



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) **UA** (11) **26442** (13) **C1**

(51)6 A 61 K 31/35, 38/06

ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) ФАРМКОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ПОРУШЕННЯМ ОБМІНУ РЕЧОВИН

1

(21) 93004082
(22) 20.08.91
(24) 30.08.99
(31) P 4026263.4
(32) 20.08.90
(33) DE
(86) PCT/EP 91/01580 (20.08.91)
(46) 30.08.99. Бюл. № 5
(56) Заявка WO № 89/00427, кл. А 61 К 37/02, 1989.
(72) Оленшлегер Герхард (DE), Тройш Гернот (DE)
(73) Оленшлегер Герхард (DE), Тройш Гернот (DE)
(57) 1. Фармкомпозиция для профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, содержащая восстановленный глутатион, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит, по меньшей мере, одно антоциановое соединение из группы, включающей пеларгонидин, пеонидин, цианидин, мальвидин, петунидин и дельфинидин при соотношении к восстановленному глутатиону, составляющем 1:(0,01-5).

2. Фармкомпозиция по п. 1, отличающаяся тем, что она содержит, по меньшей мере, одно тиольное производное глутатиона из группы, включающей простой метил-глутатионил-(тио)-эфир, простой этил-глутатионил-(тио)-эфир, сложный моно-ацетил-глутатионил-(тио)-эфир и сложный глутатионил-(тио)-эфир монофосфорной кислоты при соотношении к восстановленному глутатиону и антоциановому соединению, составляющему (0,01-0,1) : (0,01-0,1) : 1.

3. Фармкомпозиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что она содержит, по меньшей мере, одно тиольное производное глутатиона из группы, включающей прос-

2

той метил-глутатионил-(тио)-эфир, простой этил-глутатионил-(тио)-эфир, сложный моно-ацетил-глутатионил-(тио)-эфир и сложный глутатионил-(тио)-эфир монофосфорной кислоты и по меньшей мере, одно антоциановое соединение из группы, включающей пеларгонидин, и дельфинидин при соотношении к тиольному производному глутатиона, равному от 1 : (0,01-0,1) до 1 : (3-5).

4. Фармкомпозиция по одному из пп. 1-3, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит витамин Е при соотношении к восстановленному глутатиону и/или тиольному производному глутатиона, составляющему (0,1-100) : 1, а к антоциановому соединению - (0,5-10) : 1.

5. Фармкомпозиция по одному из пп. 1-4, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит витамин А в количестве от 10000 до 50000 единиц.

6. Фармкомпозиция по одному из пп. 1-5, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит β-каротин с соотношением к восстановленному глутатиону и/или тиольному производному глутатиона, равным 1 : (0,005-20), а к антоциановому соединению - 1: (0,01-1,5).

7. Фармкомпозиция по одному из пп. 1-6, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит селен с соотношением к восстановленному глутатиону и/или тиольному производному глутатиона, составляющим $(0,01 \times 10^{-3} - 100 \times 10^{-3})$: 1, а к антоциановому соединению - $(0,1 \times 10^{-3} - 5 \times 10^{-3})$: 1.

8. Фармкомпозиция по одному из пп. 1-7, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит L-цистеин с соотношением к восстановленному глутатиону и/или тиольному производному глутатиона, равному (0,05-20) : 1 и к антоциановому соединению - (0,1-1) : 1.

(19) **UA** (11) **26442** (13) **C1**

Изобретение относится к средствам с терапевтическим действием, в частности к фармакомпозиции для профилактики или терапии заболеваний обмена веществ.

Результаты научных исследований прошлых лет показывают, что разрушительные физические и химические процессы, вызываемые «свободными» радикалами, например цепные реакции, и/или активированными формами кислорода, играют растущую роль в патогенезе многих острых и прежде всего хронических болезней, причем следует называть, например, артериальную и венозную ангиопатию, аллергии, аутоагрессивные болезни и опухолевые заболевания. Реакции «свободных» радикалов и активированных форм кислорода, а также радикалов, образующихся за счет ионизирующего излучения при радиолизе водой, постоянно приводят к изменениям и разрушению биомолекул (ДНК, РНК, энзимов и структурных протеинов, ненасыщенных жирных кислот и др.), а также – вследствие вызываемого радикалами перекисидирования липидов – повреждению и разрушению мембран всех клеток и органов клеток. Процессы с участием радикалов играют определенную роль в этиологии всех заболеваний, а часто они даже являются причиной данных болезней, или они продолжают данные болезни путем цепных реакций.

