(19) **RU** (11) **2 022 970** (13) **C1**

(51) МПК[5] **C 08 B 37/16//A 61 K 31/735**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4028810/05, 16.01.1987

(30) Приоритет: 10.09.1985 HU 3415/85

(46) Дата публикации: 15.11.1994

(56) Ссылки: Патент Великобритании N 1360461, кл. C2C, опублик.1974.Авторское свидетельство СССР N 0129893, кл. A 61K 31/735, опублик.1984.

(71) Заявитель:
Хиноин Дьедьсер Еш Ведьесети Термекек Дьяра РТ (HU)

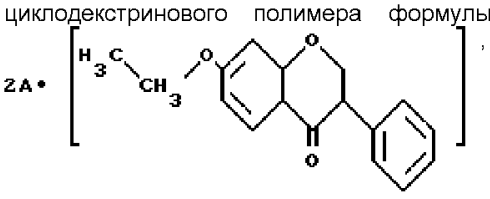
(72) Изобретатель: Штадлер Агнеш[HU], Сейтли Йожеф[HU], Вайсфайлер Виктор[HU], Варган Золтан[HU], Калои Каталин[HU], Гергели Вера[HU], Сютш Тамаш[HU]

(73) Патентообладатель:
Хиноин Дьедьсер Еш Ведьесети Термекек Дьяра РТ (HU)

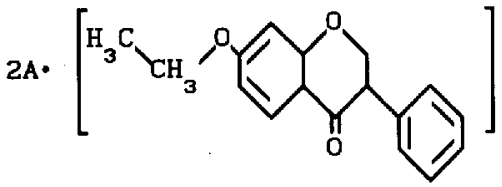
## (54) КЛАТРАТ 7-ИЗОПРОПОКСИИЗОФЛАВОНА И ЦИКЛОДЕКСТРИНОВОГО ПОЛИМЕРА, ПРОЯВЛЯЮЩИЙ АКТИВНОСТЬ ПРОТИВ ОСТЕОПОРОЗА И ОСТЕОМАЛЯЦИИ

(57) Реферат:

Использование: в медицине, для лечения остеопороза и остеомаляции. Сущность изобретения: клатрат 7-изопропоксиизофлавона и циклодекстринового полимера формулы



где A - α =, b = или g = циклодекстрин, гептакис-2,6-O-диметил- b -циклодекстрин или гептакис-2,3,6-три-O-метил- b -циклодекстрин, проявляющий активность против остеопореза и остеомаляции. 6 табл.



RU 2022970 C1

RU 2022970 C1

(19) **RU** (11) **2 022 970** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[5] **C 08 B 37/16//A 61 K 31/735**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 4028810/05, 16.01.1987

(30) Priority: 10.09.1985 HU 3415/85

(46) Date of publication: 15.11.1994

(71) Applicant:
Khinoin D'ed'ser Esh Ved'eseti Termekek D'jara RT (HU)

(72) Inventor: Shtadler Agnesh[HU], Sejtli Jozhef[HU], Vajsfajler Viktor[HU], Vargan Zoltan[HU], Kaloi Katalin[HU], Gergeli Vera[HU], Sjutsh Tamash[HU]

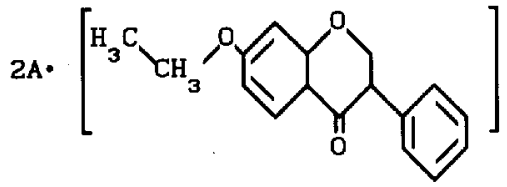
(73) Proprietor:
Khinoin D'ed'ser Esh Ved'eseti Termekek D'jara RT (HU)

### (54) TLATRATE OF 7-ISOPROPOXYISOFLAVONE AND CYCLODEXTRINE POLYMER SHOWING ACTIVITY AGAINST OSTEOPOROSIS AND OSTEOMALACIA

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: tlatrate of 7-isopropoxyisoflavone and cyclodextrine polymer of the general formula where A - α-, b- or g-cyclodextrine, heptakis-2,6-O-dimethyl-b-cyclodextrine or heptakis-2,3,6-tri-O-methyl-b-cyclodextrine showing activity against osteoporosis and osteomalacia. Substance is used for treatment of pathology indicated above.

