



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 134 589** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 38/17, 31/71, 35/54**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98122795/14, 22.12.1998

(24) Дата начала действия патента: 22.12.1998

(46) Дата публикации: 20.08.1999

(56) Ссылки: 1. RU 2065307 C1, 20.08.96. 2. RU 2071351 C1, 10.01.97. 3. EP 0299528 A1, 18.01.89. 4. WO 94/19021 A1, 01.09.94. 5. Справочник "Противоопухолевая терапия". Под ред. Проф. Переводчиковой Н.И.-М.: Медицина, 1993, с.65.

(98) Адрес для переписки:
123557, Москва, Малая Грузинская ул., д.37,
кв.77, Флястер Г.А.

(71) Заявитель:

Зубов Дмитрий Львович,
Татулов Эдуард Борисович,
Дудич Елена Ивановна,
Дудич Игорь Вячеславович,
Семенкова Лидия Николаевна

(72) Изобретатель: Зубов Д.Л.,
Татулов Э.Б., Дудич Е.И., Дудич
И.В., Семенкова Л.Н.

(73) Патентообладатель:

Зубов Дмитрий Львович,
Татулов Эдуард Борисович,
Дудич Елена Ивановна,
Дудич Игорь Вячеславович,
Семенкова Лидия Николаевна

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ И НАБОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к онкологии. Способ лечения первичного рака печени включает введение в печеночную артерию вначале альфа-фетопротейна в физрастворе, а затем противоопухолевого вещества, предварительно растворенного в 96%-ном этиловом спирте, к которому дополнительно добавлен липидол ультрафлюид, в качестве противоопухолевого вещества используют доксорубин в дозе 30-40 мг, растворенный в 1 мл 96%-ного этилового спирта, на 10 мл липидол ультрафлюида, альфа-фетопротейн вводят в дозе 2 мг в 10 мл физраствора. Набор для лечения первичного рака печени содержит

противоопухолевое вещество, 96%-ный этиловый спирт, липидол ультрафлюид, альфа-фетопротейн, стерильный физраствор объемом 15 мл в ампуле, в котором в качестве противоопухолевого вещества содержит доксорубин в количестве 30-40 мг в 3-4 флаконах объемом 10 мл, стерильный липидол ультрафлюид в 2 ампулах по 5 мл, стерильный лиофилизированный препарат альфа-фетопротейна человека в количестве 2 мг в флаконах вместимостью 10 мл и 96%-ный этиловый спирт объемом 1 мл в ампуле. Предложенный способ более эффективен, чем известные в данной области, и менее токсичен. 2 с.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 134 589 C1

RU 2 134 589 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 134 589** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 38/17, 31/71, 35/54**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98122795/14, 22.12.1998
(24) Effective date for property rights: 22.12.1998
(46) Date of publication: 20.08.1999
(98) Mail address:
123557, Moskva, Malaja Gruzinskaja ul.,
d.37, kv.77, Fljaster G.A.

(71) Applicant:
Zubov Dmitrij L'vovich,
Tatulov Ehduard Borisovich,
Dudich Elena Ivanovna,
Dudich Igor' Vjacheslavovich,
Semenkova Lidija Nikolaevna
(72) Inventor: Zubov D.L.,
Tatulov Eh.B., Dudich E.I., Dudich
I.V., Semenkova L.N.
(73) Proprietor:
Zubov Dmitrij L'vovich,
Tatulov Ehduard Borisovich,
Dudich Elena Ivanovna,
Dudich Igor' Vjacheslavovich,
Semenkova Lidija Nikolaevna