По этой причине людей и животных защищают с помощью определенных энзимов, имеющих противooksидлительное действие, например, дисмугаз перекиси, каталаз и пероксидаз, уменьшающих «опасность» активированных форм кислорода.

Известна фармакомпозиция для профилактики или терапии заболеваний обмена веществ, содержащее в качестве активного вещества восстановленный глутатион и/или тиольное производное глутатиона [1].

Эффект, достигаемый с помощью известной фармакомпозиции, не является оптимальным. В частности использование для терапии восстановленного глутатиона в качестве единственного активного вещества может приводить к состояниям недостаточности, причинами которых являются: врожденный дефицит противooksидлительных энзимов, т.е., т.н. акцепторных энзимов (энзимопатии); недостаточный биосинтез противooksидлительных энзимов в разного рода клетках и в зависимости от определенных невыгодных периодов жизни (энзимопении); «износ пу-

тем окисления» восстановленного глутатиона в особых условиях, например, в случае интоксикаций, воспалений, инфекций, нехватки акцепторов, представляющих собой энзимы или не представляющих собой энзимы, в крайне отрицательном случае с образованием тиольных радикалов, радикалов аниона дисульфида глутатиона или радикалов пероксисульфенила глутатиона, а также новые нарушения биосинтеза эндогенного восстановленного глутатиона, большой спорт, кахексии, изнурительные болезни, возраст.

Все названные состояния недостаточности, имеющие различные причины, приводят к изменениям отрицательного окислительно-восстановительного потенциала, имеющегося во всех живых системах, существующих в биологических пространствах, и через нарушение «окислительно-восстановительной системы»

Восстановительный глутатион \leftrightarrow смешанные дисульфиды \leftrightarrow окислительный глутатион

– к нарушениям в системе энзимов, прежде всего относительно противooksидлительных и восстановительных энзимов, к нарушению обмена веществ клеток, к мутациям, злокачественной трансформации или же к некрозу клеток.

Задача изобретения заключается в предотвращении неудач в терапии, происходящих при использовании восстановленного глутатиона в качестве единственного активного вещества вследствие указанных патобиохимических нарушений.

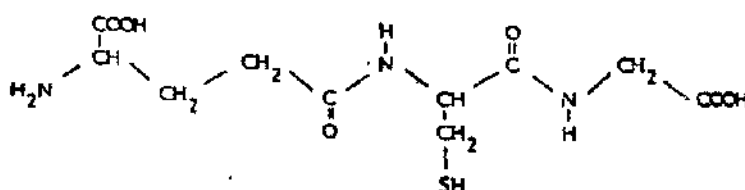
Указанная задача решается в предлагаемой фармакомпозиции для профилактики или терапии заболеваний обмена веществ, содержащим восстановленный глутатион, за счет того, что она дополнительно содержит по меньшей мере одно антоциановое соединение из группы, включающей пеларгонидин, пеонидин, цианидин, мальвидин, петунидин и дальфинидин, при соотношении к восстановленному глутатиону, составляющем от 1 : (0,01–0,1) до 1 : (3–5).

Кроме того, предлагаемая фармакомпозиция может содержать, по меньшей мере, одно тиольное производное глутатиона из группы, включающей простой метил-глутатионил-(тио)-эфир, простой этил-глутатионил-(тио)-эфир, сложный моноацетил-глутатионил-(тио)-эфир и сложный глутатионил-(тио)-эфир монофосфорной кислоты, при соотношении к восстановленному глутатиону и антоциановому соединению, составляющем (0,01–0,1) : (0,01–0,1) : 1.

