

Винахід відноситься до фармакології, а саме, до протипухлинних препаратів, які можуть бути використані для лікування вузлових злоякісних новоутворень органів черевної порожнини, малого таза та кінцівок шляхом суперселективного ендovasкулярного підведення до уражених тканин крізь катетер.

Відомий протипухлинний препарат у вигляді суспензії, що включає активну речовину - високомолекулярну сполуку платини з дезоксирибонуклеїновою кислотою (Pt-DNA) формули $\{[PtCl_2(NH_3)(H_2O)]_6(C_{39}H_{49}O_{32}N_{15}P_4)\}_n$, де $n = 2000 \pm 200$, яка утворює тверду фазу з частинками розміром 800 - 2000 нм в найбільшому вимірі та в якості рідкої фази - суміш водних розчинів натрію хлориду (NaCl) та натрію цитрату (Na₃cyt), при співвідношенні компонентів, мас. %:

Pt-DNA	1,50 - 3,70
натрію хлорид	0,85 - 2,10
натрію цитрат	0,53 - 1,30
вода	решта до 100

та співвідношенні масових частин твердої та рідкої фаз 1 : (27 - 67). [Е.Р. 0374 267 опубл. 27.06.90].

Введення відомого препарату обмежене внутрішньоочеревинним шляхом та виключає введення його в судину, що переважно постачає кров до пухлини із-за значних розмірів частинок активної речовини. Значно більші за розміри судин вогнища ураження розміри частинок твердої фази не дозволяють транспортувати речовину до нього, а викликають емболізацію порівняно великих судин, які постачають кров до здорових тканин, що прилягають до пухлини, і таким чином порушують органну гемодинаміку з наступним ушкодженням структури та функції органу та підсиленням його дисфункції, яка викликана розвитком пухлинного процесу. Крім того, при контакті частин активної речовини, яка погано розчиняється у рідинах організму, з стінками судин виникає хімічний опік останніх, що також має негативний вплив на загальне протікання процесів в організмі.

Відомий спосіб одержання протипухлинного препарату у вигляді суспензії на основі сполуки платини шляхом ретельного перемішування твердої та рідкої фази, а саме порошку Pt-DNA та попередньо приготованого розчину NaCl та Na₃cyt в воді. [Е.Р. 0374 267 опубл. 27.06.90].

Вміст в якості активної речовини Pt-DNA, яка має низьку розчинність (всього 0,0005 мас. % в воді при 20°C), значні розміри частинок твердої фази та відсутність в способі приготування препарату обробки речовини з метою підвищення розчинності та зменшення розміру частинок твердої фази суспензії не дозволяють одержати препарат, який можна було б вводити в організм пухлиноносія не тільки внутрішньоочеревинно, але й безпосередньо в судини, які живлять кров'ю пухлину, та який без суттєвого токсичного впливу на організм мав би безпосередню дію на клітини пухлини.

Задача винаходу полягає у створенні протипухлинного препарату у вигляді суспензії на основі сполуки платини, який шляхом зміни якісного та кількісного складу твердої та рідкої фази препарату, а також оптимізації розмірів частинок твердої фази забезпечує розширення можливостей препарату та шляхів його введення без хімічних опіків внутрішніх стінок кровоносних судин, які живлять здорові тканини органів.

Вирішення задачі полягає у протипухлинному препараті у вигляді суспензії на основі сполуки платини, частинки якої утворюють тверду фазу, та розріджувача на основі водного розчину натрію хлориду, що утворює рідку фазу, який, відповідно до винаходу, в якості сполуки платини містить низькомолекулярний комплекс - цис-дихлородіамінплатину $[PtCl_2(NH_3)_2-DDP]$, частинки якої мають діаметр 40 - 400 нм в найбільшому вимірі, а в якості рідкої фази фізіологічний розчин, при співвідношенні мас. %:

DDP	1,0 - 2,5
фізіологічний розчин	решта до 100

та при співвідношенні масових частин твердої та рідкої фаз 1 : (39 - 99).