EFFECT: enhanced effectiveness of compounds indicated above. 6 tbl




RU 2022970 C1

RU 2022970 C1

Изобретение относится к клатрату из 7-изопропоксиизофлавона, полученного с циклодекстриновым полимером. В клатрате, согласно изобретению, в качестве циклодекстринового производного можно использовать $\alpha$ -, $\beta$- или $\gamma$ -циклодекстрин, гептакис-2,6-О-диметил- или гептакис-2,3,6-три-О-метил- $\beta$ -циклодекстрин с мол. массой около 10000.

Получение иприфлавона (7-изопропоксиизофлавона) описано; характеристики соединения следующие: мол. масса 280,3; т.пл. 112-118°С; растворимость в воде при 25°С: 1-2 мг/мл. Он слаборастворим в ацетоне, но хорошо растворяется в хлороформе и диметилформамиде.

Известное лекарство ямболап, содержащее 200 мг иприфлавона в качестве активного ингредиента, которое используют для лечения остеопороза и остеомаляции. Однако из-за своей слабой растворимости и всасываемости его терапевтическая эффективность недостаточна.

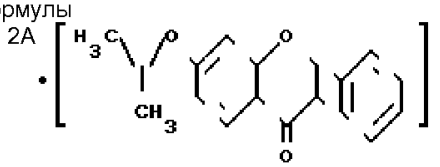
При введении меченого радиоактивными изотопами иприфлавона гончим собакам и определении количества выводимого радиоактивного материала наблюдали тот факт, что только 12% введенного радиоактивного материала выделяется с мочой. Анализ ЖХВД крови подтвердил то, что его метаболиты (7-гидроксиизофлавон как основной метаболит) проявляются в крови.

Прилагали большие усилия для того, чтобы повысить всасываемость иприфлавона и его основного метаболита (7-гидроксиизофлавона). В европейском патенте описывается, что всасываемость и растворимость фармацевтических составов, обладающих слабой растворимостью, повышается, если их перемалывают с инертными носителями. Например 2 г иприфлавона перемалывали в течение 10-60 мин вместе с 2 г аэросила или 2 г активированного угля, или 2 г активированной глины, или 2 г активированного оксида алюминия в вибромельнице с использованием стальных шариков. Растворимость полученного продукта, например, с аэросилом составила 20,4 мг/мл и 50%-ном водном метаноле через 30 мин при 37°М, в то время как растворимость неизмельченной смеси составила только 15,0 мг/мл, соответственно растворимость in vitro увеличилась в 1,36 раза. Анализ уровней содержания в крови собак после перорального введения показал, что иприфлавон нельзя обнаружить в крови. Перемалывание вместе с аэросилом увеличивает всасываемость основного метаболита с 0,152 мг/ч/мл до 0,485 мг/ч/мл, что соответствует увеличению в 3,19 раза.

Хорошо известно, что различные нестабильные и летучие активные ингредиенты различных фармацевтических составов и пестицидов становятся стабильными и кристаллическими, когда они образуют молекулярные капсулы с циклодекстрином. С фармацевтической точки зрения самым важным действием является то, что клатраты с различными активными ингредиентами со слабой растворимостью в воде становятся смачиваемыми водой, их можно легко диспергировать и поэтому они легко растворяются в воде. Их растворимость и всасываемость, в основном, в 1,3-3 раза выше, чем растворимость свободных некомплексных активных ингредиентов.

Целью изобретения является повышение растворимости иприфлавона.

Указанная цель достигается структурой нового производного иприфлавона - клатрата 7-изопропоксиизофлавона и циклодекстринового полимера общей формулы

2A  где

A= $\alpha$ -, $\beta$- или $\gamma$ -циклодекстрин, гептакис-2,6-О-диметил-$\beta$-циклодекстрин или гептакис-2,3,6-три-О-метил-О-циклодекстрин, проявляющего активность против остеопороза и остеомаляции.

Было установлено, что после введения клатрата, согласно изобретению, растворимость in vitro иприфлавона в 10 раз, а уровень содержания в крови основного метаболита в 15-20 раз выше, по сравнению с растворимостью иприфлавона, введенного per se. Можно также определить всасываемость иприфлавона в неизменной форме и фармацевтически эффективной концентрации.