Указанная задача также решается в предлагаемой фармакопозиции для профилактики или лечения заболеваний обмена веществ, содержащей, по меньшей мере, одно тиольное производное глутатиона из группы, включающей простой метил-глутатионил-(тио)-эфир, простой этил-глутатионил-(тио)-эфир, сложный моно-ацетил-глутатионил-(тио)-эфир и сложный глутатионил-(тио)-эфир монофосфорной кислоты, за счет того, что она дополнительно содержит, по меньшей мере, одно антоциановое соединение из группы, вклю-

чающей пеларгонидин, пеонидин, цианидин, мальваидин, петунидин и дельфинидин, при соотношении к тиольному производному глутатиона, равном от 1 : (0,01 - 0,1) до 1 : (3-5).

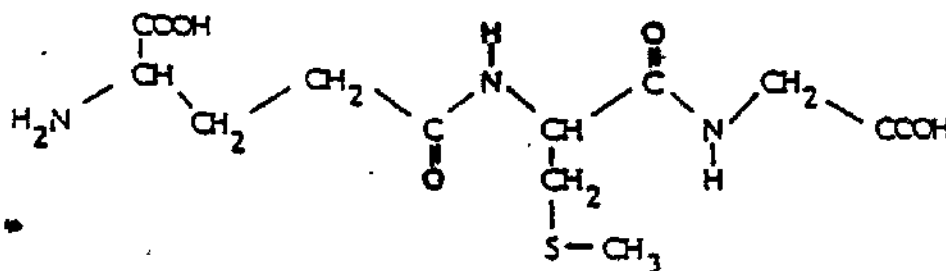
Восстановленный глутатион представляет собой трипептид, в своей восстановленной форме (G-SH) имеющий в большинстве клеток человека и млекопитающих животных, состоящий из трех аминокислот, а именно, глутаминовой кислоты, цистеина и глицина, и имеющий следующую структурную формулу:



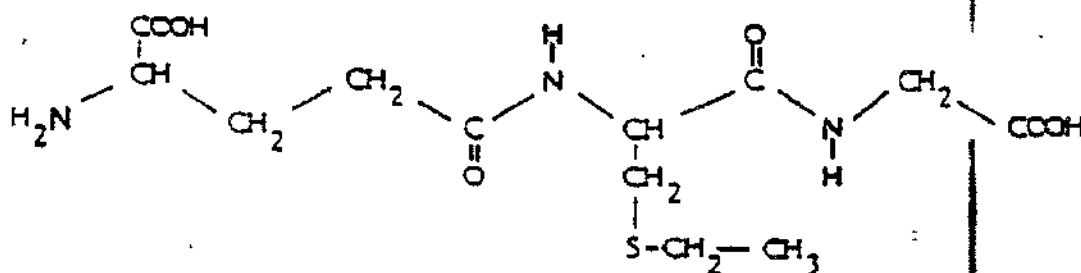
восстановленный глутатион (γ-глутамил-цистеинил-глицин)

Используемые согласно изобретению тиольные производные глутатиона

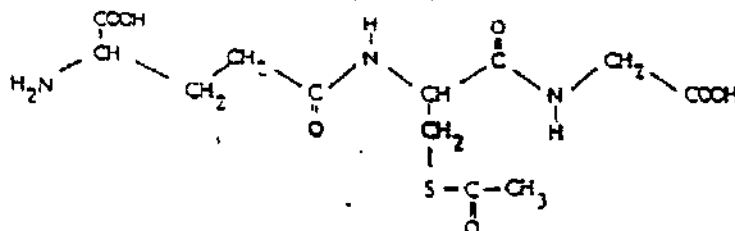
имеют следующие структурные формулы:



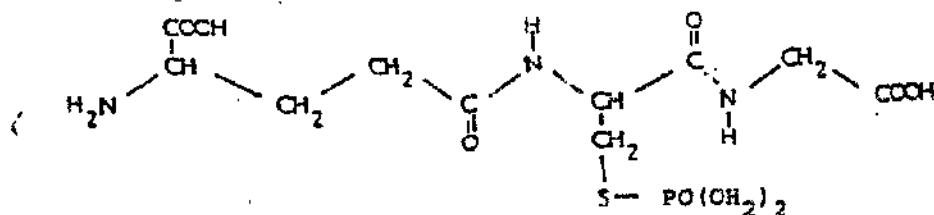
простой метил-глутатионил-(тио)-эфир или сложный монометил-тиоэфир



