



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/275 (2006.01)

A61K 31/475 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/107 (2019.08); A61K 31/135 (2019.08); A61K 31/137 (2019.08); A61K 31/138 (2019.08); A61K 31/475 (2019.08); A61K 31/505 (2019.08); A61K 31/5517 (2019.08); A61P 43/00 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2018135976, 11.10.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.10.2018

Дата регистрации:
04.02.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.10.2018

(45) Опубликовано: 04.02.2020 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

121059, Москва, Бережковская наб., 22, стр. 3,
Фонд перспективных исследований

(72) Автор(ы):

Захарова Надежда Михайловна (RU),
Глушкова Ольга Валентиновна (RU),
Комелина Наталья Павловна (RU),
Фадеева Ирина Сергеевна (RU),
Бирюков Сергей Владимирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Российская Федерация, от имени которой
выступает ФОНД ПЕРСПЕКТИВНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2257873 C1, 10.08.2005. US
20050136125 A1, 23.06.2005. ХМЕЛЕВСКИЙ
Е.В. Изменения температуры в зоне
опухолевого роста после естественной и
искусственной гипотермии при раке молочной
железы// Онкология. Журнал им. П.А.
Герцена. 2014;3(5): 33-36. ZHANG X.M. et al.
Effect of mild hypothermia on breast cancer cells
adhesion and migration// Biosci (см. прод.)

(54) Способ ингибирования роста опухоли у млекопитающего

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине и может быть использована для ингибирования роста опухоли у млекопитающего. Для этого используют средство, в состав которого входит 20% жировая эмульсия липофундина, насыщенная инертным газом ксеноном, бета-блокатор пропранолол, симпатолитик резерпин, антиангинальный препарат ивабрадин, антигистаминовый препарат дифенгидрамин, нейролептический препарат с гипотермным действием перициазин, серотонинергическое средство серотонин гидрохлорид, антидиарейное средство пропипил, сульфат магния и фармацевтически приемлемый растворитель, и второй препарат, который содержит 20% жировой

эмульсии липофундина, насыщенной инертным газом ксеноном, где 1 мл 20% жировой эмульсии липофундина содержит от 0,54 мл до 2,2 мл ксенона при насыщении под давлением 2 атм. Средством делают инъекцию млекопитающему, после чего млекопитающее подвергают дополнительной гипоксии за счет снижения кислорода во внешней среде до уровня 5% и выдерживают в этих условиях в течение 1,5-3 часов. Группа изобретений обеспечивает усиление терапевтического эффекта за счет синергетического действия вышеуказанных средств и последующего использования внешней гипоксии на ингибирование роста опухоли и ее регрессию на начальном этапе роста. 2 н. и 5 з.п.

ф-лы, 2 ил., 1 пр.

(56) (продолжение):

Trends. 2012 Dec;6(6):313-24.

R U 2 7 1 3 1 5 3 C 1

R U 2 7 1 3 1 5 3 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/275 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 9/107 (2019.08); *A61K 31/135* (2019.08); *A61K 31/137* (2019.08); *A61K 31/138* (2019.08); *A61K 31/475* (2019.08); *A61K 31/505* (2019.08); *A61K 31/5517* (2019.08); *A61P 43/00* (2019.08)

(21)(22) Application: **2018135976, 11.10.2018**(24) Effective date for property rights:
11.10.2018Registration date:
04.02.2020

Priority:

(22) Date of filing: **11.10.2018**(45) Date of publication: **04.02.2020** Bull. № 4

Mail address:

**121059, Moskva, Berezhkovskaya nab., 22, str. 3,
Fond perspektivnykh issledovaniy**

(72) Inventor(s):

**Zakharova Nadezhda Mikhajlovna (RU),
Glushkova Olga Valentinovna (RU),
Komelina Natalya Pavlovna (RU),
Fadeeva Irina Sergeevna (RU),
Biryukov Sergej Vladimirovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Rossijskaya Federatsiya, ot imeni kotoroj
vystupaet FOND PERSPEKTIVNYKH
ISSLEDOVANIJ (RU)**

(54) METHOD OF INHIBITING TUMOUR GROWTH IN MAMMAL

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine and can be used for tumour growth inhibition in a mammal. That is ensured by using agent containing 20 % fat lipofundin emulsion, xenon saturated with inert gas, propranolol beta blocker, reserpine sympatholytic, ivabradine antianginal preparation, an antihistamine preparation of diphenhydramine, a neuroleptic preparation with hypothermic action of Periciazine, serotonergic agent serotonin hydrochloride, an antithyroid agent Propycil, magnesium sulphate and a pharmaceutically acceptable solvent, and a second preparation which contains 20 %

lipofundin fat emulsion, xenon-saturated inert gas, wherein 1 ml of 20 % fat lipofundin emulsion contains 0.54 ml to 2.2 ml of xenon at saturation under pressure of 2 atm. Agent is injected into a mammal, after which the mammal is exposed to additional hypoxia by reducing oxygen in the external medium to level of 5 % and maintained in these conditions for 1.5–3 hours.

