



УКРАЇНА

(19) UA (11) 22509 (13) A

(51)6 A 61 K 31/195; A 61 K 35/78

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769 XII від 23 XII 1993 рПублікується
в редакції заявника

(54) L- α , ϵ -діамінокапронової кислоти 28-(3-ацетокси-2-метилбутират)-есцигенин-3-0-(2'-0- β -D-ксилопіранозил-4'-0- β -D-глюкопіранозил)-глюкуронідат (L-лізіна есцинат), що має антиексудативну та анальгетичну дію

1

(21) 97052352

(22) 22.05.97

(24) 17.03.98

(46) 30.06.98. Бюл. № 3

(47) 17.03.98

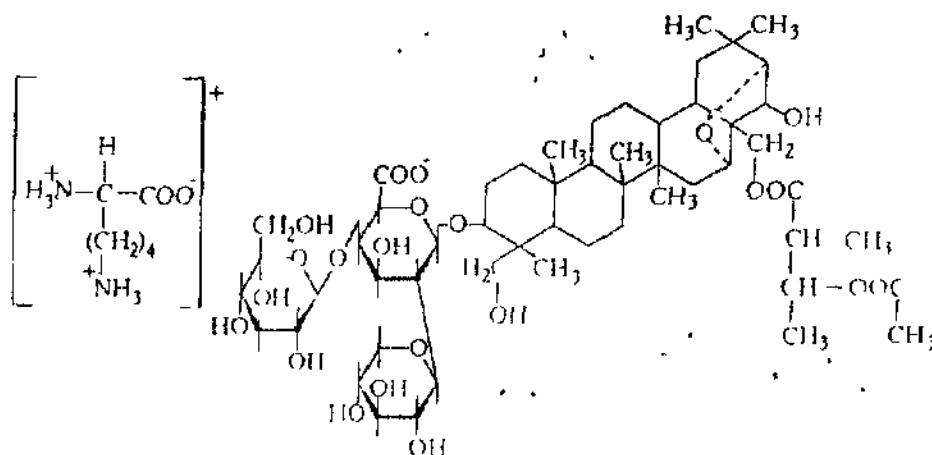
(72) Чайка Леонід Олександрович, Лібіна Вікторія Віталіївна, Лукашов Сергій Володимирович, Георгієвський Віктор Петрович, Шейн Анатолій Тихонович, Шостенко Юрій Володимирович, Ковальов Іван Петрович, Лапкіна Юлія Іосипівна, Абрамова Марина

2

Муслівна, Черниш Лідія Яківна Поволоцька Валерія Аркадіївна

(73) Державний науковий центр лікарських засобів

(57) L- α , ϵ -діамінокапронової кислоти 28-(3-ацетокси-2-метилбутират)-есцигенин-3-0-(2'-0- β -D-ксилопіранозил-4'-0- β -D-глюкопіранозил)-глюкуронідат (L-лізіна есцинат) формули:



обладающий антиэкссудативным и анальгетическим действием.

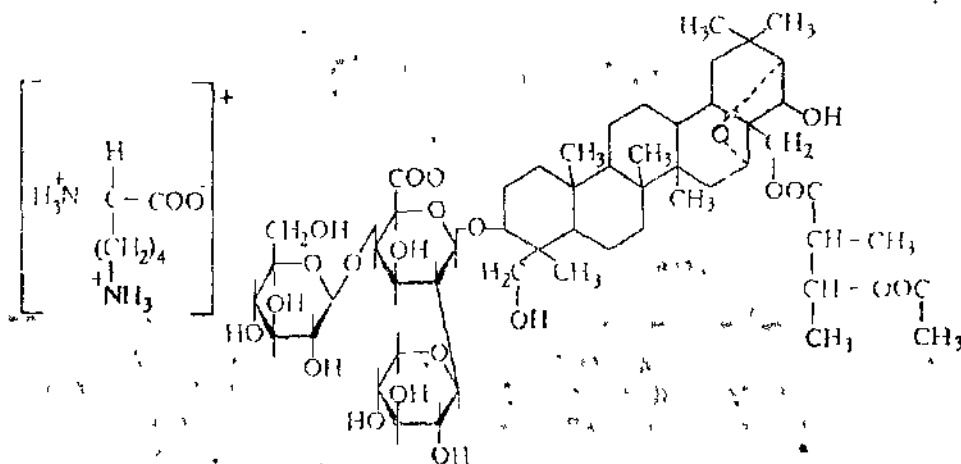
Изобретение относится к созданию новых химических соединений, а именно

