



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005112775/15, 22.09.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.09.2003

(30) Конвенционный приоритет:
28.09.2002 CN 02137311.6

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2006

(45) Опубликовано: 10.04.2007 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2123853 C1, 27.12.1998. RU 2174003
C1, 27.09.2001. RU 2178660 C2, 27.01.2002. EP
0588621 A, 23.03.1994. US 5444089 A,
22.08.1995. CN 1440782 A, 10.09.2003.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
28.04.2005

(86) Заявка РСТ:
CN 03/00803 (22.09.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/028549 (08.04.2004)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агуреву

(72) Автор(ы):

ЛИ Дапенг (CN)

(73) Патентообладатель(и):

ЛИ Дапенг (CN)

(54) КАПСУЛА NLKJ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к созданию средства в виде капсулы, включающей растительное сырье и предназначенной для лечения заболеваний предстательной железы. Мягкая капсула для лечения заболеваний предстательной железы содержит 0,05-1,0 г NLKJ и 0,05-1,5 мг антиоксиданта, причем указанный NLKJ имеет следующие физико-химические параметры: кислотное число <0,56, йодное число 95,0-107,00,

число омыления 185,00-195,00, удельная масса 0,914-0,918 (20°C) и показатель преломления 1,470-1,475 (20°C) и выделен из зерен бусенника обыкновенного (*Coix lacryma*). Предложен набор, включающий дозы вышеуказанного состава. Ингибирующее действие мягкой капсулы из NLKJ на рост рака предстательной железы в сочетании с инъекцией лупрона более сильное, чем при использовании каждого из компонентов по отдельности. 2 н. и 3 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 36/8994 (2006.01)*A61K 31/355* (2006.01)*A61K 9/48* (2006.01)*A61P 13/08* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005112775/15, 22.09.2003**(24) Effective date for property rights: **22.09.2003**(30) Priority:
28.09.2002 CN 02137311.6(43) Application published: **10.11.2006**(45) Date of publication: **10.04.2007 Bull. 10**(85) Commencement of national phase: **28.04.2005**(86) PCT application:
CN 03/00803 (22.09.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/028549 (08.04.2004)Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu**(72) Inventor(s):
LI Dapeng (CN)(73) Proprietor(s):
LI Dapeng (CN)(54) **SOFTGEL NLKJ FOR TREATMENT OF PROSTATE DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: chemical and pharmaceutical industry, medicine.

SUBSTANCE: claimed softgel contains 0.05-1.0 g of NLKJ and 0.05-1.5 of antioxidant, wherein said NLKJ has the next physical and chemical characteristics: acid value <0.56; iodine number 95.0-107.00; saponification number 186.00-195.00; specific mass 0.914-0.918 (20°C) and refractive

index 1.470-1.475 (20°C) and is isolated from corns of *Coix lacryma*. Kit including dose of abovementioned composition also is disclosed. Inhibiting action of softgel NLKJ in combination with Luprone injection on prostate cancer growth is stronger than action of individual components.

EFFECT: softgel NLKJ with increased action on prostate cancer growth.

5 cl, 2 ex, 2 tbl

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к капсуле. Конкретнее, изобретение относится к мягкой капсуле из нейтральных липидов, полученных из зерен бусенника обыкновенного, для лечения заболеваний предстательной железы.

5 Уровень техники

Нейтральные липиды, полученные из зерен бусенника обыкновенного (Coix lacryma) (в данном описании сокращенно NLKJ, neutral lipids from kernels of Job's tears), обладающие противоопухолевой активностью и усиливающие иммунологические функции, раскрыты в патенте Китая 93117605.0. Эмульсия NLKJ, применяемая, главным образом, для внутривенной или внутриартериальной инъекции, раскрыта в патенте Китая 93100735.6. Нейтральные липиды из зерен бусенника обыкновенного и содержащая их противоопухолевая фармацевтическая композиция раскрыты в патенте США 5444089.

Нейтральные липиды из зерен бусенника обыкновенного, способ их получения и содержащая их фармацевтическая композиция раскрыты в европейском патенте 0588621.