Циклодекстрины получают из крахмалов, используя фермент цилклодекстрин-глюкозилтраксферазу. Существует три различных вида циклодекстрина, т.е. $\alpha$ -, $\beta$- и $\gamma$ -циклодекстрин, который содержит 6,7 или 8 ед. глюкопиранозы, связанных с $\alpha$ -1,4-глюкозидными связями. Три циклодекстрина отличаются друг от друга молекулярной массой, растворимостью в воде и диаметром полости, соответственно они могут образовывать клатраты с самыми разными видами соединений, но клатраты одного и того же соединения, образованные с различными видами циклодекстрина, обладают совершенно разными свойствами. Существует возможность проводить дальнейшие модификации в молекуле циклодекстрина путем подходящих замещений. Например, в случае с диметил- $\beta$-циклодекстрином (ДИМЕБ) две гидроксильные группы каждого ядра глюкозы метилируют, в то время как в случае с триметилциклодекстрином (ТРИМЕБ) все гидроксильные группы замещены на метоксигруппы. Растворимость у этих соединений даже выше, и их комплексообразующая способность также отличается от аналогичных показателей у незамещенных циклодекстринов.

Для циклодекстринов в основном характерно то, что внешняя поверхность молекулы гидрофильна, но внутренняя поверхность является неполярной, и благодаря размеру внешнего пространства имеется возможность включить (ввести) подходящую "примесную молекулу". Так называемое "молекулярное капсулирование" можно осуществлять таким образом.

Одним из доказательств образования клатрата из иприфлавона и циклодекстрина является то, что циклодекстрин увеличивает растворимость иприфлавона в водных растворах. Для того, чтобы определить это свойство, 10 мг иприфлавона, циклодекстрина



RU 2022970 C1

RU 2022970 C1

в различных количествах и 5 мл дистиллированной воды поместили в пробирки для испытания объемом 10 мл, пробирки встряхивали в течение 4 дн при 25 °С со скоростью вращения 325 об/мин, после чего образцы отфильтровали на стеклянном фильтре, и фильтраты подвергли фотометрическому анализу в 50%-ном водном растворе этанола. Результаты приведены в табл. 1.

Растворимость иприфлавона в дистиллированной воде составляет 1-2 мг/мл при 25°. Из данных табл. 1 видно, что растворимость иприфлавона может увеличиваться в β-циклодекстриновом растворе в зависимости от концентрации β -циклодекстрина- до 15-кратного повышения растворимости в дистиллированной воде. При повышении концентрации β -циклодекстрина до 1% растворимость иприфлавона увеличивается до 16-20 мг/мл, но при дальнейшем повышении концентрации циклодекстрина уровень растворимости сначала остается постоянным, затем начинает снижаться, когда концентрация циклодекстрина превышает 1,8% . Растворимость становится постоянной величиной, составляющей 6 г/мл, когда концентрация циклодекстрина превышает 4% в суспензии. Эту величину можно считать конечной растворимостью твердого клатрата, образованного в присутствии избыточного иприфлавона.

В γ -циклодекстриновом растворе растворимость значительно не увеличивается, можно достигнуть только трехкратного увеличения.

В случае с α -циклодекстрином растворимость иприфлавона увеличивается до 20-22 мг/мл в 12%-ном растворе. УФ-спектр иприфлавона также изменяется в таком растворе.

При использовании тримеба или димеба также можно наблюдать повышение растворимости. При увеличении концентрации циклодекстриновых производных повышение растворимости иприфлавона почти линейно. В 15%-ном растворе тримеба растворимость составляет 440 мг/мл, и в 15%-ном растворе димеба можно достигнуть растворимости 1700-2000 мг/мл, соответствующей увеличению растворимости в 300 и 1770 раз соответственно.

Суммируя вышеупомянутые результаты, можно сказать что растворимость иприфлавонового клатрата, согласно изобретению, в 4 раза выше относительно активного ингредиента, чем растворимость иприфлавона per se и всасываемость его после перорального введения крысам минимум в 10 раз лучше, по сравнению с уровнем содержания в крови, измеренном после введения свободного активного ингредиента в той же дозе. Неизменный уровень содержания 7-изопропоксиизофлавона составляет по крайней мере 25% от общего количества материала, который всасывается.

Клатрат, согласно изобретению, можно получить, когда 7-изопропоксиизофлавон подвергают взаимодействию с циклодекстриновым производным в водно-органической среде. Можно использовать в качестве органического растворителя спирт или кетон. По предпочтительному варианту подвергают взаимодействию водные растворы компонентов, предпочтительно при 50%-ной концентрации этанола, затем путем охлаждения выделяют полученный кристаллический продукт.

