



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42340 (13) A

(51) 7 A61K9/20, A61K31/04, A61P35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЛІКАРСЬКА ФОРМА ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

(21) 2001010346

(22) 16 01 2001

(24) 15 10 2001

(33) UA

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФА-РМАК", UA

(57) Лікарська форма засобу для лікування раку передміхурової залози на основі 4'-нітро-3'-трифторметилізобутираніліду, яка відрізняється тим, що являє собою спресовані між собою гранули, що містять активну речовину та допоміжні речовини: цукор молочний (лактоза), крохмаль, дисперсний

кремнезем, які пудрені сумішшю допоміжних речовин: крохмалю, дисперсного кремнезему та кальцію стеарату, при їх загальному співвідношенні в одиниці лікарської форми, в мг

4'-нітро-3'-трифторметилізо-бутиранілід	237,5-262,5
лактоза	285,0-315,0
крохмаль	82,65-91,35
дисперсний кремнезем	6,175-6,825
кальцій стеарат	6,175-6,825

та співвідношенні допоміжних компонентів в гранулі та пудреному шарі: дисперсного кремнезему - 50% 50%, крохмалю - 57% 43%

Винахід відноситься до фармакології, а саме до лікарських форм протипухлинних препаратів

Відомий засіб для лікування аденоми та раку передміхурової залози біологічно-активною речовиною - 4'-нітро-3'-трифторметилізобутиранілідом (патент РФ № 2028145). Засіб уявляє собою кристалічний порошок, який не піддається пресуванню

Введення лікарської форми у вигляді порошку не зручно для медичних працівників та неприємно для пацієнтів, тому що засіб має гіркий смак. Крім того, відсутність в лікарській формі допоміжних речовин не дозволяє регулювати час, продовж якого активна речовина залишається в організмі

В основу винаходу поставлена задача створення лікарської форми засобу для лікування раку передміхурової залози на основі 4'-нітро-3'-трифторметилізобутираніліду, яка забезпечувала би більш зручний її прийом, зниження негативного смакового відчуття при прийомі та підвищення терміну, протягом якого активна речовина знаходиться в організмі, забезпечуючи підсилення її впливу

Задача вирішується лікарською формою засобу для лікування раку передміхурової залози на основі 4'-нітро-3'-трифторметилізобутираніліду, яка, відповідно до винаходу, уявляє собою спресовані проміж себе гранули, що містять активну речовину та допоміжні речовини: цукор молочний (лактозу), крохмаль, дисперсний кремнезем, які пудрені сумішшю допоміжних речовин: крохмалю, дисперсного кремнезему та кальцію стеарату при їх загальному співвідношенні в одиниці лікарської форми в мг

4'-нітро-3'-трифторметилізо-бутиранілід	237,5-262,5
лактоза	285,0-315,0
крохмаль	82,65-91,35
дисперсний кремнезем	6,175-6,825
кальцій стеарат	6,175-6,825

та співвідношенні допоміжних компонентів в гранулі та пудреному шарі: дисперсного кремнезему - 50% 50%, крохмалю - 57% 43%

Копивання вмісту компонентів форми та її механічні характеристики (міцність - 4,5 кг, розпадання - 6-8 хв) відповідають вимогам "ГФ XI, вып. 2, с. 150". Використовували крохмаль картопляний, кальцій стеариновокислий 1-водний, а в якості дисперсного кремнезему - аеросил марки А-380

Виготовлення лікарської форми проводили відомим способом для одержання 1000 одиниць форми перемішували 250,0 г активної речовини - 4'-нітро-3'-трифторметилізобутираніліду, 300,0 г лактози, 37,5 крохмалю та 37,5 г аеросилу та зволожували порціями в 3-4 прийому 8% крохмально-го клейстеру (12,0 г крохмалю на 138 г води) також при перемішуванні. Зволожену масу гранулювали крізь сітку з діаметром отворів 3,0 мм та висушували при температурі 60-70°C до залишкової вологості 3-5%, після чого знову гранулювали крізь сітку з діаметром отворів 2,0 мм. Висушений гранулят пудрили сумішшю попередньо просіяних та перемішаних 37,5 г крохмалю, 3,25 г аеросилу та 6,5 г кальцію стеарату, після чого пудрені гранули пресували в таблетки будь якої форми, наприклад типу 2 - пласкоциліндричні з рискою, фаскою, ді-

