



УКРАЇНА

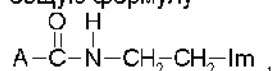
(19) UA (11) 56123 (13) C2

(51) 7 C07D233/64, C12P17/10,  
A61K7/42, 31/415МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПСЕВДОДИПЕПТИДНИЙ ПРОДУКТ, ЩО ВМІЩУЄ ІМІДАЗОЛЬНУ ГРУПУ, СПОСІБ ЙОГО  
ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ) ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

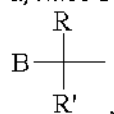
2

(21) 96041709  
 (22) 03 11 1994  
 (24) 15 05 2003  
 (86) PCT/FR94/01272, 03 11 1994  
 (31) 93/13480  
 (32) 05 11 1993  
 (33) FR  
 (46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р  
 (72) Бабіжаєв Марк, RU, Серен Марі-Крістін, MC  
 (73) ЕКССИМОЛЬ СОСЬЕТЕ АНОНИМ МОНЕГАСК,  
 MC, Бабіжаєв Марк, RU  
 (56) EP, A, 0372818, 13 06 1990  
 EP, A, 0144290, 12 06 1985  
 EP, A, 0143746, 05 06 1985  
 JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol 56,  
 no 19, 1991, EASTON US pages 5606-5610  
 ZEITSCHRIFT FÜR CHEMIE, vol 9, no 4, 1969,  
 page 144  
 CHEMICAL ABSTRACTS, vol 90, no 15, 9 April  
 1979, Columbus, Ohio, US, abstract no 115121  
 (57) 1 Псевдодипептидний продукт, имеющий  
 общую формулу



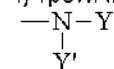
в которой А представлен

а) либо в форме

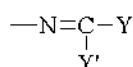


где В представляет собой амин, в котором атом азота напрямую связан с углеродным атомом и выбран из группы, состоящей из

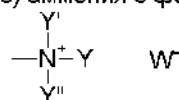
- 1) первичного амина,
- 2) вторичного амина, имеющего формулу -NH-X, в которой X является углеводородным радикалом, фторалкилом или ацилом, или амином,
- 3) третичного циклического амина циклоалкильного типа или лактама,
- 4) третичного амина с формулой



в которой Y или Y' являются углеводородным радикалом, ацилом или оксиацилом,  
 5) имида с формулой



в которой Y является углеводородным радикалом и Y' является атомом водорода или углеводородным радикалом,  
 б) аммония с формулой



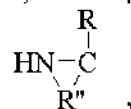
в которой Y, Y', Y'' являются углеводородными радикалами и ион W является галогенидом, сульфатом, фосфатом, бикарбонатом, паратолуолсульфонатом или соединением, содержащим карбоксилатную группу,

R является атомом фтора, фторалкильным радикалом, функциональной группой, такой как сульфат, фосфат или карбоксильная кислотная группа, ацильным радикалом, линейной алкильной цепью, которая может быть замещена одной или несколькими функциональными группами, или алкенильным или арильным радикалом, который может быть замещен одной или несколькими функциональными группами,

R' является атомом водорода, атомом фтора, алкильным радикалом или фторалкильным радикалом,

Im является имидазолом или N-замещенным имидазолом,

б) либо в форме



где

R является атомом водорода или фтора, или фторалкил-радикалом, ацилом или углеводородным радикалом, способным к замещению одной или несколькими функциональными группами, и

R'' является ацильным радикалом или углеводородным радикалом, который может быть замещен одной или несколькими функциональными группами

2 Псевдодипептидний продукт по п 1 формулы изобретения, отличающийся тем, что атом углерода А в общей формуле является ассимметрич-

(13) C2

(11) 56123

(19) UA

ным углеродом с конфигурацией, совершенно отличной от  $\alpha$ -углеродного атома природной  $\alpha$ -аминокислоты, связанной пептидной связью с гистамином

3 Псевдодипептидный продукт по п 1 или 2, **отличающийся** тем, что радикал R' не является атомом водорода

4 Псевдодипептидный продукт по п 3, **отличающийся** тем, что по крайней мере один из радикалов R или R' является атомом фтора

5 Псевдодипептидный продукт по одному из пп 1-3, **отличающийся** тем, что по крайней мере один из радикалов R или R' является радикалом CF<sub>3</sub>

6 Псевдодипептидный продукт по п 1 или 2, **отличающийся** тем, что имеет общую формулу, представленную формой а), в которой В является азиридином, пирропидином или пиперидином, или лактамом, таким как  $\delta$ - или  $\gamma$ -лактамы

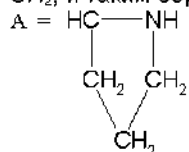
7 Псевдодипептидный продукт по п 1 или 2, **отличающийся** тем, что имеет общую формулу, представленную формой а), в которой В является аммонием, ион W является соединением, несущим такую группу как ацетат, трифторацетат, цитрат, глюконат, пикрат, аспартат и глютамат, ион галогена, сульфат, фосфат, бикарбонат или паратолуолсульфонат

8 Псевдодипептидный продукт по одному из пп 1-7, **отличающийся** тем, что радикал R или R" является радикалом, замещенным функциональной группой, входящей в ряд спирт, амин, карбоксил, алкокси, тиоэфир, тиол, фосфат и сульфат

9 Псевдодипептидный продукт по одному из пп 1-7, **отличающийся** тем, что радикал R' выбран из следующих радикалов изопропил, изобутил, вторбутил, трет-бутил, нео-пентил

10 Псевдодипептидный продукт по п 1 или 2, **отличающийся** тем, что он способен формировать хелат с атомом металла из ряда цинк, медь, железо, кобальт, марганец или никель

11 Псевдодипептидный продукт по п 1 или 2, **отличающийся** тем, что имеет общую формулу в форме б), где R" является радикалом CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, и таким образом когда А является



псевдодипептидный продукт является L-пропилгистамином

12 Псевдодипептидный продукт по любому из пп 1-11, **отличающийся** тем, что атом кислорода карбонильной группы амидной (пептидной) связи, являющейся результатом сопряжения между гистамином и  $\alpha$ -аминокислотой, замещен атомом серы

13 Способ получения продукта по любому из пп 1-11, **отличающийся** тем, что включает следующие этапы

- N-концевая защита  $\alpha$ -аминокислоты группой X,
- O-активация  $\alpha$ -аминокислоты группой Y,
- сопряжение N-защищенной и O-активированной  $\alpha$ -аминокислоты с гистамином или метилзамещенным гистамином, и

- удаление или сохранение X в соответствии с желаемым псевдодипептидным продуктом

