



(51) МПК

A61K 31/115 (2006.01)*A61K 9/08* (2006.01)*A61K 33/14* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005108319/15, 24.03.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.03.2005

(45) Опубликовано: 27.08.2006 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: SU 784758 A, 30.11.1980. RU 2102988
C1, 27.01.1998. RU 2051153 C1, 27.12.1995. RU
2027442 C1, 27.01.1995.

Адрес для переписки:

121096, Москва, ул. Олеко Дундича, 7, кв.322,
А.П. Безруковой

(72) Автор(ы):

Безрукова Александра Петровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Безрукова Александра Петровна (RU)

(54) СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтике, а именно к средствам, применяемым при лечении опухолей, и может быть использовано для лечения различных опухолевых новообразований. Изобретение заключается в том, что предложенное средство, обладающее противоопухолевой активностью, содержит инертный растворитель и действующее начало, в качестве растворителя содержит водный солевой раствор, а в качестве

действующего начала оно содержит метиленгликоль при следующем соотношении компонентов, мас. %: CaCl₂ 0,018-0,021, KCl₂ 0,018-0,021, метиленгликоль 0,1-1,0, вода остальное. Оптимальной лечебной суточной дозой его является 20-40 мкл на 1 кг веса тела. Изобретение обеспечивает достижение стойкого клинического эффекта, сокращение срока лечения и снижение токсического действия. 1 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/115 (2006.01)*A61K 9/08* (2006.01)*A61K 33/14* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005108319/15, 24.03.2005**(24) Effective date for property rights: **24.03.2005**(45) Date of publication: **27.08.2006 Bull. 24**

Mail address:

**121096, Moskva, ul. Oleko Dundicha, 7,
kv.322, A.P. Bezrukovoj**

(72) Inventor(s):

Bezrukova Aleksandra Petrovna (RU)

(73) Proprietor(s):

Bezrukova Aleksandra Petrovna (RU)(54) **AGENT POSSESSING ANTITUMOR ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, oncology, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to agents used in treatment of tumors and can be used in treatment of different tumor neoplasms. The proposed agent possessing an antitumor activity comprises methylene glycol as an active component and a saline solution as an inert solvent in the following ratio of components, wt.-%: calcium

chloride (CaCl_2), 0.018-0.021; potassium chloride (KCl), 0.018-0.021; methylene glycol, 0.1-1.0, and water, the balance. The optimal curative daily dose is 20-40 mcl/1 kg of body weight. Invention provides achievement of the stable clinical effect, reducing treatment time and decreasing the toxic effect.

EFFECT: valuable medicinal property of agent.
2 cl, 5 ex

Изобретение относится к медицине, более точно к фармакологии, и может быть использовано для изготовления лекарственных средств, применяемых для профилактики и лечения онкологических заболеваний.

При исследовании лейкоцитов здоровых людей и больных лейкозом получены результаты, свидетельствующие о наличии корреляции между количеством образующегося метиленгликоля, уровнем фолатов и пролиферативным потенциалом клетки. При этом выяснилось, что чем выше пролиферативный потенциал, тем активнее ферментная система фолиевой кислоты, тем больше продуцируется метиленгликоля. Высказано предположение, что имеет место регуляция образования эндогенного метиленгликоля фолиевой кислотой. Был сделан вывод, что образование метиленгликоля в клетке служит резервным путем вывода фолатов из зоны активного метаболизма, а введение альдегида в организм может способствовать истощению депо фолатов и снижению их влияния на контролируемые ими процессы синтеза нуклеиновых кислот и аминокислот (Лапкина Г.И. «Влияние формальдегида на обменные процессы ишемизированных органов» Диссерт. Канд. М., 1982 г.). Т.о., показано, что метиленгликоль оказывает воздействие на несколько звеньев метаболизма, которые участвуют в механизме развития и ингибирования онкопроцесса.

Известно также, что альдегиды, к которым относится метиленгликоль, как природные, так и синтетические, являются действующим началом во многих лекарственных средствах, применяющихся при лечении опухолей, инфекционных заболеваниях и болезнях нервной системы. Какими же свойствами обладают данные соединения, что позволяет им стать компонентами многих лекарственных средств? В первую очередь это способность альдегидов связываться со многими клеточными рецепторами, в том числе и ковалентно, даже с неспецифическими рецепторами, что особенно важно в онкологии, где такой известный препарат, как топотокан, и масса других препаратов, действие которых основано на способности связываться с ДНК опухолевых клеток и тормозить развитие опухолей. Второе важное свойство альдегидов - это способность быть как прооксидантами, так и антиоксидантами, что делает их универсальными противовоспалительными препаратами. Огромную роль в этом процессе играет метиленгликоль, способный ингибировать активность протеосомного комплекса (MG132, лактоцистин), уничтожать коротко живущие белки, в том числе всесигнальные (регуляторные) B-53, P-53.