EFFECT: group of inventions provides intensified therapeutic effect ensured by synergetic action of said agents and subsequent use of external hypoxia on inhibition of tumor growth and regression at initial stage of growth.

7 cl, 2 dwg, 1 ex

Область техники

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для лечения рака, в том числе для ингибирования роста опухоли, что позволяет увеличить время, в течение которого, в случае необходимости, можно провести оперативное лечение или

Уровень техники

Онкологические заболевания являются на сегодняшний день самой распространенной в мире патологией после инсульта и ишемии миокарда. В связи с разнородностью природы и протекания этого заболевания на сегодняшний день ведется активный поиск

новых методов диагностики и лечения онкологий различного происхождения. Кроме хирургических методов, химиотерапии и иммунотерапии существуют альтернативные способы лечения рака, к которым относятся: проведение гипертермии пораженных органов, применение гипотермии органов, применение газовых смесей для оксигенации больных органов или использование способов создания гипоксии.

Такой широкий спектр воздействий вызван тем, что до настоящего момента не исследованы все особенности формирования опухолей в организме млекопитающих и возможности влияния на рост злокачественных опухолей.

Известно, что злокачественные новообразования ведут к развитию кислородной недостаточности тканей (гипоксии) или прямо связаны с острой или хронической гипоксией. Гипоксия - это понижение напряжения кислорода в тканях организма (pO_2) вследствие нарушения его доставки или утилизации. У пациентов со злокачественными новообразованиями гипоксия тканей может наступить по различным причинам - это и нарушение проходимости сосудов, снабжающих орган кровью (атеросклероз, воспаление, отек и др.), и понижение количества гемоглобина, и множество иных причин. Возникая первично или вторично, гипоксия приводит к каскаду реакций, усугубляющих течение основного заболевания, что еще больше утяжеляет кислородную недостаточность. Гипоксия в конечном итоге приводит к энергетическому дефициту клеток - универсальному исходу практически всех форм ее патологии. Для лечения этого состояния разработаны различные способы кислородотерапии (оксигенотерапии). Однако при нормальном атмосферном давлении даже дыхание чистым кислородом часто не в состоянии устранить кислородную недостаточность на уровне клеток органов и тканей.

Известен патент РФ № RU 2481091 СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКИХ (10.05.2013) в котором повышение эффективности лечения достигается тем, что пациента перед введением химиопрепаратов, подвергают гипербарической оксигенации при давлении 1,3 атм по 30 мин ежедневно в течение 5 дней. При этом в первый день пациенту вводят кемоплат 75 мг/м^2 тела пациента, разведенный в 0,9% растворе натрия хлорида, в первый, третий и пятый день пациенту также вводят внутривенно капельно фитоцид в дозе 120 мг/м^2 тела пациента, разведенный в 0,9% растворе натрия хлорида.

Известен патент РФ № RU 2414936 СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ, в котором предложен новый способ лечения рака прямой кишки путем воздействия на опухоль дистанционной лучевой терапии, локальной СВЧ-гипертермии, использования метронидазола в составе композитной смеси, вводимой внутривенно, капецитабина, применяемого перорально в течение всего курса лучевой терапии, оксалиплатина, вводимого внутривенно, применения гипоксической газовой смеси, содержащей 9% кислорода и 91% азота, для защиты окружающих тканей от воздействия облучения с последующим оперативным вмешательством. При совместном применении данные

агенты имеют синергическое действие и усиливают лечебный эффект за счет реализации механизмов радиосенсибилизации и хемосенсибилизации и синергизма радиосенсибилизирующих агентов.

Известен патент РФ № RU 2326701 СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ. Согласно описанию способа, проводят чередование гипо- и гипероксических режимов дыхания больного с помощью устройства с гофрированной дыхательной трубкой. В течение 2-3 недель чередуют режим латентной и компенсированной гипоксии с гипероксией, для этого создают управляемый процесс лечебного воздействия на организм больного различными соотношениями газового состава вдыхаемого воздуха (кислорода от 5% до 100%, углекислого газа от 0,03% до 5%) с одновременным ингаляционным введением лекарственных препаратов (гипохлорит натрия).