14 Способ по п 13, **отличающийся** тем, что  $\alpha$ -аминокислоту подвергают O-активации путем эстерификации карбоксильного остатка аминокислоты

15 Способ по п 14, **отличающийся** тем, что этап эстерификации для получения O-активированной  $\alpha$ -аминокислоты реализуют через реакцию с соединением, выбранным из группы, состоящей из цианметилового спирта, о-нитрофенола, 2,4,5-трихлорфенола, р-нитрофенола, 2,4-динитрофенола, пентахлорфенола, пентафторфенола, N-гидроксифталимида, N-гидроксисукцинимид, 1-гидрокси-4-пиперидина и 5-хлор-8-гидроксихинолина

16 Ферментативный способ получения продукта по любому из пп 1-11, **отличающийся** тем, что он представлен сопряжением  $\alpha$ -аминокислоты с гистамином или метилзамещенным гистамином в присутствии такого фермента как гидролаза

17 Способ по п 16, **отличающийся** тем, что фермент, выполняющий роль катализатора процесса, является гидролазой, выбранной из группы, состоящей из липаз, экстрагированных из микроорганизмов или животного происхождения, и протеаз

18 Продукт по одному из пп 1-12, **отличающийся** тем, что используется для получения препарата для лечения катаракты

19 Продукт по одному из пп 1-12, **отличающийся** тем, что используется для получения препарата для лечения атеросклероза

20 Продукт по одному из пп 1-12, **отличающийся** тем, что используется для получения препарата для лечения состояний воспаления

21 Продукт по одному из пп 1-12, **отличающийся** тем, что используется для получения препарата для лечения кожных болезней, связанных с окислительным стрессом, таких как фотоаллергия, порфирия и красная волчанка

22 Продукт по одному из пп 1-12, **отличающийся** тем, что используется для получения препарата для лечения эндотоксемий и других сосудистых заболеваний, связанных с гиперпродукцией свободных радикалов NO

23 Продукт по одному из пп 1-12, **отличающийся** тем, что используется для получения препарата для заживления тканей, таких как кожные ткани, слизистая оболочка желудка и тканей глаза

24 Продукт по п 10, **отличающийся** тем, что используется для получения препарата для лечения повреждений желудка, где псевдодипептидный продукт представлен в виде хелата с атомом цинка

25 Продукт по одному из пп 1-12, **отличающийся** тем, что используется для получения препарата, применяемого в качестве радиопротекторного агента

26 Продукт по одному из пп 1-12, **отличающийся** тем, что используется для получения препарата обладающего ингибирующим действием на синтез коллагена

27 Лекарственное средство, содержащее продукт по п 26, для лечения осложнений диабета и для

уменьшения келоидов в процессе лечения повреждений кожи

28 Продукт по одному из пп 1-12, отличающийся тем, что используется для получения печенбных или косметических композиций, используемых для усиления регенерации и омоложения таких тканей как слизистые оболочки и ткани кожи

29 Продукт по одному из пп 1-12, отличающийся тем, что используется для получения препарата, применяемого в качестве иммуностимулирующего средства для усиления действия вакцин

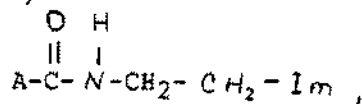
30 Продукт по одному из пп 1-12, отличающийся тем, что используется для получения препарата, применяемого в качестве средства, противодействующего агрегации тромбоцитов

31 Продукт по одному из пп 1-12, отличающийся тем, что используется для получения антиаллергических препаратов

32 Продукт по одному из пп 1-12, отличающийся тем, что используется для сохранения и стабилизации веществ, чувствительных к окислению, пищевых продуктов или органов и тканей, законсервированных *ex vivo*

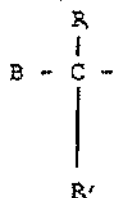
Настоящее изобретение рассматривает псевдодипептидные продукты, и в особенности новый псевдодипептидный продукт, содержащий имидазольную или имидазол N-замещенную группу, а также применение указанных продуктов в терапии, косметической сфере и пищевой промышленности

Объектом изобретения является новый псевдодипептидный продукт, имеющий общую формулу



в которой А является

а) или в форме



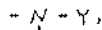
и

В представляет собой амин, в котором атом азота непосредственно связан с углеводородным атомом и выбран из группы, состоящей из

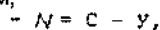
1) первичного амина,

2) вторичного амина, имеющего формулу -NH-X, в которой X является углеводородным радикалом, фторалкилом, или ацилом, или амином,

3) третичного циклического амина циклоалкильного типа или лактамом,



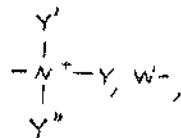
4) третичного амина с формулой  $\text{Y}'$  в которой Y и Y' являются углеводородным радикалом, ацилом или оксиацилом,



5) имином с формулой



в которой Y является углеводородным радикалом и Y' атомом водорода или углеводородным радикалом, и



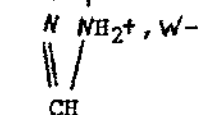
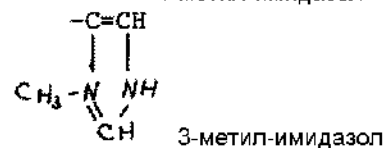
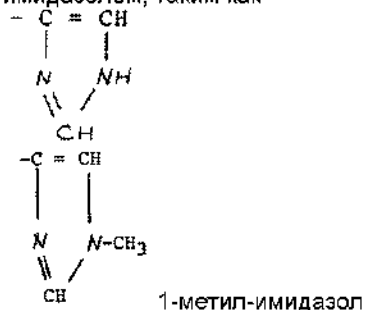
б) аммонием с формулой

в которой Y, Y', Y'' являются углеводородным радикалом и ион W является галогенидом, сульфатом, фосфатом, бикарбонатом, паратолуолсульфонатом, или соединением, несущим карбоксилатную группу

R является атомом фтора, фторалкильным радикалом, функциональной группой, такой как сульфат, фосфат или карбоксильная, ацильным радикалом, линейной алкильной цепью, способной к замещению одной или несколькими функциональными группами, или алкениловым (олефиновым) радикалом, или арилом, способным к замещению одной или несколькими функциональными группами,

R' является атомом водорода, фтора, алкильным радикалом, или фтор-алкильным радикалом,

Im является имидазолом или N-замещенным имидазолом, таким как

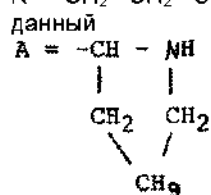


W определен выше

б) или в форме

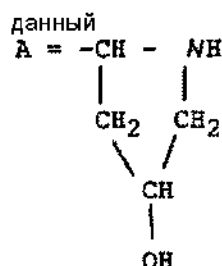
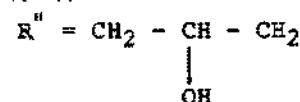


R = H  
R'' = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>



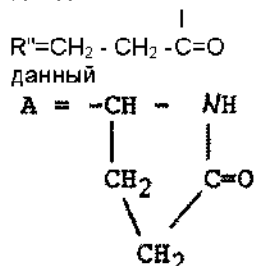
о 4-гидрокси-L-пропил-гистамин

R = H



о L-пироглутамил-гистамин

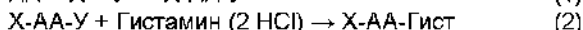
R = H



Псевдодипептидные продукты по данному изобретению могут рассматриваться как конденсаты между альфа аминокислотой и гистамином или метилзамещенным гистамином, таким как 1-метил-гистамин или 3-метил-гистамин. Кроме того, кислородный атом связи получившегося амида может быть замещен атомом серы.

