



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **70342** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61K 31/56** (2006.01)  
**A61K 38/00**  
**G09B 23/28** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2011 12990</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Резніков Олександр Григорович (UA),</b> <b>Корнелюк Олександр Іванович (UA),</b> <b>Чайковська Людмила Вячеславівна (UA),</b> <b>Полякова Любов Іванівна (UA),</b> <b>Сачинська Ольга Володимирівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>04.11.2011</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>11.06.2012</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.06.2012, Бюл.№ 11</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",</b> вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114 (UA)

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

**(57) Реферат:**

Спосіб моделювання протипухлинного впливу на аденокарциному передміхурової залози включає введення блокатора андрогенних рецепторів флутафарму (флутаміду). Мишам лінії СВА з трансплантованою тканиною аденокарциноми передміхурової залози людини вводять додатково підшкірно цитокіноподібний поліпептид ЕМАР-II і за посиленням атрофічних та деструктивних змін в ксенографах оцінюють ступінь гальмування росту пухлини.

UA 70342 U



Корисна модель належить до галузі медицини, а зокрема - онкології, урології, ендокринології, і може використовуватись для лікування раку передміхурової залози.

Відомо, що паліативна фармакотерапія прогресуючого раку простати базується на пригніченні секреції або блокаді клітинних рецепторів андрогенних гормонів, які здатні стимулювати ріст пухлини. Тривале пригнічення росту популяції андрогенчутливих клітин за допомогою гормонотерапії може супроводжуватись продовженням росту клітин пухлини, резистентних до терапії [Возианов А.Ф. Эндокринная терапия рака предстательной железы /А.Ф.Возианов, А.Г.Резников, И.А.Клименко. - К.:Наукова думка, 1999.-279 с]. Тому виникає нагальна потреба постійного розширення арсеналу лікарських засобів та корекції як схем лікування, так і комбінацій препаратів, що використовуються при лікуванні даного захворювання.

Відомі способи лікування раку передміхурової залози із застосовуванням антиандрогенних препаратів, наприклад флутаміду, ніфтоліді в поєднанні з естрогенами синестролом, хонваном чи хлортрианізоном в субтерапевтичних дозах [Пат.№67597A UA, МПК А61 К3 1/56, А61Р35/00, опубл. 15.06.2004, Бюл.№6; Пат.№31724 А UA, МПК А61 К37/24, А61К31/165, опубл. 15.12.2000, Бюл.№12]. Проте, таке лікування подекуди призводить до виникнення ускладнень та має побічні ефекти.

Досліджено вплив цитокіноподібного поліпептиду ЕМАР-II при карциномі передміхурової залози як засобу, який виявляє протипухлинну дію. Виявлена його гальмівна здатність щодо пухлин та стимуляція апоптозу в малігнізованому епітелії передміхурової залози людини на адекватній моделі гетеротрансплантату карциноми [Пат.33215U UA, МПК А61 К38/00, опубл. 10.06.2008, Бюл. № 11].

Відомий спосіб протипухлинного впливу на аденокарциному передміхурової залози введенням блокатора андрогенних рецепторів флутафарму та додатково інтерферону-альфа-лаферону. При комбінованому застосуванні цих препаратів спостерігається посилення протипухлинних ефектів, гальмування росту пухлини [Пат. 33029U UA, МПК А61 К3 1/56, А61К38/21, опубл. 10.06.2008, Бюл. №11]. Флутафарм - препарат, діючою речовиною якого є флутамід.

Проте, недоліком цього способу є те, що флутафарм (флутамід) застосовувався у середній терапевтичній дозі, що може спричиняти ускладнення. Крім того, інтерферон може викликати ряд небажаних симптомів, тяжкість яких залежить від дози та індивідуальної чутливості до препарату, а також ефективність застосування препарату може бути короткочасною.

В основу даної корисної моделі поставлена задача подальшого удосконалення способу протипухлинного впливу на аденокарциному передміхурової залози поєднанням введенням блокатора андрогенних рецепторів флутафарму (флутаміду) та цитокіноподібного поліпептиду ЕМАР-II, що дозволить підвищити ефективність протипухлинної терапії, знизить побічні ефекти, розширить арсенал засобів, що гальмують ріст пухлини.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі, який включає введення блокатора андрогенних рецепторів флутафарму (флутаміду), згідно з даною корисною моделлю, мишам лінії СВА з трансплантованою тканиною аденокарциноми передміхурової залози людини вводять додатково підшкірно цитокіноподібний поліпептид ЕМАР-II і за посиленням атрофічних та деструктивних змін в ксенографтах оцінюють ступінь гальмування росту пухлини.