(54) **METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY LIVER CANCER AND SET FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY LIVER CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, oncology. SUBSTANCE: method of treatment of patients with primary liver cancer involves firstly administration of alpha-fetoprotein in physiological solution in hepatic artery followed by administration of an anticancer substance preliminary dissolved in 96% ethyl alcohol where lipiodol ultrafluid is added additionally. An antitumor substance is doxorubicin at the dose 30-40 mg dissolved in 1 ml of 96% ethyl alcohol in 10 ml lipiodol ultrafluid and alpha-fetoprotein is administrated at the dose 2 mg/10 ml of

physiological solution. The set for treatment of patients with primary liver cancer has an antitumor agent, 96% ethyl alcohol, lipiodol ultrafluid, alpha-fetoprotein, sterile physiological solution (15 ml in ampoule) where doxorubicin is added as an antitumor agent at amount 30-40 mg in 3-4 flasks (volume is 10 ml), sterile lipiodol ultrafluid (5 ml in 2 ampoules), sterile human preparation of lyophilized alpha-fetoprotein at amount 2 mg in flasks (volume is 1 ml in ampoule). EFFECT: enhanced effectiveness of method, decreased toxicity. 3 cl, 1 tbl, 3 ex

RU 2 1 3 4 5 8 9 C 1

RU 2 1 3 4 5 8 9 C 1

Изобретение относится к области медицины, в частности к онкологии. Может найти применение при химиотерапии онкологических пациентов, страдающих различными формами рака, такими, как первичный и метастатический рак печени, рак молочной железы, лейкомия и др.

Первичный и метастатический рак печени по статистическим данным часто является причиной гибели больных, во-первых, из-за трудности своевременно диагностировать заболевание и провести хирургическое удаление опухоли и, во-вторых, из-за невозможности провести эффективную консервативную химиотерапию в связи с риском необратимых токсических поражений печени и почек (цирроз, массивированный тромбоз, почечная и печеночная недостаточность и т.п.) при лечении антираковыми антибиотиками. Кроме того, первичный рак печени относится к числу резистентных к химиотерапии заболеваний. Эффективность системной химиотерапии фторурацилом крайне низка, некоторые улучшения результатов лечения наблюдали при системной химиотерапии доксорубицином. Однако одновременно наблюдали большое количество случаев общих токсических реакций, часто не совместимых с жизнью.

Известно использование регионарной химиотерапии, при которой доксорубицин вводился в зону опухолевого поражения с помощью катетера через печеночную артерию, что позволило резко повысить эффективность химиотерапии и одновременно понизить неспецифическую токсичность лечения. Одновременная эмболизация сосудов печени с помощью липиодла ультрафлюида позволила ограничить зону распространения доксорубицина при одновременном ангиостатическом действии препарата, позволяющем ограничить кровоснабжение опухоли и супрессировать ее рост. Однако высокие дозы вводимого препарата оставляли неспецифическую токсичность на достаточно высоком уровне (до 40%), что не позволяло значительно увеличить средний срок жизни больных. Если при неоперабельной форме первичного и метастатического рака печени средний срок жизни больных после постановки диагноза не превышал 2-5 мес, при региональной терапии с применением доксорубицина и липиодла ультрафлюида средняя продолжительность жизни увеличивалась до 9-12 мес (см., например Konno T. et al - in Eur. J. Cancer, 1992, N 28, p.403-408).

В этой статье предложено использовать для регионального введения в зону опухолевого поражения антираковых препаратов гидрофобное соединение липиодла ультрафлюида, представляющие собой масло из макового семени с замещенным этиловым эфиром на эфир глицерина с добавлением 0,38% йода. При введении суспензии липиодла ультрафлюида происходит закупорка мелких кровеносных сосудов, питающих опухоль. Зона местной эмболии не рассасывается до 2 недель. При одновременном введении в эту область противоопухолевого препарата - доксорубицина происходит ограничение области активного воздействия препарата

зоной эмболизации, т.е. доксорубицин, как правило, очень медленно выходил за границу зоны эмболизации, что резко уменьшало его побочное токсическое действие при одновременном повышении эффективности лечения.

Известно также, что онкоэмбриональный маркер альфафетопротейн (АФП) способен избирательно поглощаться раковыми, но не нормальными клетками и обладает способностью связывать различные антибиотики и целенаправленно транспортировать их в раковые, но не в нормальные клетки (см., например, Deutsch H. F. - in J.Tumor Marker Oncology, 1994, N 9, p.1-14).

Кроме того, установленная недавно способность АФП вызывать программную гибель или апоптоз раковых, но не нормальных клеток, а также модулировать апоптотические сигналы, индуцируемые другими факторами, позволила предложить использование комплексных антираковых препаратов на основе АФП для консервированного лечения рака (Dudich E.I. et al - Tumor Biol., 1998, 19, 30-40).

