

Рекомендована д.ф.н., професором А.Г. Сербіним

УДК 547.913.5:577.152.311:57.042.2

ІНГІБУВАННЯ ЛІПАЗИ АМІНОПОХІДНИМИ ІЗОАЛАНТОЛАКТОНУ

А.М. Ковальова, А.Г. Котов, Т.В. Ільїна, А.М. Комісаренко, М.Ф. Комісаренко

Національна фармацевтична академія України
Державний науковий центр лікарських засобів

Встановлена ліпазотропна активність синтезованих амінопохідних ізоалантолактону на основі виділеного з оману високого ізоалантолактону. Всі сполуки виявили інгібуючу активність, яка залежить від природи замісників у молекулі ізоалантолактону. Вивчені речовини можуть бути використані для подальшого створення препаратів — інгібіторів ліпази і знайти застосування при лікуванні порушень обміну речовин, зокрема, ожиріння та різних захворювань підшлункової залози. Біологічно активні речовини, які б активізували чи інгібували ліпазу, викликають все більшу увагу з боку фармацевтичних фірм та установ. Зростає асортимент препаратів так званого другого покоління, тобто таких, які діють на рівні медіаторів чи ферментів.

Зокрема, інгібітори ліпази можуть знайти застосування при гострих захворюваннях підшлункової залози, коли спостерігається різкий викид ліпази, який може привести до ураження самої залози чи до її часткового аутолізу [3, 4, 6]. Інгібітори ліпази можуть застосовуватись при лікуванні ожиріння. Пригнічення активності ліпази зменшує розщеплення екзогенних жирів і сприяє їх виведенню з організму.

Ожиріння — соціальна проблема розвинутих країн з високим рівнем життя, що спричиняє різні наслідки: порушення процесів мікроциркуляції і транскапіляторного обміну, внаслідок чого уповільнюються окисно-відновні реакції, водно-сольовий обмін, погіршується трофіка тканин, що може спричинити недостатність кровообігу, викликати ішемію та гіперліпідемію [1, 2, 8].

Препарат “Ксенікал” (“Xenical”, “Orlistat”, Roche, 1997) є інгібітором ліпази. Але він може збільшувати ризик новоутворень. Препарат не всмоктується з кишок і зменшує засвоєння жиру, який потрапляє з їжею, і тому визнаний найбезпечнішим з усіх, що застосовуються при ожирінні [1]. Тому пошук інгібіторів ліпази, одержаних на основі природних сполук, має велике практичне і наукове значення.

Раніше ми повідомляли про визначення інгібуючої дії на ліпазу евдесманолідів, виділених з оману високого і сідачу коноплевого. Була виявлена залежність ступеня інгібування ліпази від насиченості та розміщення подвійних зв'язків в молекулі [5].

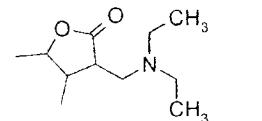
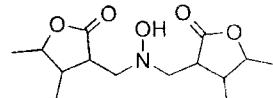
У зв'язку з тим, що ізоалантолактон виявив велику інгібуючу активність по відношенню до ліпази, нами був проведений синтез його амінопохідних.

Задача теперішнього дослідження полягала у встановленні ліпазотропної (грец.: *lipos* — жир і *аза* — напрямок) активності синтезованих похідних ізоалантолактону.

Як відомо, первинні і вторинні аміни ізоалантолактону (1) вступають в реакцію з екзоциклічною метиленовою групою, яка знаходиться в поєднанні з карбонілом лактонового кільця. Були синтезовані 4 речовини: гідроксиміноізоалантолактон (2), диметиламіноізоалантолактон (3), діетиламіноізоалантолактон (4) і глюкозаміно-



Синтезовані похідні ізоалантолактону



гідроксиміноізоалантолактон діетиламіноізоалантолактон

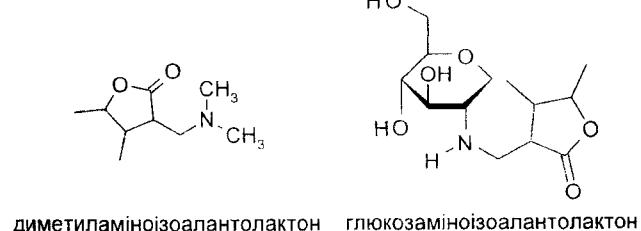
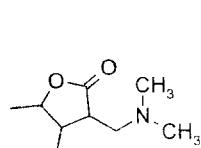


Рис. 1. Формули досліджуваних речовин.