Применение гипотермии для лечения рака описано в патенте США № US 6736837. Изобретение относится в целом к способам лечения рака и других заболеваний путем модуляции температуры тела. Тепло может направляться на гипоталамус теплокровного животного, чтобы охладить животное, используя физиологические механизмы, которые регулируют температуру тела для компенсации компенсаторного охлаждения, тем самым снижая температуру тела (гипотермию) и делая другие методы снижения температуры тела более эффективными. Теплота может выводиться из гипоталамуса животного, охлаждая гипоталамус, вызывая компенсаторное увеличение температуры тела (гипертермия) и делая другие методы повышения температуры тела более эффективными. Температура тела может быть непосредственно модулирована теплообменным катетером, расположенным внутри кровеносного сосуда пациента. Изобретение относится в целом к способам лечения рака путем индуцирования гипотермии за счет направления тепла на гипоталамус, при необходимости поддерживая раковую ткань при нормальной температуре тела или вблизи нее и необязательно применяя другую обработку рака.

Индукция состояния оцепенения (торпора) описана в заявке на изобретение США № US 20070213295. Изобретение относится к обнаружению 5'-AMP и его аналогов, которые могут быть использованы для индуцирования состояния оцепенения у испытуемых, о чем свидетельствуют исследования, проведенные у лабораторных мышей. В этих исследованиях мышам вводили высокие дозы 5'-AMP, которые, как было установлено, приводили к развязыванию механизма регуляции температуры тела животных, сопровождающегося уменьшением температуры тела ядра животных, которое, как правило, снижалось к окружающей температуре окружающей среды. Предлагается использовать изобретение для лечения рака.

Известен патент США № US 7993681, в котором описано несколько способов лечения рака посредством индукции оцепенения. Индукция оцепенения может быть результатом воздействия халькогенида, воздействия окружающей среды с низким содержанием кислорода и/или воздействия одного или нескольких гипотермических методов лечения. Каждый из этих способов лечения может быть объединен с дополнительными терапиями для дальнейшего формирования стресса опухолевых клеток, включая уменьшение кровотока в опухолевые клетки путем извлечения части крови в область, окружающую опухолевую клетку, а также уменьшение потока крови в опухолевые клетки путем отвода части потока крови у указанного пациента и/или лечение традиционными химиотерапевтическими агентами.

Предложенные технические решения, обладают рядом недостатков. В частности, в них задействован один из механизмов повышения неспецифической резистентности к

развитию опухоли, реализуемый посредством гипоксии или гипотермии.

В силу достаточно сложного механизма реакции организма на развитие опухоли и недостаточно проработанного вопроса о влиянии гипоксии на состояние организма на ранних стадиях развития опухоли ее использование, как это видно из уровня техники ограничено уже развившейся опухолью.

То же самое можно сказать и о влиянии гипотермии.

Раскрытие сущности изобретения

Задачей данного изобретения является создание нового способа ингибирования роста опухоли, применение которого позволит добиться регрессии опухоли на начальном этапе ее роста для выполнения в последующем радикального оперативного вмешательства.

Поставленная задача решается тем, что предложен новый способ ингибирования роста опухолей на первом этапе их возникновения путем комбинированного воздействия на опухоль. Совместное применение средства для защиты от гипоксии организма опухоленосителя и воздействие внешней гипоксической среды с малым уровнем кислорода позволяют обеспечить синергическое действие на ингибирование роста опухоли и усиливать терапевтический эффект.

Способ включает формирование гипометаболии и гипотермии, в котором для формирования гипотермии и гипометаболии используют средство, в состав которого входит жировая эмульсия, насыщенная инертным газом, адреноблокатор, симпатолитик, антагонист H1 гистаминовых рецепторов, ингибитор If-каналов синусного узла, серотонинергическое средство, нейролептическое средства с гипотермическим эффектом, антитиреоидное средство, препарат, содержащий ионы магния, которое вводят млекопитающему, при этом, после введения средства, млекопитающего подвергают дополнительной гипоксии за счет снижения кислорода во внешней среде до уровня 5% за 35-40 минут и выдерживанием в этих гипоксических условиях в течение 1,5 - 3 часов.