Развитие рака (канцерогенез) - процесс, состоящий из нескольких этапов перехода клеток от нормального состояния к трансформированному. Многообразие опухолей способствует существованию резистентных новообразований, различной реакции на лекарственные препараты. Главная задача химиотерапии - разрушение новообразования без воздействия лекарственного вещества на здоровые ткани (см. А.Т.Бурбелло, А.В.Шабров, П.П.Денисенко «Современные лекарственные средства, 2003 г., 745-774). Однако в настоящее время для достижения лечебного эффекта проведение монокимиотерапии недостаточно. Имеются и многочисленные побочные эффекты применения химиопрепаратов, что часто определяет необходимость прекращения проводимой терапии.

Техническим результатом заявленного изобретения является создание такого средства для профилактики и лечения онкологических заболеваний, которое обеспечивало бы достижение стойкого клинического эффекта, сокращение сроков лечения и снижение токсического действия.

Технический результат достигается тем, что известное средство, обладающее проивоопухоловой активностью, содержащее инертный растворитель и действующее начало, в качестве растворителя содержит водный солевой раствор, а в качестве действующего начала оно содержит метиленгликоль при следующем соотношении компонентов, мас. %:

CaCl ₂	0,018-0,021
KCl ₂	0,018-0,021
Метиленгликоль	0,1-1,0

Оптимальной лечебной суточной дозой его является 20-40 мкл на 1 кг веса тела.

Средство готовят следующим образом.

5 Навески CaCl_2 и KCl_2 в количестве 0,018-0,021 г растворяют при тщательном перемешивании в небольшом количестве (например, 50 мл) дистиллированной воды, затем в полученный раствор добавляют метиленгликоль в количестве 0,1-1,0 г и повторно тщательно перемешивают. Доводят объем раствора до 100 мл, повторно перемешивают.

Приготовленное таким образом средство следующего состава, г:

10	CaCl_2	0,018
	KCl_2	0,018
	Метиленгликоль	0,25
	Вода	Остальное до 100

было проверено на противоопухолевую активность на животных.

15 Противоопухолевая активность предлагаемого средства исследовалась при химическом канцерогенезе на модели опухолевого процесса в мочевом пузыре.

Пример 1

На модели опухолевого процесса мочевого пузыря проведены 15 серий экспериментов. В 10 группах, каждая из которых включала по 5 беспородных крыс обоего пола массой от 200 до 250 грамм, вызывали опухоль мочевого пузыря негенотоксическими соединениями (фенобарбитал, эстрогенные стероиды с добавлением никотина) путем их введения в подслизистую оболочку мочевого пузыря. Через сутки в области введения отмечали гиперемию тканей и коллатеральный отек. На 3 сутки определялся ограниченный инфильтрат. У животных наступало резкое нарушение мочеиспускания. На 7-10 день на поверхности инфильтрата формировалась эрозия с подрытыми краями. Отмечено увеличение регионарных лимфоузлов, Через месяц при гистологическом исследовании поставлен диагноз рак мочевого пузыря в стадии малигнизации. Начато введение 0,25 % раствора метиленгликоля в количестве 2 мкл на 100 г массы животного в нижнюю полую вену однократно в течение 7-10 суток. На 3 сутки отмечено уменьшение инфильтрата и эпителизация раневой поверхности. На 7-10 сутки констатировано значительное уменьшение инфильтрата и регионарных лимфоузлов. Через месяц отмечалось разрешение патологического процесса.

Аналогичные результаты получены при использовании метиленгликоля в лечении лейкоплакии. Лейкоплакия наряду с другими является заболеванием опухолевой природы, которое легко подвергается малигнизации (см. патент РФ №2101045).

Известно потенциальное злокачественное перерождение лейкоплакии.

40 Использование криодеструкции и лазеротерапии не всегда возможно из-за противопоказаний. Кроме того, как показала наша практика, эти методы лечения дают высокий процент рецидивов. Как правило, через 5 лет после лечения отмечается рецидив патологии.

Мы использовали для лечения лейкоплакии у 7 больных (4 женщины и 3 мужчины) в возрасте от 46 до 52 лет с давностью заболевания от 5 до 7 лет консервированный в метиленгликоле аллотрансплантат. Следует отметить, что у всех этих больных в прошлом имело место консервативное и хирургическое лечение, которое не дало положительного результата. Потенциальная злокачественность лейкоплакии слизистой оболочки полости рта (СОПР) и красной каймы губ требует своевременного проведения адекватной терапии этой патологии. Иссечение очага не всегда возможно из-за противопоказаний к хирургическому вмешательству с применением крио- или лазеродеструкции. По вышеназванной методике мы применяли трансплантат слизистой оболочки, консервированный в растворе следующего состава, г:

	CaCl_2	0,02
	KCl_2	0,02
	Метиленгликоль	0,25
	Вода	Остальное до 100

У 7 больных (4 женщины, 3 мужчин) в возрасте от 46 до 52 лет, при данности заболевания от 5 до 7 лет. При наблюдениях у всех поставленных диагноз лейкоплакия, предшествующее консервативное и хирургическое лечение не дало положительного

5 результата.

