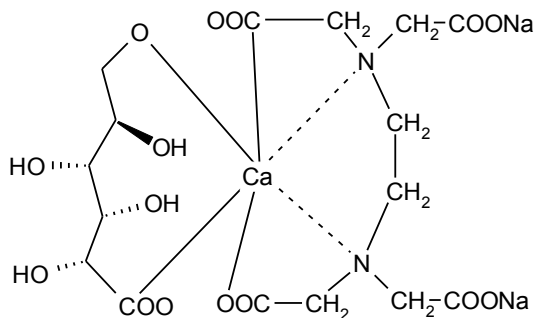
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 01863	(72) Винахідник(и): Суслов Євгеній Іванович (UA), Підгаєвська Тетяна Петрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 20.02.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.11.2013	(73) Власник(и): Суслов Євгеній Іванович, вул. Політехнічна, 31-Б, кв. 24, м. Київ, 03055 (UA), Підгаєвська Тетяна Петрівна, вул. Козицького, 5, корп. 1, кв. 20, м. Київ, 03087 (UA)
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.08.2013, Бюл.№ 16	(74) Представник: Кожарська Ірина Юріївна, реєстр. №300
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.11.2013, Бюл.№ 21	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 76671 C2, 15.08.2006 UA 42244 C2, 15.10.2001

(54) ПРОТИПУХЛИННИЙ ЗАСІБ**(57) Реферат:**

Винахід належить до медицини, а саме до галузі онкології, та може бути використаний для лікування доброякісних та злоякісних пухлин людини. Запропонований протипухлинний засіб є змішанолігандним комплексом кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом. Новим є те, що компоненти взяті в співвідношенні: кальцієва сіль глюконової кислоти 1 гр/моль та динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти 1 г/моль. Засіб не містить надлишків вихідних речовин. Засіб, що заявляється, не є токсичним (ЛД₅₀ при внутрішньочеревному введенні білим нелінійним щурам становить 8000,0 мг/0,1м²). Головною особливістю його є здатність гальмувати ріст доброякісних та злоякісних пухлин із їх метастазами та активувати апоптоз ракових клітин. Все це дозволяє віднести його до сучасних протипухлинних засобів нової генерації, які можуть мати велике майбутнє у фармакології.

**UA 103694 C2**

Винахід належить до медицини, а саме до галузі онкології, та може бути використаний для лікування хворих із доброякісними та злоякісними пухлинами з їх метастазами у внутрішні органи.

Відомий засіб для лікування злоякісних пухлин, що містить суміш компонентів: кальцію глюконату 120,0-150,0 (г/л); динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти 13,3-16,7 (г/л); гідроокису натрію 7,1-8,9 та дистильованої води до 1 л, причому кальцію глюконат і динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти взяті у співвідношенні (8,8-9,2):1 (див. Патенти України №№ 76671, МПК7, А61К31/185, А61К33/06, А61Р35/00, Опубл. 15.08.2006).

Недоліком цього протипухлинного засобу є:

- співвідношення двох основних інгредієнтів у водній суміші - динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти 13,3-16,7 (г/л) та глюконату кальцію 120,0-150, (г/л), що пропорційно відповідає співвідношенню 1:(8,8-9,2) (ваг %), хімічно незбалансоване і неприв'язане до їх грам/молів (1:1 гр/моль), при якому тільки й можлива повна хімічна їх взаємодія в розчині;

- через край слабку розчинність суміші з-за надлишку у ній солі глюконату кальцію неможливо створювати інфузійні форми препарату;

- пігулкові форми препарату проявлятимуть низьку протипухлинну дію;

- надлишки глюконату кальцію перевантажують кров, що не виключає можливі побічні (негативні) соматичні симптоми у вигляді гіперкальціємії, прискорення серцевих скорочень, підвищення артеріального тиску, підвищення згортання крові, розвитку сечокам'яного діатезу.

Найбільш близьким аналогом до засобу, що заявляється, є засіб для лікування злоякісних пухлин, який містить кальцієву сіль глюконової кислоти (кальцію глюконат) та динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (натрію ЕДТОК) в пропорції 1:1 (або - 50:50 (ваг. %), див. Патенти України № 42244, МПК 7 А61К31/191, А61К31/185, А61Р35/00, Опубл. 15.10.2001).

