



(10)

LT 4311 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4311**

(51) Int. Cl.⁶: **C07C 229/28**

A61K 31/195

(21) Paraiškos numeris: **96-089**

A61K 9/20

(22) Paraiškos padavimo data: **1996 06 27**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 01 26**

(45) Patento paskelbimo data: **1998 03 25**

(72) Išradėjas:

Benedikta-Dalė Puodžiūnaitė, LT

Regina Jančienė, LT

Paulius Breivis, LT

Janina Didžiapetrienė, LT

(73) Patento savininkas:

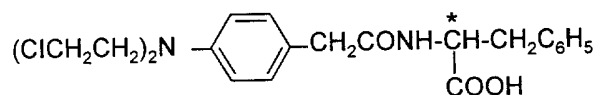
Biochemijos institutas, Mokslininkų g. 12, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

N-{4-[bis(2-chloretil)amino]fenilacetil}-L-fenilalaninas, jo gamybos būdas, farmacinė kompozicija ir vaisto forma

(57) Referatas:

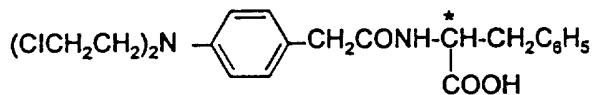
Išradimas yra iš farmacinės chemijos, konkrečiai skirtas N-{4-[bis(2-chloretil)amino]fenilacetil}-L-alanino vaistiniam produktui fenalonui, turinčiam formule



jo gamybos būdui ir šį junginį turinčiai farmacinei kompozicijai bei vaisto formai.

Išradime pateikiamas gamybos būdas užtikrina vaistinio produkto aktyvios medžiagos fenalono išskyrimą ir išgryninimą. Taip pat pateikiama fenaloną turinti farmacinė kompozicija bei vaisto forma - 300 mg tabletės, atitinkančios farmakopėjos reikalavimus. Gydant ligonius fenalonu pagrindinės indikacijos yra hemoblastozės: piktybinės limfomos (Hodžkino ir ne Hodžkino), limfoepitelioma, lėtinė limfoleukozė, mielominė liga, Kapoši sarkoma. o taip pat kai kurie solidiniai navikai - seminoma, kiaušidžių vėžys.

Išradimas yra iš farmacinės chemijos, konkrečiai skirtas N-{4-[bis(2-chloretil)amino]fenilacetil}-L-fenilalanino vaistiniam produktui fenalonui, formulės:



jo gamybos būdui ir šį junginį turinčiai farmacinei kompozicijai ir vaisto formai.

Fenalonas yra klinikose vartojamo vaisto lofenalio analogas. Lofenalis yra skiriamas piktybinių limfomų, lėtinės limfoleukozės ir kiaušidžių navikų gydymui. Lyginant su fenalonu lofenalis pasižymi mažesniu priešnavikinio veikimo spektru, priešnavikiniu aktyvumu ir didesniu toksiškumu [М.Д.Машковский Лекарственные средства, т 2, В., 1994, С.383].

Norimas junginys buvo sukurtas pakeitus lofenalio citostatinės di-(2-chloretil)amino grupės transportinį komponentą, kuriuo yra raceminė aminorūgštis D,L-fenilalaninas, fiziologiškai aktyvesniu jo enantiomeru – L-fenilalaninu. Fenalono eksperimentiniai ir 1-os fazės klinikiniai tyrimai, aprašyti monografijoje [Fenalolis. V. "Mokslas" 1991] (fenalolis yra fenalono sinonimas), parodė jo privalumus lyginant su lofenaliu ir kitais klinikose naudojamais struktūriniais analogais. Ištyrus fenalono priešnavikines savybes ir palyginus su lofenalio, chlorbutino atitinkamomis savybėmis patvirtinta, kad mūsų siūlomas junginys yra aktyvus priešnavikinis preparatas. Jis du kartus aktyviau už lofenalį slopina epitelinės kilmės navikų: pienliaukės adenokarcinomos Ca 755, priešskrandžio naviko OŽ-5, epidermoidinės plaučių karcinomos LL augimą. Patvirtinti fenalono privalumai gydant mezenchiminės genezės navikus, melanoma B-16 ir sarkoma 180. Fenalonas aktyviau už lofenalį gydo leukozes – lėtinę limfoleukozę L1210, leukozę La.

Rodikliai, atspindintys toksikologinių ir terapinių dozių santykį, rodo, kad maksimali toleruojama fenalono dozė yra didesnė negu lofenalio. Fenalono chemoterapinis indeksas didesnis kaip chlorbutino. Fenalonas turi saikingą šalutinį poveikį sergančiam organizmui.

Minimi privalumai sąlygojo fenalono gamybos technologijos taip pat farmacinių kompozicijų ir vaisto formos, kurios atitiktų farmakopėjos reikalavimus, parengimą.

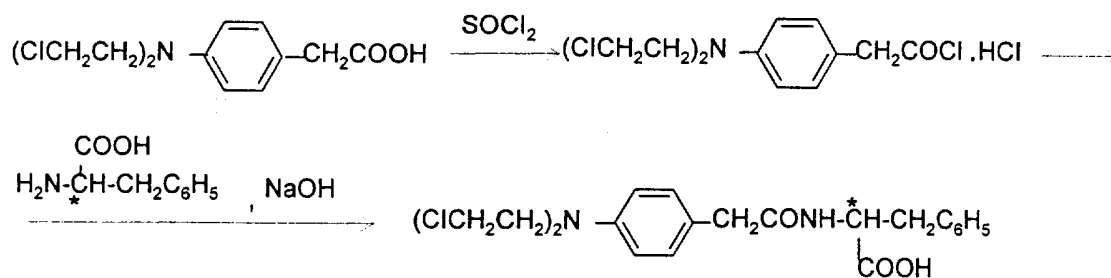
Žinomas fenalono ir jo struktūrinių analogų p-[bis-(2-chloralkil)amino]fenilalkano rūgščių, turinčių DL-valino, DL-metionino, DL-fenilalanino liekanas gavimo būdas, susidedantis iš atitinkamų aminorūgščių metilo ar etilo esterių ir p-[bis-(2-chloralkil)amino]fenilalkano rūgščių kondensavimo, naudojant dicikloheksilkarbodiimidą ir tolesnio esterinių grupių atskėlimo vandeniniame šarmų tirpale [Изв. АН СССР Сер. хим. 1961, No. 7. с. 1299].