Для указанной цепи псевдодипептидные продукты могут быть получены путем различных синтетических процессов как химических, так и энзиматических.

Адекватный процесс химического получения псевдодипептидного продукта по данному изобретению, в символическом виде представленном как AA-Гист (где AA является аминокислотой, а гистамин обозначен Гист) описывается в виде следующей схемы:



Первая стадия процесса заключается в N-защите амино-группы аминокислоты (AA) группой X и O-активации Y-группой.

N-защита предпочтительно осуществляется путем замещения атома водорода в аминокислотной аминогруппе на X-группировку, которой могут быть ацил-, ацилоксирадикалы и другие. Среди протекторных групп, представляющих наибольший интерес, можно назвать бензилоксикарбонильную (Z), 9-флуоренилметилоксикарбонильную (Fmoc),

бензил, фтапоил, 2-нитрофенил-сульфенил, трифторацетильный радикалы.

Хотя можно обойтись и без этого, но O-активация проводится преимущественно путем эстерификации функциональной карбоксильной группы аминокислоты соединениями из следующей группы: цианометилловый спирт, о-нитрофенол, 2,4,5-трихлорфенол, p-нитрофенол, 2,4-динитрофенол, пентахлорфенол, пентафторфенол, N-гидроксифталимид, N-гидроксисукцинимид, 1-гидроксипиперидин и 5-хлоро-8-гидроксихинолин.

Среди методов O-активации можно снова привести процесс, состоящий в превращении кислотной карбоксильной группы в ацилхлорид, гидразид, или "смешанный", или симметричный ангидрид.

Метод частичной активации состоит в достижении того, чтобы аминокислота AA реагировала с фосгеном, приводя к образованию N-карбоксиянгидрида этой аминокислоты.

Вторым этапом процесса получения продукта является образование связи с гистамином, которое может быть осуществлено в присутствии или отсутствии агента сопряжения, вынуждая при этом N-защищенную и O-активированную (или нет) аминокислоту реагировать с гистамином преимущественно в форме дигидрохлорида. Следует отметить, что конденсирующий агент несущественен для взаимодействия с O-активированной аминокислотой.

Образование связи в отсутствие конденсирующего агента осуществляется в органическом растворителе (например, хлороформе, 1,2-диметоксиэтаноле, диметилформамиде и т.д.) в присутствии кислоты (например, уксусной и др.) или основания (например, триэтиламина и др.), в водно-органическом растворителе (например, смеси пиридин-вода или вода-1,2-диметоксиэтан и т.д.), с основанием (например, с содой или бикарбонатом натрия и др.), затем с кислотой (например, соляной кислотой и др.), в каталитических условиях (например, имидазол, N-этилморфолин и др.).

В случае использования конденсирующего агента, им могут являться, например, дициклогексил-карбодиимид, N-гидроксibenзотриазол и его производные, такие как бензотриазолилокси (трисдиметил-амино)фосфониум, гексафторфосфат (BOP), 1-изобутилоксикарбонил-2-изобутилокси-1,2-дигидрохинолин, карбонилдиимидазол, K-реагент Вудворда, альфа-хлорвинил этиловый эфир, альфа, альфа-дихлордиэтиловый эфир, дихлорметил метиловый эфир, DCC с добавлениями, DCC-пентахлорфенол, DCC-пентафторфенол, цианамид, кетенимины и кетены, соли оксазолия, EEDO (1-этоксикарбонил-2-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин), инамины ацилфосфониумов, трифенилфосфит и имидазол, комплексы двухвалентной меди, SiCl<sub>4</sub>.

Когда возникает необходимость, группа X или N-протектор удаляются во время третьего этапа: X-AA-Гист → AA-Гист (3)

Удаление защитной группы осуществляется путем гидрогенолиза, восстановлением натрия в жидком аммиаке, гидразиолизом, ацидолизом, гидролизом или ферментативным путем. Пред-

почтительное решение состоит в проведении указанного этапа снятия защиты путем ацидолиза с трифторуксусной кислотой. В этом последнем случае псевдодипептидный продукт получается в форме основания после обработки аммиаком. Кроме того, когда это достигнуто, вещество в форме основания может быть соединено с солью переходного металла в форме хелата.

В качестве примера, процесс получения L-глутамил-гистамина может быть осуществлен следующим образом:

К 2.0г (6.59ммоль) суспензии Boc-Glu(OtBu)-OH, содержащей 1.456г (7.91ммоль) раствора пентафторфенола в 8мл этил-ацетата при 0°C добавлено по каплям 4мл 1.631г (7.91ммоль) дициклогексилкарбодиимид-мочевина, растворенной в этил ацетате. Перемешивание при 0°C производится в течение 30мин, а затем в течение одного часа при комнатной температуре.

Реакционная смесь фильтруется для того, чтобы удалить дициклогексил-мочевину. Дициклогексил-мочевина отмывается этил-ацетатом, и фильтрат упаривается. Маслянистый осадок высушивается в течение 2 часов с помощью лопастного насоса.

3.1г Boc-Glu(OtBu)-OPfp получают в форме белого твердого вещества.

К 1.213г (6.59ммоль) суспензии гистамина хлоргидрата в 15мл диметилформамида, содержащего 1.331г (13.18ммоль) N-метилморфолина добавляют по каплям при 0°C раствор Boc-Glu(OtBu)OPfp в 5мл диметилформамида.

Реакционную смесь перемешивают в течение двух часов при 0°C, затем 1.5 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют и преципитат отмывают диметилформамидом.

Смесь фильтруют для того, чтобы удалить преципитат N-метилморфолина хлоргидрата и преципитат отмывают этилацетатом, диметилформамид выпаривают под вакуумом с лопастным насосом при  $t < 40^\circ\text{C}$ , 25мл этилацетата добавляют к осадку, затем нерастворимая фракция удаляется фильтрацией.