к L- α , ϵ -діамінокапронової кислоти 28-(3-ацетокси-2-метилбутират)-есцигенин-3-0-(2'-0- β -D-ксилопіранозил-4'-0- β -D-глюкопіранозил)-глюкуронідат (L-лізіна есцинат).

(19) UA (11) 22509 (13) A

0-β-D-ксилопиранозил-4'-O-β-D-глюкопиранозил) глюкуронидату (L-лизина эсцинату), обладающему антиэкссудативным и анальгетиче-

ским действием и имеющему следующую структурную формулу.



и который является водорастворимой солью эсцина и аминокислоты – лизина.

Арсенал отечественных лекарственных средств антиэкссудативного действия мал, поэтому поиск новых физиологических веществ, обладающих подобным действием и создание на их основе новых высокоэффективных препаратов представляет значительный интерес и является актуальной проблемой

Структурным и фармакологическим аналогом заявляемого соединения является эсцин, представляющий собой терпеновый сапонин, получаемый из плодов каштана конского

К недостаткам структурного и фармакологического аналога – эсцина следует отнести его малую растворимость, что значительно снижает биодоступность лекарственных средств, в состав которых он входит, что, в свою очередь, приводит к снижению специфической активности. Кроме того, в определенных условиях (большая доза, длительное применение) эсцин может вызывать местное раздражение с развитием грануляционной ткани.

В основу изобретения поставлена задача создания нового химического соединения L-α,ε-диаминокапроновой кислоты 28-(3-ацетокси-2-метилбутират)-эсцигенин-3-O-(2'-O-β-D-ксилопиранозил-4'-O-β-D-глюкопиранозил) глюкуронидата (L-лизина эсцината), обладающего антиэкссудативной и анальгетической активностью

Поставленная задача решается путем взаимодействия лизина – основания с эсцином и получение при этом водорастворимой соли.

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения выражается в повышении биодоступности нового химического соединения, снижении побочных отрицательных эффектов и расширении арсенала лекарственных препаратов.

Изобретение осуществляется следующим образом.

Пример 1. Синтез L-α,ε-диаминокапроновой кислоты 28-(3-ацетокси-2-метилбутират)-эсцигенин-3-O-(2'-O-β-D-ксилопиранозил-4'-O-β-D-глюкопиранозил) глюкуронидата (L-лизина эсцината)

50,0 г эсцина (10% избыток от теоретически необходимого количества) растворяют в 1500 мл этилового спирта. К этому раствору при работающей мешалке прибавляют по каплям 230 мл концентрата лизина основания, содержащего 76,8 г L-лизина основания, после чего реакционную смесь продолжают перемешивать еще 10 минут. Образовавшийся L-лизина эсцинат в виде осадка отделяют фильтрованием под вакуумом, промывают 300 мл спирта этилового и 200 мл ацетона, сушат в сушильном шкафу под вакуумом при комнатной температуре в течение 24 часов. Получают 50 г целевого продукта (выход составляет 90% от теоретически возможного)

L-лизина эсцинат представляет собой белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, легко растворимый в воде, очень малорастворимый в спирте и практически нерастворимый в ацетоне.

Температура плавления 232-238° С (с разложением)

[α]_D²⁰ – 8,4° (0,5% раствор в воде).

ИК-спектр: 3390 см^{-1} ; 1720 см^{-1} ; 1620 см^{-1} ; 1410 см^{-1} .

Спектр ДОВ: $[M]_D = -104.6^\circ$, $[M]_{500} = -192.1^\circ$, $[M]_{400} = -364.0^\circ$, $[M]_{300} = -591.6^\circ$.

М.м. = 1290,5.

