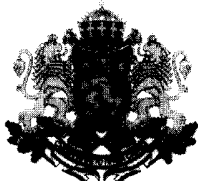


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 97542A

(51) A61K 38/00

A61K 31/35

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 97542 (22) Заявено на 17.03.1993 (24) Начало на действие на патента от:				(71) Заявител(и): OHLENSCHLAEGER , GERHARD . , KOENIGSTEIN , KOENIGSTEIN (DE) ; TREUSCH , GERNOT . , FRANKFURT/MAIN , FRANKFURT/MAIN (DE) ; (72) Изобретател(и): OHLENSCHLAEGER , GERHARD . , KOENIGSTEIN (DE) ; TREUSCH , GERNOT . , FRANKFURT/MAIN (DE) ; (74) Представител по индустриална собственост: Георги Цветанов Перев , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3 (86) № на РСТ заявка: РСТ/ EP91/0 / 1580 , 20.08.1991 (87) № и дата на РСТ публикация: 92/031 / 46 , 05.03.1992	
Приоритетни данни					
(31)	4026263	(32)	20.08.1990	(33)	DE
(41) Публикувана заявка в бюлетин № 2 24.03.1994 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:					
(62) Разделена заявка от рег. №					

(54) ТЕРАПЕВТИЧНО АКТИВНА СМЕС ОТ ГЛУТАТИНОВИ И АНТОЦИАНОВИ
СЪЕДИНЕНИЯ

(57) 1. Терапевтично активна смес, характеризираща се с това, че съдържа редуциран
глутатион и поне едно антоцианово съединение от групата пеларгонидин, пеонидин,
цианидин, малвидин, петунидин и делфинидин .

7 претенции , 0

BG 97542A

**ТЕРАПЕВТИЧНО АКТИВНО СМЕС ОТ ГЛУТАТИОНОВИ
И АНТОЦИАНОВИ СЪЕДИНЕНИЯ**

Научните изследвания от последните години показват, че разрушителни физико-химични процеси чрез "свободни" радикали, чрез радикал-верижни реакции и/или чрез активирани окислителни-степенни заемат все по-значително място в патогенезата на много остри и преди всичко хронични заболявания, като между другото трябва да се споменат артериални и венозни ангиопатии, алергии, автоагресивни и туморни заболявания и пр. Реакции на "свободни" радикали и активирани окислителни-степенни (АОС), но също така и на радикали, които се образуват при йонизиращо лъчение на водна-радиолиза, водят винаги до промяни и разрушавания в биомолекулите (ДНА, РДНА, ензимни и структурни протеини, ненаситени мастни киселини и други), както на всички клетки и клетъчни части през радикални реакционни феномени на липидната пероксидация, както и до увреждане и разрушаване на мембраната. Радикални процеси са в етиологията на всички заболявания; често те са свързани с причината на тези заболявания или ги поддържат чрез радикални верижни реакции.

По тази причина, хората и животните могат да се предпазят с определени противooksидително действащи ензими, като супероксид-дисмутази, каталази и пероксидази, които "притъпяват" окислителните-степенни.

Известно е /1/, че да се запази функционалността на много, а може би и на всички ензими на клетъчната обмяна, е необходимо да се предотвратят окислителните промени на каталитичните и алостеричните им центрове и за да се запази оптимална конформация на редуктивния потенциал на редуцирания глутатион, т.е. неговата оптимална, висока вътрешноклетъчна концентрация от изключителна важност е, чрез даване на редуциран глутатион тя да се повиши или - в случай на нарушена клетъчна обмяна - тя отново да се възстанови.

Известно е също така /2/, че може да е по-нагодно ако на организма вместо редуциран глутатион, се подаде външно тиолово производно на глутатиона. Тиоловите производни се отличават с особено добра биовъзприемчивост. Тяхната проникваща способност през биологични мембрани е особено добра. Важната за терапевтичния ефект Н-група на глутатиона е по пътя до мястото ѝ на желаното въздействие защитена от биологични елементи и те не предизвикват затруднения на включените в ендогенната глутатион-биосинтеза ензими.

Известни са също така лекарствени средства /3/, които като акти на съставна част съдържат антоцианидини, като например цианидини, неоцианидини, дефинидин, петунидин, пеларгонидин и/или мальвидин. Тези лекарствени средства са предназначени за лечение на рани, язви, възпалителни процеси и патогенни състояния на съдовата система или омекотени в нея, които са предизвикани от влошаване на липидната или глицидна обмяна на веществата.