Šio metodo trūkumas yra tas, kad atskėlimo reakcijoje naudojami šarmai skatina biologiškai svarbios funkcinės (2-chloralkil)amino grupės kovalentinio C-Cl ryšio hidrolizę. Todėl pramoniniam lofenalio ir jo struktūrinių analogų gavimui buvo panaudotas patogesnis būdas: acilinant aminorūgštį bis-(2-chloretil)aminofenilalkano rūgščių chloranhidridu literatūroje aprašytu Šotteno-Baumano reakcijos metodu [Препаративная органическая химия. М, 1959 с.356].

Šis būdas pritaikytas fenalono gavimui ir aprašytas SU Aut. liud. Nr. 522176 (1976). Pagal šį išradimą N-{4-[bis-(2-chloretil)amino]fenilacetil}-L-fenilalaninas gaunamas acilinant L-fenilalaniną šarminėje terpėje 4-[bis-(2-chloretil)amino]fenilacto rūgšties chloranhidrido hidrochloridu vandens-organinio tirpiklio terpėje. Tačiau eksperimentinėje išradimo aprašymo dalyje nurodytas bandymas, naudojant tik vieną tirpiklį - dioksaną, nuo -2 iki +5 °C temperatūroje. Šiuo būdu sintetinant fenaloną gali susidaryti priemaiša - 4-[bis-(2-chloretil)amino]fenilacto rūgštis. Jos susidarymas apsunkina galutinės medžiagos, atitinkančios vaistinių produktų kokybės reikalavimus, išskyrimą. Produktas

gryninamas sudarant jo druską su monoetanolaminu ir pastarąją suskaldant vandenilio chlorido rūgštimi. Gamyboje dviejų stadijų gryninimo procesas ilgina gamybos laiką, didina savikainą ir neužtikrina geros produkto kokybės. Šiuo metodu gryninto junginio kai kurios fizikinės-cheminės konstantos ir medžiagos grynumo rodikliai: spalva, tirpumas organiniuose tirpikliuose, lydymosi temperatūra, tirpalo skaidrumas ir spalva, specifinės priemaišos, chloridų ir sulfatinių pelenų kiekiai, netektis džiovinant ir pagrindinio junginio kiekis netenkina vaistinių produktų kokybės reikalavimų (1 lentelė).

Šiame išradime pateikiamas gamybos būdas užtikrinantis N-{4-[bis(2-chloretil)amino]fenilacetil}-L-fenilalanino, fenalono vaistinio produkto aktyvios medžiagos, atitinkančios farmakopėjos straipsnio (FS 46-94; Fenalono farmakopėjos straipsnis patvirtintas 1995.10.12. Lietuvos Respublikos SAM Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos) reikalavimus, išskyrimą ir išgryninimą. Taip pat išradime pateikiama fenaloną turinti farmacinė kompozicija ir vaisto forma. Tikslas pasiekiamas: acilinant L-fenilalaniną šarminėje terpėje 4-[bis(2-chloretil)amino]fenilacto rūgšties chloranhidrido hidrochloridu vandens organinio tirpiklio tirpale (geriausiai tinka acetonas) nuo 0 iki +5°C temperatūroje, išskiriant produktą ekstrahuojant organiniais tirpikliais, pasirenkant chlorintus angliavandenilius, pvz. trichlormetaną ir apdorojant ekstraktą, kad gauti produkto kristalines nuosėdas; tolesnio nuosėdų gryninimo kristalinant ir plaunant organiniais tirpikliais.



Kristalinių nuosėdų išskyrimui geriausiai tinka aprotoninių netirpių vandenyje tirpiklių mišiniai pav. trichlormetanas ir petrolio eteris.

aprotoniniai tirpikliai netirpūs vandenyje. Geriausiai, pavyzdžiui, tinka: alkoholiai, geriau – etanolis, propanolis; acetatai – geriau etilo acetatas; eteris. Gautas fenalono produktas džiovinamas, pašalinant absorbuotus organinius tirpiklius ir gaunant produktą, kuriame fenalono turi būti ne mažiau kaip 98,5 %. Produktas džiovinamas įprastiniais laboratoriniais metodais, geriausiai džiovinimui naudoti ne aukštesnę kaip 40° C temperatūrą. Teigiamas efektas gaunamas naudojant L-fenilalanino perteklių, acilinimui parenkant dalinai arba gerai vandenyje tirpius tirpiklius, kuriuose chloranhidridas yra geriau tirpus. Prototipe naudojamas brangesnis tirpiklis dioksanas pakeičiamas pigesniu tirpikliu acetonu. Produktas išgryninamas kristalinant ir plaunant. Džiovinamas pašalinant absorbuotus organinius tirpiklius ir vandenį iki fenalono kiekis produkte pasiekia ne mažiau kaip 98,5 % ir ne daugiau kaip 100,5 %.

Išradime siūlomu būdu gauto fenalono kokybės rodikliai yra aukštesni kaip prototipo būdu gauto produkto (1 lentelė). Junginio fizikinė-cheminė konstanta - lydymosi temperatūra yra aukštesnė (109-113° C) lyginant su prototipu. Optinio grynumo konstanta - specifinis optinio sukimo kampas $[\alpha]_D^{20}$ nuo +45° iki 50° C (C=2, CHCl₃) matuojamas organiniame tirpiklyje trichlormetane, kadangi medžiagos tirpalas šiame tirpiklyje yra skaidrus. Prototipe ši konstanta galėjo būti nustatoma tik 7N vandenilio chlorido rūgšties tirpale, kadangi dėl esančių priemaišų produkto tirpalai kai kuriuose organiniuose tirpikliuose drumsti. Pagerinti kiti produkto rodikliai: tirpumas organiniuose tirpikliuose, medžiagos tirpalo skaidrumas ir spalva, sumažinti specifinės priemaišos (iki 0,5 %), chloridų kiekiai, netektis džiovinant ir padidintas pagrindinio junginio fenalono kiekis produkte.