Пример 2

Больная Ч. 52 лет с диагнозом лейкоплакия эрозивно-язвенной формы с локализацией на слизистой оболочке щек и свода челюсти в области моляров, страдала болевыми

10

Пример 3

15 Больная Х. 65 лет, обратилась с диагнозом КПЛ, эрозивно-язвенная форма с локализацией на слизистой оболочке щек и ретромолярной области, пародонтит генерализованный средней степени. Страдает КПЛ в течение 15 лет. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II ст., форма сахарного диабета инсулинозависимый. Больная получает инсулин. Больной произведена санация полости

15

20

25

Следует отметить, что в процессе лечения послеоперационный период не сопровождается некрозом очага и окружающих тканей.

Предлагаемая модель для лечения КПЛ может быть использована при лечении рака любого участка желудочно-кишечного тракта на ранней стадии его развития.

30 Это позволило нам сформулировать новое перспективное направление в решении профилактики и лечения онкологических заболеваний.

Аллогенный трансплантат слизистой оболочки готовят следующим образом:

1. Производят заготовку материала из аллогенного трансплантата слизистой оболочки полости рта.

35

2. Затем его помещают в раствор, содержащий 0,02% CaCl_2 , 0,02% KCl_2 и 0,25% метиленгликоля.

3. Выдерживают при температуре $-3-0^\circ\text{C}$ в течение 14 суток.

4. Перед использованием аллогенный трансплантат промывают физиологическим раствором.

40

Создание повышенного фона метиленгликоля на заданном временном уровне в области бластоматозного процесса способствует положительному разрешению патологического процесса в тканях и органах.

Пример 4

Изучено влияние предлагаемого средства на торможение развития опухоли саркомы-45.

45

Для получения опухоли взвесь опухолевых клеток саркомы-45 инъецировали под кожу спины белым крысам массой 200-220 г. «Лечение» животных начинали после достижения опухолью объема не менее 1 см^3 . Для этого 1 раз в 3 дня производили введение раствора, содержащего 0,02% CaCl_2 , 0,02% KCl_2 и 0,1% метиленгликоля, непосредственно в опухоль из расчета 2 мкг на 100 г массы тела животного.

50

Контрольную группу составили 20 крыс опухоленосителей, которым вводили только солевой раствор без метиленгликоля.

Через 30 дней после перевивки величина опухолей в опытной группе животных была в 3 раза меньше, чем в контрольной группе.

Пример 5

Предлагаемое средство также испытано на цитотоксическую активность в культурах эпителиальных клеток человека. Для этого использовали клетки карциномы молочной железы (McF7).

5 Цитотоксическая активность изучалась по влиянию различных концентраций средства на рост клеток по сравнению с контрольными клетками. Для этих целей клетки культивировались в среде RPMI-1640 с 10%-ной фетальной сывороткой теленка. После выращивания клетки удаляли со стекла 0,5%-ным раствором трипсина, содержащим 5,3 мМ ЭДТА, центрифугировали, ресуспендировали и разводили до содержания 25.000-50.000
10 клеток в мл. Клетки высевали и в суточные культуры вносили различные концентрации препарата, цитотоксичность определяли по наличию белка в опытных и контрольных пробах. Обнаружено, что предлагаемое средство, содержащее 0,021% CaCl_2 , 0,021% KCl_2 и метиленгликоль в количестве 0,1% или 1,0%, ингибирует рост культур клеток на 50% и более.

15 В результате проведенных исследований представлены новые свойства метиленгликоля как противоопухолевого средства.

Установлена доза формальдегида, необходимая для предупреждения и лечения онкологических заболеваний. Таковой является доза 20-40 мг/кг формальдегида или 20 ml 0,2-1,0% раствора на 1 кг веса.

20

Формула изобретения

1. Средство, обладающее противоопухолевой активностью, содержащее инертный растворитель и действующее начало, отличающееся тем, что в качестве растворителя оно содержит водный солевой раствор, а в качестве действующего начала - метиленгликоль
25 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

CaCl_2	0,018-0,021
KCl_2	0,018-0,021
Метиленгликоль	0,1-1,0
Вода	Остальное

30 2. Средство по п.1, отличающееся тем, что оптимальной лечебной суточной дозой его является 20-40 мкл на 1 кг веса тела.

35

40

45

50