Продукт отмывают 20мл 0.5М бикарбонатом, (гидрогенокарбонатом) натрия, 10мл 0.5М бикарбоната (гидрогенокарбоната) натрия, 20мл воды и 20мл насыщенного раствора хлорида натрия.

После высушивания органической фазы в течение одного часа на сульфате натрия, после выпаривания получают белый порошок.

3.234г (Rdt > 100%) продукта извлекают вновь, однако, ССМ обнаруживает, что остатки фенола и гистамина должны быть удалены на следующем этапе.

К 1.12г твердого Boc-Glu(OtBu)-Hist добавляют 25мл трифторуксусной кислоты. Перемешивание проводят в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель упаривают на лопастном насосе при  $t \leq 40^\circ\text{C}$ .

12мл этилового эфира добавляют к продукту, который перемешивается в течение 30мин при комнатной температуре. Формируется белый клейкий продукт. Эфир удаляется декантированием, осадок промывают 10мл этилового эфира, затем высушивают на лопасти, ном насосе.

Затем осадок растворяют в 7мл этанола и до-

бавляют аммиак (5% концентрации) до pH 7.5. Добавляют 25мл этилацетата и все вместе помещают при 0°C на несколько часов.

Формируются две фазы, которые разделяются декантированием, желтоватая маслянистая нижняя фаза упаривается. Образуется очень гигроскопичный белый порошок. Продукт рекристаллизуют в этанол/этил ацетате.

После фильтрации твердый осадок промывается этанол/этил ацетатом (1/1).

Выход продукта при этом 510мг (Rdt = 65%)

Пептоидные продукты могут быть успешно приготовлены, в смысле цены и доходности, с использованием синтетического метода целиком или частично ферментативного.

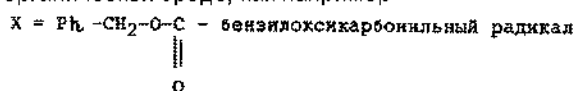
В соответствии с указанным процессом, можно предложить следующую схему синтеза.

Реакция конденсации описывается следующим уравнением:



где X-AA-Y является N-защищенной аминокислотой, приготовление которой уже описано, и где протекторная группа X может быть ацильным, ацилоксильным радикалом и др.

В представленном случае группа X способствует также увеличению растворимости AA в реакционной среде. Это может определять выбор X для того, чтобы увеличить растворимость AA в органической среде, как например



X-AA-Y O-активирована путем эстерификации карбоксильной функциональной группы одним из спиртов, входящим в следующую группу алифатических спиртов, предпочтительно этанол, галогеноалкил спирты, такие как 2,2,2-трихлорэтанол, ароматические спирты, такие как, фенол, а также все спирты, упомянутые ранее для активации в химическом синтезе. Однако, указанный список исключает все третичные спирты.

Реакция конденсации с гистамином в основной форме (или его метилированными производными), или солью гистамина (или одной из его метилированных производных), например, дигидрохлоридом гистамина, может быть реализована в различных органических растворителях, таких как, алифатические углеводороды-растворители (циклогексан, гептан и др.) или ароматические соединения (толуол), третичные спирты (трет-бутанол, трет-амиловый спирт), алкилгалоиды (дихлорметан), эфиры (изопропиловый эфир), ацето-нитрил, диметилформамид или диметилсульфоксид.

Указанные растворители могут быть использованы как одни, так и в смеси друг с другом, как безводными, так и содержащими небольшое количество воды.

Реакция может быть проведена в присутствии или без оснований, такого как триэтиламин.

Ферментный катализ реализуется путем гидролиза ферментами, выделенными из микроорганизмов, животного или растительного происхождения. Указанный фермент может быть использован в чистом виде или неочищенной форме. Можно отметить качество коммерчески недорогих ферментов, таких как липазы, экстра-

гированные из микроорганизмов *Pseudomonas* sp, *Candida rugosa*, Мисог или животного происхождения панкреатическая липаза свиньи (ПЛС), протеазы, трипсин, химотрипсин, субтиллизин, папаин и др

Катализатор, нерастворимый в реакционной среде, диспергируется в растворе непосредственно или иммобилизуется на внешнем инертном носителе для того, чтобы облегчить его рециркуляцию

Реакция проводится в диапазоне температур от 4°C до 70°C, но предпочтительно от 35°C до 45°C при постоянном перемешивании (встряхивании)

Продукт конденсации собирается путем фильтрации или после экстракции в соответствующем растворителе

Удаление защитных групп и очистка проводятся в соответствии с вышеописанным методом для химического синтеза

Однако этап удаления защитных групп может быть проведен с помощью ферментативной реакции в соответствии со следующей реакцией

$$\text{X-AA-Гист} + \text{фермент} \rightarrow \text{AA-Гист} + \text{X-OR}$$

R - OH

где R = H или алкильному радикалу

Протокол процесса тот же самый, как и описанный на этапе проведения реакции конденсации, однако, можно отметить, что в том случае, когда R = H, реакцию осуществляют в воде

На этапе конденсации можно предусмотреть ситуации менее подходящие для синтеза, но позволяющие снизить затраты производства существенным образом используя

- аминокислоту без N-защиты (где X = H), но с активированной карбоксильной группой как прежде

- N-защищенную аминокислоту, но без O-активации (где Y = H) или даже исходную аминокислоту (X=Y=H)

Условия проведения реакций те же самые, что и ранее описанные для случая использования N-защищенных, O-активированных производных

Структурные характеристики псевдодипептидного продукта по данному изобретению позволяют получить активное начало, нечувствительное к ферментативной дезактивации

Существенной структурной характеристикой является отсутствие карбоксильной группы на углеродах в альфа-положении по отношению к азоту, вовлеченному в образование пептидной связи, и для некоторых продуктов по данному изобретению наличие другой структурной характеристики - отсутствие водорода на атоме углерода, связанного с B (т.е. R и R' отличны от H), атом водорода может быть заменен атомом фтора, перфторат радикал (R или R' = CF<sub>3</sub>) и являться углеводородным радикалом

В общем случае устойчивости к ферментативной дезактивации благоприятствует наличие стерически громоздких заместителей на конечном углероде (связанном с B), таких как изопропильные радикалы, изобутил, Sec -бутил, трет-бутил или неопентил

Устойчивость к ферментативной дезактивации также усилена, когда конечной амин включен в

циклическую структуру, такого типа как, полученную в в) вышеприведенной общей формулы или типа приведенного в а) общей формулы, где B является третичным циклическим амином (например, пиперидином)