Išradime siūlomu būdu pagamintas fenalonas atitinka toliau išvardintus farmakopėjos reikalavimus (FS 46-94):

Išvaizda - smulkiakristaliniai milteliai,

Spalva - gelsvai balti, be kvapo,

Jautrumas šviesos poveikiui - šviesoje ir aukštesnėje temperatūroje tamsėja,

Tirpumas - gerai tirpus acetone, tirpus trichlormetane, mažai tirpus 95 % etanolyje, netirpus vandenyje,

Lydymosi temperatūra - 109-113°C,

Tirpalo skaidrumas - skaidrus,

Tirpalo spalva - neturi viršyti etalono 5^o,

Specifinis optinio sukimo kampas - $[\alpha]^{20}_D$ nuo +45° iki 50° (C=2, CHCl₃),

Specifinė priemaiša - ne daugiau kaip 0,5 %,

Chloridai - ne daugiau kaip 0,04 %,

Sulfatai - ne daugiau kaip 0,04 %,

Sunkieji metalai - ne daugiau kaip 0,001 %,

Sulfatiniai pelenai - ne daugiau kaip 0,2 %,

Netekti džiovinant - ne daugiau kaip 0,3 %,

Produkte, išdžiovintame iki pastovios masės fenalono aktyvios medžiagos turi būti ne mažiau kaip 98,5 % ir ne daugiau kaip 100,5 %.

Fenalono PMR spektras (d₆-acetonas) (δ, m.d.) : 3,01 - 3,14 m (2H, CH₂-CH) ; 3,41 s (2H, CH₂-CO) ; 3,75 m (8H, CH₂-CH₂); 4,72 m (1H, CH) ; 6,16-7,05 m (4H, C₆H₄) ; 7,13 m (5H, C₆H₅). IR spektras (KBr, ν, cm⁻¹): 3350(NH), 3050, 3020 (CH=), 2950, 2910, 2870 (CH), 1620 (CONH), 1740, 1765 (COOH), 810 (CH=). UV spektras (etanolyje): λ_{max}, nm 260,4 (ε 4,34); 301,2 (ε 3,35).

Farmacinės kompozicijos ir vaisto forma

Eksperimentinių tyrimų rezultatai patvirtino, kad gydymui fenaloną rekomenduojama vartoti peroraliniu būdu (*per os*) ir tinkama vaisto forma yra tabletės. Preparato dozių nustatymas (titravimas) klinikoje pradėtas nuo terapinių dozių, išaiškintų eksperimentiniuose tyrimuose. Fenalono terapinė dozė yra plačiose ribose - nuo 200 iki 600 mg/m². Dozių eskolacijos seka svyravo nuo 25 iki 700 mg/m². Palaipsniui didinant pradinę fenalono dozę buvo pasiekta optimali paros dozė (400-600 mg/m²; gydymo kursas - 12-15 parų) dar toleruojamų pašalinių

reiškinių fone. Toliau fenalono dozės didinimas galėtų sukelti pašalinių reiškinių intensyvumą. Vengiant nepageidaujamo poveikio ligoniams, buvo rekomenduota fenalono vaistinė forma (tabletės), turinti optimalų aktyvios medžiagos kiekį (300 mg) vienoje tabletėje. Gydimui fenalonas skiriamas *per os* 3-4 kartus po 1 tabletę per dieną, paros dozė 400-600 mg/m².

Vaistinės formos, turinčios fenalono aktyvią medžiagą, gali talpinti standartines farmacijoje naudojamas pagalbines medžiagas, sudarant įvairias farmacinės kompozicijas tabletėje. Ruošiant tabletes farmacinę kompoziciją eksperimentiškai nustatyta, kad pagalbinių komponentų kiekis gali svyruoti nuo 21 iki 25 masės %. Parenkant optimalią farmacinę kompoziciją ir paruošiant vaistinės formos gavimo technologiją, vienas iš svarbiausių veiksnių, turinčių įtakos gamybos procesui, yra aktyvaus junginio (fenalono) mechaninės ir fizikinės-cheminės savybės: birumas - 0,58 g/cm²/s, susispaudimas - 0,92 g/cm, užpildymo tankis - 0,38 g/cm³ ir išstūmimo jėga - 70,2 kg/cm². Fenalonas yra nehigroskopinė medžiaga ir savo sudėtyje kristalizacinio vandens neturi, tačiau medžiaga yra jautri šviesos, drėgmės ir temperatūros poveikiui, ypač šioms faktoriams veikiant kartu. Esant mažam medžiagos birumui ir susispaudimui, reikia naudoti pagalbines medžiagas, pagerinančias tabletuojamos masės slidimą, purių komponentų surišimą, jų susispaudimą bei suformuotos tabletės kietumą, ištamumą, aktyvios medžiagos biotransformaciją organizme ir, nepakeičiantį fenalono fizikinių-cheminių savybių, drėgnos granuliacijos būdą. Pagalbinėmis medžiagomis geriau naudoti: natrio chloridą, krakmolą, stearatus, polivinilpirolidoną. Paruoštos skirtingų farmacinių kompozicijų fenalono 300 mg tabletės, turinčios vidutinę masę 380 mg ir 400 mg.