Средство представляет собой комбинацию препаратов, а именно:

- первый препарат включает следующие компоненты, входящие в группу, состоящую из: бета-блокаторов, симпатолитиков с адренолитическим действием, антагониста H1 гистаминовых рецепторов, антиангинального препарата с противоишемическим эффектом, серотонинергического средства, нейролептического средства с гипотермическим эффектом, антитиреоидного средства, препарата содержащего ионы магния и фармацевтически приемлемый растворитель или растворители.

- второй препарат включает собой жировую эмульсию липофундина, смоллипида, интерлипида, насыщенную инертным газом.

При этом первый препарат содержит следующее соотношение компонентов, мас. %:

бета-блокатор пропранолол	0,261-0,317 мас. %
симпатолитик резерпин	0,052-0,063 мас. %
антиангинальный препарат ивабрадин	0,261-0,317 мас. %
антигистаминовый препарат дифенгидрамин	0,261-0,317 мас. %
нейролептический препарат с гипотермным действием перициазин	0,209-0,254 мас. %
серотонинергическое средство серотонин гидрохлорид	0,261-0,317 мас. %
антитиреоидное средство пропицил	0,261-0,317 мас. %
сульфат магния	1,569-1,904 мас. %
фармацевтически приемлемые растворители	96,865-96,194 мас. %

В качестве фармацевтических приемлемых растворителей может быть использован физиологический раствор, раствор Рингера.

При этом второй препарат включает 20% жировую эмульсию липофундина, смифлипида, интерлипида насыщенную инертным газом ксеноном.

В 1 мл эмульсии липофундина содержится от 0,54 мл до 2,2 мл ксенона. Соотношение объемов раствора первого препарата и второго в средстве составляет от 1/1 до 1/3.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Динамика роста солидной асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) у мышей BALB/C трех групп. Где: 1. «опухоль» (животные с АКЭ), 2. «Опухоль+ФИТС+гипоксия» (животные с АКЭ, которых на 5 день после формирования опухоли вводили в ФИТС с последующей 2-х часовой гипоксией) и 3. «Опухоль+ФИТС+нарастающая гипоксия» (животные с АКЭ, которых на 4 день после формирования опухоли вводили в ФИТС с последующей 2-х часовой гипоксией, животных вводили в состояние гипоксии медленно).

* - достоверное отличие от группы «контроль» $p \leq 0.05$,

где: ФИТС - фармакологически индуцированное торпороподобное состояние.

По оси ординат - толщина лапы (правой) с привитой опухолью в % от начала эксперимента. По оси абсцисс - продолжительность эксперимента, дни.

Фиг. 2. Гибель животных-опухоленосителей трех групп. Где: 1. «опухоль» (животные с АКЭ); 2. «Опухоль+ФИТС+гипоксия» (животные с АКЭ, которых на 5 день после формирования опухоли вводили в ФИТС с последующей 2-х часовой гипоксией); 3. «Опухоль+ФИТС+нарастающая гипоксия» (животные с АКЭ, которых на 4 день после формирования опухоли вводили в ФИТС с последующей 2-х часовой гипоксией, животных вводили в состояние гипоксии медленно).

По оси ординат - количество выживших животных в % от начала эксперимента.

По оси абсцисс - продолжительность эксперимента, недели.

Осуществление изобретения

В процессе разработки способа повышения устойчивости организма млекопитающих на начальном этапе развития опухолей было обнаружено, что решение данной проблемы связано с необходимостью использовать средства для общего замедления метаболических процессов, сопровождающихся падением уровня потребления кислорода, а также создания внешней по отношению к организму хозяина воздушной среды с низким уровнем кислорода. При этом формируются дополнительные гипоксические реакции организма, не нарушающие сатурацию крови, но повышающие резистентность организма к развитию опухоли.

Было обнаружено, что применение средства, содержащего активный агент в форме газа ксенона, иммобилизованного в носителе, формирует не только возможность замедления метаболических процессов, но и вызывает резистентность организма к условиям внешней гипоксии. Это приводит к торможению роста опухоли, при последующем введении млекопитающего в состояние дополнительной гипоксии за счет снижения уровня кислорода в окружающей среде до 5%.

Указанное средство содержит фармацевтическую смесь, состоящую из восьми препаратов: адреноблокатор, симпатолитик, антагонист H1 гистаминовых рецепторов, ингибитор If-каналов синусного узла, серотонинергическое средство, нейролептическое средства с гипотермическим эффектом, антигипертензивное средство, препарат, содержащий ионы магния, и жировую эмульсию, насыщенную газом ксеноном. Применение жировой эмульсии обеспечивает пролонгированное высвобождение ксенона в организм млекопитающего.