15 Однако в документах предшествующего уровня техники не описываются ни мягкая капсула из NLKJ, ни ее применение для лечения заболеваний предстательной железы.

Таким образом, целью изобретения является мягкая капсула из NLKJ для лечения заболеваний предстательной железы.

20 Другой целью изобретения является набор для лечения заболеваний предстательной железы.

Раскрытие изобретения

Изобретение относится к мягкой капсуле из NLKJ для лечения заболеваний предстательной железы, содержащей 0,05-1,0 г NLKJ и 0,05-1,5 мг антиоксиданта, причем указанный NLKJ имеет следующие физико-химические параметры: кислотное 25 число <0,56, йодное число 95,0-107,00, число омыления 185,00-195,00, удельная масса 0,914-0,918 (20°C) и показатель преломления 1,470-1,475 (20°C).

NLKJ в мягкой капсуле по изобретению представляет собой нейтральные липиды, полученные из зерен бусенника обыкновенного с использованием способа, описанного в патенте Китая 93117605.0. Стандарты мягкой капсулы могут быть стандартами для 30 перорального введения или введения инъекцией.

Предпочтительно, антиоксидант в мягкой капсуле представляет собой витамин Е.

Предпочтительно, мягкая капсула по изобретению содержит 0,45 г NLKJ и 0,337 мг витамина Е.

Изобретение также относится к набору для лечения заболеваний предстательной 35 железы, содержащему мягкие капсулы из NLKJ и инструкции по их применению.

В инструкциях указывается, что ежедневная дозировка мягкой капсулы из NLKJ для перорального применения составляет 0,1-1,0 г/кг; предпочтительно, ее делят на 3-4 раза; предпочтительнее, ее вводят в сочетании с инъекцией 3,75 мг лупрона один раз в четыре недели для усиления действия.

40 Применение капсул из NLKJ по изобретению для лечения заболеваний предстательной железы, включая рак, показало достоинства легкого введения и большего лечебного эффекта, в особенности, существенное ингибирование роста клеток рака предстательной железы, в сочетании с инъекцией лейпролида уксуснокислого (лупрон®, Lupron®). Ингибирующее действие указанного сочетания на опухоль сильнее, чем каждого из его 45 составляющих по отдельности.

Осуществление изобретения

Техническое решение изобретения показывается в приведенных далее примерах.

Пример получения

50 Дозировка: взвешивали 4500 г NLKJ и 3375 мг витамина Е (антиоксидант) соответственно. Витамин Е добавляли к NLKJ при комнатной температуре и перемешивали до получения светлого и прозрачного раствора.

Получение золь: вещества, образующие оболочку, взвешивали в пропорции желатин: вода:глицерин:этил-п-гидроксibenзолкарбоксилат (консервант) = 1:1:0,4:0,001 и

перемешивали при 80°C с образованием золя, который деаэрировали при пониженном давлении и хранили при 60°C.

Получали мягкие капсулы в таблетировочной машине. Затем их обжимали так, чтобы удалить с них масло, и затем сушили и контролировали, и получали 10000 мягких капсул.

Экспериментальные примеры

Экспериментальный пример 1

Ингибирующее действие мягких капсул из NLKJ на рост клеток рака предстательной железы человека в модели на животном.

Экспериментальное лекарственное средство.

Мягкие капсулы из NLKJ (NLKJ для инъекций), № партии 20010412; инъекция канглаита (продукт Zhejiang Kanglaite Pharmaceutical Co., LTD, содержащий 10 г/100 мл NLKJ), № партии 0011281-1.

Подопытные животные

30 самцов голых мышей BALB/C (порода SPF) весом 17-18 г, поставляемых Shanghai Tumor Institute (сертификат качества №02-30-1 Sh. Med. Anim.).

Трансплантируемая опухоль: рак предстательной железы человека (PC-3M), субкультивированный Pharmacological Department, Shanghai Institute of Medical Industries.