Таблиця

Інгібування ліпази амінопохідними ізоалантолактону

№ п/п	Речовина	Діаметр нанесеної краплі, мм	Збільшення діаметра краплі протягом часу, мм				Активність ліпази під впливом БАР, мм/хв.	Інгібування, на %
			$\Delta D/5^1$	$\Delta D/10^1$	$\Delta D/15^1$	$\Delta D/20^1$		
1	Ізоалантолактон	3,8	0	0	0	0	0	100
2	Гідроксиламіноізоалантолактон	3,5	0,2	0,4	0,5	0,3	0,015	66,67
3	Диметиламіноізоалантолактон	3,0	0	0	0	0	0	100
4	Діетиламіноізоалантолактон	3,2	0,4	0,4	0,5	0,5	0,025	44,44
5	Глюкозаміноізоалантолактон	4,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,005	88,89

Примітки: 1. Концентрація розчину речовин — 0,4 мг/мл.

2. Відносна активність ліпази в досліді — 0,045 мм/хв.

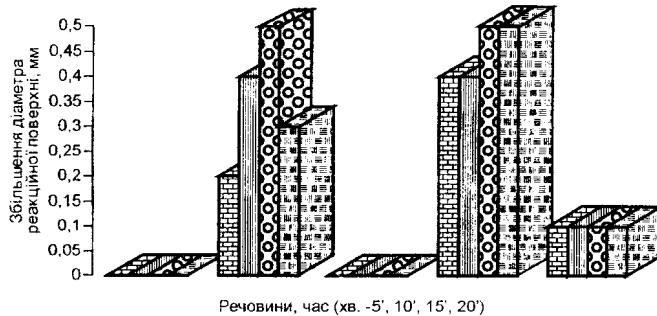


Рис. 2. Кінетика інгібування ліпази амінопохідними ізоалантолактону, ізоалантолактон (5) [7] (рис. 1), а також проведене визначення їх ліпазотропної активності.

Експериментальна частина

Виділення ізоалантолактону проводили мало-полярними розчинниками з наступним хроматографічним розподілом на колонках з використанням в якості сорбентів алюмінію оксиду та силіка-гелю [7].

Синтез здійснювали за схемою, запропонованою раніше. Будову речовин та фізико-хімічні властивості встановлювали за допомогою елементного аналізу, хімічних перетворень, ІЧ-, ЯМР- та мас-спектроскопії.

Визначення проводили крапельним методом, який детально був описаний раніше. В основу методу покладений спосіб визначення ліпазої активності в мономолекулярному прошарку на розподілі жир-вода [3-6]. Визначення відносної активності ліпази як у контрольному досліді, так і під впливом біологічно активних речовин здійснювали з використанням мікроскопу: вимірювали діаметр краплі (D) ліпази безпосередньо

після нанесення на скло через точні проміжки часу. Графік залежності ΔD від часу (Δt), тобто тангенс кута нахилу прямої залежності $\Delta D=f(t)$ дорівнює швидкості поширення краплі ліпази (мм/хв.) і характеризує її відносну біологічну активність. Кінетика інгібуючої активності речовин представлена на рис. 2.

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження було встановлено, що інгібуюча ліпотропна активність притаманна всім синтезованим речовинам (табл.). Величина її залежить від характеру замісників, приєднаних у положенні метиленового радикалу при С-11 γ-лактонного угрупування. Речовина 1 повністю блокує дію ліпази. Введення диметиламіногрупи до С-13 речовини 1 не викликає зміни активності: речовина 3 також інгібує ліпазу на рівні 100%. Введення діетиламіногрупи (4) призводить до зменшення інгібування більше ніж на 55%. Високий ступінь активності спостерігається для речовини 2 (66,67%). Значний ступінь інгібування характерний і для речовини 5 (90%). Інтерес становило порівняння ліпазотропної активності з іншими видами дії, зокрема, з протигрибковою, яка нами була вивчена раніше [7]. Проте, кореляція між ліпотропною і протигрибковою діями нами виявлена не була.