Наиболее близким к заявляемому является способ лечения первичного рака печени, включающий введение в печеночную артерию вначале альфа-фетопротейна в физиологическом растворе, а затем противоопухолевого вещества, предварительно растворенного в 96%-ном этиловом спирте, к которому дополнительно добавлен липиодол ультрафлюид (см., например, патент RU N 2065307, МКИ А 61 К 38/17, 1994).

Недостатком этого способа является сложность изготовления противоопухолевого вещества - доксорубицина - эстрона и достаточно высокая доза, применяемая при лечении, что не позволяло свести вероятности неспецифической токсичности к минимуму.

Предложенный способ позволяет уменьшить терапевтические дозы применяемых препаратов и снизить вероятность побочных токсических эффектов при одновременном усилении антиракового терапевтического действия.

Поставленная задача достигается тем, что в предложенном способе лечения первичного рака печени, включающем введение в печеночную артерию вначале альфа-фетопротейна в физрастворе, а затем противоопухолевого вещества, предварительно растворенного в 96%-ном этиловом спирте, к которому дополнительно добавлен липиодол ультрафлюид, в качестве противоопухолевого вещества используют доксорубицин в дозе 30-40 мг, растворенный в 1 мл 96%-ного этилового спирта, на 10 мл липиодол ультрафлюида, альфа-фетопротейн вводят в дозе 2 мг 10 мл физраствора.

Положительный эффект предложенного способа лечения при использовании доксорубицина и АФП достигается за счет уменьшения концентрации свободного антибиотика в тканях и возрастании доли антибиотика, связанного с АФП, осуществляющего целенаправленный перенос цитотоксического агента в раковые клетки, минуя здоровые. В данном предложении использована способность АФП

направленно и специфически усиливать цитотоксическое действия в отношении раковых клеток низких доз антираковых антибиотиков, таких, как доксорубин, и одновременно существенно ограничивать неспецифическую токсичность антираковых антибиотиков в отношении нормальных тканей, что позволило существенно уменьшить терапевтические дозы и снизить вероятность побочных токсических эффектов. Кроме того, заявляемый способ лечения позволяет применять его у больных с противопоказаниями к использованию стероидных гормонов, в то время как в известном способе - прототипе - использование комплекса доксорубин - эстрон возможно только у определенной категории больных с гормон-независимыми опухолями.

Реализация предложенного способа заключается в следующем:

при лечении раковых заболеваний с помощью предложенной комплексной химиотерапии препаратами доксорубин и АФП используют смесь 30-40 мг доксорубина и 2 мг очищенного АФП человека, полученного из пуповинной сыворотки. Препарат вводится больному внутривенно или регионарно в зону опухоли с использованием метода транскатетерной регионарной химиотерапии с использованием липиодола ультрафлюида. Использование метода регионарной химиотерапии с использованием предложенного способа более предпочтительно при наличии первичных или метастатических опухолей в области печени. В случае недетерминированной диссеминации опухоли по организму показано системное внутривенное введение предложенных препаратов.

При регионарной химиотерапии 30-40 мг доксорубина предварительно растворяют в 1 мл 96%-ного этилового спирта, затем добавляют 10 мл стерильного препарата липиодола ультрафлюида и энергично взбалтывают до образования мелкодисперсной суспензии. АФП - 2 мг стерильно растворяют в 10 мл изотонического физиологического раствора и капельно вводят через катетер в зону опухоли через печеночную артерию, затем таким же образом вводят раствор доксорубина в липиодол ультрафлюиде.

Лечение повторно проводят через 4-5 недель при наличии положительной динамики.

При системной химиотерапии 30-40 мг доксорубина предварительно растворяют в 1 мл 96%-ного этилового спирта, затем добавляют 10 мл стерильного изотонического физиологического раствора и смешивают со стерильным раствором АФП (2 мг в 100 мл физраствора). Затем препарат вводится внутривенно через капельницу в течение 2-3 ч. В качестве АФП возможно также использование АФП человека, полученного из культуральной среды АФП - секретирующих культивируемых *in vitro* клеточных линий гепатомы человека, например HepG2 или рекомбинантного АФП человека, экспрессируемого в бактериальных клетках *Echerichia Coli*.