Экспериментальный метод

Вполне образовавшиеся опухоли PC-3M гомогенизировали в изотоническом растворе (1:

4). Голым мышам инокулировали подкожно в подмышечную ямку 0,2 мл гомогената на мышь и затем мышей произвольно разбивали на следующие группы:

1) контрольная группа (изотонический раствор);

2) мягкая капсула из NLKJ (5 мл/кг, р.о.×10 д);

3) мягкая капсула из NLKJ (10 мл/кг, р.о.×10 д);

4) инъекция канглаита (25 мл/кг, i.v.×10 д);

5) циклофамид (CTX) (100 мг/кг, i.p.×3 (д1, д5, д9)).

Обработку начинали со второго дня после инокуляции. На 21-ый день после инокуляции животных умерщвляли путем смещения шейных позвонков и вскрывали для извлечения опухолей. О результатах судили, основываясь на формуле

$$IR, \% = \frac{\bar{X}_{\text{контр.}} - \bar{X}_{\text{обраб.}}}{\bar{X}_{\text{контр.}}} \times 100\%$$

IR - степень ингибирования опухоли; $\bar{X}_{\text{контр.}}$ - средний вес опухолей в контрольной группе; $\bar{X}_{\text{обраб.}}$ - средний вес опухолей в экспериментальной группе. Результаты

приводятся в табл.1.

Таблица 1

Ингибирующее действие мягкой капсулы из NLKJ на рак предстательной железы человека (PC-3M)

Группа	Дозировка (мл/кг)	Способ обработки	n		Вес тела (г)		Вес опухоли (г) $\bar{X} \pm SD$	Степень ингибирования (%)
			Начало	Конец	Начало	Конец		
Контроль (изотонический раствор)	25	p.o. x 10	6	6	17,5	18,3	1,55±0,15	
СТХ	100 мг/кг	i.p. x 3 (д1, 5, 9)	6	6	17,0	17,8	0,12±0,04**	92,47
Инъекция канглаита	25	i.v. x 10	6	6	17,2	18,3	0,75±0,10**	51,61
Мягкая капсула из NLKJ	5	p.o. x 10	6	6	17,3	17,2	1,00±0,14**	35,48
Мягкая капсула из NLKJ	10	p.o. x 10	6	6	18,0	18,8	0,63±0,10**	59,14

Сравнение с контролем: ** p<0,01.

SD – стандартное отклонение

Из табл.1 видно, что в модели на животном мягкая капсула из NLKJ по изобретению (10 мл/кг) оказывает явное действие ингибирования на рост клеток рака предстательной железы. Степень ингибирования достигла 59,14%, что выше, чем в случае инъекции канглаита - 25 мл/кг, i.v. (51,61%).

Экспериментальный пример 2

Ингибирующее действие мягких капсул из NLKJ в сочетании с лупроном на рост клеток рака предстательной железы человека в моделях на животных.

Экспериментальное лекарственное средство

Мягкие капсулы из NLKJ (NLKJ для инъекций), № партии 0011209;

лупрон (Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan 541), № партии 47978 AP.

Подопытные животные

Самцы голых мышей BALB/C (порода SPF) весом 19-21 г, поставляемые Shanghai Tumor Institute (сертификат качества № 02-30-1 Sh. Med. Anim.).

Трансплантируемая опухоль: рак предстательной железы человека (PC-3M), субкультивированный Pharmacological Department, Shanghai Institute of Medical Industries.

Экспериментальный метод

Вполне образовавшиеся опухоли PC-3M гомогенизировали в изотоническом растворе (1:4). Голым мышам инокулировали подкожно в подмышечную ямку 0,2 мл гомогената на мышь и затем мышей произвольно разбивали на следующие группы:

- 1) контрольная группа (изотонический раствор);
- 2) мягкая капсула из NLKJ (5 мл/кг, p.o. x 10 д);
- 3) мягкая капсула из NLKJ (10 мл/кг, p.o. x 10 д);
- 4) лупрон (0,75 мг/кг, s.c. x 1);
- 5) лупрон (1,50 мг/кг, s.c. x 1);
- 6) мягкая капсула из NLKJ (5 мл/кг, p.o. x 10 д) + лупрон (0,75 мг/кг, s.c. x 1);
- 7) мягкая капсула из NLKJ (10 мл/кг, p.o. x 10 д) + лупрон (1,50 мг/кг, s.c. x 1).