Повторяя в более общем виде, устойчивость к ферментам, и в особенности, к протеазам, усиливается, когда альфа аминокислота псевдодипептидных продуктов представлена структурой, которая отличается от таковой природных аминокислот (так можно сказать о непротеиногенных или ненатуральных аминокислотах) Это может быть реализовано разумным выбором углеродной стереохимии, связанной с B, в общей формуле Обычно, присутствие конечного асимметричного углерода позволяет получать абсолютно различные конфигурации из одной природной аминокислоты

Фармакологические свойства

Фармакологические свойства псевдодипептидных продуктов по данному изобретению основываются на их нечувствительности к ферментативной дезактивации

Прежде всего, указанные продукты обладают антиоксидантными свойствами Как правило, они способны противодействовать окислительному стрессу, другими словами они противодействуют повреждениям, вызванным различными видами радикалов на биологические структуры Указанные продукты способны действовать на различных уровнях они способны непосредственно реагировать с различными видами свободных радикалов (CP), а также взаимодействовать с токсическими субпродуктами окислительного стресса Также обнаружено, что указанные активные продукты по данному изобретению обладают еще и непарирующей активностью в отношении повреждений, вызванных свободными радикалами в биологических структурах

Реактивность каждого члена данного семейства соединений в отношении того или иного вида радикалов зависит от строго определенной структуры составляющих молекулу элементов, и она может быть обоснована закономерностями в отношении связи структура-активность Очевидно, что даже небольшие изменения в структуре соединений приводят к ряду определенных модификаций псевдодипептидов, таких как редокс-потенциала, физико-химических свойств, непосредственно связанных с антиоксидантной активностью Указанная особенность обеспечивает разнообразие свойств для данного семейства соединений Например, ниже приведены результаты экспериментов *in vitro*, полученные с двумя псевдодипептидами

1) Было обнаружено ингибирующее действие на свободный радикал OH\*

Протокол описан J M C Gutteridge B Biochem-istru Journal, vol 22 (1984), P 761 - 767

Субстрат окисления дезоксирибоза,

Система продукции гидроксильного радикала OH

ЭДТА/Железо, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,

Обнаружение тиобарбитуровой кислоты/малоновый диальдегид (МДА)

Контрольный антиоксидант дипептид β-

аланил-L-гистидин (чувствительный к ферментативной дезактивации)

% ингибирования

Контроль (отсутствие анти-оксиданта)	0
β-аланил-L-гистидин (10mM)	38
L-пропил-гистамин (10mM)	62
L-глутамил-гистамин (10mM)	0
2) Была обнаружена ингибиторная активность по отношению к супероксид анион радикалу O <sub>2</sub>	

Система продукции супероксид анион радикала ксантин оксидаза/гипоксантин (отсутствие железа)

Супероксид анион является восстановителем. Наиболее специфично он способен восстанавливать цитохром C. Восстановление цитохрома C прослеживается методом спектроскопии при 550nm.

Процент ингибирования выражается следующей формулой

Скорость восстановления цит. C без ингибитора - скорость восстановления цит. C с ингибитором

X 100

Скорость восстановления цит. C без ингибитора

L-глутамин-гистамин (mM)	% ингибирования
1	3,5
5	14
10	24
20	35

В ферментативной системе, генерирующей супероксидный анион радикал, L-глутамил-гистамин способен сильно ингибировать восстановление цитохрома c. Указанное ингибирование сильно зависит от концентрации псевдодипептида. L-пропил-гистамин или контрольный антиоксидант β-аланил-L-гистидин не обладают способностью ингибировать супероксидный анион радикал.

В некоторых случаях, когда В является вторичным амином, радикал X приводит к усилению ряда антиокислительных свойств псевдодипептидного продукта по данному изобретению. Это наиболее выражено, когда заместитель X является трет-бутилоксикарбониллом или бензилоксикарбониллом.

Другим важным свойством указанных продуктов является их способность защищать от окислительного стресса как биологические липофильные структуры (клеточные мембраны), так и гидрофильные (биополимеры такие как белки, ДНК).

Благодаря наличию имидазольного кольца и нуклеофильного амина, некоторые представители указанного семейства могут обладать антигликирующей активностью и, таким образом, сами препятствовать неферментативной реакции Сахаров с белками, тем самым предотвращая их деградацию.

Наличие структурных элементов, дополнительных к гистамину, облегчает для некоторых соединений этого семейства приобретение ингибиторных свойств по отношению к биологическим эффектам гистамина.

Напротив, в некоторых исключительных слу-

чаях возможно частичное приобретение соединений биологических свойств гистамина.

Таким образом, указанные продукты обнаруживают также цитостимулирующие свойства и в умеренной степени благоприятствуют размножению определенного типа клеток. Указанным свойством может быть объяснено иммуностимулирующее и иммуномодуляторное действие некоторых веществ этого семейства соединений.

В соответствии с механизмом действия, псевдодипептидные продукты по данному изобретению благотворно влияют на процесс заживления, действуя на систему клеточного иммунитета, вовлеченную на продвинутых стадиях в процесс заживления (лимфоциты, мастоциты, моноциты) и играющую основную роль в секреции факторов роста.

Указанная "иммуностимулирующая" активность обнаруживается с помощью теста in vitro на спленоцитах мыши. Протокол представлен из J. Kunert-Radek, H. Stepien, K. Lyson, M. Pawlikowski - "Effects of calcium channel modulators on the proliferation of mouse spleen lymphocytes in vitro" Agents and Actions, vol. 29 Nos 3 - 4 (1990), P. 254 - 258.

Клеточная пролиферация оценивалась путем измерения скорости включения в клетки тимидина, меченого тритием и выражалась числом радиоактивных распадов в мин. после вычитания фоновой активности.

Для сравнения представлены результаты, полученные с контрольным иммуностимулятором, конканавалином А.

Иммуностимулирующий эффект выражен с помощью индекса стимуляции (ИС).

Число распадов в мин. в клеточной суспензии с добавлением митогена

ИС = Число распадов в мин. Контрольной клеточной суспензии без митогена

Приведенные величины являются средними из трех измерений.

Мы наблюдали максимальный эффект иммуностимулятора при концентрации 5мкг/мл для L-глутамил-гистамина. В заключении, мы наблюдали иммуностимулирующий эффект (клеточная пролиферация), выраженный в диапазоне концентраций этого псевдодипептида от 5 до 10мкг/мл.

	Концентрация иммуномодулятора (мкг/мл)			
	2,5	5,0	10,0	25,0
ИС (L-глутамил-гистамина)	7,8	42,7	42,1	5,6
ИС (конканавалин А)	8,3	33,4	61,5	4,3

Приведенная активность сравнима с таковой контрольного митогена конканавалина А. Однако, препарат клеток, используемый для данного теста является гетерогенным и в действительности содержит несколько типов мононуклеарных клеток.