Всего предложенным методом было пролечено 6 больных в возрасте от 15 до 64

лет. Условиями предварительного отбора больных служили отсутствие желтухи и асцита, неоперабельность, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Оценка токсичности и эффективности проводилась по критериям ВОЗ. Были изучены следующие параметры после проведения лечения: продолжительность ремиссии, время от начала лечения до прогрессирования процесса при оценке лечения: "стабилизация", "минимальный", "частичный", "полный эффект", а также продолжительность жизни больных, которая исчислялась от начала лечения. В процессе лечения больным назначали следующие виды обследования: коагулограмму, ЭКГ, клинические анализы крови и мочи, лапароскопию, определение в крови альфа-фетопротейна, ангиографию, компьютерную томографию, ультразвуковую томографию.

Основные результаты исследования представлены в таблице.

Пример 1. Выписка из истории болезни от 102.12.96. Больной М.Г., муж., возраст 64 года.

На основании данных ультразвукового и томографического исследования и рентгеноконтрастной ангиографии был поставлен диагноз аденокарциноид печени. Из-за больших размеров опухоли (диаметр около 7 см) операционное удаление не рекомендовано. Больному было сделано 3 последовательных инъекции препарата АФП - доксорубин - липиодол. Направлено с помощью катетера через печеночную артерию ввели суспензию из раствора 2 мг АФП в 5 мл физраствора и 35 мг доксорубина, суспендированного в 10 мл липиодола. Повторная и последующая инъекции были произведены через 4 недели. Томографическое исследование печени больного, произведенное через 4 недели после первой инъекции, показало существенное уменьшение размеров опухоли (более 50%). Последующие инъекции привели к стабилизации процесса, и при наблюдении больного в течение года после начала терапии показали значительное улучшение его состояния и отсутствие каких-либо проявлений неспецифической токсичности, типичных при химиотерапии доксорубином.

Пример 2. Выписка из истории болезни от 126.10.96. Больная А.Я., жен., возраст 54 года. Диагноз: метастатическое поражение печени после оперативного удаления рака молочной железы (справа). Через год после операции по удалению молочной железы и иссечению подмышечных лимфоузлов у больной при томографическом обследовании обнаружили множественные метастатические новообразования в печени диаметром до 1 см. Больной были сделаны две инъекции препарата АФП - доксорубин - липиодол ультрафлюид. Направленно с помощью катетера через печеночную артерию ввели суспензию раствора 2 мг АФП в 5 мл физраствора и 40 мг доксорубина, суспендированного в 10 мл липиодола ультрафлюида. Через 4 недели после первой инъекции препарата было произведено томографическое и ангиографическое диагностическое исследование печени, при котором опухолевые образования обнаружены не были. При следующем

посещении через месяц больной была произведена повторная инъекция препарата. В течение периода наблюдения (8 месяцев) у больной не было обнаружено новых опухолевых образований в области печени. Процесс ремиссии не осложнялся токсической реакцией на химиотерапию доксорубицином.

Пример 3. Выписка из истории болезни от 112.05.96. Больной А.Д., муж., возраст 19 лет. Диагноз: диссеминированная рабдосаркома кишечника с множественными метастазами в области тазовых органов и брюшины. Трехкратно производили хирургическое удаление пораженных опухолевым процессом участков кишечника. Быстро прогрессировали опухолевые процессы. Больному проведена внутривенная инъекция препарата АФП (3 мг в 100 мл физраствора) и затем введен препарат доксорубицина (40 мг в 100 физраствора) капельно в течение 3 ч. Наблюдение за больным в течение недели после инъекции показало значительное улучшение общего состояния и тонуса при практически полном отсутствии токсических проявлений, типичных при терапии доксорубицином. При дальнейшем наблюдении за больным отмечена стабилизация процесса и отсутствие дальнейшего прогрессирования роста опухоли. Повторная инъекция препарата по той же схеме была сделана через 3 недели. Больного наблюдали в течение 3 мес после начала терапии АФ-доксорубицин. Наблюдали стабилизацию процесса при низкой неспецифической токсичности.

