



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **33029** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
**A61K 31/56**  
**A61K 38/21**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ПРОТИПУХЛИННОГО ВПЛИВУ НА АДЕНОКАРЦИНОМУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

1

(21) u200801162

(22) 31.01.2008

(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.

(72) РЕЗНИКОВ ОЛЕКСАНДР ГРИГОРОВИЧ, UA,  
ЧАЙКОВСЬКА ЛЮДМИЛА В'ЯЧЕСЛАВІВНА, UA,  
ПОЛЯКОВА ЛЮБОВ ІВАНІВНА, UA, ГРИГОРЕНКО  
В'ЯЧЕСЛАВ МИКОЛАЙОВИЧ, UA

(73) ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ  
РЕЧОВИН ІМ. В.П.КОМІСАРЕНКА АМН УКРАЇНИ,  
UA

2

(57) Спосіб протипухлинного впливу на аденокарциному передміхурової залози, який включає введення блокатора андрогенних рецепторів флутаміду, який **відрізняється** тим, що мишам лінії СВА з пухлинними трансплантатами вводять додатково внутрішньом'язово інтерферон-альфа лаферон та досліджують масу, гістологічну будову, процеси проліферації та апоптозу в коенографтах, посилення ознак протипухлинного впливу свідчить про гальмування росту пухлини.

Корисна модель відноситься до медицини, а зокрема до ендокринології, урології та онкології і може бути застосована для лікування раку передміхурової залози.

Чисельність хворих раком передміхурової залози має тенденцію до щорічного збільшення, тому залишається актуальною проблема пошуку нових схем ефективного лікування цього захворювання.

Гормонотерапія є стандартним методом паліативного лікування раку передміхурової залози, в якій важливе місце займають лікарські засоби, котрі гальмують біологічні ефекти чоловічих статевих гормонів. Вони є різними за хімічною будовою (пептиди, стероїди, карбоксаніліди) та механізмами фармакологічної дії. У широкому значенні всі вони є антиандрогенними засобами. При застосуванні стандартних методів гормонотерапії раку передміхурової залози виникає ряд проблем, які потребують вирішення. Це, перш за все, пов'язано з виникненням побічних ефектів, зниженням біодоступності препаратів для пухлини; деякі відомі препарати мають відносно короткий час дії і потребують заміни, а тривале пригнічення зросту популяції андрогенчутливих клітин за допомогою гормонотерапії, може супроводжуватись продовженням росту клітин пухлини резистентних до терапії. Це призводить до зміни співвідношення андрогенчутливих і андрогеннечутливих клітин тканин пухлини у бік збільшення кількості андрогеннечутливих клітин, що веде до прогресування раку передміхурової залози і потребує постійної корекції

схем лікування, збільшення арсеналу лікарських засобів та способів впливу на аденокарциному простати [Возианов А.Ф., Резников А.Г., Клименко И.А. Эндокринная терапия рака предстательной железы. - К.: Наукова думка, 1999. - 279с].

Відомі способи лікування раку передміхурової залози, суть яких заключається в застосуванні нестероїдних антиандрогенів, зокрема, флутаміду (ніфтолід, флутафарм, флулем) або ж комбінованого поєднання його з естрогенами (синестролом, хонваном) в субтерапевтичних дозах [Возианов А.Ф., Резников А.Г., Клименко И.А. Эндокринная терапия рака предстательной железы. - К.: Наукова думка, 1999. - 279с; Пат. №67597 А UA, МПК7 А61К31/56, А61Р13/08, А61Р35/00. Опубл. 15.06.2004, Бюл. №6].

Недоліком даних способів є виникнення ускладнень. Тривале застосування нестероїдного антиандрогену флутаміду може викликати діарею, шкірні висипи, прояви гінекомастії.

За прототип авторами взятий спосіб лікування раку передміхурової залози, який включає комбіноване застосування антиандрогену ніфтоліду та естрогенного препарату хлортрианізену перорально, протягом 3-6 місяців [Пат. №31724 А UA, МПК6 А61К37/24, А61К31/165. Опубл. 15.12.2000, Бюл. №12]. Відмітною особливістю хлортрианізену є те, що він застосовується перорально і разом з помірним антигонадотропним ефектом, має пряму антипроліферативну дію на клітини пухлини передміхурової залози.

Недоліком цього способу є те, що при довго-

(13) **U**  
(11) **33029**  
(19) **UA**

тривалому застосуванню флутрианізену, як і інших естрогенних препаратів, можуть виникати ускладнення: стенокардія, інфаркт міокарду, тромбоемболічна хвороба, артеріальна гіпертензія, холестаза та ін.