Согласно другому методу, два компонента можно смешать в водном растворе ацетона одновременно с выпариванием растворителя. Используя димеб или тримеб или растворимый циклодекстриновый полимер, из реакционной смеси можно выделить твердый порошкообразный продукт путем выпаривания, сушки распылением, сушки при температуре ниже 0°С, или в случае с димебом путем нагревания раствора.

Следующие примеры подробно иллюстрируют изобретение.

П р и м е р 1. Получение иприфлавон- β-циклодекстринового клатрата, имеющего молярное соотношение 1:2.

11,0 г (39,2 ммоль) иприфлавона и 114,3 г (88,3 ммоль)циклодекстрина с содержанием влаги 12,36% растворяют в 2,25 л водного раствора этанола, составляющего по объему 50% при 80°С, интенсивно перемешивая, и дают остыть до комнатной температуры. Осажденный кристаллический продукт отфильтровывают и сушат в течение 24 ч при 60°С, что дает 96,4 г продукта в виде рыхлого порошка белого цвета. Размер частиц был менее 99 мм. Содержание иприфлавона: 10,8% по массе, иприфлавон: β -циклодекстрин=1:2, выход относительно активного ингредиента 94,7%.

Для того, чтобы доказать, что вышеупомянутый продукт действительно является клатратом, проводили различные анализы: термоаналитический анализ, дифракцию рентгеновских лучей и анализ растворимости.

Термоаналитическое поведение механической смеси и свободных компонентов является почти одинаковым, но изменения в клатрате, происходящие из-за нагревания, можно наблюдать только одновременно с разложением циклодекстрина. При испытании механической смеси дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) при 115 °С установили, что эндотермический пик соответствует точке плавления иприфлавона, но в случае с клатратом пик не наблюдался. Механическая смесь показала непрерывную потерю массы в соответствии с уровнем содержания иприфлавона, в интервале между 130 и 50°С, но в случае с клатратами не наблюдали какой-либо потери в массе или высвобождения органических веществ в том же температурном интервале (анализ термического расширения, АТР).

Диаграмма, полученная в результате рентгеноструктурного анализа порошка механической смеси, состоит из добавочных сумм диаграмм порошковых компонентов. Однако диаграмма порошка из клатрата содержит меньше пиков и новые пики (20°= 6,7; 8; 20,9), характеристические для клатрата и отличаются от характеристических пиков β циклодекстрина (20°=4,5; 10,6; 12,3), а у иприфлавона составляют 20 °=5,8; 11,5; 15,5, 17,3, 22,0, указывая на новую



RU 2022970 C1

RU 2022970 C1

кристаллическую структуру и таким образом подтверждая косвенно образование клатрата.

Для того, чтобы провести испытания, 250 мл дистиллированной воды поместили в колбу емкостью 500 мл и нагревали до 37°С. Затем продукт в количестве, соответствующем 50 мг активного ингредиента, добавили, затем суспензию, полученную таким образом, перемешивали при 1000 об/мин, используя магнитную мешалку. Через определенные интервалы отбирали образцы проб по 2-6 мл и фильтровали на стеклянном фильтре, и после разбавления фильтраты измеряли фотометрически в смеси вода:этанол в соотношении 1:1.

Полученные результаты приведены в табл. 2.

Растворение свободного активного ингредиента является относительно медленным, оно достигает величины насыщения иприфлавона (около 1,5 мг/мл) через 40-50 мин. В случае с образцами, содержащими иприфлавон- β -циклодекстриновый клатрат, максимальную концентрацию растворенного иприфлавона получают уже через 1 мин, т.е. активный ингредиент растворяется, сразу же также происходит мгновенное растворение, более того, вначале концентрация активного ингредиента может быть такой же высокой, как и двойной уровень насыщения. Растворение смеси иприфлавона и β -циклодекстрина является более медленным, концентрация растворенного активного ингредиента достигает величины, определенной тогда, когда растворили клатрат, только через 30-40 мин.

Растворимость активного ингредиента определили также при различных уровнях содержания pH. Полученные кривые растворимости при pH 1,3 (это соответствует кислотности желудочного сока; HCl) при pH 7,6 (это соответствует величине pH кишечника; фосфатный буфер) существенно не отличаются от величин растворимости, полученных в дистиллированной воде, соответственно растворимость активного ингредиента не зависит от pH в испытуемом интервале pH.