Посилань на дослідження протипухлинної ефективності поєднаного застосування блокатора андрогенних рецепторів флутафарму (флутаміду) та поліпептиду ЕМАР-II в літературі не виявлено.

Дане рішення стало можливим завдяки виявленому посилюючому ефекту поєднаного застосування флутафарму (флутаміду) та цитокіноподібного поліпептиду ЕМАР-II у субтерапевтичних дозах на аденокарциному передміхурової залози, який проявляється в посиленні апоптозу і прозапальної реакції, що сприяє збільшенню гальмівного впливу на аденокарциному простати людини.

Спосіб моделювання протипухлинного впливу на аденокарциному передміхурової залози здійснюють наступним чином:

Самцям мишей лінії СВА імплантують під капсулу нирки шматочки визначеної маси - ксенографи аденокарциноми простати людини, взятої під час простатектомії. Через три дні після гетеротрансплантації пухлини мишам вводять перорально блокатор андрогенних рецепторів флутафарм (флутамід) та підшкірно поліпептид ЕМАР-II і досліджують масу, гістологічну будову тканини аденокарциноми передміхурової залози та процеси проліферації та апоптозу в ксенографтах. Проводять порівняльний аналіз ефективності окремого і комбінованого застосування препаратів. Зменшення приросту маси ксенографтів, результати гістологічного аналізу пухлини, антипроліферативної і проапоптичної дії на епітеліальні клітини

пухлини є свідченням синергізму дії даних препаратів, а отже, і протипухлинної ефективності комбінованого застосування даних препаратів.

Приклад.

5 Самцям мишей імплантовано під капсулу нирки фрагменти пухлини простати людини, які відбирали в умовах стерильності під час планової простатектомії хворих на рак передміхурової залози та зберігали в розчині MEM (Serva), що містить сольову суміш Хенкса та буфер HEPES, телячу ембріональну сироватку та антибіотики при  $+4,0 \pm 1,0$  °C менше 24 год. Вага шматочків пухлини (ксенографтів) складала  $1 \pm 0,1$  мг. Мишей внутрішньочеревинно наркотизували хлоралгідратом та вводили під капсулу нирки по два шматочки пухлини. На 4-у добу після підсадки ксенографтів починали введення досліджуваних протипухлинних речовин протягом 3 днів.

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

15 Показником активності препаратів був процент гальмування росту гетеротрансплантатів пухлин людини та аналіз гістологічної будови ксенографтів. У всіх проведених експериментах у контрольних тварин спостерігався значний приріст маси пухлини (вдвічі) та проліферація малігнізованого ацинарного епітелію, тобто трансплантовані мишам ксенографи пухлини раку передміхурової залози людини були життєздатні протягом всього періоду спостережень.

20 Окреме триденне застосування в субтерапевтичних дозах флутафарму (флутаміду) (10 мг/кг) чи ЕМАР-II (10 мкг/кг) призводило до зменшення приросту маси ксенографтів на 47 % і 74 % відповідно в порівнянні з приростом маси пухлини контрольної групи.

25 Ступінь гальмування приросту маси ксенографтів при комбінованому застосуванні флутафарму (флутаміду) та поліпептиду ЕМАР-II в дозі 10 мкг/кг сягав 85 %, що можна трактувати як повну зупинку росту пухлин. Гістологічні дослідження показали, що при комбінованому застосуванні препаратів атрофічні зміни епітелію були більш виражені. В багатьох ациноподібних утвореннях шар епітелію був дуже тонким, знаходили зменшені епітеліальні клітини з вираженням периацинарним набряком, ущільненою цитоплазмою та пікнотичним ядром, нерідко спостерігали їх фрагментацію, відмічали зростання кількості типових апоптичних тілець, тобто проявлявся більший гальмівний вплив на аденокарциному, аніж окремо кожного з препаратів. Одержані дані свідчать про посилення протипухлинних ефектів при комплексному застосуванні препаратів у субтерапевтичних дозах.

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

35 Таким чином, спосіб моделювання протипухлинного впливу на аденокарциному передміхурової залози підвищує протипухлинні ефекти та є доступним.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Спосіб моделювання протипухлинного впливу на аденокарциному передміхурової залози, який включає введення блокатора андрогенних рецепторів флутафарму (флутаміду), який **відрізняється** тим, що мишам лінії СВА з трансплантованою тканиною аденокарциноми передміхурової залози людини вводять додатково підшкірно цитокіноподібний поліпептид ЕМАР-II і за посиленням атрофічних та деструктивних змін в ксенографтах оцінюють ступінь гальмування росту пухлини.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601