Для выявления специфичности действия псевдодипептидов последующие эксперименты были проведены на гомогенной популяции моноцитов человека.

Клеточная пролиферация оценивалась тем же самым образом, как и в предыдущем случае.

Концентрация иммуномодулятора (мкг/мл)



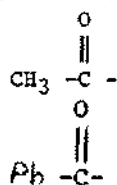
	25	50	100	250
ИС (L-глутамил-гистамина)	8 23	39 80	23 50	2 50
ИС (конканавалин А)	4 82	29 60	21 10	

Таким образом, оптимальная стимуляция моноцитов продемонстрирована для тех же самых концентраций, что и в предыдущем случае. Мы можем также отметить, что указанный псевдодипептид лишь немногим более активен, чем конканавалин А, в среднем в 1,34 раза.

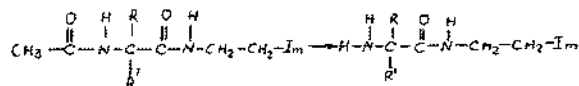
Полученные результаты подтверждают гипотезу о непрямом действии псевдодипептида на лимфоциты через активацию моноцитов.

В большинстве случаев сохранение *in vivo* активности псевдодипептидных продуктов по данному изобретению связано с сохранением целостности молекулы при контакте с гидролитическими ферментативными системами, и особенности, пептидазами.

Однако, определенная чувствительность псевдодипептидных продуктов по данному изобретению к ферментным системам достигалась для использования по специальным применениям. Это случай, где В является вторичным амином с радикалом X, являющимся



Активный продукт, полученный, например, в первом случае, может быть гидролизован ферментативным путем *in vivo* и способен преобразовываться в новый псевдодипептид, сохраняющий активность



Следовательно, мы получили только временную защиту пептоидного соединения, но это также способ преобразовать "in situ" функцию первичного амина в пептоиде и таким образом восстановить некоторые свойства, связанные с присутствием нуклеофильного амина, ионизирующегося в молекуле при физиологических pH.

Можно упомянуть антигликирующее действие, частично обусловленное способностью аминокислотной группы связываться с сахаром, восстанавливая его.

Указанная стратегия может оказаться полезной при желании модифицировать исходную полярность пептоида (для того, чтобы сделать его совместимым, например, со специальной композицией), избежать наличия ионизированных групп в молекуле при физиологических значениях pH, или наконец, для того, чтобы уменьшить реактивность пептоида в отношении к другим химическим соединениям, приведенным в формулировке (несовместимость с присутствием электрофильных соединений).

В некоторых случаях, указанная стратегия также позволяет улучшить биодоступность и показатели фармакокинетики указанной категории ак-

тивных продуктов, приводя тем самым, к потенцированию фармакологического эффекта.

Терапевтическое и косметологическое применения

Все вышеупомянутые свойства лежат в основе косметологического и терапевтического применения псевдодипептидных продуктов по данному изобретению.

Антиоксидантные свойства псевдодипептидов по данному изобретению позволяют предложить указанные продукты для лечения патологий, связанных с "окислительным стрессом".

Важным терапевтическим применением является лечение катаракты. Причины, вызывающие разные типы катаракт, различны. Патогенетические механизмы указанных патологических процессов, будь то сенильная или диабетическая катаракта, могут быть объединены в две категории: механизм окислительного стресса (M A Badizhayev, A I Deyev, L F Linberg "Lipid peroxidation as a possible cause of cataract", *Mechanisms of Ageing Dev*, vol 44 (1988) P 69 - 89), и механизмы поперечного сшивания молекул типа гликирования (T J Lyons, G Silvestri, J A Dunn, D G Dyer, J W Baynes "Role of glycation of lens crystallins in diabetic and non diabetic senile cataracts", *Diabetes*, vol 40, №8, (1991), P 1010). Как было показано ранее, антиоксидантные свойства псевдодипептидов, по данному изобретению, делают их эффективными продуктами для лечения катаракты, благодаря, в особенности, их антирадикальной и "пероксидазоподобной", а также антигликирующей активности. Способность указанных веществ проявлять репарирующую активность при повреждениях (свободными радикалами в биологических структурах) особенно важна в лечении катаракты, поскольку такая активность приводит к уменьшению помутнения хрусталика.

Псевдодипептидные продукты по данному изобретению, увеличивают предел сопротивляемости, останавливающий окислительные процессы, ответственные за развитие атеросклероза. В развитии указанной патологии окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), циркулирующих в кровеносном русле, ответственно за фрагментацию как их белковой составляющей - апопротеина В, так и липидной фракции указанных частиц. Формирующиеся фрагменты могут индуцировать появление аномальных клеточных структур, таких как моноциты и макрофаги, нагруженные холестерином, способные к агрегации на стенках кровеносных сосудов, что ведет к формированию атеросклеротических бляшек.

Псевдодипептидные продукты, по данному изобретению, могут быть использованы для лечения вышеуказанного заболевания, т.к. недавно было показано, что процессы гликирования также вовлечены в формирование атероматозной бляшки (См. T J Lyons "Glycation and oxidation - A role in the pathogenesis of atherosclerosis" - *American Journal of Cardiology*, vol 71, №6, (1993), P 1326 - 1331).

Псевдодипептидные продукты, по данному изобретению, могут также препятствовать процессам канцерогенеза, поскольку показано, что свободнорадикальные активные формы кислорода

ответственны за разрывы и другие модификации цепей ДНК, и такого рода изменения способны запускать процесс трансформации здоровых клеток в опухолевые

Сходным образом антиоксидантные свойства псевдодипептидных продуктов по данному изобретению, позволяют их использовать для лечения патологий воспалительного генеза и, в особенности, для лечения ревматоидного артрита. Нарушение состава синовиальной жидкости является характерным симптомом воспалительных заболеваний суставов (артритов), при этом обнаружено, что деградация одного из ее существенных компонентов - гиалуроновой кислоты, происходит вследствие "окислительного стресса". Исследования последних лет (См В Halliwell, J M C Gutteridge "Chronic inflammation and the autoimmune diseases" - Free Radicals in Biology and Medicine - B Halliwell and J M C Gutteridge Eds - Clarenton Press (1989), Oxford, P 422 - 438) показали, что перекисное окисление липидов также вовлечено в развитие указанного процесса и этим может объясняться успешное действие продуктов по данному изобретению на течение указанных заболеваний, в соответствии с настоящим изобретением