Tablečių sudėtis (mg / %)

	3 Pavyzdys	4 Pavyzdys	5 Pavyzdys
Fenalonas (FS 46-94)	300,0 / 78.95	300,0 / 78.94	300,0 / 75,0
Natrio chloridas (FS 42-2572-88)	9,0 / 2.37	9,0 / 2.37	9,0 / 2.25
Krakmolai (GOST 7699-78)	53,2 / 14.00	53,0 / 13.95	73,0/18.25
Kalcio stearatas (TU 6-09-4233-76)	3,8 / 1.0	3,0 / 0.79	3,0 / 0.75
Polivinilpirolidonas M.m.12000±2700 (FS 42-1194-78)	14,0 / 3.68	15,0 / 3.95	15,0 / 3.75
Vidutinė tabletės masė (mg)	380,0	380,0	400,0

Šiame išradime pateikiamas fenalono 300 mg tablečių, atitinkančių farmakopėjos vaistų formų reikalavimus, gavimo būdas. Tikslas pasiekiamas presuojant sausą granuliata, paruoštą iš farmacinių komponentų drėgnos granuliacijos būdu su polivinilpirolidono tirpalu poliariniame tirpiklyje, geriau etanolyje.

Šiuo būdu pagamintos tabletės atitinka farmakopėjos reikalavimus (FS 47-94; Fenalono 300 mg tablečių farmakopėjos straipsnis patvirtintas Lietuvos Respublikos SAM Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos 1995.10.12) (2 lentelė). Tablečių fizikiniai

parametrai taip pat atitinka šios vaisto formos farmakopėjinius reikalavimus: tablečių atsparumas trinčiai yra 97,4-98,0 % (turi būti ne mažiau 97,0 %), tablečių kietumas - $n = 0,20$, spaudžiant į briauną 80-90 niutonų jėga (turi būti ne mažiau kaip 0,06), ištamumas neviršija 15 min., tablečių tirpumas atitinka reikalavimus - per 45 min. į tirpalą vidutiniškai pereina ne mažiau 75 % aktyvaus junginio (fenalono).

Fenalono klinikiniai tyrimai

Fenalono tyrimas klinikoje atliktas gydant 296 ligonius, sergančius įvairiomis navikų nozologinėmis formomis. Preparato efektyvumas klinikoje buvo tiriamas 18 įvairios histogenetinės prigimties navikų atžvilgiu: Hodžkino limfoma, ne Hodžkino limfoma, lėtinė limfoleukozė, limfoepitelioma, mielominė liga, Kapoši sarkoma, krūties, plaučių, skrandžio, tiesiosios žarnos, kiaušidžių, šlapimo pūslės, priešinės liaukos, inkstų navikai, seminoma, melanoma, sinovioma, plokščiakūsteliniai galvos-kaklo navikai.

Fenalonas yra efektyvus gydant sergančiuosius piktybinėmis limfomomis, limfoepitelioma, lėtine limfoleukoze, mielomine liga, Kapoši sarkoma, lėtine limfoleukoze, seminoma ir kiaušidžių vėžiu (3 lentelė). Ypač svarbi, klinikinio tyrimo procese išaiškinta, fenalono savybė yra jo efektyvumas gydant rezistentiškas anksčiau pravestai chemoterapijai navikų formas. Siūlomas preparatas turi didelį terapinio veikimo plotį, t.y. didelis intervalas tarp toksinių ir terapinių preparato dozių. Šios teigiamos fenalono savybės, o ypač mažas jo toksiškumas, įgalina skirti fenaloną esant žemiems pradiniam kraujo rodikliams t.y. tada, kai citostatikus skirti yra gyvybinė indikacija.

Farmacinės kompozicijos turinčios efektyvų fenalono aktyvios medžiagos kiekį yra sėkmingai vartojamos žinomose polichemoterapijos programose, derinant jas su kitais efektyviais citostatikais, alkaloidais, antibiotikais bei hormoniniais preparatais. Fenalonas buvo įjungtas į tradicines COPP (ciklofosfaną, onkoviną,

prokarbazinas, prednizolonas) ir CVP (ciklofosfanas, vinkristinas, prednizolonas) programas vietoje ciklofosfano.

Nustatyta, kad naujos programos FOPP (fenalonas, onkovinas, prokarbazinas, prednizolonas) ir FVP(fenalonas, vinkristinas, prednizolonas), gydant piktybines limfomas, yra alternatyvios tradicinėms programoms, tačiau jos mažiau toksiškos ir yra efektyvios tais atvejais, kai konstatuojama navikinio proceso rezistencija anksčiau praveistai chemoterapijai. 4 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad didžiausias pilnų remisijų skaičius konstatuotas ligoniams, gavusiems polichemoterapijos programas, kuriose fenalonas buvo derinamas su adriablastinu, platina ir aranoza. Šiems ligoniams stebėta ir žymiai ilgesnė remisijos trukmė, lyginant su remisijos trukme ligonių, gavusių tik monochemoterapiją fenalonu arba kitokios sudėties mūsų tirtas polichemoterapines programas. Nustatyta, kad programa FOPP pagal gautą objektyvų ir subjektyvų efektą, gali būti alternatyvia programa COPP polichemoterapijai, gydant sergančiuosius Hodžkino limfoma ir programa FVP - CVP polichemoterapijai, gydant ne Hodžkino limfomas. Šios programos ypač efektyvios ir tais atvejais, kada konstatuojama navikinio proceso rezistencija anksčiau atliktai chemoterapijai.

Geriausią terapinį efektą, gydant sergančius piktybinėmis limfomomis, duoda polichemoterapinės programos, kuriose fenalonas derinamas su adriablastinu, platina ir aranoza. Tačiau kartu šios programos sukelia ir daugiausiai toksinių reiškinių ligonio organizme.