П р и м е р 2. Получение иприфлавон- γ -циклодекстринового клатрата, имеющего молярное соотношение 1:2.

0,5 г (1,78 ммоль) иприфлавона растворяют в 50 мл 96%-ного этанола и раствор, по- лученный таким образом, добавляют по каплям к раствору из 8,0 г (5,35 ммоль) γ -циклодекстрина с содержанием влаги 13,3% в 50 мл дистиллированной воды в течение 2 ч, затем смеси дают остыть до комнатной температуры. После интенсивного перемешивания еще в течение 16 ч полученный продукт отфильтровывают и сушат в течение 24 ч при 60°С, чтобы получить 5,5 г продукта.

Содержание иприфлавона: 7; 2,29. Выход относительно активного ингредиента 87%. Продукт также содержит свободный циклодекстрин.

П р и м е р 3. Получение иприфлавон- α -циклодекстринового клатрата, имеющего молярное соотношение 1:2.

0,5 г (1,78 ммоль) иприфлавона растворяют в 10 мл ацетона в роторной ступке и добавляют 4,0 г (3,70 ммоль) α -циклодекстрина с содержанием влани 10% по массе и 2 мл дистиллированной воды. Легкую суспензию, полученную таким образом, гемогенизируют, растирая до тех пор, пока не выпарится растворитель. После чего продукт, полученный таким образом, сушат в течение 24 ч при 60°С. Он содержит 11,1% активного ингредиента, и также свободный α -циклодекстрин.

Примеры форм выпуска фармацевтических составов, содержащих иприфлавон-циклодекстриновый клатрат в качестве активного ингредиента, и их биологические испытания.

П р и м е р 4. Сравнивают растворимость известного ямболапа в таблетках, содержащих 200 мг иприфлавона (А), таблетки, содержащей 40 мг иприфлавона в форме β -циклодекстринового клатрата, полученного согласно примеру 1(В), и таблетки, содержащей 200 мг иприфлавона и 330 мг ( β циклодекстрина при 37°С в 500 мл желудочного сока. Кусочек таблетки помещают в оборудование и определяют количество растворенного материала путем спектрофотометрии при 247 нм.

Составы испытуемых таблеток были следующими, мг:

Таблетка (А) известная как таблетка ямболап Иприфлавон 200 Амилум максдис 36 ПВП 13 Эсма опренг 30 Тальк 7 Стеарат магния 4

350 Таблетка В:

Клатрат, согласно изобретению, содержащий 40 мг иприфлавона 370 ПВП 15

385 Таблетка С: Иприфлавон 200 β -циклодекстрин 330 ПВП 20

550

Результаты испытаний на растворитель приведены в табл. 3.

Из результатов видно, что только 0,62 мг иприфлавона растворяются из обычной таблетки, но в случае с таблеткой, содержащей 1/5 активного ингредиента в форме β -циклодекстринового клатрата, по сравнению с количеством активного ингредиента, присутствующего в обычной таблетке, количество растворившегося активного ингредиента удваивается, и количество растворенного материала на 30% превышает максимальную величину, полученную при использовании обычных таблеток через 2 мин.

В случае с таблеткой, которая содержит иприфлавон и β-циклодекстрин в форме механической смеси, растворение происходило несколько медленнее, но даже в этом случае количество растворенного активного ингредиента было выше, по сравнению с обычной таблеткой.

В испытаниях на всасываемость ЦФИ использовали самцов крыс массой 170-200 г. Спустя 16 ч после обездвижения ввели иприфлавон в дозе 25 мг/кг (группа А), иприфлавон - β -циклодекстриновый клатрат, приготовленный согласно примеру 1 (группа В) и иприфлавон- β -циклодекстриновую смесь (группа С), оба содержат β -циклодекстрин в эквимолярном соотношении по отношению к активному



RU 2022970 C1

RU 2022970 C1

ингредиенту, после этого животным дали пищу для крыс и воду (по желанию).

Материалы для испытания смешали в течение 5 мин в 2 мл 1%-ного раствора целлюлозы и ввели через желудочную трубку. Образцы плазмы собрали через 10, 30 мин и 1,2 и 4 ч после лечения, используя кровь, которая вытекала после ее перерезывания у животных, которым провели анестезию эфиром. Образцы крови поместили в пробирки с гепарином, центрифугировали, подвергли нутч-фильтрованию и хранили глубоко замороженными в ампуле до последующего использования.