Задача вирішується також протипухлинним препаратом у вигляді суспензії на основі сполуки платини, частинки якої утворюють тверду фазу, та розріджувача на основі водного розчину натрію хлориду, який, відповідно до винаходу, в якості сполуки платини містить низькомолекулярний комплекс - цис-дихлородіамінплатину $[PtCl_2(NH_3)_2-DDP]$, частинки якої мають діаметр 40 - 400 нм в найбільшому вимірі, а в якості рідкої фази - фізіологічний розчин, в який додатково введений комплекс органічних сполук ембріональної тканини тварин (KOCET), при співвідношенні мас. %:

DDP	1,0 - 2,5
KOCET	0,05 - 0,10
фізіологічний розчин	решта до 100

та при співвідношенні масових частин твердої та рідкої фаз 1 : (39 - 99).

Використання DDP, розчинність якого в воді складає при 20°C 0,1 мас. %, в якості сполуки платини у поєднанні з її кількісним вмістом та розміром частинок твердої фази, а також з використанням у якості рідкої фази фізіологічного розчину забезпечує одержання препарату у вигляді суспензії, який може бути введений як внутрішньоочеревинно так і суперселективно: безпосередньо в судини які живлять кров'ю здебільшого пухлини, що забезпечує периферійну хіміоемболізацію дрібних судин в вогнищі ураження, та не викликає хімічного опіку стінок судин, які живлять кров'ю здорові тканини. Використання фізіологічного розчину в якості фармацевтичного розріджувача та в якості рідкої фази забезпечує незмінність хімічного складу DDP у складі суспензії.

Додаткове введення в склад протипухлинного препарату KOCET, який застосовується в комплексній терапії гострих та хронічних гепатитів, ерозивних гастродуоденітів та інших захворюваннях, в межах концентрацій, що заявляються, дозволяє підсилити протипухлинну дію активної речовини DDP та знизити його токсичну дію на організм. Введення більших концентрацій KOCET призводить до зворотного результату, а концентрацій, менших за 0,05 мас. %, не дає підсилюючого ефекту та не знижує токсичної дії DDP.

В якості KOCET застосовується витяжка ембріональної тканини тварин, яку одержують витриманням ембріональної тканини у фізіологічному розчині при температурі 0 - 2°C на протязі 1 - 6 годин та яка містить KOCET у кількості 0,07 - 1,00 мг/мл.

DDP одержували за реакцією між тетрахлолоплатинітом калію та амонієм хлоридом [Синтез комплексных соединений металлов платиновой группы. Справочник. М.,: Наука. - 1964. - с. 28].

Використовували фізрозчин, що промислово випускається, та KOCET, що випускається під назвою

«Ербисол», який містить 1,0мг/мл КОСЕТ у фізірознині.

Вирішення задачі також полягає у способі одержання протипухлинного препарату на основі сполуки платини у вигляді суспензії шляхом перемішування твердої фази - частинок сполуки платини та рідкої фази - водного розчину на основі натрію хлориду, в якому, відповідно до винаходу, в якості сполуки платини використовують низькомолекулярний комплекс DDP, в якості рідкої фази - фізіологічний розчин, а перед перемішуванням DDP розчиняють у киплячій суміші водних розчинів калію хлориду (KCl), калію оцтовокислого (KCH₃CO₂), амонію хлориду (NH₄OH) та соляної кислоти (HCl) при співвідношенні компонентів розчину, мг/мл:

DDP	38,0 - 40,0
KCl	17,0 - 18,0
KCH ₃ CO ₂	80,0 - 82,0
NH ₄ Cl	30,0 - 31,0
HCl	9,5 - 9,8

після чого осаджують осад шляхом охолодження розчину до кімнатної температури та витримання системи при 0 - 4°C протягом 20 - 28 годин з наступним відділенням осаду фільтруванням, промиванням його 0,1н розчином соляної кислоти, охолодженої до 0°C, до відсутності у промивній воді іонів калію та амонію, додатковим промиванням етиловим спиртом та висушують осад під вакуумом.

Вирішення задачі також полягає у способі одержання протипухлинного препарату на основі сполуки платини у вигляді суспензії шляхом перемішування твердої фази - частинок сполуки платини та рідкої фази - водного розчину на основі натрію хлориду, в якому, відповідно до винаходу, в якості сполуки платини використовують низькомолекулярний комплекс DDP, в якості рідкої фази - фізіологічний розчин, а перед перемішуванням DDP розчиняють у киплячому водному розчині калію хлориду (KCl), калію оцтовокислого (KCH₃CO₂), амонію хлориду (NH₄Cl) та соляної кислоти (HCl) при співвідношенні компонентів розчину, мг/мл:

DDP	38,0 - 40,0
KCl	17,0 - 18,0
KCH ₃ CO ₂	80,0 - 82,0
NH ₄ Cl	30,0 - 31,0
HCl	9,5 - 9,8

після чого осаджують осад, шляхом охолодження розчину до кімнатної температури та витримання системи при 0 - 4°C протягом 20 - 28 годин з наступним відділенням осаду фільтруванням та промиванням розчином 0,1н соляної кислоти, охолодженої до 0°C, до відсутності в промивній воді іонів калію та амонію, додатковим промиванням етиловим спиртом та висушуванням осаду під вакуумом, а у фізіологічний розчин перед перемішуванням додатково вводять КОСЕТ, при співвідношенні масових частин твердої та рідкої фаз 1 : (40 - 100).

Застосування препарату, що заявляється, шляхом його ендоваскулярного суперселективного підведення до пухлини дозволяє використати дійсну активність усієї введеної активної речовини DDP, яка поступово розчиняється в потоці крові і має розчинність більшу, ніж розчинність Pt-DNA. Крім того частинки повністю або частково, в залежності від анатомічних особливостей, порушують мікроциркуляцію крові в пухлині, підсилюючи ефект інгібування пухлини частиною сполуки, що розчинилася. При цьому відсутнє ушкодження судин, які постачають кров здоровим тканинам, та таким чином зменшується токсичний вплив препарату на організм.

Додаткове введення КОСЕТ в склад протипухлинного препарату на основі DDP дозволяє підсилити хіміотерапевтичний ефект активної речовини, який проявляється через продовження життя пухлиноносія та зниження токсичної дії DDP на організм.

Дані, що характеризують залежність складу препарату, що заявляється, від кількості вихідних компонентів наведені в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Кількість вихідних компонентів, мг		Співвідношення масових частин сухого DDP та фізіологічного розчину	Склад суспензії, мас.%		Співвідношення масових частин фаз суспензії
DDP	Фізіологічний розчин		DDP	Фізіологічний розчин	
10	1000	1 : 100	1,00	99,0	1 : 99
25	2000	1 : 80	1,25	98,75	1 : 79
60	4000	1 : 67	1,50	98,50	1 : 66
100	5000	1 : 50	2,00	98,00	1 : 49
150	6000	1 : 40	2,50	97,50	16 : 39

Таблиця 2

Кількість вихідних компонентів, мг			Співвідношення масових частин сухого DDP та витяжки КОСЕТ у фізіологічному розчині	Склад суспензії, мас.%			Співвідношення масових частин фаз суспензії
DDP	КОСЕТ	Фізіологічний розчин		DDP	КОСЕТ	Фізіологічний розчин	
10	0,5	999,5	1 : 100	1,00	0,05	98,95	1 : 99
25	1,6	1998,4	1 : 80	1,25	0,08	98,67	1 : 79
50	4,0	3996,0	1 : 80	1,25	0,10	98,65	1 : 79
60	4,0	3996,0	1 : 67	1,50	0,10	98,40	1 : 66
100	5,0	4995,0	1 : 50	2,00	0,10	97,90	1 : 49

150	6,0	5994,0	1 : 40	2,50	0,10	97,40	1 : 39
-----	-----	--------	--------	------	------	-------	--------

Фармакологічні властивості препарату, що заявляється характеризуються через протипухлинну активність та токсичність. Ці характеристики вивчали у порівнянні з відомим препаратом на основі Pt-DNA та у порівнянні з фізіологічним розчином, що містить КОСЕТ. Протипухлинну активність оцінювали за гальмуванням росту пухлини (ГРП, %) та за збільшенням подовженості життя пухлиноносіїв (ПЖ, %). Токсичність препаратів визначали за виживанням тварин (ВТ %) та за кількістю тварин з діареєю, що виражалась у відсотках (ТД, %). Показники протипухлинної активності та токсичності визначали експериментально на білих безпородних пацюках з інокульованими клітинами модельної пухлини карциноми Герена. Препарати вводили внутрішньоочеревинно, тричі, через 3 доби після інокуляції пухлинних клітин з інтервалом 1 - 2 дні, зі зміною дози активної субстанції у складі суспензії. Сумарні дози Pt-DNA у складі відомого препарату змінювали в інтервалі 30 - 90мг/кг, сумарні дози DDP у складі препарату, що заявляється, змінювали в інтервалі 7,5 - 9,0мг/кг, а КОСЕТ - в інтервалі 0,32 - 0,45мг/кг.