Заявитель предлагает также набор для лечения больных первичным раком печени.

Прототипом является набор для лечения первичного рака печени (см., например, патент RU N 2065307, МКИ А 61 К 38/17, 1994).

В этот набор входят стерильный лиофилизированный препарат АФП человека в количестве 1-10 мг в пузырьках вместимостью 10 мл, стерильный препарат доксорубицин-эстрон в количестве 20-60 мг в пузырьках вместимостью 15 мл, стерильный физраствор объемом 15 мл в ампуле, этиловый спирт объемом 5 мл в ампуле, стерильный липиодол ультрафлюид объемом 20 мл в двух ампулах по 10 мл.

Предложенный набор для лечения первичного рака печени включает в себя препараты доксорубицина в количестве 30-40 мг, в 3-4 флаконах объемом 10 мл, стерильный липиодол ультрафлюид в двух ампулах по 5 мл и стерильный лиофилизированный препарат АФП человека в

количестве 2 мг на дозу 10-мл флаконах. Кроме того, в набор входят ампулы со стерильным физраствором (15 мл 0,9%-ного хлорида натрия в дистиллированной апиригенной воде) и с 96%-ным этиловым спиртом (1 мл). Набор реализуется следующим образом: при регионарной химиотерапии 30-40 мг доксорубицина предварительно растворяют в 1 мл 96%-ного этилового спирта, затем добавляют 10 мл стерильного препарата липиодол ультрафлюид и энергично взбалтывают до образования мелкодисперсной суспензии. 2 мг АФП стерильно растворяют в 10 мл изотонического физраствора и капельно вводят через катетер в зону опухоли через печеночную артерию, затем таким же образом вводят раствор доксорубицина в липиодоле, приготовленном как описано выше. Лечение повторно проводят через 4-5 недель при положительной динамике.

При системной химиотерапии 30-40 мг доксорубицина предварительно растворяют в 1 мл 96%-ного этилового спирта, затем добавляют 10 мл стерильного изотонического физраствора и смешивают со стерильным раствором АФП (2 мг в 100 мл физраствора). Препарат вводится внутривенно через капельницу в течение 2-3 ч.

Формула изобретения:

1. Способ лечения первичного рака печени, включающий введение в печеночную артерию вначале альфа-фетопroteина в физрастворе, а затем противоопухолевого вещества, предварительно растворенного в 96%-ном этиловом спирте, к которому дополнительно добавлен липиодол ультрафлюид, отличающийся тем, что в качестве противоопухолевого вещества используют доксорубицин в дозе 30-40 мг, растворенный в 1 мл 96%-ного этилового спирта, на 10 мл липиодол ультрафлюида, альфа-фетопroteин вводят в дозе 2 мг в 10 мл физраствора.

2. Набор для лечения первичного рака печени, содержащий противоопухолевое вещество, 96%-ный этиловый спирт, липиодол, ультрафлюид, альфа-фетопroteин, стерильный физраствор объемом 15 мл в ампуле, отличающийся тем, что в качестве противоопухолевого вещества он содержит доксорубицин в количестве 30-40 мг в 3-4 флаконах объемом 10 мл, стерильный липиодол ультрафлюид в 2 ампулах по 5 мл, стерильный лиофилизированный препарат альфа-фетопroteина человека в количестве 2 мг в флаконах вместимостью 10 мл и 96%-ный этиловый спирт объемом 1 мл в ампуле.

Таблица 1

Больные неоперабельным раком печени, стадия IIIА-IV	Срок наблюдения (мес.)	Продолжительность жизни (мес.)
Контроль: пациенты, получавшие доксорубицин внутривенно по 75 мг/м ² один раз в 4-6 недель		
1	5	5
2	7	7
3	9	9
4	6	6
5	8	8
6	10	-*
Пациенты, получавшие альфа-фетопротеин/доксорубицин регионарно внутриартериально по 35 мг/м ² один раз в 4-6 недель		
1	9	9
2	10	-
3	12	12
4	18	-
5	24	-
6	31	-

(*) прочерк означает, что пациент жив.

RU 2 1 3 4 5 8 9 C 1

RU 2 1 3 4 5 8 9 C 1