(19) **RU** (11) **2 066 183** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 K 31/13**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94030796/14, 17.08.1994

(46) Дата публикации: 10.09.1996

(56) Ссылки: **Лекарственные препараты зарубежных фирм в России. - М., Астрафармсервис, 1993, с.150.**

(71) Заявитель:
Онкологический научный центр им.Н.Н.Блохина

(72) Изобретатель: **Оборотова Н.А., Смирнова Л.И., Круглова Г.В., Демина Е.А., Полозкова А.П., Орлова О.Л.**

(73) Патентообладатель:
Онкологический научный центр им.Н.Н.Блохина

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и касается противоопухолевых средств для лечения миеломной болезни. Целью изобретения является снижение токсичности при сохранении фармакологического действия. Указанная цель достигается тем, что заявляемое средство содержит n-ди(2-хлорэтил)-амино-N-ацетил-L-фенилала нил-D-валин и n-ди(2-хлорэтил)-амино-N-ацетил-D-фенилал анил-L-валин в виде этиловых эфиров при следующих соотношениях компонентов,%:

этиловый эфир n-ди(2-хлорэтил)-амино-N-ацетил-L-фенилала нил-D-валина - 50

этиловый эфир n-ди(2-хлорэтил)-амино-N-ацетил-D-фенилал анил-L-валина - 50. 1 табл.

RU 2066183 C1

RU 2066183 C1

(19) **RU** (11) **2 066 183** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 K 31/13**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 94030796/14, 17.08.1994

(46) Date of publication: 10.09.1996

(71) Applicant:
Onkologicheskij nauchnyj tsentr im.N.N.Blokhina

(72) Inventor: Oborotova N.A., Smirnova L.I., Kruglova G.V., Demina E.A., Polozkova A.P., Orlova O.L.

(73) Proprietor:
Onkologicheskij nauchnyj tsentr im.N.N.Blokhina

(54) AGENT FOR MYELOMA DISEASE TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine, oncology. SUBSTANCE: agent has p-di-(2-chloroethyl)-amino-N-acetyl-L-phenyla lanyl-D-valine and p-di-(2-chloroethyl)-amino-N-acetyl-D-phenyla lanyl-L-valine as ethyl ethers at the following ratio of components, %: p-di-(2-chloroethyl)-amino-N-acetyl-L-phenyla lanyl-D-valine ethyl ether 50, and p-di-(2-chloroethyl)-amino-N-acetyl-D-phenyla lanyl-L-valine ethyl ether 50. EFFECT: decreased toxicity, retained pharmacological action. 1 tbl

RU 2066183 C1

RU 2066183 C1

Изобретение относится к медицине и касается противоопухолевых средств для лечения миеломной болезни.

Известно средство для лечения миеломной болезни Сарколизин, представляющий собой п-ди(2-хлорэтил)-амино-D, Lфенилаланина гидрохлорид, которое обладает высокой токсичностью, в частности гематотоксичностью, что часто лимитирует его применение.

Курсовая доза сарколизина часто вызывает длительные цитопении: лейко- и тромбоцитопению и именно это ограничивает возможности его применения, в частности у больных со стойкой исходной или вызванной предыдущим лечением лейкопенией и тромбоцитопенией. (М. Д.Машковский, Лекарственные средства, изд. 1986, с.430). Принят за базовый объект.

Известно также средство для лечения миеломы мельфалан, представляющий собой п-ди(2-хлорэтил)амино-L-фенилаланин. Лимитирующие свойства применения мельфатана те же, что и у сарколизина (Справочник, Лекарственные препараты зарубежных фирм в России, 1993 г. изд. Астрафармсервис, г. Москва, с.150). Принят за прототип.

Известен способ получения дипептидов сарколизина, обладающих противоопухолевой активностью (Хим.фарм. журнал, 1970, N 10, с.25 27).

Целью изобретения является снижение гемотоксичности при сохранении фармакологического действия. Указанная цель достигается тем, что заявляемое средство представляет собой смесь этиловых эфиров п-ди(2-хлорэтил)амино-N-ацетил-L-фенилала нил-D-валина и п-ди(2-хлорэтил)амино-N-ацетил-D-фенилала нил-L-валина в соотношении, 50:50.

Заявляемое средство для перорального применения используют как в виде порошка, так и в таблетках, изготовленных обычным способом.