простой этил-глутатионил-(тио)-эфир или сложный моноэтил-тиоэфир



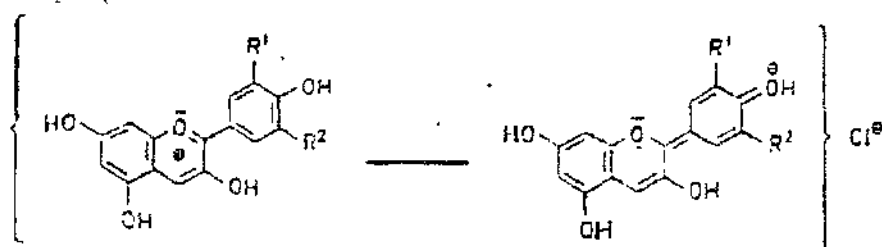
сложный моно-ацетил-глутатионил-(тио)-эфир или сложный моноацетил-тио-эфир



сложный глутатионил-(тио)-эфир монофосфорной кислоты или сложный тиоэфир монофосфорной кислоты

Антоцианаты имеются во многих высших растениях, где они ответственны за красный, фиолетовый, синий или синевато-черный цвет цветков и плодов. Они представляют собой гетероциклические полициклические системы 2-фенилхроменоло с разными схемами гидроксирования и разным абсорбционным спектром в об-

ласти видимого света. Не содержащие сахара агликоновые компоненты антоцианов называют антоцианидами. Их можно легко получать путем гидролиза гликозидов, имеющихся в обычных овощах и фруктах, и они имеют следующую структурную формулу (см. таблицу):



R ¹	R ²	Название	$\lambda_{\text{макс}}$ нм	Цвет
H	H	Пеларгонидин	520	Красно-оранжевый
H	OCH ₃	Пеоидин	532	Красно-фиолетовый
H	OH	Цианидин	535	Красно-фиолетовый
OCH ₃	OCH ₃	Мальвидин	542	Фиолетово-красный
OH	OCH ₃	Петунидин	543	Фиолетово-красный
OH	OH	Дельфинидин	544	Синевато-фиолетовый

Антоциановые соединения и восстановленный глутатион и/или его тиольные производные при использовании для терапии оптимально дополняют друг друга в зависимости от дозы при многих нарушениях клеточных функций и многих нарушениях регуляторных процессов между клетками и ферментами. Кроме улучшения качества терапии при комбинировании использования восстановленного глутатиона и/или его тиольных производных вместе с антоциановыми соединениями прежде всего достигается значительно более высокой эффективностью функций акцепторов. Или предотвращается образование тиольных радикалов (GS·), радикалов аниона дисульфида глутатиона (G-S-S-G·), а также радикалов пероксисульфенил-глутатиона (G-S-OO·), или снижается токсичность данных радикалов.

40

45

50

55

Кроме того, не только уменьшается количество окисленного глутатиона (G-S-S-G) и предотвращается образование радикалов глутатиона и/или снижается их токсичность, но в осциллирующем реакционном цикле обоих веществ или групп веществ (глутатиона и антоцианов) даже достигается длительная регенерация снимающих токсичность радикалов функций. Взаимное дополнение обеих групп веществ в предлагаемой смеси веществ является столь оптимальным, что восстановленный глутатион может вновь выполнять все жизненно важные функции в генетическом плане, в плане ферментов и во всех остальных отношениях.