Антиоксидантные свойства псевдодипептидных продуктов по данному изобретению, могут также быть использованы в качестве дополнительного лечения при проведении радиотерапии. Указанный радиопротекторный эффект, уже известный для  $\beta$ -аланилгистидина, также основывается на цитостимулирующих свойствах указанного типа соединений, особенно, в отношении клеток костного мозга, очень чувствительных к радиационным воздействиям, используемым для радиотерапии

Согласно последним данным, некоторые симптомы эпилепсии могут быть результатом повреждения определенных зон головного мозга активными формами кислорода (См G R Jackson, K Werrbach-Perer, J R Perez-Polo - "Role of nerve growth factor in oxidant-antioxidant balance and neuronal injury II A conditioning lesion paradigm" - Journal of Neuroscience Research, vol 25, №3 (1990), P 369 - 374)

Стимулирующее действие продуктов по данному изобретению на способность к регенерации тканей (в данном случае, нервной), является важным фактором для патологий, связанных с дегенерацией нервной ткани. Указанные продукты по изобретению, могут быть также использованы для лечения паркинсонизма, в патогенез которого также вовлекается "окислительный стресс", затрагивающий ткань мозга

Некоторые сосудистые заболевания и, особенно, эндотоксемия, связаны с гиперпродукцией одного из радикалов - окиси азота  $\text{NO}^*$ . Действие указанного радикала, продуцируемого эндотелиальными клетками и клетками гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, приводит к хронической вазодилатации. Указанное состояние может быть особенно опасным при действии сосудосуживающих средств. В клетках фермент  $\text{NO}$ -синтаза катализирует превращение аминокислоты L-аргинина в  $\text{NO}^*$ . Антиоксидантные псевдо-

дипептиды по данному изобретению, содержащие радикал аргинил (или его производное NG-метила-L-аргинил) в своей структуре, будут способны непосредственно действовать на  $\text{NO}^*$ , а также на фермент, ответственный за синтез  $\text{NO}^*$ , обуславливая этим ингибиторное действие

В отношении кожи, антиоксидантные свойства псевдодипептидных продуктов по данному изобретению могут быть использованы для нейтрализации эффектов активных форм кислорода, возникающих под действием светового излучения. Кроме того, указанные продукты эффективно блокируют фотоаллергические реакции (т.к. свободные радикалы индуцируют образование в коже молекул-аллергенов). В отношении чувствительных к окислению веществ (например, хлорпромазина), псевдодипептидные продукты препятствуют их трансформации в токсичные соединения

Такая специфика действия находит для псевдодипептидов наилучшее применение во время проведения фотохимиотерапии определенных заболеваний кожи. Обычно, указанные виды лечения основываются на использовании фотосенсибилизатора (например, псоралена), который при облучении дает положительный эффект, взаимодействуя с ДНК, но указанные воздействия, однако, связаны с формированием свободных радикалов, ответственных за нежелательные вторичные эффекты

Продукты по данному изобретению могут также применяться, чтобы препятствовать проявлению кожных симптомов у больных, страдающих порфирией, поскольку порфирины потенцируют повреждающее действие, вызванное свободными радикалами

Указанные продукты могут также назначаться с целью уменьшения повреждений кожи, связанных с "окислительным стрессом" больным с аутоиммунными заболеваниями, например такими, как хроническая системная красная волчанка

Также псевдодипептиды эффективны при назначении против солнечных ожогов эритемы, отеке и образовании характерных пигментных клеток в коже

Антиоксидантные свойства соединений по данному изобретению, разумеется, могут быть использованы для предотвращения старения кожи. Действительно, многочисленные экспериментальные аналитические и эпидемиологические исследования поддерживают теорию, согласно которой, накопление биохимических повреждений, индуцированных свободными радикалами, вносит существенный вклад в процесс старения. В частности, выяснено, что солнечные лучи, ответственные за образование свободных радикалов кислорода, являются причиной преждевременного старения кожи

Наконец, было экспериментально доказано, что указанные вещества (псевдодипептиды) способны противостоять другим проявлениям старения тканевых структур кожи

Неферментативному образованию сшивков (ретикуляризации), опосредованному сахарами, в таких белках как коллаген или эластин (V M Monnier - "Nonenzymatic glycosylation, the Maillard reaction and the aging process" - Journal of Gerontology,

vol 45, №4, (1990), B105 - 111)

Формированию липопротеиновых комплексов липофусцинов (ретикуляризация с субпродуктами окислительного стресса)

Было показано, что L-аргинин способен препятствовать неэнзиматической ретикуляризации (указанная аминокислота может конденсироваться на сахарах, а также на некоторых дикарбонильных субпродуктах окислительного стресса) Кроме того, псевдодипептиды по данному изобретению, содержащие в своей структуре L-аргинильный радикал могут быть в особенности использованы для того, чтобы противостоять механизмам тканевого старения

Другой диапазон применений определяется цитостимулирующими свойствами псевдодипептидных продуктов по данному изобретению и, как было показано, их иммуностимулирующими свойствами Указанные свойства позволяют улучшать регенерацию и заживление тканей, а также, в известной степени, регулировать функции, в которые вовлечены эффекторы иммунного ответа

Таким образом псевдодипептиды могут быть использованы для улучшения регенерации поврежденных соединительных тканей кожи Они благоприятны для восстановления слизистых оболочек после ожогов или химио- и радиотерапии

В соответствии с механизмом действия, указанные продукты могут также использоваться для предотвращения развития и уменьшения морщин

Цитостимулирующие и регенеративные свойства пептоидов оказывают особое воздействие на мышечные ткани, где обнаруживаются высокие концентрации родственного природного дипептида β-аланилгистидина Хотя физиологическая роль указанного соединения в настоящее время не полностью установлена, она может быть тесно связана с улучшением мышечного метаболизма Таким образом, продукты по данному изобретению могут принимать участие в улучшении мышечной сократимости и регуляции сердечных сокращений Возможно также использовать указанные виды активностей для лечения определенных дегенеративных мышечных заболеваний, таких как миодистрофия Дюшена

Лечебные свойства псевдодипептидных продуктов по данному изобретению, находят свое применение в различных областях Можно отметить лечение язв желудка, в случае которых дипептидный продукт, родственник карнозину, показал хорошие результаты (M Ito, T Tanaka and Y Susuki Effect of N-(2-aminopropionyl - histidinato zinc (2 - 10) on healing and hydrocortisone - induced release of acetic acid ulcers in rats with limited food - intake - time" - Japanese Journal of Pharmacology, vol 54 (1990), P 513 - 521)

Кроме того антиоксидантные и противовоспалительные свойства продуктов по данному изобретению, сами по себе полезны для лечения указанного вида патологий Особого внимания по данному изобретению заслуживают вышеописанные хелаты, такие как хелат с цинком