Известно, что адренолитическое средство пропранолол входит в группу адреноблокаторов, в состав которой также входят: картеолол, надолол, пенбутолол,

пиндолол, пропранолол, соталол, тимолол, карведилол, лабеталол, метопролол, ателолол, эсмолол, ацебуталол и др. В качестве антиангинального препарата, селективно ингибирующего If-каналы синусового узла, используют ивабрадин. Дифенгидрамин входит в группу седативных агентов, блокирующих гистаминовые H1-рецепторы и холинорецепторы вегетативных нервных узлов. Пропицил используют как антитиреоидное средство, подавляющее систему интратиреоидной пероксидазы. Перициазин используют как препарат с выраженным противорвотным, антихолинергическим, гипотермным и седативным эффектом, умеренно выраженным адренолитическим и экстрапирамидным действием. Основным фармакологическим свойством резерпина является его симпатолитическое действие, обусловленное эффектом истощения катехоламиновых депо с последующим их разрушением за счет инактивирующего действия моноаминоксидазы (МАО). Сульфат магния в составе композиции применяют как неспецифический ингибитор NMDA-рецепторов для предотвращения эксайтотоксичности, спровоцированной гиперактивацией данных рецепторов при переохлаждении.

Носитель, в котором иммобилизован газ ксенон, представляет собой жировую эмульсию, которую выбирают из группы состоящей из липофундина, смоллипида, интерлипида.

Используют растворы эмульсий в концентрации 20%.

Соотношение объемов раствора первого препарата и объема раствора второго препарата составляет от 1/1 до 1/3. Предпочтительно использовать соотношение 1/1.

Концентрация инертного газа ксенона в растворе жировой эмульсии при ее насыщении под давлением 2 атм составляет от 0,54 мл до 2,2 мл в 1 мл 20% жировой эмульсии.

В качестве фармацевтических приемлемых растворителей используют физиологический раствор, раствор Рингера и другие сбалансированные солевые растворы.

Средство целесообразно вводить млекопитающему непосредственно при возникновении необходимости в экономии энергетических ресурсов организма. В предлагаемом средстве вместо действующих и перечисленных препаратов могут быть использованы их аналоги, как по фармакологической группе, так и по оказываемому эффекту.

Также было обнаружено, что наиболее предпочтительный вариант способа для ингибирования роста опухоли состоит в том, что наряду с применением средства, дополнительно осуществляют введение млекопитающего с опухолью в условия погружения в состояние гипоксии, при которой внешние условия для млекопитающего формируют за счет снижения уровня кислорода до 5% за 35-40 минут и выдерживанием в этих гипоксических условиях в течение 1,5-3 часов.

Формирование фармакологически индуцированного торпороподобного состояния (ФИТС) животного с последующим применением внешних гипоксических условий способно повышать противоопухолевый потенциал мышей с солидной моделью асцитной карциномы Эрлиха за счет замедления роста опухоли, стимуляции про-апоптозных механизмов в клетках опухолевой ткани, а также за счет активации противоопухолевого иммунитета мышей.

Способ торможения роста опухоли проверен в экспериментах на белых клинически здоровых мышах-самцах линии Balb/c массой 20-25 грамм, которые были распределены на группы по 10 животных в каждой. Приведенные ниже примеры включают, но не ограничивают варианты использования аналогов действующих веществ, входящих в состав средства. Перед экспериментом в течение 0,5 ч регистрировались контрольные

физиологические показатели. Мышам измеряли ректальную температуру (Тр) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), которые составляли, в среднем, $T_r=37,5^{\circ}\text{C}\pm 0,3^{\circ}\text{C}$ и ЧСС 692 ± 22 уд/мин. В ФИТС у мышей перед помещением в гипоксическую камеру средняя температура составляла $T_r=23,3^{\circ}\text{C}\pm 0,2^{\circ}\text{C}$; средняя ЧСС - 214 ± 10 уд/мин.

Пример

Солидную форму асцитной карциномы Эрлиха формируют путем инъекции $3\cdot 10^6$ клеток в заднюю лапу мышей Balb/c. На 3-4 день после этой инъекции наблюдалось утолщение лапы животного, а к 20-му дню эксперимента лапа с опухолью без лечения увеличивается примерно в 3 раза. На 4-5 день после формирования опухоли мышам-опухоленосителям делают однократную внутрибрюшинную инъекцию средства, содержащего фармкомпозицию, состоящую из восьми препаратов в комбинации с носителем на основе жировой эмульсии и насыщенную инертным газом.

