

(19) **KG** (11) **1129** (13) **C1** (46) **31.01.2009**ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПАТЕНТНАЯ СЛУЖБА
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ(51)⁷ *A61K 31/70* (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ****к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)**

(21) 20070109.1

(22) 25.07.2007

(46) 31.01.2009, Бюл. №1

(71)(73) Институт химии и химической технологии НАН КР (KG)

(72) Камчибекова Ч., Джаманбаев Ж.А., Зурдинов А.З., Атарская Л.И., Абдылдаев Р.А., Шаимбе-
тов Б.О., Абдылдаев Т.А. (KG)(56) Проценко Л.Д.; Булкина З.П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых
препаратов. Киев: «Наукова думка», 1985, С. 63-76.(54) **Способ лечения асцитной опухоли Эрлиха**(57) Изобретение относится к области медицины и может быть использовано в онкологической
практике. Задача изобретения – повышение эффективности способа лечения асцитной опухоли
Эрлиха и снижение токсичности используемого препарата. Способ лечения подкожного и ин-
траперитонеального вариантов асцитной опухоли Эрлиха состоит во внутривенном введении N-
метил-N'-(β-D-ксилопиранозил)-N-нитрозомочевины в дозе 90-1000 мг/кг 1 раз в день в течение 1-
10 суток. 1 п. ф., 3 пр.

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано в онкологиче-
ской практике.

Известен способ лечения асцитной опухоли Эрлиха (АОЭ) путем внутривенного введе-
ния N-нитрозо-N'-метилмочевины в дозе 1/20 LD₅₀ (9 мг/кг массы тела) в течение 1-10 дней (М.Д.
Машковский. Лекарственные средства (Пособие для врачей), Часть II, М.: Медицина, 1993. – С.
98).

Недостатком известного способа является токсичность N-нитрозо-N'-метилмочевины
(LD₅₀ = 180 мг/кг). Введение препарата в дозе 1/20 LD₅₀ вызывает угнетение гемопоэза. Противо-
опухолевое действие в дозе 9 мг/кг массы тела при подкожном и интраперитонеальном вариантах
АОЭ определялось по уменьшению масс и объема опухоли. Удлинение продолжительности жиз-
ни животных-опухоленосителей при подкожном варианте АОЭ в группах с применением N-нит-
розо-N'-метилмочевины равно 39-46%, торможение роста опухоли составляет 63-70% (Проценко
Л.Д., Булкина З.П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов. Киев:
Наук. думка, 1985. С. 167-172).

Прототипом изобретения является способ лечения асцитной опухоли Эрлиха путем внутри-
брюшинного введения циклофосфида [(2-оксо-2-ди-β-хлорэтил) аминотетрагидро-2,1,3-фосфокса-
зин] в дозе 1/20 LD₅₀ (5 мг/кг) течение 1-10 дней (Проценко Л.Д., Булкина З.П. Химия и фармакология
синтетических противоопухолевых препаратов. Киев: Наукова думка, 1985. – С. 63-76).

Недостатком прототипа является его токсичность ($LD_{50} = 100$ мг/кг). Исследование состава периферической крови показало, что циклофосфамид в дозе $1/20 LD_{50}$ вызывает угнетение лейкопоэза за счет лимфоидных элементов крови.

Задача изобретения – повышение эффективности способа лечения асцитной опухоли Эрлиха и снижение токсичности используемого препарата.

Задача решается тем, что для лечения подкожного и интраперитонеального вариантов асцитной опухоли Эрлиха используют N-метил-N'-(β -D-ксилопиранозил)-N-нитрозомочевину.

Сущность изобретения заключается во внутривенном введении N-метил-N'-(β -D-ксилопиранозил)-N-нитрозомочевины («КДЗ») в дозе 90-1000 мг/кг в течение 1-10 суток 1 раз в день.

Синтез N-метил-N'-(β -D-ксилопиранозил)-N-нитрозомочевины («КДЗ»)

1. В 0,5 л колбу с обратным холодильником и мешалкой загружают 15 г ксилозы, 8,3 г метилмочевины, 0,4 г п-аминобензойной кислоты, 60 мл этанола и 0,4 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь кипятят на водяной бане до полного растворения осадка. Раствор охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и получают N-метил-N'-(β -D-ксилопиранозил)мочевину. Выход 12,7 г (62 %).

2. К 6 г N-метил-N'-(β -D-ксилопиранозил)мочевины добавляют 4,8 мл дистиллированной воды и 25 мл ледяной уксусной кислоты. Охлаждают при перемешивании до -5°C и добавляют в 2 приема 3 г NaNO_2 , поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 0°C и перемешивают. Раствор обрабатывают катионитом КУ-2 (H^+), растворитель упаривают. Выход 9 г (63%).

10% раствор N-метил-N'-(β -D-ксилопиранозил)-N-нитрозомочевины фильтруют при температуре 10°C через "Миллипор" 0,22 мкм и разливают по 2 мл во флаконы, замораживают при $(-40^{\circ}\text{C}) - (-45^{\circ}\text{C})$ и выдерживают в течение 12-15 часов. Лиофилизируют на установке LGA-0,5. Начальная температура продукта (-20°C), продолжительность сушки в автоматическом режиме 19 часов, конечная температура $+20^{\circ}\text{C}$. После сушки в камеру сублиматора впускают сухой воздух. Флаконы с препаратом закрывают пробками и обкатывают колпачками.