Редуцираният глутатион като коензим (селен-зависещи глутатион-пероксидази) и като кофактор (глутатион- γ -трансоферази), както и като не-ензиматичен окислител и нуклеофилно вещество, е в състояние, директни електрофилни коензимотици като първични или вторични радикали, и

както и на такива радикали да детоксифицира, които се образуват в клетъчната обмяна при излагане на богати на енергия лъчи. Въпреки това, при самостоятелно приложение на редуциран глутатион, може да се стигне до недоимични състояния. Те се обясняват със следното:

- лошо генетично снабдяване с антиоксиданти, т.е. скарвенг-ензими (ензимопатии);

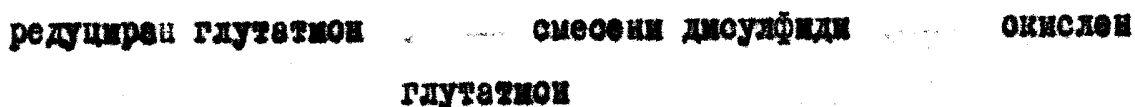
- недостатъчна биосинтеза на антиоксидателни ензими в различни части и в зависимост от определени неблагоприятни фази в живота (ензимопении);

- "окислително измозване" на редуциран глутатион при особени обстоятелства, като например нитрофикации, възпалителни процеси, инфекции, недостатъци на не-ензимни или ензимни скарвенгри, като съществуват изключително неблагоприятната възможност за образуване на тинил-радикали, глутатион-дисулфид-анион-радикали или също така глутатион-пероксисулфенил-радикали;

- смущения в де-ново-биосинтезата на ендогенен редуциран глутатион;

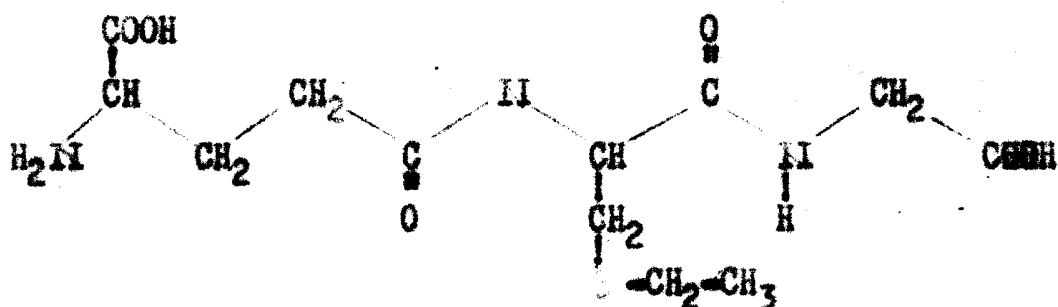
- спорт с високи постижения, кахексии, изтощителни болести, възраст.

Всички тези различни състояния водят до недостиг и промени в намиращия се във всички биологични пространства на живата система негативен редоксипотенциал и до отклонения на "редоксипразмеждащата система", до ензимни разстройства, най-вече в антиоксидателните и възстановителни ензими, до отклонения в обмяната на веществата в клетките, до мутации, до злокачествени образувания или също до некроза на клетките.

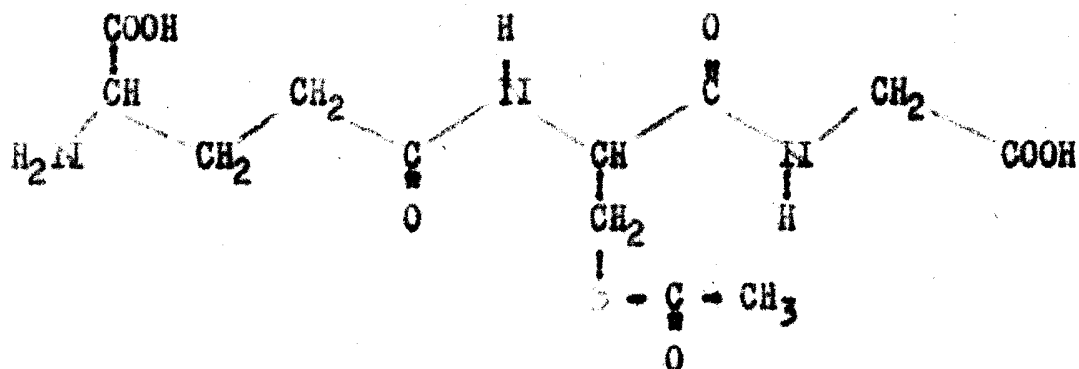


новите ензими, до отклонения в обмяната на веществата в клетките, до мутации, до злокачествени образувания или също до некроза на клетките.