Недоліком найближчого аналога є:

- незбалансоване співвідношення основних інгредієнтів. Це пояснюється наступним: якщо робити суміш за вказаною пропорцією, то в 1 л розчину може міститися, наприклад:

1 варіант - 100,0 г одного + 100,0 г другого компонентів, або

2 варіант - 400,0 г одного + 400,0 г другого компонента (всього 800,0). Беручи до уваги те, що молекулярна маса динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти дорівнює - 372,0 г, а глюконату кальцію - 223,0 г, то тільки у водному розчині 2-го варіанта (за певних умов) може утворитися одна хелатна сполука - змішанолігандний комплекс кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом (в пропорції 1:1 (г/моль) або 372,0 г + 223,0 г). Отже, у 1 л такого розчину залишається баласт непрореагованих між собою як динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, так і глюконату кальцію, (28,0 г та 177,0 г відповідно), які будуть знаходитися у дисоційованому стані. Розчинність сполуки масою 800,0 г речовини в 1 л води дуже невелика, тобто погана (слабка), що потребуватиме додавання в розчин інших хімічних сполук або високотермічної обробки, або ризикованого автоклавування під високим тиском, або ще інших заходів;

- всі надлишки непрореагованих між собою в розчині суміші речовин, потрапляючи у кров при внутрішньовенному лікуванні, стають токсичними через їхню високу концентрацію, створюють комплекси-деривати, поєднуючись з біомолекулами тканин злоякісних пухлин, які розпадаються, є тромбонебезпечними, цитотоксичними шлаками;

- не виключається також можливість розвитку побічних негативних соматичних симптомів у вигляді гіперкальціємії, прискорення серцевих скорочень, підвищення артеріального тиску, підвищення згортання крові, розвитку сечокам'яного діатезу, імундепресивних станів, склерозу судин та інтоксикації печінки.

В основу винаходу поставлена задача створити такий засіб, у якому шляхом зміни технологічних умови та співвідношення вказаних інгредієнтів, усуваються баластні надлишки непрореагованих між собою в інфузійній формі речовин, чим унеможлиблюється інтоксикація організму та досягається високий протипухлинний ефект при лікуванні хворих. В ході вирішення цієї задачі при розробці винаходу було науково обґрунтоване створення нової ефективної, нетоксичної, хімічно коректної комплексної (хелатної) сполуки, змінивши технологічні умови та відпрацювавши єдино вірне співвідношення вказаних інгредієнтів у їхній пропорції, а саме: 1:1 (тр./моль) (372,0:223,0 відповідно). Таким чином, був винайдений новий протипухлинний засіб - змішанолігандний комплекс кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом, що має високоефективну дію.

Після проведення доклінічних експериментальних досліджень на трьох моделях раку у тварин та визначення АНД для створення інфузійної форми засобу, що заявляється, - змішанолігандний комплекс кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом, з відсутністю

у інфузійному розчині надлишку основних компонентів, чим анулюється можливість розвитку побічних (токсичних) ефектів на організм хворих від їх впливу, була доведена його ефективність активувати апоптоз ракових клітин.

Відомо, що апоптоз чужорідних біоагентів, паразитарних та ракових клітин, - є природним, генетично детермінованим процесом, який протікає при фізіологічній температурі тіла. Головна дія протипухлинного засобу, що заявляється, - активація апоптозу ракових клітин на генетичному рівні з паралельним підвищенням показника природної кілерної активності лімфоцитів Т-клітинної системи імунітету (клітин-кілерів).

Прототипами за протипухлинною дією засобу, що заявляється, можуть бути препарати Мебіфон та Цисплатин. Але вони з-за відсутності в них кальцію не можуть доносити його іонізовану форму (Ca^{2+}) у ядра ракових клітин, де він бере участь у процесі активації ферменту апоптозу - Ca^{2+} -АТФ-ази (кальцієзалежної аденозинтрифосфатази). Мебіфон та Цисплатин належать до цитотоксичних хіміотерапевтичних засобів протипухлинної дії (так ЛД₅₀ Мебіфону в мишей дорівнює 160,0 мг/1 м²).

В доклінічних випробуваннях протипухлинного засобу, який заявляється, на декількох моделях раку була встановлена його нетоксичність (показник ЛД₅₀ змішанолігандного комплексу кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом при внутрішньочеревному введенні білим нелінійним мишам складав 8000,0 мг/0,1 м²). Головною онкофармакологічною дією змішанолігандного комплексу кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом, є гальмування росту пухлини та зменшення кількості метастазів і відсотка об'єму метастазів злоякісних пухлин > 70 % після лікування.