Острая токсичность препарата «КДЗ» определялась на белых беспородных мышках-самцах массой 18-22 г при внутрибрюшинном введении. Проведенные исследования показали, что токсичность препарата «КДЗ» при внутрибрюшинном введении равна 1950 мг/кг массы тела.

Противоопухолевые свойства «КДЗ» изучались согласно «Методическим рекомендациям по первичному отбору противоопухолевых препаратов» (1980 г) на животных-опухоленосителях с АОЭ на подкожном и интраперитонеальном вариантах. В исследованиях использовались белые мыши-самцы, на которых воспроизводился опухолевый процесс, и более равномерно развивались опухоли.

Параметрами противоопухолевого эффекта являлись: масса, объем опухоли, уменьшение массы подкожной опухоли, объема асцитической жидкости при вскрытии по отношению к контролю, удлинение продолжительности жизни, торможение роста опухоли животных-опухоленосителей и изменение показателей периферической крови.

Лечение моделируемых вариантов АОЭ проводилось соединением «КДЗ» в дозах 90-1000 мг/кг при внутривенном введении в течение 1-10 суток.

Исследование состава периферической крови (по: «Лабораторные методы исследования в клинике». Под ред. В.В. Меньшикова. – М: Медицина, 1987) показало, что при внутривенном введении «КДЗ» в дозах 90-1000 мг/кг в течение 1-10 суток не происходило угнетения лейкопоэза.

Противоопухолевое действие «КДЗ» в дозах 90-1000 мг/кг при подкожном и интраперитонеальном вариантах АОЭ определялось по удлинению продолжительности жизни и уменьшению массы опухолей. Удлинение продолжительности жизни при подкожном варианте АОЭ составило 96-175 % и торможение роста опухоли – 91-97% по сравнению с группами, получавшими изотонический раствор хлорида натрия.

Изучение противоопухолевой активности «КДЗ» в дозах 90-1000 мг/кг показало, что исследуемое соединение тормозит развитие АОЭ, продолжительность жизни животных-опухоленосителей при подкожном варианте увеличивается в 5-7 раз по сравнению с контрольными группами.

Пример 1. Соединение «КДЗ» вводят внутривенно животным-опухоленосителям (белым мышам) АОЭ при подкожном и интраперитонеальном вариантах в дозе 90 мг/кг 1 раз в день в течение 10 суток. Противоопухолевая активность при подкожном варианте АОЭ составляет 97%, при интраперитонеальном – 91%; продолжительность жизни увеличивается в 5 раз; со стороны показателей периферической крови патологических изменений не наблюдается.

Пример 2. Соединение «КДЗ» вводят внутривенно животным-опухоленосителям (белым мышам) АОЭ при подкожном и интраперитонеальном вариантах в дозе 1000 мг/кг в течение 1 суток. Противоопухолевая активность при подкожном варианте АОЭ составляет 96 %, при интраперитонеальном варианте – 90 %; продолжительность жизни увеличивается в 4 раза; со стороны показателей периферической крови патологических изменений не отмечается.

Пример 3. Соединение «КДЗ» вводят внутривенно животным-опухоленосителям (белым мышам) АОЭ при подкожном и интраперитонеальном вариантах в дозе 300 мг/кг 1 раз в день в течение 5 суток; Противоопухолевая активность при подкожном варианте АОЭ составляет 95 %, при интраперитонеальном варианте – 90 %; продолжительность жизни увеличивается в 3 раза; со стороны показателей периферической крови патологических изменений не наблюдаются.

Преимуществом предлагаемого способа лечения асцитной опухоли Эрлиха «КДЗ» является повышение противоопухолевой активности используемой субстанции:

– соединение «КДЗ» ($LD_{50} = 1950$ мг/кг) в 19 раз менее токсичен, чем циклофосфамид ($LD_{50} = 100$ мг/кг);

– торможение роста опухоли при предлагаемом способе лечения «КДЗ» составляет 91-97 %, а прототипа – 26-47 %;

– удлинение продолжительности жизни «КДЗ» при АОЭ составило 96-175 %, циклофосфамида – 46-65 %;

– «КДЗ» не вызывает патологических изменений со стороны периферической крови, а циклофосфамид вызывает угнетение лейкопоза за счет лимфоидных элементов крови.

Изучение противоопухолевой активности «КДЗ» в дозах 90-1000 мг/кг показало, что он отчетливо тормозит развитие АОЭ. Продолжительность жизни животных-опухоленосителей увеличивается в 3-7 раз по сравнению с контрольными группами.

Формула изобретения

Способ лечения асцитной опухоли Эрлиха путем введения в организм препарата, отличающийся тем, что вводят внутривенно N-метил-N'-(β -D-ксилопиранозил)-N-нитрозоомочевину в дозах 90-1000 мг/кг один раз в день в течение 1-10 суток.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Бакеева С.К.
Чекиров А.Ч.