Žymiai mažiau toksiškos yra programos, į kurių sudėtį įeina chloretilaminų grupės preparatai: ciklofosfanas, fenalonas bei ureos darinys - aranoza, kurių poveikyje stebima mažiau dispeptinių reiškinių ir beveik nebūna kardiotoksinių ir nefrotoksinių reiškinių. Todėl jos gali būti alternatyvinėmis programomis tais atvejais, kada dėl išaiškintų prieš gydymą kontraindikacijų negalima ligoniams skirti polichemoterapijos su adriablastinu arba platina. Klinikose taip pat tirtos mažiau efektyvios piktybinių limfomų gydymui programos: ACOP + CCNU (adriablastinas, ciklofosfanas, onkovinas, prednizolonas + lomustinas); CVP + CCNU

(ciklofosfanas, vinkristinas, prednizolonas + lomusinas); BI + PI (bleomicetinas + platina). Įvertinus fenalono klinikinių tyrimų rezultatus, Lietuvos Respublikos SAM Farmakologijos komitetas išdavė registracijos liudijimą No 95/2438/11 vaistinio produkto fenalono 300 mg tabletėms. Gydant ligonius fenalonu, pagrindinės indikacijos yra hemoblastozės: piktybinės limfomos (Hodžkino ir ne Hodžkino), limfoepitelioma, lėtinė limfoleukozė, mielominė liga, Kapoši sarkoma, , taip pat gydant kai kuriuos solidinius navikus : seminomą, kiaušidžių vėžį.

Išradimą iliustruoja eksperimentiniai gamybos būdo pavyzdžiai

1 Pavyzdys. 4-[bis(2-chloretil)amino]fenilacto rūgšties chloranhidrido hidrochlorido sintezė

Į 30 l talpos stiklinį reaktorių su dvigubom sienelėm arba su spirale šaldymo mišiniui, mechaniniu maišikliu, iškrovimo, pakrovimo ir termometro angomis, sujungtą su stikliniu matavimo indu įpilama 7,0 l tionilo chlorido. Pakrovimo anga užkemšama stikliniu džiovinimo vamzdeliu, užpiltu iškaitintu kalcio chloridu. Įjungiamas maišiklis ir šaldymo mišinio padavimas ir mišinys atšaldomas iki 0 °C. Iš 10 l talpos stiklinio reaktoriaus su iškrovimo anga lėtai 3-4 val. dalimis pilamas iš anksto paruoštas 3,5 kg (12,67 mol) 4-[bis-(2-chloretil)amino]fenilacto rūgšties tirpalas 4,0 l išdžiovinto dichloreto, stebint, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau 5 °C. Sudėjus visą tirpalą, mišinys 1 val. maišomas 0-5 °C temperatūroje. Šaldymas atjungiamas ir maišoma dar 4 val., leidžiant temperatūrai pakilti iki 15-20 °C. Iš matavimo indo įpilama 7,0 l petrolio eterio, maišoma 30 min. ir pro iškrovimo angą mišinys išpilamas į 10 l talpos siurbiamąjį filtrą, sujungtą su 20 l talpos indu filtratui. Filtre produktas plaunamas 1,0 l išdžiovinto petrolio eterio, iškraunamas į stiklinius indus ir laikomas vakuuminiuose eksikatoriuose su kalcio chloridu. Gaunama 2,6 kg (išeiga 62 %) produkto.

2 Pavyzdys. N-{4-[bis(2-chloretil)amino]fenilacetil}-L-fenilalanino (fenalono individualaus junginio) sintezės technologija

Reakcija atliekama 30 l reaktoriuje iš nerūdijančio plieno su dvigubomis sienomis (šaldyti sūrymu), maišikliu, angomis termometru, pakrovimui ir iškrovimui su stikliniu kranu. Emaliuotame inde 0,74 kg (4,48 mol) L-fenilalanino ištirpinama 5 l 4% vandeniniame natrio hidroksido tirpale ir supilamas į reaktorių. Įjungiamas maišymas ir tirpalas atšaldomas iki 0° C temperatūros.

Per 2 val. mažomis porcijomis sudedama 1,35 kg (4,08 mol) gerai susmulkinto chloranhidrido hidrochlorido, 5 l acetono ir apie 12,5 l vandeninio 4 % natrio hidroksido tirpalo, sekant, kad reakcijos mišinio pH būtų 11-12. Sudėjus visą chloranhidridą, šaldant maišoma 20 min., įpilama 5 l vandens, palaikant ne aukštesnę kaip 5 °C temperatūrą. Įpilama 2,6 l praskiestos (1:1) vandenilio chlorido rūgšties. Kai reakcijos terpės pH sumažėja iki 1, šaldymas atjungiamas ir dar maišoma 1 val., kol mišinio temperatūra pakyla iki kambario temperatūros.

Reakcijos mišinys, slegiant azoto dujomis, perkeliamas į kitą 30 l talpos reaktorių, sujungtą su maišikliu ir stikliniu 20 l talpos matavimo indu. Į reaktorių įpilama 8 l trichlormetano, išmaišoma ir apie 20 l skysčio slegiant pakeliama į matuoklę. Atsiskyrus skysčių sluoksniams matuoklėje, apatinis organinis sluoksnis išpilamas į atskirus 10 l talpos butelius, o vandeninis sluoksnis grąžinamas į reaktorių. Ekstrahavimas pakartojamas 3-4 kartus, sunaudojant 25 l trichlormetano. Visas ekstraktas supilamas į reaktorių, įpilama apie 20 l vandens, maišoma, pakeliama į matavimo indą ir atskiriami skysčių sluoksniai. Ekstraktas plaunamas 60 l vandens, pakartojant plovimą keletą kartų, kol paskutiniojo praplovimo vandens pH bus neutralus. Ekstraktas supilamas į sausus stiklinius 10 l butelius, įberiama išskaitinto natrio sulfato, laikoma 12 val. ir filtruojama.