Элементный состав, теоретически, %; получено, %

N	2.2	2.6
C	55.8	55.6
O	8.5	8.5

Изучение фармакологических свойств L-лизина эсцината проводили сравнительно с исходным веществом — эсцином (структурным аналогом) для выявления преимуществ заявляемого соединения.

Для оценки фармакологической активности заявляемого соединения были выбраны разные тесты, способные наиболее полно его охарактеризовать и позволяющие выявить особенности и отличия сравнительно с исходным продуктом.

С этой целью проводилось исследование антиэкссудативного эффекта при овалбуминовом воспалении и антиэкссудативного и анальгетического эффекта при травматическом воспалении, а также определялась острая токсичность заявляемого средства.

Антиэкссудативный эффект отчетливо реализуется при различных видах острого воспаления, в том числе — при овалбуминовом отеке стопы крыс.

Опыты проводились на 91 нелинейных крысах-самцах. Экссудативный отек вызывали субплантарным введением в правую заднюю стопу водного раствора стандартного яичного альбумина. Изучаемые препараты вводили внутривентриально.

Эффект оценивали по результатам 2-го часа регистрации по степени ингибирования прироста отека стопы на фоне препаратов сравнительно с контролем — нелечеными животными.

Данные исследований представлены в табл.1.

Данные, представленные в табл.1, свидетельствуют, что антиэкссудативная активность заявляемого средства при одном из видов острого воспаления (при овалбуминовом отеке) по уровням значений ЭД₅₀ превосходит действие эсцина при внутривентриальном введении. Полученные данные подтверждают более активное всасывание через брюшину L-лизина эсцината по сравнению с эсцином, что свидетельствует о более высоком уровне биодоступности заявляемого соединения.

Травматический отек является наиболее адекватной и патогномонической моделью патофизиологических процессов, которыми

сопровождается травматизация тканей в реальной жизни человека. Вместе с тем ряд существенных патогенетических признаков этой патологии весьма близки по своему характеру к островоспалительным явлениям на почве венозной патологии, при которой эсцинсодержащие препараты находят широкое применение.

10 Критериями эффективности лечения служили, антиэкссудативный (противоотечный) и анальгетический эффекты, а также динамика рассасывания посттравматической гематомы.

15 Опыты проводились на нелинейных крысах-самцах. Величину антиэкссудативного эффекта определяли по степени ингибирования прироста отека стопы на фоне препаратов сравнительно с контролем — нелечеными животными. Анальгетический эффект оценивали по изменению порога болевой чувствительности при сдавливании травмированной стопы. Интенсивность регресса посттравматической гематомы оценивали по уменьшению ее синюшности в баллах.

Результаты исследований представлены в табл.2.

30 Данные, представленные в табл.2, показывают, что L-лизин эсцинат при внутривентриальном введении и подкожных аппликациях существенно ослабляет степень экссудативной реакции при травматическом воспалении стопы крыс. На фоне лечения L-лизина эсцинатом отмечают снижение болевой чувствительности и ускорение регресса посттравматической гематомы.

40 Острую токсичность заявляемого средства изучали на нелинейных мышах обоего пола и крысах самцах. В контрольных опытах определяли также острую токсичность эсцина. В процессе эксперимента использовали различные пути введения сопоставимых доз изучаемых физиологически активных веществ: в желудок, внутривентриально и внутривенно. Учет результатов осуществляли в течение 7–10 дней, начиная фиксацию данных с первых 2–3 час и определяя среднесмертельные дозы.

50 Данные об уровне среднесмертельных доз (ЛД₅₀) изучаемых физиологически активных веществ представлены в табл.3.

Из табл.3 следует, что по уровню ЛД₅₀ при внутривентриальном и внутривентриальном введении заявляемое средство (L-лизин эсцинат) обладает большей биодоступностью и меньшей токсичностью — при внутривенном в сравнении с эсцином.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, что L-лизина эсцинат (водорастворимая соль эсцина) проявляет более выраженный антиэкссудативный и

анальгетический эффекты в сравнении с его структурным и фармакологическим аналогом – эсцином.