Порівняльні дані, які характеризують максимальні показники ГРП та ЗПЖ, дози, при яких вони були досягнуті, та показники ВТ та ТД, які спостерігалися при цих дозах для досліджуваних препаратів, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Препарат	Тверда фаза	Рідка фаза	Введена доза, мг/кг		ГРП, %	ЗПЖ, %	ВТ, %	ТД, %
			Сполука платини	КОСЕТ				
Відомий	Pt-DNA	Розчин NaCl та Na ₃ Сyt	90,0	-	78,0	11,0	60,0	70,0
Препарат, що заявляється	DDP	Фізіологічний розчин	9,0	-	90,6	8,0	80,0	30,0
Препарат, що заявляється	DDP	Фізіологічний розчин та КОСЕТ	9,0	0,45	89,5	40,0	100	0
	-	Фізіологічний розчин та КОСЕТ	-	0,45	0	9,0	100	0

Дані таблиці 3 показують, що препарат який заявляється, характеризується більшою протипухлинною активністю та нижчою токсичністю ніж відомий. Особливо це стосується препарату, який додатково містить КОСЕТ. Суспензія цього препарату не тільки ефективно гальмує ріст пухлини (89,5%), але й збільшує подовженість життя пухлиноносіїв на 40%, при цьому не викликаючи токсичних проявлень у вигляді діареї та загибелі тварин. Характеристики фармакологічної активності препаратів, що заявляються, в залежності від вмісту активної речовини наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Показник	Вміст DDP, мас.%							
	1,25		1,50		2,00		2,50	
	1*	2**	1*	2**	1*	2**	1*	2**
ГРП, %	88,5	90,0	90,0	89,5	90,6	90,0	89,8	89,0
ЗПЖ, %	5,0	40,0	0	40,0	8,0	40,0	6,0	40,0
ВТ, %	80,0	100	80,0	100	80,0	100	80,0	100
ТД, %	30,0	0	30,0	0	30,0	0	39,0	0

*- препарат, що містить DDP у фізрозчині; **- препарат, що містить DDP у фізрозчині та додатково КОСЕТ.

Протипухлинний препарат у вигляді суспензії, який містить КОСЕТ, проходив апробацію у клініці в схемах комплексного лікування 12 хворих з пухлинним ураженням печінки (5 випадків - первинний рак, 7 випадків - метастатичний рак), яким була проведена часткова резекція органа та /або кріохірургічна обробка ложа пухлини, а крім того, в схемах поліхіміотерапії при поліативному лікуванні 23 неоперабельних хворих раком печінки (первинна форма - у 8 хворих та метастатична - у 15 хворих). Препарат вводили тричі з інтервалом 3 - 4 дні. Усім хворим було проведено хіміоемболізацію шляхом суперселективного підведення препарату крізь катетер у вибрані гілки печінкової артерії, що постачають кров переважно до сегментів органу з пухлинними вузлами. Сумарні дози препарату на людину вагою 70кг складали в розрахунку на DDP 90 - 150мг, а в розрахунку на КОСЕТ - 9 - 12мг. У порівнянні з хворими, яким вводили шляхом внутрішньоартеріальних крапельних інфузій інші препарати, що містять DDP, у хворих, яким проводили хіміоемболізацію препаратом, що заявляється, були відсутні характерні для платинових препаратів побічні ефекти: нудота, блювання. В найближчий період після лікування поліпшувалися показники гемограми, а показники контрольних клініко-лабораторних досліджень не виходили за межі фізіологічної норми.

Об'єктивним критерієм ефективності протипухлинного препарату, що заявляється, в клініці були результати патоморфологічної оцінки лікування злоякісних пухлих за обсягом девіталізації (втрати) життєздатних клітин пухлини у біопсійному матеріалі. У порівнянні з групою хворих, що лікували іншими платиновими препаратами, в якій обсяг девіталізації складав від 50 до 80%, у хворих, що лікувалися з застосуванням протипухлинного препарату, що заявляється, майже в 20% випадків зареєстрована тотальна девіталізація, у половини хворих обсяг девіталізації досягав 80 - 95%, а у решти випадків його рівень складав 60 - 78%. Значні обсяги девіталізації злоякісних клітин корелювали зі зменшенням частоти

випадків метастазування та подовженням безрецидивного періоду.