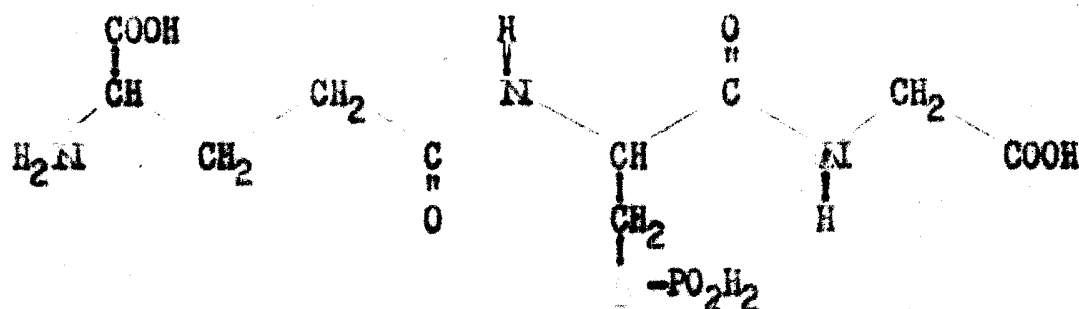
Сега беше открито, че лечебните неудачи могат да се избегнат, като вместо самостоятелно редуциран глутатион се използва комбинация



Етил-глутатионил-(тио)-естер съответно моноетил-тиоестер

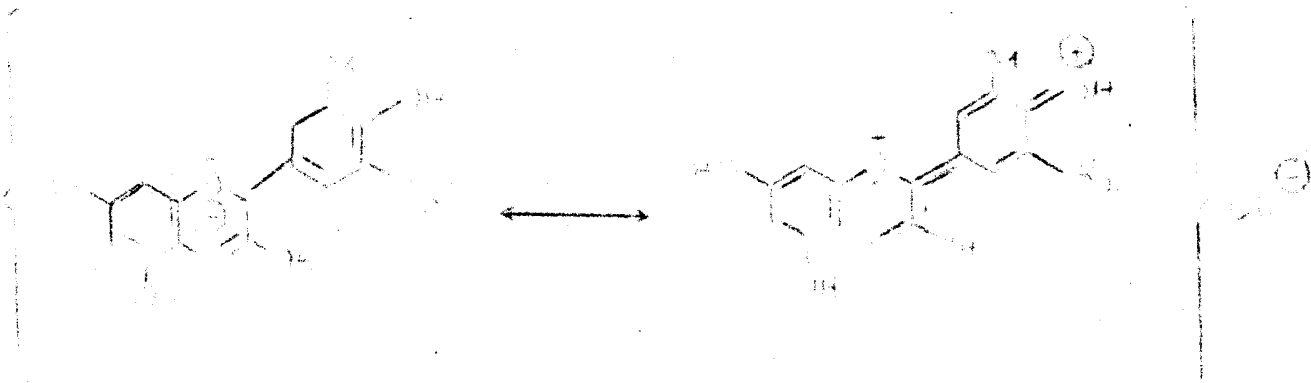


Моно-ацетил-глутатионил-(тио)-естер съответно моноацетил-тиоестер



Моно-фосфорнокисел-глутатионил-(тио)-естер съответно тиоестер на монофосфорната киселина

Антоцианите се срещат в много висши растения и на тях се дължи червеното, виолетовото, синьото или черносиньото оцветяване на цветовете и плодовете. Касае се за хетероциклични 2-фенилхромен-многопръстенини системи с различно хидроксилиране и различни абсорбционни спектри във видимата светлина. Свободните от захари агликонови компоненти на антоциана се означават като антоцианидини. Те могат лесно чрез хидролиза да се получат от съдържащите се в плодовете гликозиди (вж ДБ-0 27 40 346) и имат следната структурна формула:



R_1	R_2	тривиално наименование	$\lambda_{\text{макс}}$ (nm) (цвят)
H	H	пеларгонидин	520 (оранжеочервено)
H	OCH ₃	феонидин	532 (червеновиолетово)
H	OH	цианидин	535 (червеновиолетово)
OCH ₃	OCH ₃	малвидин	542 (виолетовочервен)
OH	OCH ₃	петунидин	543 (виолетовочервен)
OH	OH	делфинидин	544 (синьовиолетов)

Антоцианите могат да се проявяват като добри оксиданти при су-пероксид-анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$), при водородния пероксид (H_2O_2), при хидроксилиния радикал ($OH^{\cdot}$), за алкоксилиния радикал ($I O^{\cdot}$), за пероксид-радикала ($I O O^{\cdot}$), за синглетния кислород ($O_2(^1\Delta_g)$) и за много други радикали. Антоцианите могат също така като фотобиологични инхибитори да регулират и детоксифицират преминаващи през кислород сензибилизиращи фотореакции. По този начин възпрепятстват клетъчно и молекулярно увреждане, дащи радикални и радикалверижни реакции, независимо от това, по какъв начин те са се образували.