Все це дозволяє віднести його до сучасних нетоксичних протипухлинних засобів нової генерації, які належать до класу антиметаболітів і матимуть велике майбутнє в галузі онкофармакології.

В експериментах на білих нелінійних мишах та на чорних мишах лінії C57 B16 на моделях раку легень (див. Табл. 1, 2) засіб вводився у попередньо встановленій середньотерапевтичній дозі - 400,0 мг/кг маси тіла. Гістологічно досліджені тканини легень. Було встановлено, що під впливом змішанолігандного комплексу кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом протипухлинна та антиметастатична дія в легенях йде шляхом активного апоптозу ракових клітин, тому що туди надходить іонізований Са, що вкрай необхідний для активації Са-АТФ-ази, яка "запускає" апоптоз.

Дослідження Z-потенціалу (mV) клітин пухлин в експерименті методом електрофорезу культури клітин пухлин в поліакриламідному гелі до і після лікування тварин вказаним засобом встановило достовірно негативний Z потенціал (mV) культури клітин пухлин у нелікованих тварин та достовірне збільшення Z потенціалу в культурі клітин пухлин в групі пролікованих тварин змішанолігандним комплексом кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом: 16,74±1,06 (mV) проти 27,42±1,41 (mV) відповідно (p < 0,001).

Клінічні випробування протипухлинної дії засобу, який заявляється, були виконані протягом 10 років на 54 волонтерах, що вже мали, переважно, III-тю і IV-ту стадії онкологічної хвороби. Це були хворі на рак легень, молочної залози, прямої кишки із метастазами в лімфатичні вузли, органи середостіння, кістки скелета. Після аналітичної оцінки даних клінічних обстежень, загального стану хворих, даних лабораторних та інструментальних методів обстежень волонтери отримували розчин змішанолігандного комплексу кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом внутрішньовенно крапельно в середньотерапевтичній дозі 300,0 мг/кг маси тіла через 48 годин, на курс - 10 введень.

Статистична обробка отриманих результатів клінічних випробувань встановила достовірне гальмування росту основної пухлини та зменшення кількості метастазів у внутрішніх органах та лімфовузлах у всіх пацієнтів. Є спостереження виживання хворих від 3- до 10-річного періоду. Встановлено, що змішанолігандний комплекс кальцію з етилендіамінтетраацетатом пом'якшує лімфовузли, рубцює вогнища метастазів у стовбурцях, кістках скелета, печінці та легенях (p < 0,05).

Приклад 1. Волонтер Г-ць М.А., 1929/73 р. Іст. хвор. № не вказаний, з 3 по 29.06.2002, Чернігівський обласний онкологічний диспансер. Діагноз: Рак лівої легені Т₄N₂M₃, II кл. гр., з метастазами в печінку, в шийний, грудний та поперековий відділи стовбура, кістки правої гомілки, з переломами шийних стовбурців, лімфовузли середостіння. Соматичний стан хворої був дуже поганий: кашель з гнійним мокротинням, з ліжка самостійно піднятися не могла, шию підтримував корсет, бо голова "падала" убік, пересувалася із сторонньою допомогою у візку або з палкою. В ході I-го курсу лікування засобом, що заявляється, у вигляді 15 % розчину змішанолігандного комплексу кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом, який готували із розрахунку 1:1 (г/моль) основних інгредієнтів, хвора отримувала засіб

внутрішньовенним крапельним шляхом в середньотерапевтичній дозі - 300,0 мг/кг через 48 год. Після отримання 3-ї крапельниці хвора настільки добре себе стала почувати, що почала самостійно підніматися з візка та ходити до санвузла. На курс прийняла 10 крапельних введень. Виписалася додому в село "Пальчики" в доброму стані: зникли болі в печінці, стовбурцях та в кістках скелета. Зупинився вологий кашель із гнійним мокротинням.

З виписного епікризу видно, що у всіх відділах стовбура визначені процеси рубцювання метастазів. Метастази в легенях значно зменшилися, їхній ріст загальмувався. Вдома хвора почала вести активний спосіб життя - займатися домашнім господарством. Через півроку (у жовтні 2002 р) хвора вирішила прийняти II-й курс лікування на тих самих умовах та в тому ж Онкодиспансері. Лікування проводилося під активним спостереженням авторами заявки на винахід. Встановлено рубцювання метастазів у стовбурцях всіх відділів стовбура, лімфовузлах, в печінці та в кістках гомілки. Визначено зникнення вогнищ пухлини в правій легені та частково в печінці. Виписалася в доброму стані. До сьогоднішнього дня (на 11.02.2012 г. хвора жива, вік її 83 роки), за допомогою не зверталася, повторних курсів не приймала, веде активний спосіб життя. Спостерігається вже протягом 9,5 років. Оцінка загального стану пацієнтки добра, що становить за шкалою системи ECOG-ВОЗ до та після лікування - 4-2.