Лечебные свойства псевдодипептидных продуктов по данному изобретению находят свое применение для лечения заболеваний роговицы Они могут назначаться в послеоперационном пе-

риоде, например, в случае коррекции близорукости методом корнеальных "насечек" Указанные продукты могут также иметь значительные преимущества при лечении таких патологий как синдром "сухого глаза", как в силу их лечебного действия на эпителий роговицы, так и благодаря их действию по типу "искусственной слезы" при защите поврежденных тканей от окислительного стресса, при воспалении, действии УФ-излучения, при включении псевдодипептидных продуктов в состав медикаментов, способствующих сохранению пленки слезной жидкости на роговице

Композиции, содержащие псевдодипептидные продукты по данному изобретению также способны противостоять явлениям ретикулярной дегенерации благодаря иммуностимулирующему и регенерирующему действиям на ткани Их действие будет также усилено благодаря тому, что в указанные виды патологий вовлечены реакции свободнорадикального окисления (См R E Anderson, L M Rapp, R D Wiegand - Current Eye Research, vol 3 (1984), P 223 - 227 )

Иммуностимулирующие свойства указанных псевдодипептидных продуктов по данному изобретению могут быть использованы для усиления действия вакцин при замещении адъювантов, которые обычно используются для того, чтобы усилить иммунный ответ организма человека (соли алюминия, экстракты бактериального происхождения, монофосфорил А и др ), для которых вторичные (побочные) эффекты являются незначительными (RK Gupta, EH Relyveld, EB Lindbland, B Bizzini, S Ben-Efraim and CK Gupta "Adjuvants - a balance, between, toxicity and adjuvancity" Vaccine, vol 11, №3 (1993), P 293 - 306)

Как уже упоминалось, некоторые из псевдодипептидов в соответствии с вышеприведенными общими формулами, могут вести себя как ингибиторы гистамина Среди указанных терапевтических воздействий, основанных на этом свойстве, можно отметить

- Антагонизм по отношению к гистамину, который может быть использован для предотвращения агрегации тромбоцитов, и может найти соответствующее применение в лечении патологий периферической сосудистой системы На самом деле доказано, что гистамин является внутриклеточным медиатором, благоприятствующим агрегации тромбоцитов (S P Saxena, L T Brandes, A B Becker, K J Simons, F S Labella and J M Gerard, Science vol 243, №24 (1989), P 1596 - 1599)

Гистамин также является внутриклеточным медиатором, который участвует в росте и размножении клеток (J R Chanda, A K Ganguly Cancer Letters, vol 34 (1987), p 207) Таким образом, антагонизм по отношению к гистамину псевдодипептидов, по данному изобретению, может быть использован для регуляции размножения клеток, в частности, при гипертрофии Рубцовых тканей (келоидов)

Гистамин также является экстраклеточным медиатором, участвующим во многих биологических процессах Таким образом, антагонисты гистамина, по данному изобретению, могут быть применены для лечения аллергий, воспаления и некоторых дисфункций в работе сердца и др , а

также для лечения тех патологических процессов, в которые вовлечено избыточное высвобождение гистамина

Так, в частности, полезным может оказаться включение псевдодипептидов, по данному изобретению, в парфюмерные средства и дезодоранты для предотвращения аллергических реакций, и в частности анафилактического шока, вызываемого некоторыми сильно пахнущими составами

Некоторые представители псевдодипептидов могут обладать гистаминаподобными свойствами ("прогистаминная" активность) в противоположность предыдущему случаю. Антагонистическое действие, по отношению к гистаминовым рецепторам позволяет ингибировать активацию нейтрофилов и тем самым избыточную продукцию свободных радикалов этими клетками (R Burde, R Seifert, A Buschauer, G Schults, "Histamine inhibits activation of human neutrophils and HL-60 leukemic cells via H<sub>2</sub> - receptors" Naunyn - Schmiedeberg's Arch. of Pharmacology, vol 340, №6, (1989), P 671 - 678)

Это позволяет рассматривать использование таких псевдодипептидов для лечения патологических состояний, связанных с воспалением

Гистамин благоприятствует также размножению и росту клеток (G Kahlson, E Rosengren, C Steinhardt Journal of Physiology, vol 51 (1960), p 131)

Составы с прогистаминной активностью могут способствовать клеточной регенерации

Ряд применений обусловлен способностью некоторых псевдодипептидных продуктов по данному изобретению, содержащих в своей структуре L-пропил радикал (и его производные), препятствовать патологическому синтезу коллагена и его накоплению в тканях. Указанное особое свойство может быть связано как со структурной аналогией с природным дипептидом L-глицил-L-пролином, который благоприятствует деградации коллагена, так и с антиоксидантными свойствами псевдодипептидов, поскольку окислительный стресс вовлечен в гиперпродукцию коллагена (J C Geesin, L J Hendricks, P A Falkenstein, J S Gordon, R A Berg "Regulation of the role of collagen synthesis by

ascorbic acid. Characterization of the role of ascorbate - stimulated lipid peroxidation "Archives of Biochemistry and Biophysics", vol 290, №1 (1991) P 127 - 132)

Накопление коллагена в сердечной ткани особенно выражено при основных осложнениях диабета

Указанный тип веществ может быть применен для уменьшения келоидов, связанных с гиперпродукцией коллагена в период заживления повреждений. Поскольку псевдодипептиды, по данному изобретению могут вести себя как антигистаминные средства и в настоящее время показано, что гистамин стимулирует продукцию коллагена (A Hatamochi H Vek, C Mauch, T Krieg "Effect of histamine, on collagen and collagen m-RNA production in human skin fibroblast", Journal of Dermatologic Sciences, vol 2 (1991), P 407 - 412), пептиды по данному изобретению, особенно приспособлены для указанного применения

Применение в качестве стабилизатора и консерванта

Исключительно высокая переносимость псевдодипептидов по данному изобретению, и их умеренные антиоксидантные и цитостимулирующие свойства позволяют предложить указанные продукты для консервации и защиты веществ, чувствительных к окислению, пищевых продуктов, а также переживающих вне организма (ex vivo) органов и тканей

Можно отметить защиту от окисления липосом, что позволяет улучшить их стабильность при хранении и избежать образования токсических продуктов окисления, защитить гиалуроновую кислоту, добавляемую в косметические композиции, от деполимеризации, вызванной действием свободных радикалов, а также защищать масла и легкоокисляемые диетические и другие пищевые продукты

Продукты по данному изобретению позволяют улучшить условия хранения крови и сывороточных вакцин, защитить предназначенные для трансплантации органы, в частности, сердечные трансплантаты