Восстановленный глутатион (G-SH) реагирует между прочим с хинонами, причем образуются конъюгаты глутатионил- и гидрохинона, которые могут самоокис-

ляться до соответствующих гидрохинонов. Конъюгация G-SH снижает радикальные, электрофильные свойства хинонов при одновременном улучшении их гидрофильности. Однако, образование таких конъюгатов, имеющие большое значение в отношении токсикологии, в клетках ограничивается концентрацией и хинона, и G-SH. Данная проблема является исходной точкой для терапии многих болезней, в симптоматологическом отношении касающихся столь разными. Кроме новой регуляции поведения физиологического регулирующего контура во всех биологических отношениях и во всех клетках живых систем сочетание восстановленного глутатиона или его тиольных производных с антоциановыми соединениями имеет прежде всего и терапевтическое действие в случае вызываемых радикалами реакций, в том числе цепных реакций, обусловленных разными причинами (термическими, химическими, механическими, инфекционно-токсическими, обусловленными излучением и др.), и в случае перекисидирования липидов, являющейся важным в патобиохимическом отношении явлением.

Предлагаемая смесь веществ почти полностью предотвращает сшивку (cross-links) биомолекул (соединительной ткани, протеинов, ДНК и т.п.) при сахарном диабете и, в частности, при позднем синдроме диабета (предотвращение образования тел Amadori). Кроме того, она предотвращает вызываемые перекислением липидов и патогенетически обусловленные полиневропатические дегенерации периферийной и центральной нервной системы путем предотвращения образования липофусцина или очагов липофусцина. Кроме того, именно за счет сочетания глутатиона и антоциановых соединений предотвращается денатурация протеинов в брадитрофных тканях, например, на роговой оболочке глаза, хрусталике глаза и стекловидном теле глаза.

Дальнейшего повышения эффективности действия предлагаемой фармкомпозиции можно достичь путем добавления витамина Е (альфа-токоферолаацетата) и/или витамина А и/или β-каротина и/или селена и/или L-цистеина. При этом соотношение витамина Е к восстановленному глутатиону и/или тиольному производному глутатиона составляет (0,1–100) : 1, а

к антоциановому соединению – (0,5–10) : 1, соотношение β-каротина к восстановленному глутатиону и/или тиольному производному глутатиона равно 1 : (0,005–20), а к антоциановому соединению – 1 : (0,01–1,5), соотношение селена к восстановленному глутатиону и/или тиольному производному глутатиона составляет $(0,01 \times 10^{-3} - 100 \times 10^{-3}) : 1$, а к антоциановому соединению – $(0,1 \times 10^{-3} - 5 \times 10^{-3}) : 1$, и соотношение L-цистеина к восстановленному глутатиону и/или тиольному производному глутатиона равно (0,05–20) : 1 и к антоциановому соединению – (0,1–1) : 1.

Предлагаемая фармкомпозиция содержит витамин А в количестве от 10000 до 50000 единиц.

В зависимости от цели применения (для профилактики или терапии) доза витамина Е в сутки предпочтительно составляет 250–2000 мг, доза β-каротина – 5–150 мг, селена – 50–500 мкг и L-цистеина – 60–120 мг.

Предлагаемую фармкомпозицию с использованием известных вспомогательных средств можно переводить в любой жидкий или твердый препарат.

Особенно целесообразным является перевод предлагаемой фармкомпозиции в препараты, принимаемые через рот, причем терапевтическая доза обычно находится в пределах от 100 мг до 1500 мг в сутки.

В зависимости от цели применения (для профилактики или терапии) доза восстановленного глутатиона или тиольного производного глутатиона из указанной группы составляет предпочтительно примерно 10–600 мг в сутки, а доза антоцианового соединения из указанной группы – предпочтительно примерно 150–300 мг. В том случае, если предлагаемую фармкомпозицию используют для профилактики, то соотношение антоцианового соединения к восстановленному глутатиону и/или тиольному производному глутатиона предпочтительно составляет 1 : (0,03–0,1). А в том случае, если предлагаемую фармкомпозицию используют для терапии, то соотношение антоцианового соединения к восстановленному глутатиону и/или тиольному производному глутатиона предпочтительно составляет 1 : (2–4).

Упорядник	Техред М. Келемеш	Коректор О. Обручар
Замовлення 507	Тираж	Підписне
Державне патентне відомство України, 254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8		
Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101		