В основу даної корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб протипухлинного впливу на аденокарциному передміхурової залози, що досягається комбінацією андрогенної депривації пухлини блокаторм андрогенних рецепторів - флутафармом та стимуляцією процесу апоптозу і місцевої прозапальної імунної реакції лейкоцитарним інтерфероном-альфа лафероном, що підвищує ефективність терапії раку передміхурової залози та розширює арсенал способів, що гальмують ріст пухлини.

Поставлена задача вирішується тим, що в спосіб, який включає введення блокатора андрогенних рецепторів флутафарму, згідно з даною корисною моделлю, мишам лінії СВА з пухлинними трансплантами вводять додатково внутрішньом'язово інтерферон-альфа лаферон та досліджують масу, гістологічну будову, процеси проліферації та апоптозу в ксенографтах і посилення ознак протипухлинного впливу свідчить про гальмування росту пухлини.

Посилань на дослідження протипухлинної ефективності поєднаного застосування блокатора андрогенних рецепторів та інтерферону-альфа із застосуванням моделей, що передбачає гетеротрансплантацію аденокарциноми простати людини, підсаженої мишам під капсулу нирки, в літературі не виявлено.

Спосіб пригнічення росту пухлини здійснюють наступним чином:

Самцям мишей лінії СВА імплантують під капсулу нирки шматочки визначеної маси - ксенографти аденокарциноми простати людини, взятої під час простатектомії. Через три дні після гетеротрансплантації пухлини, мишам вводять перорально блокатор андрогенних рецепторів флутамід та внутрішньом'язово інтерферон-альфа і досліджують масу, гістологічну будову тканини раку передміхурової залози та процеси проліферації та апоптозу в ксенографтах. Проводять порівняльний аналіз ефективності окремого і комбінованого застосування препаратів. Зменшення маси ксенографтів, результати гістохімічного та гістологічного аналізу пухлини, вираженість імуногенної реакції, антипроліферативної і проапоптичної дії на епітеліальні клітини пухлини є свідченням синергізму дії, а отже, і протипухлинної ефективності комбінованого застосування препаратів (флутамід+лаферон).

#### Приклад

Самцям мишей імплантовано під капсулу нирки пухлини простати людини, які відбирали в умовах стерильності під час простатектомії хворих на рак передміхурової залози та зберігали в розчині з середовищем 199, антисироваткою та антибіотиками при  $+4,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$  менше 24 год. Вага шматочків пухлини (ксенографтів) складала  $1 \pm 0,1\text{мг}$ . Мишей внутрішньочеревинно наркотизували хлоралгідратом та вводили під капсулу нирки по два шматочки пухлини. На 4 добу після підсадки ксенографтів починали введення досліджуваних (протипухлинних) речовини.

На 7-й день тварин миттєво декапітували під легким ефірним наркозом. Далі робили розтин та вилучали ксенографти з-під капсули нирки. Вилучені шматочки зважували на електронних вагах та вираховували середній приріст маси.

Показником активності препаратів був процент гальмування росту гетеротрансплантатів пухлин людини при критерії значущості більшому або рівному 25% та проведення гістологічного та гістохімічного аналізу ксенографтів. У всіх проведених експериментах у контрольних тварин спостерігався значний приріст маси пухлини (вдвічі) та гістологічні ознаки посиленої проліферації малігнізованого ацинарного епітелію, тобто трансплантовані мишам ксенографти пухлини раку передміхурової залози людини були життєздатні протягом всього періоду спостережень.

Окреме застосування флутаміду в дозі 25мг/кг маси тіла призводило до гальмування росту ксенографтів раку простати на 44% за рахунок пригнічення проліферації та стимулювання апоптозу. Протипухлинні ефекти суттєво посилювались при комбінованому застосуванні флутафарму і лаферону в дозі 20000 од., про що свідчило зростання кількості типових апоптичних тілець, зміна співвідношення стромального і епітеліального компонентів зі значним переважанням строми, виражена імуногенна реакція у вигляді лімфоїдно-лейкоцитарної інфільтрації пухлини, тобто проявлявся більший гальмівний вплив на аденокарциному, аніж окремо кожного з препаратів.

Протипухлинна ефективність запропонованого способу доведена на адекватній моделі, якою є аденокарцинома простати людини.

Спосіб протипухлинного впливу на аденокарциному передміхурової залози, що передбачає поєднане застосування флутафарму і лаферону, простий за виконанням, недорогий, доступний завдяки використанню вітчизняних препаратів і пропонується для впровадження як нова схема комбінованої імуноендокринної терапії раку передміхурової залози.