Для того, чтобы отобрать образцы мочи, после обработки животных поместили в отдельные метаболитические емкости и собирали отдельно мочу и фекалии в течение 24 ч. Образцы мочи хранили до последующего использования, подвергнув глубокому замораживанию. Концентрацию неизмененного иприфлавона и его основных метаболитов (7-гидроксиизофлавон) в моче и образцах плазмы определяли с помощью жидкостной хроматографии высокого давления.

Для того, чтобы провести жидкостное хроматографирование высокого давления, использовали жидкостной хроматограф типа RP-18 и в колонке обратного тока Zichrosorb (размер зерна в случае с образцом плазмы: 10 μм и в случае с образцами мочи: 5 μм ). Скорость потока элюента: 1,5 мл/мин, длина волны УФ-детектора 254 нм, скорость движения бумажной ленты 0,2 см/мин.

В случае с образцами плазмы в качестве элюента использовали смесь 0,05 М ацетатный буфер (pH 3), ацетонитрил 6,0:40, и в случае с образцами мочи смесь ацетатный буфер: ацетонитрил 55:45. Внутренним стандартом был этаноловый раствор 2-метил-7-метокси-4-нитроизофлавон (100 мг/мл) и для калибрования использовали растворы, включающие 100 мг/мл и 10 мг/мл 7-гидроксиизофлавона в метаноле.

Для того, чтобы подвергнуть анализу образцы плазмы, к 1 мл плазмы добавили 1 мл ацетатного буфера (pH 5) и фермент глюкуронилазу (арилсульфоназа) (100 FU), разбавив в 10 раз 10 мл дистиллированной воды, и инкубировали при 37°C в течение 24 ч. После инкубирования добавили 50 мл 2н. NaOH, и смесь экстрагировали бензолом и центрифугировали. Отделили органическую фазу, водную фазу подкислили 400 мл 1н. HCl, и после добавления 50 мл раствора внутреннего эталона, экстрагировали повторно 8 мл бензола. Органическую фазу центрифугировали, выпарили, остаток растворили в 100 мл элюента, и для инъекции использовали и измерили 50 мл этого раствора.

Уравнение кривой калибровки: y= 8,2; x= 0,08, коэффициент поправки 0,9999.

Для того, чтобы проанализировать образец мочи, к 0,5 мл мочи добавили 0,5 мл ацетатного буфера (pH 5), и 10 мл фермента β-глюкуронилазы (арилсульфоназа) (1000 FU), и смесь экстрагировали 8 мл бензола и центрифугировали. Органическую фазу отделили, водную фазу подкислили, добавив 400 мл 1н. HCl и после добавления 50 мл раствора внутреннего эталона, его экстрагировали еще 8 мл бензола. Органическую фазу центрифугировали, выпарили и остаток растворили в 100 мл элюента, и инъецировали 10 мл этого раствора в жидкостной хроматографии.

Уравнение кривой калибровки: y= 0,911; x=-0,09, коэффициент поправки 0,9995.

В табл. 4 показаны величины концентрации неизмененного иприфлавона, и в табл. 5 величины концентрации основного метаболита, определенные в крови животных. Группе А ввели иприфлавон per se к группе В клатрат, согласно изобретению, и к группе С смесь иприфлавона и β -циклодекстрина.

На каждом отрезке времени неизмененный иприфлавон можно было обнаружить только в случае группы В, и его количество составляло 50-500 нг/мл. В случае с группой А, аналогично группе С, неизменный иприфлавон можно было обнаружить только через некоторые периоды времени (через 2 и 4 ч). Что касается основного метаболита, то в каждом промежутке времени уровня плазмы были в 10-20 раз выше в группе В, по сравнению с уровнями групп А и С, которые были определены через один и тот же отрезок времени, т.е. величины группы В находятся между 3 и 20 мг/мл, тогда как в случае с группами А и С они находятся в интервале от 0,2 до 1,0 мг/мл. Во всех случаях второй пик появляется в кривой плазмы через 2 ч, что может быть результатом интенсивного энтерогепатитного цикла, и лучшей всасываемости в малом кишечнике.