Išdžiovintas ekstraktas (apie 25 l) įpilamas į 30 l talpos reaktorių, šildomą vandens garais, su maišikliu, pakrovimo, iškrovimo ir termometro angomis, sujungtą

su nutekamuoju šaldytuvu, rinktuvu ir vakuumu. Šildant ne aukščiau kaip 40° C temperatūroje distiliuojamas tirpiklis, kol reaktoriuje liks apie 8 l koncentrato. Nutekamas šaldytuvas pakeičiamas grįžtamoju, įpilama 0,15 kg aktyvuotos anglies ir virinama 1 val. Karštas tirpalas pro iškrovimo angą išpilamas į 10 l talpos siurbiamąjį filtrą. Filtre aktyvuota anglis plaunama 0,7 l trichlormetano. Filtratas grąžinamas į trichlormetanu plautą sausą 10 l talpos reaktorių, sujungiama su nutekamuoju šaldytuvu ir 40 °C temperatūroje distiliuojamas tirpiklis, kol reaktoriuje liks 2,5-3,0 l koncentrato. Pro iškrovimo angą koncentratas išpilamas į 5 l talpos emaliuotą indą, maišant įpilama apie 0,6 l petrolio eterio ir šaldant 0-3 °C temperatūroje mišinys laikomas 2 val. Išsikristalinęs produktas filtruojamas per siurbiamąjį filtrą, kristalinės nuosėdos plaunamos. Filtruojant, kaip galima pilniau išsiurbiamas tirpiklis.

Nevalytas produktas sudedamas į 5-10 l talpos stiklinį reaktorių su pakrovimo, iškrovimo angomis, maišikliu ir grįžtamoju šaldytuvu. Įpilama 1,8 l etilo acetato, įberiama 0,05 kg aktyvuotos anglies ir maišant virinama 45 min. Karštas tirpalas pro iškrovimo angą maišant išpilamas ant siurbiamojo filtro. Anglis filtre plaunama 0,15 l etiloacetato. Filtratas išpilamas į 5 l stiklinį indą ir šaldant 0-3 °C temperatūroje laikomas 3 val. Išsikristalinęs produktas filtruojamas per išplautą ir išdžiovintą siurbiamąjį filtrą. Nuosėdos plaunamos ir gerai nusausinamos. Produktas sudedamas į stiklinius indus ir džiovinamas keletą parų 35-40° C temperatūroje. Fenalono išeiga 0,53-0,69 kg (31-40 %).

3 Pavyzdys. Fenalono 300 mg tablečių gamyba (vidutinė tabletės masė 380 mg)

Žaliavų kiekiai 1 kg masės paruošimui (įskaitant 3 % gamybos nuostolius): fenalonas - 813,2 g, natrio chloridas - 24,4 g, krakmolas - 144,2 g, kalcio stearatas - 10,3 g, polivinilpirolidonas - 37,9 g, 95 % etanolis - 422 ml.

Persijotas fenalonas (813,2 g), susmulkintas ir persijotas natrio chloridas (24,4 g) ir persijotas išdžiovintas krakmolas (36,1 g) suberiami į 10 l talpos 1 indą.

Komponenčių mišinys maišomas 10-15 min. traukos spintoje. Atskirai paruošiamas 37,9 g polivinilpirolidono tirpalas 422 ml 95 % medicininio etanolio ir dalimis supilamas į 1 indą, kad sudrėkinti granuliavimui paruoštą sausą komponenčių masę. Granuliatas tolygiai išmaišomas ir pertrinamas per sietą į 5 l talpos 2 indą. Drėgnas granuliatas paskleidžiamas plonu sluoksniu ant pergamentinio popieriaus ir su padėklais dedamas į vienos kameros, prapučiamą sausu filtruotu oru, elektrinę džiovinimo spintą. Granuliatas džiovinamas 35- 45 °C temperatūroje 30-40 min. Sausas granuliatas pertrinamas per sietą į emaliuotą 10 l talpos 3 indą. Granulianto apipudrinimui į 3 indą pridedama 10,3 g persijoto kalcio stearato, likusi dalis (108,1 g) persijoto išdžiovinto krakmolo ir mišinys gerai išmaišomas. Paruošta masė tabletuojama rotacinio tipo tabletavimo mašina su 9-10 mm diametro puansonais. Pagaminus pirmasias tabletes tikrinama jų išvaizda,irstamumas ir vidutinė masė. Jeigu reikalinga, reguliuojama presavimo jėga. Tabletės sijoamos per sietą, atskiriant granulianto dulkes. Tabletavimo išeiga 97-98 %.

4 Pavyzdys. Fenalono 300 mg tablečių gamyba (vidutinė tabletės masė 380 mg)

Žaliavų kiekiai 1 kg masės paruošimui: fenalonas - 813,2 g, natrio chloridas - 24,4 g, krakmolas - 143,6 g, kalcio stearatas - 8,13 g, polivinilpirolidonas - 40,6 g, 95 % etanolis - 422 ml.

Tabletės gaminamos analogiškai, kaip aprašyta 3 pavyzdyje.

5 Pavyzdys. Fenalono 300 mg tablečių gamyba (vidutinė tabletės masė 400 mg)

Žaliavų kiekiai 1 kg masės paruošimui: fenalonas - 772,5 g, natrio chloridas - 23,2 g, krakmolas - 188,0 g, kalcio stearatas - 7,7 g, polivinilpirolidonas - 38,6 g, 95 % etanolis - 422 ml.

Tabletės gaminamos kaip aprašyta 3 pavyzdyje, tik tabletuojama su 11-12 mm diametro puansonais.

1 Lentelė

FENALONO FIZIKINĖS-CHEMINĖS KONSTANTOS IR GRYNUMO RODIKLIAI

Eil. Nr.	Fizikinės-cheminės konstantos ir grynumo rodikliai, atitinkantys farmakopėjos reikalavimus (FS 46-94)	Fenalono, pagaminto siūlomą būdą fizikinės-cheminės konstantos ir grynumo rodikliai ir jų atitikimas (FS 46-94) reikalavimams	Fenalono, gaminto prototipe nurodytu būdą, fizikinės-cheminės konstantos ir grynumo rodikliai ir jų atitikimas (FS 46-49) reikalavimams
1	2	3	4
1.	Molekulinė masė	423,3	423,3
2.	Išvaizda	smulkiakristaliniai milteliai	smulkiakristaliniai milteliai
3.	Spalva*	gelsvai balti, be kvapo	kreminiai balti, be kvapo
4.	Jautrumas šviesos poveikiui	šviesoje ir aukštesnėje temperatūroje tamsėja	šviesoje ir aukštesnėje temperatūroje tamsėja
5.	Tirpumas (1 g)*: gerai tirpus acetone(1-10 ml), tirpus trichlormetane (10-30 ml), mažai tirpus 95 % etanolyje (30-100 ml), netirpus vandenyje (praktiškai netirpus daugiau kaip 1000 ml)	atitinka atitinka atitinka atitinka	neatitinka neatitinka neatitinka atitinka
6.	Lydymosi temperatūra*	109-113 °C	102-103 °C
7.	Tirpalo skaidrumas*	skaidrus	neskaidrus