ВИСНОВКИ

1. Синтезовані амінопохідні ізоалантолактону виявили значну інгібуючу активність.

2. Вивчені речовини можуть бути використані для подальшого створення препаратів — інгібіторів ліпази і знайти застосування при ожиренні та різних захворюваннях підшлункової залози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Даниленко В.С., Чубенко А.В., Нижерадзе Т.И. // Фармакол. вісник. — 1990. — №2. — С. 24-36.
2. Кабачный П.И. Лекарственные средства. Экономика, технология и перспективы получения. — Вып. I. — М.: ВНИИСЭНТИ Минмедпрома, 1990. — С. 1-22.

3. Ковальова А.М. // Вісник фармації. — 1999. — №1. — С. 25-28.
4. Ковалева А.М. // Провизор. — 1999. — №5. — С. 47-48.
5. Комісаренко А.М., Котов А.Г., Ковальова А.М. та ін. // Фізіологічно активні речовини. — 1999. — №1(27). — С. 112-114.
6. Коміссаренко А.Н., Ковалева А.М., Ковалев С.В. // Провизор. — 1999. — №6. — С. 46-47.
7. Котов А.Г., Хворост П.П., Дмитрук С.Е., Комісаренко Н.Ф. // Фармаком. — 1994. — №12. — С. 22-28.
8. Hanefeld M. // Z.gesamte in Med. — 1980. — Bd. 35, №20. — S. 770-772.

УДК 547.913.5:577.152.311:57.042.2

ИНГИБИРОВАНИЕ ЛИПАЗЫ АМИНОПРОИЗВОДНЫМИ ИЗОАЛАНТОЛАКТОНА

А.М.Ковалева, А.Г.Котов, Т.В.Ильина, А.Н.Комісаренко, М.Ф.Комісаренко

Изучена липазотропная активность на липазу синтезированных аминопроизводных изоалантолактона на основе выделенного из девясила высокого изоалантолактона. Все соединения выявили ингибитирующую активность, которая зависит от природы заместителей в молекуле изоалантолактона. Изученные вещества могут быть использованы для дальнейшего создания препаратов — ингибиторов липазы и применения при лечении нарушений обмена веществ, в частности, ожирения и различных заболеваний поджелудочной железы.

UDC 547.913.5:577.152.311:57.042.2

LIPASE INHIBITION BY AMINODERIVATIVES OF ISOALLANTOLACTONE

А.М.Kovalyova, A.G.Kotov, T.V.Ilina, A.N.Komissarenko, M.F.Komissarenko

Lipasotropic activity of the synthesized aminoderivatives of isoallantolactone on the base of separated from Inula helenium isoallantolactone has been studied. All of compounds possess inhibiting activity, which depends on the nature of substituents in the isoallantolactone molecule. All of substances studied may be use for the following creation of the preparations — lipase inhibitors and treatment of the metabolism disturbances, and namely obesity and different forms of pancreatitis.

Довідник “ВФ”

Вышел из печати учебник

Самура Б.А., Малая Л.Т., Визир А.Д., Визир В.А., Крылов Ю.Ф.,
Дунаев В.В., Черных В.Ф., Киреев И.В.

Фармакотерапия

Х.: Прапор, Вид-во НФАУ, 2000, в 2-х т., 1338 стр.

ISBN 5-7766-0781-7

ISBN 5-7766-0782-5 (т. 1)

ISBN 966-615-047-6

ISBN 966-615-048-4 (т. 2)

Учебник является одним из первых отечественных изданий для студентов фармацевтических вузов и факультетов. Он содержит сведения об основных принципах лекарственной терапии отдельных нозологических групп заболеваний, формирует у студентов представление об общем плане лекарственной терапии при типичных патологических процессах и отдельных их проявлениях, принципах индивидуального выбора эффективных и безопасных препаратов на основе данных фармакодинамики и фармакокинетики, возможных побочных действиях и особенностях применения лекарств в зависимости от течения болезни, ее сезонности и возраста больного.

Рассчитан на студентов фармацевтических вузов и факультетов, врачей и провизоров.