5

Т а б л и ц а 1

Антиэкссудативная активность L-лизина эсцината и эсцина при овальбуминовом отеке стопы крыс

Препараты, путь введения	Доза, мг/кг	n	Эффект, %(*)	ЭД ₅₀ , мг/кг
L-лизина эсцинат внутрибрюшинно	1,0	10	21,2	5,36
	2,0	12	27,7	
	5,0	12	58,1	
	10,0	11	70,3	
	30,0	10	83,0	
Эсцин, внутрибрюшинно	2,0	12	0	8,98
	5,0	12	39,1	
	15,0	12	80,4	
α -эсцин, внутривенно	0,5	20	20	1,1
	1,0	20	40	
	2,0	20	80	
	4,0	20	90	

n - число животных; (*) – по результатам на втором часу измерений.

Таблица 2

Влияние L-лизина эсцината и эсцина на отек, боль и гематому при травматическом воспалении стопы крыс

Препараты, путь введения, дозы	n	Ингибирующий эффект (%) относительно нелеченного контроля												
		1 час	Сутки											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
L-лизина эсцинат, внутрибрюшинно, 2 мг/кг	9 (*)	36,7	63,9	51,5	50,0	53,2	46,9	64,8	58,1	-	-	-	-	-
	(**)	-	92,5	-	11,1	-	59,4	-	32,1	-	-	-	-	-
	(***)	-	22,0	-	44,4	-	37,1	-	77,2	-	-	-	-	-
L-лизина эсцинат, внутрибрюшинно, 5 мг/кг	10 (*)	36,7	55,2	53,6	55,9	60,9	66,3	80,3	92,4	-	-	-	-	-
	(**)	-	100,0	-	21,4	-	42,3	-	28,2	-	-	-	-	-
	(***)	-	10,0	-	13,6	-	21,4	-	77,3	-	-	-	-	-
L-лизина эсцинат, накожно, 200 мг геля	7	37,9	38,0	38,0	43,4	52,2	50,5	62,0	50,5	54,3	60,0	36,4	32,0	31,4
Эсцин, внутрибрюшинно, 2 мг/кг	9 (*)	40,8	40,2	19,6	13,0	23,1	24,2	49,8	39,9	-	-	-	-	-
	(**)	-	13,9	-	1,8	-	4,4	-	0	-	-	-	-	-
	(***)	-	6,0	-	7,4	-	4,3	-	0	-	-	-	-	-
Эсцин, внутрибрюшинно, 5 мг/кг	10 (*)	16,2	21,7	7,7	6,8	3,0	1,5	0	-	-	-	-	-	-
	(**)	-	17,2	-	1,4	-	15,9	-	-	-	-	-	-	-
	(***)	-	6,0	-	7,4	-	0	-	-	-	-	-	-	-
(*)- антиэкссудативный эффект														
(**)-анальгетический эффект														
(***)- эффект по влиянию на регресс гематомы														

Таблица 3

Острая токсичность заявляемого физиологически активного вещества (L-лизина эсцината) и его структурного аналога (эсцина)

Изучаемые вещества	Пути введения	Диапазон изучаемых доз, мг/кг	n	LD ₅₀
1. Мыши				
L-лизина эсцинат	Внутрижелудочно	240-340	80	307,0
Эсцин	—"	250-710	24	495,0
L-лизина эсцинат	Внутрибрюшинно	12-35	43	17,2
Эсцин	—"	17-100	30	27,5
L-лизина эсцинат	Внутривенно	2-15	30	5,2
α -эсцин	—"	—	110	3,2
β -эсцин	—"	—	100	1,4
2. Крысы				
L-лизина эсцинат	Внутрижелудочно	500-800	36	607,0
α -эсцин	—"	—	100	720,0
β -эсцин	—"	—	120	400,0
Эсцин	Внутрибрюшинно	1-20	60	17,0
L-лизина эсцинат	Внутривенно	10-250	49	18,3
α -эсцин	—"	—	100	5,4
β -эсцин	—"	—	50	2,0

n — общее число животных

Упорядник

Техред М.Келемеш

Корректор Н.Король

Замовлення 4491

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101