В табл. 6 показаны результаты жидкостной хроматографии высокого давления образцов мочи. В интервале 0-24 ч в образцах мочи не могли обнаружить неизменный иприфлавон. Однако можно проследить наличие основного метаболита (во всех случаях). Средняя величина содержания 7-гидроксиизофлавона была 952 мг, что соответствовало трехкратному повышению, по сравнению с другими группами. Согласно данному опыту, количество основного метаболита составляет 50-55% от общего количества метаболита, и поэтому общее количество, выделившееся с мочой, в 2 раза выше чем количество, которое определено нами de facto (на самом деле). Принимая во внимание это рассуждение, можно сказать, что в случае с группой В 40%, в то время, как в случае с группами А и С только 10-14% введенной дозы выделяется с мочой.

Согласно вышеупомянутым фактам можно сказать, что после введения крысам иприфлавон- β -циклодекстринового клатрата определили, что можно достичь повышения в 10-15 раз уровня содержания в плазме и в 3 раза повысить количество вещества, выделяющегося с мочой, по сравнению с контрольной группой.

Количество основного метаболита (7-гидроксиизофлавон), выделившегося с мочой, измеренное после перорального введения эквивалентных доз

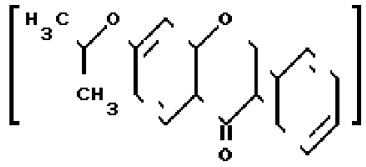
## Формула изобретения:

Клатрат 7-изопропоксиизофлавона и циклодекстринового полимера общей формулы



RU 2022970 C1

RU 2022970 C1

2A . 

где A = $\alpha$ = $\beta$ = , или $\gamma$ - циклодекстрин, гептакис-2,6,О-диметил-О-циклодекстрин или гептакис-2,3,6-три-О-метил- $\beta$ -циклодекстрин, проявляющий активность против остеопороза и остеомаляции.

RU 2022970 C1

RU 2022970 C1

Таблица 1

Растворимость иприфлавона, в мг/мл, установленная при 25°С, в различных циклодекстриновых растворах при разных концентрациях

| Циклодекстрин, мг/мл | α-ЦД | β-ЦД | γ-ЦД | ДИМЕБ | ТРИМЕБ |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 2,52 | | | |
| 3 | | 7,03 | | 22,0 | |
| 5 | | 11,44 | | 40,6 | |
| 7 | | 15,93 | | 59,1 | |
| 9 | | 19,51 | | 77,5 | |
| 11 | 4,12 | 15,22 | 2,02 | 96,2 | 8,23 |
| 13 | 4,68 | 15,48 | 2,05 | 114,8 | 9,88 |
| 15 | 5,08 | 15,75 | 2,16 | 191,3 | 11,32 |
| 20 | 6,10 | 13,46 | 2,38 | 284,4 | 14,71 |
| 30 | 8,19 | 7,59 | 2,74 | 416,8 | 26,82 |
| 40 | 9,63 | 6,20 | 3,26 | 588,2 | 43,91 |
| 50 | 10,61 | 5,44 | 5,04 | 761,0 | 61,3 |
| 70 | 14,77 | 6,08 | 3,64 | 1118 | 96,2 |
| 90 | 18,24 | 6,93 | 4,51 | 11,42 | 1127,5 |
| 100 | 21,63 | 6,64 | 4,76 | 1654 | 179,0 |
| 110 | 19,02 | 5,98 | 5,12 | 1824 | 218,8 |
| 120 | 23,65 | 5,66 | 5,48 | 2012 | 269,3 |
| 150 | | | | 2024 | 435,6 |

Таблица 2

Растворение иприфлавона, иприфлавон-β-циклодекстринового клатрата, полученного согласно примеру 1, и смеси иприфлавона и β-циклодекстрина в 250 мл дистиллированной воды при 37°С

| Время, мин | Концентрация растворенного иприфлавона, мг/мл | | |
|---|---|---|---|
| | Иприфлавон 51,5 мг | Иприфлавон-β-циклодекстриновый клатрат 471,5 мг | Иприфлавон (50,5 мг)+циклодекстрин (444,7 мг) |
| 1 | 0,435 | 13,21 | 0,442 |
| 2 | 0,327 | 9,26 | 0,462 |
| 3 | 0,401 | 8,03 | 0,726 |
| 5 | 0,507 | 7,36 | 1,20 |
| 10 | 0,882 | 7,62 | 2,28 |
| 15 | 1,123 | 7,43 | 3,21 |
| 20 | 1,197 | 7,89 | 4,69 |
| 30 | 1,423 | 6,89 | 5,86 |
| 40 | 1,508 | 7,11 | 6,07 |
| 60 | 1,621 | 6,81 | 6,27 |
| 90 | 1,525 | 6,89 | 6,34 |
| 120 | 1,482 | 6,94 | 6,37 |