(19) UA (11) 42340 (13) A

метром $12 \pm 0,3$ мм, висотою $4,6 \pm 0,5$ мм та середньою масою $0,65$ г

Ефективність дії лікарської форми, що пропонується, та самої біологічно-активної речовини визначали по реакції епітелію передміхурової залози та інших андрогенозалежних органів на дію андрогенів у нормальних тварин, що адекватно віддзеркалює реакцію ракових клітин передміхурової залози

Вплив лікарської форми, що пропонується (по 25 мг/кг х 10 діб) на масу тіла та андрогенозалежних органів щурів (мг/100 г маси тіла) ($M \pm m$), відображено даними табл. 1

Наведені в табл. 1 дані свідчать про значний вплив лікарської форми на андрогенозалежні органи, наприклад вага частин простати, знижується більш як у двічі

Вплив 4'-нітро-3'-трифторметилізобутираніліду (по 50 мг/кг ваги протягом 7 діб) на вагу та висоту епітелію передміхурової залози відображено даними табл. 2

Порівняння ефективності дії лікарської форми засобу (табл. 1) та активної речовини, як такої (табл. 2), неочікувано показало, що ефективність лікарської форми, що пропонується, у дозі 25 мг

препарату на кг ваги тварини протягом 10 діб відповідає ефективності дії активної речовини, як такої, у дозі 50 мг/кг ваги протягом 7 діб. Тобто лікарська форма засобу більш ефективна ніж активна речовина, що міститься в ній. Досягнення такого ефекту можливо пояснити підвищенням терміну, протягом якого засіб залишався в організмі тварин

Дослідження терміну виведення активної речовини з організму тварин показали, що при введенні активної речовини, як такої, вона повністю виводиться з організму на 7 -му добу, а при введенні лікарської форми засобу, що пропонується, - на 12 -ту. Додатково були досліджені лікарські форми засобу, яка містила замість аеросилу інші дисперсні компоненти: діоксид титану або силікагель в тих же кількостях. Дослідження цих лікарських форм показало, що вони характеризуються низькими механічними характеристиками та меншим терміном, протягом якого активна речовина засобу залишається в організмі - тільки 8 діб

Прийом лікарської форми засобу не супроводжується негативними смаковими враженнями та більш зручний ніж прийом порошку

Таблиця 1

Об'єкт дослідження	Контроль (n=7)	Лікарська форма, що пропонується (n=7)
Маса тіла, г	$235,1 \pm 4,7$	$229 \pm 8,7$
Вентральна простата, мг	$120,3 \pm 9,8$	$54,6 \pm 5,0$
Передня простата, мг	$49,6 \pm 3,8$	$26,0 \pm 2,3$
Сім'яні пухирці, мг	$93,8 \pm 5,5$	$51,0 \pm 1,8$
Сім'яники, мг	$1164,6 \pm 78,8$	$1291 \pm 79,1$
Придаток сім'яника, мг	$370,8 \pm 14,7$	$285,8 \pm 13,2$

Таблиця 2

Групи	Кількість щурів в групі	Вага передміхурової залози $M \pm m$	Кількість щурів в групі	Висота епітелію передміхурової залози $M \pm m$
Контроль	5	$15,2 \pm 1,97$	4	$15,6 \pm 1,73$
Дослідна	4	$7,9 \pm 1,85$	4	$10,7 \pm 0,05$

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-61-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8
Обсяг _____ обл.-вид арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180
(044) 268-25-22