Антоцианите предпазват от клетъчнотоксичните и карциногенни алдехиди (4-хидрокси-хексена, 4-хидрокси-октена, 4-хидрокси-нонена, пропана, бутана, пентана, хексана, 2,4-хептадиена, малондиалдехид и други). Те дори пречат на тяхното образуване в рамките на липидопероксидативни верижни реакции. Те също така детоксифицират образуващият се

при разграждането на етанол ацеталдехид и образуващия се при разграждането на метанол или по друг начин присъотства формалдехид.

Антоциановите съединения и редуцирания глутатион и/или неговите тиолови производни се допълват в зависимост от дозировката при лечението по оптимален начин при много нарушение на клетките и при много нарушения при клетъчна и ензимна регулация. Освен качествения лечебен ефект, при комбинираното прилагане на редуциран глутатион и/или неговите тиолни съединения заедно с антоцианови съединения се получава и значителен по-добър ефект по отношение на скавенговата функция. Тиолинови радикали ($C-S^{\bullet}$), глутатион-дисулфид-анион-радикали ($C-S-S-C$) и също така глутатион-пероксисулфенил-радикали ($C-S-O-O^{\bullet}$) или не се дава пука да се образуват или се детоксифицират.

Освен това, не само се отига до намаляване на окисления глутатион ($C-S-S-C$) и до възпрепятстване и/или до детоксифициране на глутатионовите радикали, но дори в осцилиращ реакционен цикъл между двете продукта, съответно групи от продукти (глутатион и антоциани), до постоянно регенериране на радикалните-детоксифициращи функции.

Взаимното допълване на двете групи от продукти в сместа съгласи изобретението е така оптимално, че редуцираният глутатион може напълно да възстанови и поеме своите жизненоважни регулиращи функции на генетично и ензимно ниво и в крайна сметка на всички нива.

Редуциран глутатион ($C-S-H$) реагира между другото с хинони при образуване на глутатионил-хидрохинон-конюгати, които могат да се автооксидират до съответните хидрохинони. Подреждането $C-S-H$ намалява радикалния, електрофилен характер на хиноните като подобрява тяхната хидрофилност. Такива конюгационни образувания, които представляват голям интерес от токсикологична гледна точка, се ограничават вътреклетъчно, както от хинона, така и от концентрацията на $C-S-H$. Това представлява друга терапевтична изходна точка за много феноменно логично толкова различни изглеждащи заболявания. Преди всичко комби

нацията от редуциран глутатион и неговите тиолни производни с антоциановите съединения показва освен новото физиологично регулиращо кръгово действие на всички биологични нива и във всички части на живите системи, но също така има и лечебен ефект при инициирани по различен начин радикални- и радикалноверижни реакции (термично, химично, механично, инфекциозно-токсично, поради облъчване и други), но също така при патобиохимично тама важния феномен на липидна пероксидация.

Сместа съгласно изобретението в голяма степен възпрепятствува ^{съединителна} опрехваляването (напречни връзки) на биомолекули (съдържаща тъкан, протеини, ДНА и други) при диабетес мелитус и особено също така при късни синдроми на диабет (предпозва от аматорителя). Освен това предпазва от липидпероксидативно образуване и патогенно предизвикани полиневропатични дегенерации на периферната и централна нервна система в смисъл недопуска образуването на липофуски или масиви от него. Освен това, точно във основа на комбинацията на глутатионов и антоцианови съединения се пречи на протенденатурирането на бранитрофичните тъкани, като например върху кориеата, на очната леща и стъкловидното тяло на окото.

Още по-голямо повишаване на активността се получава като допълнително се ^{придаде} взима витамин Е (алфа-токоферолацетат) и/или витамин А и/или бета-каротин и/или селен и/или I-цистеин в сместа съгласно изобретението.

Особено подходяща е средна формулировка на сместа съгласно изобретението, при което дневната лечебна доза е в границите от 50 мг до 2400 мг.