Приклад 2. Волонтер М-а В.О., 1937/70 р. Звернувся за допомогою 01.03.2005 р. Іст. хвор. № 9901, архівний № 24 від 03.04.2007 р., м. Київ, Головний військовий клінічний госпіталь. Діагноз: Аденокарцинома передміхурової залози T₂N₁M₁ II кл. гр., синдром болю у поперековій області. Анемія. Онкомаркерна діагностика - PSA тест значно позитивний.

Прийняв I-й курс лікування засобом, що заявляється, у вигляді 15 % розчину змішанолігандного комплексу кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом, із розрахунку 1:1 (г/моль) основних інгредієнтів: кальцію глюконату - 1,0 г/моль, динатрію ЕДТА - 1,0 г/моль в середньотерапевтичній дозі 300,0 мг/кг маси тіла через 48 год. Після проведення I курсу лікування стан хворого значно покращився. Зникли анемія та біль. PSA-тест нормалізувався. Онкотест від'ємний. Скарг не висловлював. Через рік пацієнт звернувся для повторного курсу лікування в зв'язку з слабкопозитивним онкотестом та незначною анемізацією. Скарг не було. II-й (повторний) курс лікування прийняв для профілактики. Лікування було проведено засобом, що заявляється, у вигляді 17 % водного розчину, створеного із розрахунку співвідношення 2,5:1 (г/моль) складових компонентів (кальцію глюконату - 2,5 г/моль, динатрієвої солі ЕДТОК - 1,0 г/моль відповідно), в середньотерапевтичній дозі 400,0 мг/кг маси тіла через 48 год. Після проведення II курсу лікування стан хворого покращився. PSA-тест в межах фізіологічної норми. Онкотест від'ємний. Скарги були на прискорення серцевих скорочень та незначні больові симптоми в проекції нирок. При обстеженні - симптом Пастернацького з правого боку позитивний. На УЗД визначений пісок та дрібні конкременти у паренхімі правої нирки. Хворому призначені сечогінні та протизапальні уросептики. Після проведення протизапального курсу лікування стан хворого нормалізувався, біль пройшов, на УЗД - пісок та конкременти в нирках не визначалися, онкотест від'ємний. Таким чином, можна припустити, що надлишок надходження глюконату кальцію у 3 рази в організмі проти норми (більше за 1 г/моль), викликає (або загострює) запальний процес в області нирок та сечокислий діатез. Після лікування від ускладнень хворий не звертався, скарг не висловлював. Спостерігається протягом 5 років. Оцінка загального стану пацієнта добра, що становить за шкалою системи ECOG-ВОЗ до і після лікування - 4-2.

Приклад 3. Волонтер Г-к А.І., 1966/39 р. Медичний висновок ЛКК від 25.08.2005 р. Діагноз: Рак лівої молочної залози IIA ст. з метастазами в регіональні л/в., T₂N₁Mo, III кл. гр., стан після лівосторонньої мамектомії, 27.07. 2005 р. та поліхіміотерапії. Соматичний стан поганий - кахексія, алопеція, анемія, блідість шкіри та слизових оболонок після прийнятої поліхіміотерапії. Скарги на болі в області попереку, грудях, у внутрішніх органах. Хвора сама відмовилася від подальших курсів традиційної хіміотерапії. В 2006 р. прийняла 1-й та через рік II-й курси лікування протипухлинним засобом, що заявляється, змішанолігандним комплексом кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом, із розрахунку основних інгредієнтів: динатрієвої солі ЕДТОК - 2,5 г/моль кальцію глюконату - 1,0 г/моль (в пропорції - 2,5:1) в середньотерапевтичній дозі 300,0 мг/кг маси тіла через 48 г., 10 введень. Після проведення I курсу лікування стан хворої значно покращився: анемія та больовий синдром зникли. Онкологічні маркери нормалізувалися. Повернулася до нормального життя робочого графіку в галузі юриспруденції. Протягом перших 3-х місяців скаржилась на ниючі болі в області печінки. При біохімічному дослідженні печінкових проб виявилися незначні відхилення від референтних показників. Після призначення хворій комплексу протизапальної гепатопротекторної терапії больовий синдром в області печінки зник, дані аналізів на печінкові проби - нормальні. Таким чином, можна допустити, що надлишок у крові динатрієвої солі ЕДТОК в організмі більш ніж 1,0 г/моль на кг