В средство входит фармкомпозиция, содержащая смесь из восьми препаратов в объеме 0,5 мл при следующем соотношении компонентов: Пропранолол - 0,289 мас. % (1,5 мг/кг), Ивабрадин - 0,289 мас. % (1,5 мг/кг), Дифенгидрамин - 0,289 мас. % (1,5 мг/кг), Резерпин - 0,058 мас. % (0,3 мг/кг), Серотонина гидрохлорид - 0,289 мас. % (1,5 мг/кг), Перициазин - 0,231 мас. % (1,2 мг/кг), Пропицил - 0,289 мас. % (1,5 мг/кг), магния сульфат - 1,737 мас. % (9 мг/кг). Подготавливают 20% эмульсию липофундина. В качестве фармацевтических приемлемых добавок используют физ. раствор, раствор Рингера и другие фармацевтически приемлемые растворители.

Первую группу мышей используют для контроля и не подвергают лечению.

Вторую группу мышей подвергают воздействию средства для формирования фармакологически индуцированного торпороподобного состояния путем однократного внутрибрюшинного введения средства, рассчитанного на мышь весом 25 грамм, в котором 0,015 мл раствора композиции и 0,015 мл жировой эмульсии липофундина, насыщенной активным агентом - ксеноном. Мышей помещают в камеру, в которой созданы гипоксические условия с уровнем кислорода 5%.

Третью группу мышей подвергают воздействию средства для формирования фармакологически индуцированного торпороподобного состояния путем внутрибрюшинного введения средства, рассчитанного на мышь весом 25 грамм, в котором 0,015 мл раствора композиции и 0,015 мл жировой эмульсии липофундина, насыщенной активным агентом - ксеноном. Мышей помещают в герметичную камеру с нормальным воздушной средой и начинают проводить медленное и постепенное вытеснение азотом кислорода из воздуха до уровня 5% в течение 35-40 минут. После чего животные выдерживаются в гипоксической среде при уровне кислорода около 5% в течение 2-х часов.

Для оценки противоопухолевого действия используют сравнение показателей трех групп мышей по данным динамики изменения веса, температуры тела, роста опухоли, а также продолжительности жизни животных-опухоленосителей.

На фиг.1, 2 приведены результаты проверки способа лечения опухоли при комбинированном воздействии фармакологического средства, содержащего композицию из восьми препаратов и эмульсии липофундина, насыщенной инертным газом с последующим выдерживанием животного в гипоксической воздушной среде.

На фиг. 1 приведено сравнение динамик роста солидной асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) у трех групп мышей BALB/C. На первом графике (отмечен квадратами на линии) приведены результаты динамики для млекопитающих с АКЭ без применения лечебного воздействия. На втором графике (отмечен ромбами на линии) приведены результаты динамики роста солидной асцитной карциномы Эрлиха у млекопитающих, которым

на 5 день после формирования опухоли вводили фармакологическое средство с последующим помещением животных на 2 часа в гипоксическую среду с содержанием кислорода 5%. На третьем графике (отмечен треугольниками на линии) приведены результаты динамики роста солидной асцитной карциномы Эрлиха у млекопитающих, которым на 4 день после формирования опухоли вводили фармакологическое средство с последующим помещением животных в камеру с медленным снижением кислорода в среде (нарастающая гипоксия) до 5% за 35-40 минут и выдерживанием в этих гипоксических условиях в течение двух часов.

На фиг. 2 приведены данные по выживаемости животных-опухоленосителей трех групп.

1. Черные прямоугольники - «опухоль» (животные с АКЭ).

2. Серые прямоугольники - «Опухоль+ФИТС+гипоксия» (животные с АКЭ, которых на 5 день после формирования опухоли вводили в ФИТС с последующей 2-х часовой гипоксией).

3. Белые прямоугольники - «Опухоль+ФИТС+нарастающая гипоксия» (животные с АКЭ, которых на 4 день после формирования опухоли вводили в ФИТС с последующей 2-х часовой гипоксией, животных вводили в состояние гипоксии медленно).