Мягкие капсулы из NLKJ (NLKJ для инъекции) вводили со второго дня после инокуляции через желудочный зонд один раз в день в течение 10 дней. Лупрон вводили подкожно на второй день после инокуляции. На 21 день после инокуляции животных умерщвляли путем смещения шейных позвонков и вскрывали для извлечения опухолей. Сравнивали вес опухолей в разных группах. Результаты приводятся в табл.2.

Таблица 2

Ингибирующее действие мягкой капсулы из NLKJ на рак предстательной железы человека (PC-3M)

Группа	Дозировка (мл/кг)	Способ обработки	n		Вес тела (г)		Вес опухоли (г) $\bar{X} \pm SD$	Степень ингибирования (%)
			Начало	Конец	Начало	Конец		
Контроль (изотонический раствор)	25	po×10	6	6	19,6	22,0	1,48±0,17	
Мягкая капсула из NLKJ	5	po×10	6	6	19,0	21,5	1,18±0,34	20,22
	10	po×10	6	6	20,0	21,8	0,82±0,12**	44,94
Лупрон	0,75	sc×1	6	6	19,8	19,8	0,93±0,23**	37,08
	1,50	sc×1	6	6	19,5	20,3	0,77±0,14**	48,31
Мягкая капсула из NLKJ + лупрон	5	po×10	6	6	19,7	21,3	0,63±0,16**	57,30
	0,75	sc×1	6	6				
Мягкая капсула из NLKJ + лупрон	10	po×10	6	6	19,4	21,2	0,55±0,44**	62,92
	1,50	sc×1	6	6				

Сравнение с контролем: ** p<0,01.

Из приведенной выше таблицы видно, что степени ингибирования для мягкой капсулы из NLKJ по изобретению, 5 мл/кг и 10 мл/кг, р.о., q.d., в течение десяти дней, составляют 20,22% и 44,94%, соответственно; степени ингибирования для лупрона, 0,75 мг/кг и 1,50 мг/кг, s.c., составляют 37,08% и 48,31%, соответственно; в то время как для сочетания мягкой капсулы из NLKJ по изобретению (10 мл/кг, po×10) с лупроном (1,50 мг/кг, s.c.×1) степень ингибирования составляет 62,92%. Из результатов эксперимента предполагается, что происходит усиление действия при сочетании мягкой капсулы из NLKJ с лупроном.

При исследовании также обнаружено, что мягкая капсула из NLKJ по изобретению обладает терапевтическим действием при других заболеваниях предстательной железы, таких как простатомегалия.

Формула изобретения

1. Мягкая капсула для лечения заболеваний предстательной железы, содержащая 0,05-1,0 г нейтральных липидов, полученных из зерен буссенника обыкновенного (NLKJ) и 0,05-1,5 мг антиоксиданта, причем указанный NLKJ имеет следующие физико-химические параметры: кислотное число <0,56, йодное число 95,0-107,00, число омыления 185,00-195,00, удельная масса 0,914-0,918 (20°C) и показатель преломления 1,470-1,475 (20°C).

2. Мягкая капсула по п.1, где указанный антиоксидант представляет собой витамин Е.

3. Мягкая капсула по п.1 или 2, содержащая 0,45 г NLKJ и 0,3375 мг витамина Е.

4. Набор для лечения заболеваний предстательной железы, состоящий из емкости, содержащей дозы мягких капсул с NLKJ, охарактеризованных в пп.1-3, или состоящей из емкостей с мягкими капсулами с NLKJ, охарактеризованных в пп.1-3, содержащими суточную пероральную дозу, составляющую 0,1-1,0 г/кг, или содержащими от 1/3 до 1/4 указанной суточной дозы.

5. Набор по п.4, дополнительно содержит емкости с 3,75 мг лупрона для инъекций.