маси тіла (2,5 г/моль) викликає запальний процес в області печінки та жовчовивідних проток. Через 6 місяців у пацієнтки підвищився показник онкотестування. Вона прийняла рішення повторити курс лікування засобом, що заявляється. Засіб був створений розробниками в еквімолекулярному співвідношенні основних інгредієнтів (1:1 г/моль відповідно). Після проведення II-го курсу лікування цим засобом - змішанолігандним комплексом кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом, побічних симптомів (наслідків), ускладнень або наявності запального процесу з боку внутрішніх паренхіматозних органів, в тому числі, печінці, не спостерігалось, печінкові проби були нормальними.

Спостерігається 6,5 років. Скарг не має. Для профілактики можливого рецидиву пацієнтка нещодавно прийняла рішення прийняти третій курс протипухлинної терапії змішанолігандним комплексом кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом. Оцінка загального стану за шкалою системи ECOG-ВОЗ до і після лікування була - 4-2.

Протипухлинний засіб, що заявляється, являє собою нетоксичний змішанолігандний комплекс кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом (див. структурну формулу на Табл. 4), який отримують реакцією послідовної їх взаємодії в еквімолекулярному співвідношенні 1:1 (г/моль) кальцію глюконату та динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти - відповідно, у водному середовищі, контролюючи процес реакції до виходу хелатної речовини (змішанолігандного комплексу) із стабільною структурою без надлишків в інфузійному розчині основних діючих реагентів та їхніх дериватів, які негативно впливають на процес лікування (Табл. 3; Приклади: 2, 3).

Лікування хворих інфузійною формою засобу, що заявляється, показало виражений протипухлинний ефект, як при неад'ювантній, так і при ад'ювантній терапії в ході доклінічних (Табл. 2) та клінічних випробувань (Приклади 1, 2, 3). Це свідчить про можливість і доцільність його використання як нетоксичного протипухлинного засобу для лікування онкохворих на всіх стадіях хвороби.

Нетоксичним для організму надлишком при лікуванні хворих змішанолігандним комплексом кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом, що заявляється, в еквімолекулярному співвідношенні 1:1 (г/моль) компонентів, в інфузійній його формі може бути невелика кількість надлишку лише одного із двох основних інгредієнтів - глюконату кальцію, що становить не більше 0,05 (г/моль) (Таблиця 3, гр. I.). Вищі дози надлишків обох інгредієнтів недопустимі, бо проявляють симптоми інтоксикації та зашлакованості організму хворих (Приклади: 2, 3). Такі хворі потребуватимуть додаткового неодноразового довготривалого медикаментозного лікування запальних та деструктивно-дистрофічних розладів організму.

Таблиця 1

Спектр протипухлинної дії засобу, що заявляється, змішанолігандного комплексу кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом, в порівнянні з аналогом за протипухлинною дією Мебіфоном

Препарат	Кількість тварин у групі	Доза мг/кг	Шлях введення	Середня маса пухлини контрольних тварин	Середня маса пухлини дослідних тварин	P	% гальмування росту пухлини	Індекс ефективності	Токсичність мг/1 м ²	Відносна маса селезінки	Зміна маси тіла	% загибелі
Епідермоїдна карцинома легень Льюїса												
Засіб, що заявляється	20	400	в/ч	4,17±0,53	0,99±0,53	<0,001	76,3	4,21	80000,0	0,91	-0,34	0
Мєбіфон	8	50	в/ч	2,70±1,03	0,74±0,03	<0,001	72,5	3,64	160,0	1,08	-0,02	0
Меланома B ₁₆												
Засіб, що заявляється	8	400	в/ч	2,87±0,53	0,83±0,46	<0,001	71,1	3,45	80000,0	0,71	-0,02	0
Мєбіфон	6	20	в/ч	4,30±0,3	2,2±0,01	<0,002	49,1	1,96	160,0	0,86	-0,01	0

Таблиця 2

Противухлинна активність засобу, що заявляється, - змішанолігандного комплексу кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом, при неад'ювантній та ад'ювантній терапії на трьох моделях експериментальних пухлин у спектрі даних групи контролю (нелікованих) та в групах лікованих тварин