Согласно данным эксперимента приведенных на фиг. 2 в контрольной группе «опухоль» на десятой неделе эксперимента от опухоли гибнет 90% животных. Из животных второй группы «опухоль+ФИТС+гипоксия», получивших инъекцию средства и помещенных затем в среду, содержащую 5% кислорода, на 10 неделе эксперимента выживает около 20% животных. Количество животных третьей группы «опухоль+ФИТС+нарастающая гипоксия» выживших на 10 неделе составляет 55%.

Данные эксперимента показывают, что применение средства и последующее использование внешней гипоксии приводят к резкому торможению роста опухоли, что позволяет увеличить время, в течение которого, в случае необходимости, можно провести оперативное лечение или использовать химиотерапию.

Данный пример включает, но не ограничивает объема изобретения.

Раскрытое изобретение относится к способу применения средства для формирования фармакологически индуцированных гипометаболии и гипотермии в сочетании с гипоксией для торможения роста и развития новообразований.

Применение активного агента, в виде газа ксенона, иммобилизованного в носителе средства, в качестве препарата для повышения резистентности организма к гипоксии, позволяет продлить стабильное жизнеобеспечение организма в среде с низким уровнем кислорода и позволяет добиться выраженной регрессии опухоли на первом этапе ее роста для выполнения в последующем радикального оперативного вмешательства. При этом сохраняется возможность обратимого восстановления всех функций млекопитающего при восстановлении уровня кислорода в окружающей среде. Предлагаемое средство увеличивает продолжительность жизни млекопитающих со злокачественными опухолями и обеспечивает скорейшее восстановление работоспособности организма после лечения. Изобретение может найти применение в медицине для повышения устойчивости организма при лечении рака.

Источники информации

1. СВ. Козлов и др. СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКИХ, патент РФ № RU 2481091 (10.05.2013).

2. Ю.А. Барсуков и др. СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ, патент РФ № RU 2414936 (27.03.2011).

3. Г.Ю. Гредасов СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И

УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ, патент РФ № RU 2326701 (20.06.2008).

4. J.A. Fox Method for inducing hypothermia for treating neurological disorders, патент США № US 6736837 (2004-05-18).

5. C.C. LEE, J. ZHANG METHODS AND COMPOSITIONS FOR INDUCING TORPOR IN A SUBJECT, заявка на изобретение США № US 2007213295 (2007-09-13).

6. M.B. ROTH METHODS, COMPOSITIONS AND DEVICES FOR INDUCING STASIS IN CELLS, TISSUES, ORGANS, AND ORGANISMS, патент США № US 7993681 (2011-08-09).

10 (57) Формула изобретения

1. Способ ингибирования роста опухоли у млекопитающего путем формирования гипометаболизма и гипотермии, при котором для формирования гипотермии и гипометаболизма используют средство, в состав которого входят 20% жировая эмульсия липофундина, насыщенная инертным газом ксеноном, бета-блокатор пропранолол, симпатолитик резерпин, антиангинальный препарат ивабрадин, антигистаминовый препарат дифенгидрамин, нейролептический препарат с гипотермным действием перициазин, серотонинергическое средство серотонин гидрохлорид, антитиреоидное средство пропицил, сульфат магния и фармацевтически приемлемый растворитель из группы: физиологический раствор, раствор Рингера, при этом само средство содержит комбинацию препаратов, а именно первый препарат, имеющий следующее соотношение компонентов, мас. %:

	бета-блокатор пропранолол	0,261-0,317
	симпатолитик резерпин	0,052-0,063
	антиангинальный препарат ивабрадин	0,261-0,317
25	антигистаминовый препарат дифенгидрамин	0,261-0,317
	нейролептический препарат с гипотермным действием перициазин	0,209-0,254
	серотонинергическое средство серотонин гидрохлорид	0,261-0,317
	антитиреоидное средство пропицил	0,261-0,317
	сульфат магния	1,569-1,904
30	фармацевтически приемлемые растворители	96,865-96,194,

и второй препарат, который содержит 20% жировой эмульсии липофундина, насыщенной инертным газом ксеноном, где 1 мл 20% жировой эмульсии липофундина содержит от 0,54 мл до 2,2 мл ксенона при насыщении под давлением 2 атм, причем средством делают инъекцию млекопитающему, а после введения средства млекопитающее подвергают дополнительной гипоксии за счет снижения кислорода во внешней среде до уровня 5% и выдерживают в этих условиях в течение 1,5-3 часов.

2. Способ по п. 1, где дополнительную гипоксию млекопитающего формируют способом вытеснения кислорода из окружающей воздушной среды в течение 35-40 минут до уровня 5%.