Таблица 3

Количество растворенного активного ингредиента из различных таблеток

| Время, мин | Количество растворенного активного ингредиента, мг | | |
|---|---|---|---|
| | A | B | C |
| 2 | – | 0,80 | – |
| 5 | 0,21 | 1,05 | 0,27 |
| 10 | 0,45 | 1,10 | 0,50 |
| 15 | 0,58 | 1,15 | 0,60 |
| 30 | 0,56 | 1,15 | 0,65 |

RU 2022970 C1

RU 2022970 C1

Продолжение табл. 3

| Время, мин | Количество растворенного активного ингредиента, мг | | |
|---|---|---|---|
| | A | B | C |
| 60 | 0,61 | 1,30 | 0,75 |
| 120 | 0,60 | 1,30 | 1,00 |
| 180 | 0,62 | 1,40 | 1,15 |

Таблица 4

Величины уровня в плазме (мг/мл) неизменного иприфлавона как функция времени после перорального введения эквивалентных доз

| Время, ч | A Иприфлавон | B Клатрат, полученный согласно примеру 1 | C Смесь иприфлавона и β-циклодекстрина |
|---|---|---|---|
| 0,17 | 0 | 0,065 | 0,479 |
| | 0 | 0,055 | 0 |
| | 0 | 0,073 | 0 |
| 0,5 | 0 | 0,468 | 0 |
| | 0 | 0,149 | 0 |
| | 0 | 0,194 | 0 |
| 1 | 0 | 0,271 | 0 |
| | 0 | 0,354 | 0 |
| | 0 | 0,293 | 0 |
| 2 | 0,078 | 0,514 | 0,081 |
| | 0 | 0,402 | 0 |
| | 0,095 | 0,214 | 0 |
| 4 | 0,041 | 0,148 | 0 |
| | 0 | 0,365 | 0 |
| | 0 | 0,054 | 0 |
| 24 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 |

Таблица 5

Уровень содержания в плазме основного метаболита (7-гидроксиизофлавон) как функция времени после перорального введения эквивалентных доз

| Время, ч | A Иприфлавон | B Клатрат, полученный согласно примеру 1 | C Смесь иприфлавона и β-циклодекстрина |
|---|---|---|---|
| 0,17 | 0,156 | – | 2,080 |
| | 0,265 | 2,450 | 0,457 |
| | 0,195 | 3,650 | 0,767 |
| 0,5 | 0,860 | 12,270 | 0,304 |
| | 0,591 | 4,840 | 0,374 |
| | 0,365 | – | 0,358 |
| 1 | 0,239 | 12,190 | 0,306 |
| | 0,790 | 4,330 | – |
| | 0,340 | 3,870 | 0,274 |
| 2 | 1,218 | 22,040 | 0,270 |
| | 0,715 | – | 0,358 |
| | 1,093 | 3,780 | 0,826 |
| 4 | 0,220 | 1,740 | – |
| | 0,237 | – | 0,130 |
| | 0,235 | 0,520 | 0,330 |
| 24 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 |

RU 2022970 C1

RU 2022970 C1

Таблица 6

Количество основного метаболита (7-гидроксиизофлавон), выделившегося с мочой, измеренное после перорального введения эквивалентных доз

| Соединение | № животного | Общее количество выделившегося материала, мг | Кол-во выделившегося материала в % доз, D, % | D, % |
|---|---|---|---|---|
| A | | | | |
| иприфлавон | 1 | 236,1 | 9,44 | 11,34 |
| | 2 | 344,4 | 13,77 | |
| | 3 | 270,4 | 10,81 | |
| B | 4 | 925,4 | 37,01 | |
| | 5 | 978,9 | 39,16 | 38,09 |
| Клатрат, согласно примеру 1 | | | | |
| C | 6 | 341,6 | 13,66 | |
| Смесь иприфлавона и $\beta$-циклодекстрина | 7 | 494,3 | 19,77 | 13,33 |
| | 8 | 163,9 | 6,56 | |

RU 2022970 C1

RU 2022970 C1