Кількість тварин у групі	Доза засобу, що заявляється, мг/кг № 10	Шлях введення	Середня маса пухлини контрольних тварин	Середня маса пухлини дослідних тварин	P	% гальмування росту пухлини	Індекс ефективності	Об'єм метастазів в легенях (V ³)	% гальмування росту (V ³) метастазів	Процент загибелі
Епідермоїдна карцинома легень Льюїса, неад'ювантна терапія										
Контроль 15			4,17±0,53					11,21		
20	400,0	в/ч		0,99±0,53	<0,001	76,3	4,2	0,08	99,28	0
Епідермоїдна карцинома легень Льюїса, ад'ювантна терапія										
Контроль 15			4,17±0,53					11,21		
20	400,0	в/ч		1,05±0,13	<0,001	74,9	3,97	0,07	99,37	0
Меланома B ₁₆										
Контроль 8			2,87±0,53					6,57±0,46		
	200,0	в/ч		0,83±0,46	<0,001	71,1	3,45	1,03±0,46	84,4	0
Карцинома Ерліха										
Контроль 6			2,97					9,31±0,18		
9	400,0	в/ч		0,75	<0,05	74,8	3,96	0,92±0,27	90,12	0

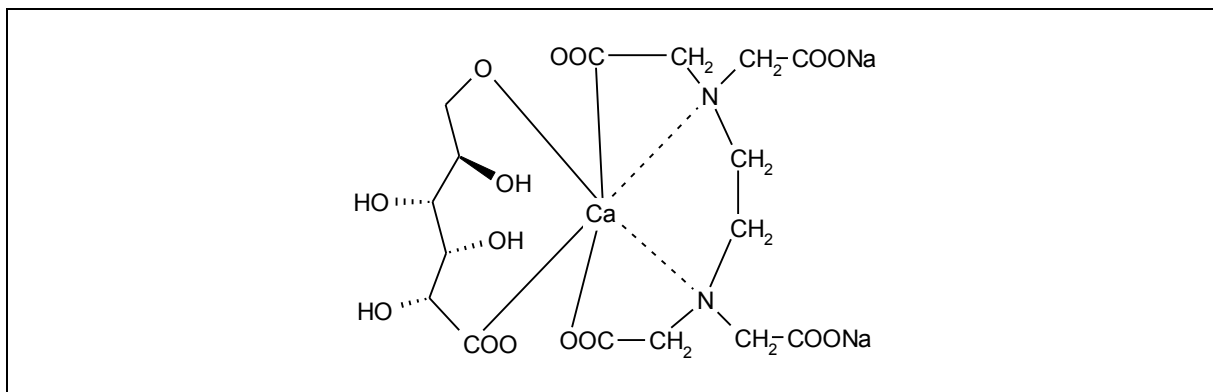
Таблиця 3

Результати доклінічних випробувань противухлинної дії засобу, аналогу (Пат. UA 42244), в порівнянні із засобом, що заявляється, - змішанолігандного комплексу кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом, на моделі перещепленої карциноми Льюїса з метастазами в легені у чорних мишей при неад'ювантній терапії

№ п/п група	Засіб	Доза, режим введення засобу	Кількість метастазів в легенях, % гальмування	V ³ метастазів в легенях, % гальмування
I (n=30)	Миші, ліковані засобом аналогом (Пат. UA 42244) у співвідношенні інгредієнтів 50 % + 50 % (ваг. %)	400 мг/кг маси № 10 1/раз через день	3,2 -0,96 %	29,98 +167,44 %
II (n=30)	Миші, ліковані засобом в новій композиції - у співвідношенні інгредієнтів 33 % + 67 % (ваг. %)	400 мг/кг маси № 10 1/раз через день	3,2 -0,96 %	29,98 +167,44 %
III (n=10)	Миші, ліковані засобом, що заявляється, - у співвідношенні інгредієнтів 1:1 (г/моль)	400 мг/кг маси № 10 1/раз через день	2,67 -19,94 %	0,76 -93,22 %
Група контролю (n=10)		Миші неліковані	3,33	11,21

Таблиця 4

Структурна формула засобу, що заявляється, - змішанолігандного комплексу кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом



ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 Протипухлинний засіб, що є змішанолігандним комплексом кальцію з етилендіамінтетраацетатом та глюконатом, який **відрізняється** тим, що містить кальцієву сіль глюконової кислоти та динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти у еквімолекулярному співвідношенні - 1:1 (г/моль) відповідно, без надлишків в суміші вихідних інгредієнтів.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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