Эффективность заявляемого средства иллюстрируется следующими примерами:

Пример 1. Больной Литвак Б.И. 70 лет миеломная болезнь II стадии. Поражение II ребра справа, мелкие очаги в костях таза, плечевых, бедренных костях. При гистологическом исследовании биоптата из мягкотканного компонента (N 50725/90) картина плазмоцитомы. В миелограмме от IX 90 г. 1,6% плазматических клеток, общий белок 72,7% повышение уровня иммуноглобулина М до 200 МЕ. Суточное выделение белка с мочой 34,5 г, реакция на белок Бенс-Джонса положительна. При иммунофорезе мочи выявляются легкие цепи. Статус по Карновскому 70%

Больному проведено пять курсов лечения заявленным средством по 20 г каждый, суммарно 100 г. В результате лечения перестал определяться мягкотканный компонент, мелкие очаги деструкции в костях таза, бедренных и плечевых костях, на месте очагов в ребрах репарация. Уровень иммуноглобулина М снизился до 110 МЕ, исчез белок из анализов мочи и перестали определяться легкие цепи при иммунофорезе мочи. Ремиссия констатирована после 3-го курса лечения и сохраняется в течение 27 месяцев. Статус по Карновскому восстановился до 100% что указывает на полную реабилитацию больного. Токсические эффекты не выявлены.

Пример 2. Больная Корягина Е.В. 56 лет. И.б. N 91/7600.

Миеломная болезнь II стадия с мелкоочаговым поражением всех видимых костей, наибольшие очаги в черепе Тп12 4 и 5 позвонках. В миелограмме 21,4% зрелых плазматических клеток. Повышение уровня иммуноглобулина до 1000 МЕ, общего белка в сыворотке крови до 103,9 г/л, М-градиент в зоне. Выделение белка с мочой нет. В IV. 90 года введено однократно 50 мг сарколизина, после чего развилась лейкопения до 700 с 2100 и тромбоцитопения до 62000 с 333000, анемия до 9,6 с 11,3 г/л. Два месяца лейкопения оставалась на уровне 1480, тромбоциты восстановились до 2100, сохранилась анемия до 9,2 г/л. Статус по Карновскому 50% В связи с невозможностью продолжения лечения сарколизином из-за высокой токсичности больная переведена на лечение заявленным средством. Всего с VII. 90 года по X. 93 года проведено 11 курсов лечения по 20 г на курс, всего 220 г. В результате лечения исчезли боли в костях, статус по Карновскому восстановился до 100% больная вернулась к ранее выполняемой работе. Стойко восстановился уровень тромбоцитов и гемоглобина, снизился до 92,4 уровень белка сыворотки крови, однако остается стабильно высоким уровень иммуноглобулина и умеренная лейкопения (II степени). Ремиссия сохраняется в течение 30 месяцев.

В ОНЦ оценены результаты лечения 52 больных с миеломной болезнью заявленным средством. Было выявлено, что эффективность его соответствует эффективности сарколизина и мелфалана, но в отличие от этих самых сильно действующих алкилирующих препаратов у заявляемого средства нет выраженного гемодепрессивного эффекта.

Как следует из примера 2, заявленное средство можно применять в случаях, когда в результате воздействия других противоопухолевых средств наступила лейкотромбоцитопения.

Существенным преимуществом его является возможность амбулаторного применения и сохранения у большей части больных профессиональной трудоспособности.

Таким образом, заявленное средство по эффективности соответствует сильнейшим цитостатикам, но в отличие от них значительно менее токсично.

Формула изобретения:

Средство для лечения миеломной болезни на основе п-ди(2-хлорэтил)аминофенилаланина, отличающееся тем, что оно содержит п-ди(2-хлорэтил)-амино-N-ацетил-L-фенилала нил-D-валин и п-ди(2-хлорэтил)-амино-N-ацетил-D-фенилал анил-L-валин в виде этиловых эфиров при следующих соотношениях компонентов, мас.

этиловый эфир п-ди(2-хлорэтил)-амино-N-ацетил-L-фенилала нил-D-валина 50

этиловый эфир п-ди(2-хлорэтил)-амино-N-ацетил-D-фенилал

RU 2066183 C1

RU 2066183 C1

анил-L-валина 50

RU 2066183 C1

RU 2066183 C1

	Число больных	Токсическое действие
Мельфалан прототип	20	Лейко-тромбоцитопения, рвота, диспепсия, угнетение кроветворения у всех больных,
Заявляемое средство	52	Эпизодическая рвота и диспепсия у отдельных больных. Кратковременная лейкопения I степени у отдельных больных, тромбоцитопения I у 1 больного.

RU 2066183 C1

RU 2066183 C1