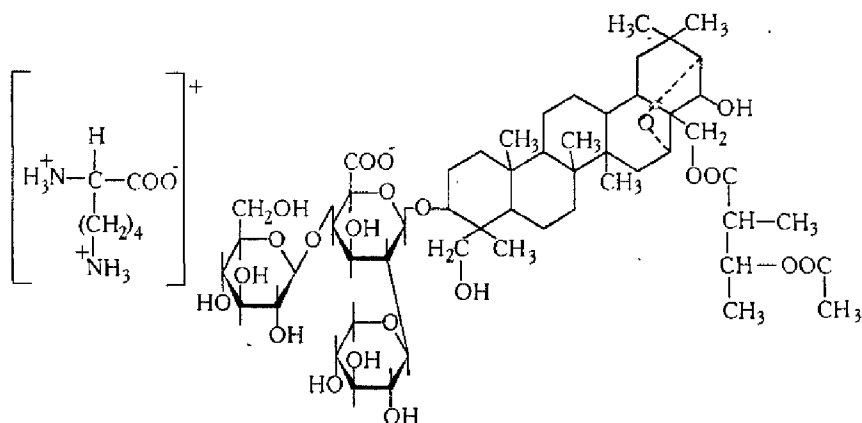


L- α , ϵ -диаминокапроновой кислоты 28 - / 3 - ацетокси - 2 -метилбутират / - эсцигенин - 3 - O - / 2' - O - β - D - ксилопиранозил - 4' - O - β - D - глюкопиранозил / глюкуро니다ту (L-лизина эсцинат), обладающему антиэкссудативным и анальгетическим действием.

Изобретение относится к созданию новых химических соединений, а именно к L- α , ϵ -диаминокапроновой кислоты 28 - / 3 - ацетокси - 2 -метилбутират / - эсцигенин - 3 - O - / 2' - O - β - D - ксилопиранозил - 4' - O - β - D - глюкопиранозил / глюкуро니다ту (L-лизина эсцинату), обладающему антиэкссудативным и анальгетическим действием и имеющему следующую структурную формулу:



и который является водо-растворимой 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 -O- ксилопиранозил - 4'-O- β -O- глюкопиранозил / глюкуро니다та (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 / глюкуро니다та (L-лизина эсцината).

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

$[\alpha]_D^{20}$ - 8,4 $^{\circ}$ (0,5% раствор в воде).

ИК-спектр: 3390 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} ; 1620 cm^{-1} ; 1410 cm^{-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 овалъбуминовом воспалении и антиэкссудативного и аналитического эффекта при травматическом воспалении, а также определялась острая токсичность заявляемого средства

Антиэкссудативный эффект отчетливо реализуется при различных видах острого воспаления, в том числе - при овалъбуминовом 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 таблице 1.

Таблица 1

Антиэкссудативная активность L-лизина эсцината и эсцина при овалъбуминовом 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

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют, что антиэкссудативная активность заявляемого средства при одном из видов острого воспаления (при овалъбуминовом отеке) по уровням значений ЭД₅₀ превосходит действие эсцина при внутрибрюшинном 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.

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

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 таблице 2.

Таблица 2

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

Препараты, путь введения, дозы	Ингибирующий эффект (%) относительно нелеченого контроля													
	N	час	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L- лизина эсцинат, внутрибрюшинно, 2мг/кг	(*)	36,7	63,9	51,5	50,0	53,2	46,9	64,8	58,1					
	9(**)	-	92,5		11,1	-	59,4	32,1						
	(***)	-	22,0		44,4	-	37,1	77,2						
L- лизина эсцинат, внутрибрюшинно, 5мг/кг	(*)	36,7	55,2	53,6	55,9	60,9	66,3	80,3	92,4	-	-	-	-	-
	10(**)	-	100,0		21,4		42,3	28,2	-	-	-	-	-	-
	(***)	-	10,0		13,6		21,4	77,3	-	-	-	-	-	-

L-лизина эсцинат, наочно, 200мг 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, 2мг/кг	(*) 9(**) (***)	40,8 13,9 6,0	40,2 1,8 7,4	19,6 1,8 7,4	13,0 4,4 4,3	23,1 - -	24,2 0 0	49,8 - -	39,9 - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
Эсцин, внутрибрюшинно, 5мг/кг	(*) 9(**) (***)	16,2 17,2 6,0	21,7 1,4 7,4	7,7 1,4 7,4	6,8 15,9 0	3,0 - -	1,5 - -	0 - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
	(*)	- антиэкссудативный эффект												
	(**)	- анальгетический эффект												
	(***)	- эффект по влиянию на регресс гематомы												

Данные, представленные в таблице 2 показывают, что L-лизина эсцинат при внутрибрюшинном введении и наочных аппликациях существенно ослабляет степень экссудативной реакции при травматическом воспалении стопы крыс. На фоне лечения L-лизина эсцинатом отмечаются снижение болевой чувствительности и ускорение регресса посттравматической гематомы.

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, внутрибрюшинно и внутривенно. Учет результатов осуществляли в течение 7-10 дней, начиная фиксацию данных с первых 2-3 час и определяя среднесмертельные дозы.

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

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	п	ЛД ₅₀
1	2	3	4	5
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
а-эсцин β-эсцин	-//-//-	-	110 100	3,2 1,4
1	2	3	4	5
2. Крысы				
L-лизина эсцинат	Внутрижелудочно	500 - 800	36	607,0
а-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
а-эсцин β-эсцин	-//-//-	-	100 50	5,4 2,0

п - общее число животных

Из таблицы 3 следует, что по уровню ЛД₅₀ при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении заявляемое средство (L-лизина эсцинат) обладает большей биодоступностью и меньшей токсичностью - при внутривенном в сравнении с эсцином.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, что L-лизина эсцинат (водо-растворимая соль эсцина) проявляет более выраженный антиэкссудативный и анальгетический эффекты в сравнении с его структурным и фармакологическим аналогом - эсцином.