1 lentelės tęsinys

1	2	3	4
8.	Tirpalo spalva* neturi viršyti etalono 5 ^o	atitinka	atitinka etaloną 3 ^o arba 4 ^o t.y. (viršija 5 ^o)
9.	Specifinis optinio sukimo kampas* $[\alpha]^{20}$ nuo +45° iki 50° (C=2, CHCl ₃)	atitinka	nuo -9,5° iki -10,0°(c 0,87 7 N HCl)
10.	Specifinė priemaiša* - ne daugiau kaip 0,5 %	atitinka	viršija 0,5%
11.	Chloridai* - ne daugiau kaip 0,04 %	atitinka	viršija 0,04 %
12.	Sulfatai - ne daugiau kaip 0,04 %	atitinka	atitinka
13.	Sunkieji metalai - ne daugiau kaip 0,001 %	atitinka	atitinka
14.	Sulfatiniai pelenai* - ne daugiau kaip 0,2 %	atitinka	neatitinka
15.	Netektis džiovinant* - ne daugiau kaip 0,3 %	atitinka	viršija 0,3 %
16.	Pagrindinio junginio fenalono kiekis* - produktas išdžiovin- tas iki pastovios masės fena- lono turi ne mažiau kaip 98,5 % ir ne daugiau kaip 100,5 %	nuo 98,5 % iki 99,8 %	nuo 94,0 % iki 98,0 %

*pagerintos produkto konstantos ir grynumo rodikliai

2 Lentelė

FENALONO 300 MG TABLEČIŲ RODIKLIAI

Farmakopėjos straipsnio reikalavimai (FS-47-94)	Vidutinė tablečių masė B 80 mg		Vidutinė tablečių masė 400 mg
	3 Pavyzdys	4 Pavyzdys	5 Pavyzdys
Išvaizda - kreminiai baltos spalvos, apvalios formos, plokščios be apvalkalo tabletės	atitinka	atitinka	atitinka
Tapatybė - rodo chloro jonams ir α -aminorūgštims charakteringas reakcijas	teigiamos	teigiamos	teigiamos
Irstamumas - ne daugiau 15 min.	nuo 1 iki 4,5 min.	nuo 3 iki 5,5 min.	nuo 1 iki 10 min.
Spalva - neviršyti etalono 5 ^a	atitinka	atitinka	atitinka
Vidutinė tabletės masė - 380 mg $\pm$ 5 % (361,0-399,0 mg) 400 mg $\pm$ 5 % (380,0-420,0 mg)	362,0-384,0	378,0-383,0	395,0- 415,0
Aktyvios medžiagos kiekis tabletėje - 300 mg $\pm$ 5 % (285,0-315,0 mg)	286,0-305,0	292,0-307,0	285,0- 310,0

3 Lentelė

FENALOLIO PRIEŠNAVIKINIO SPEKTRO TYRIMAI

Naviko nozologinė forma	Atvejų skaičius	Gydymo kursų skaičius	Terapinis efektas*										
			objektyvus					subjektyvus					
			0	1	2	3	4	%	0	1	2	3	%
1	2	3	4										
1. Hodžkino limfoma	50	108	22	3	7	8	10	56,6	18	2	9	21	64,0
2. Ne Hodžkino limfoma	50	90	30	0	5	10	5	40,0	20	8	10	12	60,0
3. Lėtinė limfo-leukozė	26	60	12	2	2	10	0	54,0	10	5	4	7	61,4
4. Limfoepitelio-ma	2	12	0	0	0	2	0		0	0	0	2	
5. Mielominė liga	3	18	0	0	0	2	1		0	0	1	2	
6. Kapoši sarkoma	2	6	0	1	1	0	0		0	0	2	0	
7. Krūties vėžys	14	18	9	1	4	0	0	35,0	10	1	4	0	35,7
8. Plaučių vėžys:													
a) smulkialąstelinis	10	16	8	0	2	0	0	20,9	8	0	2	0	20,0
b) plokščialąstelinis	5	5	5	0	0	0	0		5	0	0	0	
9. Skrandžio vėžys	20	22	18	2	0	0	0	10,0	18	2	0	0	10,0
10. Tiesiosios žarnos vėžys	19	23	18	1	0	0	0		16	3	0	0	
11. Kiaušidžių vėžys	23	34	11	2	3	4	3	52,0	8	4	4	7	65,0

3 lentelės tęsinys

1	2	3	4
12. Šlapimo pūslės vėžys	21	32	10 0 6 5 0 33,0 8 2 10 1
13. Priešinės liaukos vėžys	10	16	6 0 2 2 0 40,0 6 2 2 0 40,0
14. Inkstų vėžys:	5	8	3 2 0 0 0 2 2 1 0
a) hipernefroma	2	2	2 0 0 0 0 2 0 0 0
b) plokščialąstelinis			
15. Seminoma	8	24	3 0 1 4 0 2 1 2 3
16. Melanoma	20	28	16 1 2 1 0 20,0 12 6 2 0 40,0
17. Sinovioma	1	1	1 0 0 0 0 1 0 0 0
18. Plokščialąsteliniai galvos ir kaklo vėžiai	5	7	3 2 0 0 0 2 3 0 0
	296	530	

*) Gydomo priešnavikiniai preparatai efektyvumas įvertintas pagal Pasaulinės Sveikatos Apsaugos Organizacijos skaitmeninius vertinimo kriterijus:

0 – negautas objektyvus efektas

1 – gauta dalinė remisija, konstatavus navikinių darinių regresiją, mažiau
25 %, lyginant su jų pradine apimtimi

2 – dalinė remisija – 25-50 %

3 – dalinė remisija - daugiau 50 %

4 – pilna remisija, konstatavus pilną navikinių darinių išnykimą

4 Lentelė

DALINIŲ IR PILNŲ REMISIJŲ SKAIČIUS PROCENTAIS

a) Hodžkino limfoma

Polichemoterapijos programos	Ligonų skaičius	Objektyvus efektas, %		
		PR ¹	DR ²	BE ³
1	2	3	4	5
1. FOPP	15	40,0	33,3	73,3
2. AFOP+PI ⁴	10	40,0	40,0	80,0
3. AFOP+Ar ⁵	15	53,3	33,3	86,6
4. COPP	10	30,0	40,0	70,0
5. ACOP+PI ⁶	30	33,3	36,7	70,0
6. ACOP+CCNU	20	25,0	35,0	60,0
7. CVP+CCNU	10	20,0	40,0	60,0
8. BI+PI	25	24,0	44,0	68,0

4 lentelės tęsinys

b) ne Hodžkino limfoma

1	2	3	4	5
1. FVP	20	35,0	30,0	65,0
2. FVP+PI ⁷	20	40,0	35,0	75,0
3. AFOP+PI ⁸	15	46,0	33,3	80,0
4. AFOP+Ar ⁹	14	43,0	35,7	78,7
5. CVP	30	30,0	36,6	66,6
6. ACOP+PI	20	35,0	40,0	75,0
7. ACOP+CCNU	15	20,0	40,0	60,0
8. CVP+CCNU	10	20,0	20,0	40,0
9. B1+P1	20	10,0	50,0	60,0

1) PR –visiška remisija

2) DR – dalinė remisija

3) BE – bendras efektyvumas, tai suminis visiškų ir dalinių remisijų skaičius, išreikštas %.

4) AFOP + PI (adriablastinas, fenalonas, onkovinas, prednizolonas + platina)

5) AFOP + Ar (adriablastinas, fenalonas, onkovinas, prednizolonas + aranoza)

6) ACOP + PI (adriablastinas, ciklofosfanas, onkovinas, prednizolonas + platina)

7) FVP + PI (fenalonas, vinkristinas, prednizolonas + platina)

8) AFOP + PI (adriablastinas, fenalonas, onkovinas, prednizolonas + platina)

AFOP + Ar (adriablastinas, fenalonas, onkovinas, prednizolonas + aranoza)

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. N-{4-[bis(2-chloretil)amino]fenilacetil}-L-fenilalanino gamybos būdas, acilinant L-fenilalanino šarminį tirpalą 4-[bis-(2-chloretil)-amino]fenilacto rūgšties chloranhidrido hidrochloridu vandens organinio tirpiklio aplinkoje, -2 - 5°C temperatūroje ir išskiriant produktą b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad acilinimui naudoja L-fenilalanino perteklių, produktą išskiria ekstrahuojant chlorintais angliavandeniliais ir ekstraktą apdorojant iki kristalinių nuosėdų susidarymo, kurias toliau grynina, o gautą produktą – fenalono aktyvią medžiagą džiovina.
2. Gavimo būdas pagal 1 punktą , b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad acilinimo reakcijoje organiniu tirpikliu naudoja dalinai arba gerai tirpų vandenyje organinį tirpiklį, tokį kaip acetonas.
3. Gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ekstrakto apdorojimui naudoja aprotoninių „netirpių vandenyje tirpiklių mišinius, tokius kaip trichlormetaną ir petrolio eterį.
4. Gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad produkto gryninimui naudoja protoninius arba aprotoninius tirpiklius, kurie tirpūs arba yra dalinai tirpūs vandenyje, tokius kaip: alkoholiai, geriau - etanolis, propanolis; taip pat ir aprotoninius tirpiklius, kurie netirpūs vandenyje, acetatai – geriau etiloacetatas; eteris.
5. Gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fenalono produktą džiovina, kad pašalinti absorbuotus organinius tirpiklius ir vandenį iki fenalono kiekis produkte siekia ne mažiau kaip 98,5 %.
6. N-{4-[bis(2-chloretil)amino]fenilacetil}-L-fenilalaninas (fenalono aktyvi medžiaga) b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gaunamas būdu pagal 1-5 punktus .
7. Farmacinė kompozicija, turinti aktyvųjį ingredientą ir standartines farmacinės pagalbinės medžiagas b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyviuoju ingredientu yra medžiagos pagal 6 punktą efektyvus kiekis.

8. Farmacinės kompozicijos pagal 7 punktą vaisto forma, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad ji yra tabletės, susidedančios iš 300 mg fenalono aktyvaus ingrediento ir pagalbinių komponentų, tokių kaip natrio chloridas, krakmolos, polivinilpirolidonas, kalcio stearatas, kurių kiekis tabletėje gali svyruoti nuo 21 iki 25%.
9. Farmacinės kompozicijos pagal 8 punktą vaisto forma, b e s i s k i r i a n t i t u o, tabletės, gauna drėgnos granuliacijos būdu, tirpikliu naudojant etanolį.
10. Vaistinis produktas fenalonas N-{4-[bis-(2-chloretil)amino]fenilacetil}-L-fenilalaninas pagal 7–9 punktus kurio pagrindinės indikacijos yra hemoblastozės: piktybinės limfomos (Hodžkino ir ne Hodžkino), limfoepitelioma, lėtinė limfocitėzė, mielominė liga, Kapoši sarkoma, ,o taip pat solidiniai navikai, tokie kaip seminoma, kiaušidžių vėžys.
11. Vaistinis produktas pagal 7–9 punktus fenalonas skirtas vartoti polichemoterapijos programose deriniuose su efektyviais antinavikiniais citostatikais (chloretilaminai, alkaloidai, antibiotikai) bei hormoniniais preparatais.