Сместа съгласно изобретението има във основа на гореказаното широк спектър на фармакологично и терапевтично приложение. Прилагането му е целесъобразно между другите и при следните случаи:

- за лечение на ракови заболявания от всякакъв произход, също така и за злокачествени заболявания на кръвните клетки и първоначал-

ните им стадии,

- за заместване и регулиране обмяната на веществата при повредене на други ракови терапии, хемотерапия, лъчева терапия и/или лечение с природни средства,

- за профилактика и лечение на метастази при злокачествени туморни заболявания,

- за лечение на хепатопатии, по-специално на остри и хронични заболявания от хепатит като химично-токсичен и инфекциозно-токсичен хепатит, хепатити причинени от вирус, рикетси, бактерии или протозои, както и хронично-агресивен хепатит, мастен чер дроб, мастна цероза и чернодробна цероза от всякакъв произход,

- за лечение на смущения на имунната защитна система в областта на клетките Натурал-Килер, моноцити, макрофаги, гранулоцити, Т- и В-лимфоцити, плазмаклетки, както и при смущения при комплементфакторите и синтеза на антитела,

- за лечение на комплексни смущения на лимфокен-биосинтезата в Т-опомогателните клетки, макрофаги и други клетки,

- за лечение на кардиомиопатии от всякакъв произход, както и във връзка с други лечения, всякакви форми на коронарни заболявания, ангине пекторис, профилактика на миокарден инфаркт, както и специална терапия при сърдечен инфаркт заедно с други специални лекарствени средства,

- за лечение на придобити и на вродени форми на смущения в скелетната мускулатура,

- за лечение на неврологични заболявания от възпалителен, алергичен или дегенеративен произход,

- за лечение на всякакви форми на заболявания на кръвните клетки, анемии, леукопени, лимфопении и тромбоцитопении,

- за профилактика срещу увреждания на очната ябълка, токсични смущения на ретината обвивка и на стъкловидното тяло, както и за

профилактика при катаракт,

- за лечение на всякакви форми на преокисляване, съответно на окислителен стрес, например при провеждане на кислородни терапии или терапии с активирани кислородни степени (кислородни радикали), както и за защита при прилагане на вярходозираща се кислородна терапия, кислородна-няноклкоостепенна терапия, при озонотерапия и при НОТ-терапия,

- при митохондриални, които водят в човешкия организъм през радикални верижни реакции до биомолекулни и тъканни увреждания,

- като съпътстваща терапия при лечение с лъчи, при лечение с цитостатици, както и за намаляване или предпазване от гадоене, от повръщане и други,

- след наркоза, по-специално след пълна наркоза за пациенти с увредени сърце и черен дроб,

- при митохондриални с ксенобиотични, по-специално с токсични микроелементи и с тежки метали,

- за лечение на смущения в пролиферацията и диференциацията на тъкани от епитела, ендотела и лигавицата,

- за лечение на патологични и различно възникващи артеросклерози,

- като основно и допълнително лечение на алергии,

- за лечение на импотенция коунди и импотенция генеранди, както и смущения във фертилитета и потенцията от всякакъв произход,

- при преждевременно остаряване, при износване от старост на всички тъкани както и на кожата и на съединителната тъкан на кожата, както и за профилактика при дейности и навици които водят до преждевременно остаряване или за преждевременно износване на органите и тъканите,

Патентни претенции

1. Смес съдържаща редуциран глутатион и поне едно антоцианово съединение от групата пеларгонидин, пеоидин, цианидин, малвидин, петунидин, делфинидин, за лечение на човешкия или животински организъм.

2. Смес съдържаща поне едно тиолово производно на глутатиона от групата на метил-глутатионил-(тио)-естер, етил-глутатионил-(тио)-естер, моно-ацетил-глутатионил-(тио)-естер, моно-фосфорнокисел-глутатионил-(тио)-естер и поне едно антоцианово съединение от групата пеларгонидин, пеоидин, цианидин, малвидин, петунидин, делфинидин, за лечение на човешкия или животински организъм.

3. Смес съдържаща редуциран глутатион и поне едно тиолно производно на глутатиона от групата метил-глутатионил-(тио)-естер, етил-глутатионил-(тио)-естер, моно-ацетил-глутатионил-(тио)-естер, моно-фосфорнокисел-глутатионил-(тио)-естер и поне едно антоцианово съединение от групата пеларгонидин, пеоидин, цианидин, малвидин, петунидин, делфинидин за лечение на човешкия или животински организъм.

4. Смес съгласно претенция 1, 2 или 3, характеризираща се с тоа че допълнително съдържа витамин Е и/или витамин А.

5. Смес съгласно претенция 1, 2, 3 или 4, характеризираща се с това, че съдържа допълнително β -каротин.

6. Смес съгласно претенция 1, 2, 3, 4, или 5 характеризираща се с това че съдържа допълнително селен.

7. Смес съгласно претенция 1, 2, 3, 4, 5 или 6, характеризираща се с това, че съдържа допълнително L-цистеин.

Литература

1. VVO 89/00427
2. VVO 89/00427
3. DE-O. 27 40 346