40 3. Способ по п. 1, где замену кислорода в окружающей среде млекопитающего осуществляют газом азотом высокой чистоты.

4. Способ по п. 1, где соотношение объемов раствора первого препарата и объема второго препарат составляет от 1/1 до 1/3.

45 5. Средство для осуществления способа по пп. 1-4, которое содержит комбинацию препаратов, а именно первый препарат, имеющий следующее соотношение компонентов, мас. %:

бета-блокатор пропранолол	0,261-0,317
симпатолитик резерпин	0,052-0,063

	антиангинальный препарат ивабрадин	0,261-0,317
	антигистаминовый препарат дифенгидрамин	0,261-0,317
	нейролептический препарат с гипотермным действием перициазин	0,209-0,254
	серотонинергическое средство серотонин гидрохлорид	0,261-0,317
5	антитиреоидное средство пропицил	0,261-0,317
	сульфат магния	1,569-1,904
	фармацевтически приемлемые растворители	96,865-96,194,

и второй препарат, который содержит 20% жировой эмульсии липофундина, насыщенной инертным газом ксеноном.

10 6. Средство по п. 5, где соотношение объемов раствора первого препарата и объема второго препарат составляет от 1/1 до 1/3.

7. Средство по п. 5, где 1 мл 20% жировой эмульсии липофундина содержит от 0,54 мл до 2,2 мл ксенона при насыщении под давлением 2 атм.

15

20

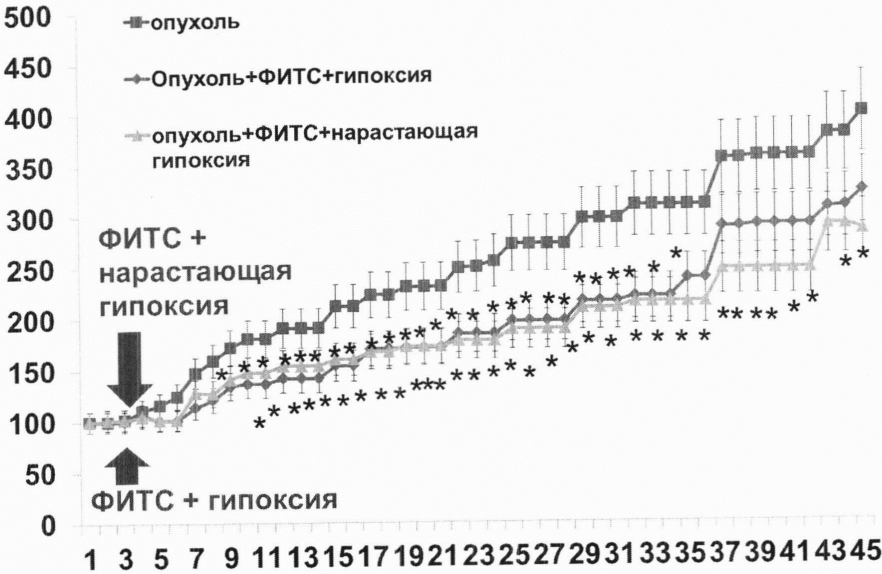
25

30

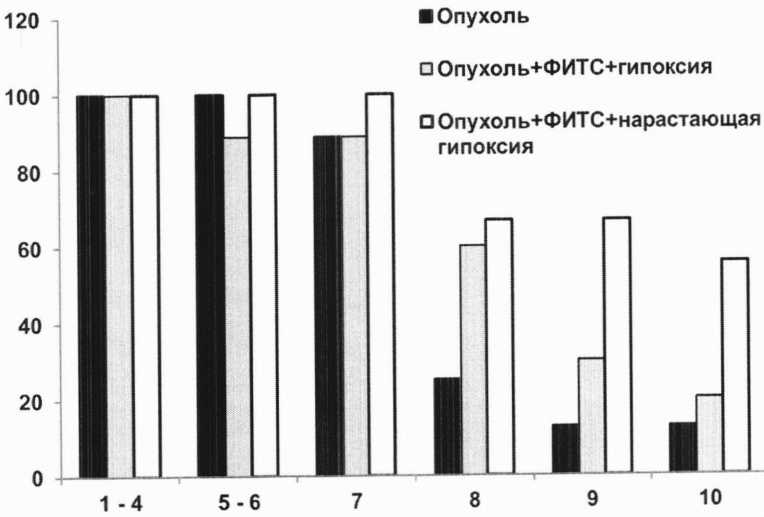
35

40

45



Фиг. 1



Фиг. 2