

Предметом винаходу є сполуки загальної формули (I) та їх сольвати, що мають органолептично вигідні властивості, фармацевтичні препарати, що містять вищезгадані сполуки та їх сольвати або тільки їх сольвати, а також спосіб отримання сполук загальної формули (I). Неприємний, гіркий присмак, що зустрічається або протягом перорального прийому або відразу після перорального прийому є типовим для широкого діапазону лікарських речовин. Вони включають різні активні інгредієнти такі як дротаверин, преноксдіазин, азитроміцин, циметидин, ципрофлоксацин, еритроміцин, флюоксетин, кларитроміцин та ранітидин. Гіркий присмак лікарської речовини, що зроблена у формі рідкої суспензії, може спостерігатися під час пиття суспензії або відразу після її ковтання. До того ж гіркий присмак препарату, що містить гіркий активний інгредієнт, може відчуватися протягом прийому тільки, якщо цей гіркий агент, який або залишають у ротовій порожнині занадто довго, або випадково жують його або звільнюють його будь-яким іншим способом, входить у контакт із смаковими (присмаковими) рецепторами.

Взагалі, серед шляхів введення для декількох лікарських речовин оральна форма дозування найкраща, тому що вона дозволяє просте і дешеве дозування. Однак, коли пацієнти повинні приймати таблетку, капсулу або суспензію, вони повинні часто розглядати їх як взаємодоповнюючі. Пацієнти мають численні причини, чому вони не бажать або не в змозі проковтнути препарати, прийняті перорально, включаючи, наприклад, неприємний вигляд форми дози, занадто великий розмір, поганий смак або просто побоювання, що лікарський засіб, що не жується, може застрягти в горлі. Пацієнт, які мають труднощі у прийомі оральних форм дозування, часто мають позив на блювоту, що дійсно запобігає пероральному прийому. Ця проблема дуже часто виникає серед дітей, проте також трапляється із дорослими. Тому бажано формулювати фармацевтичні засоби таким чином, щоб можна було усунути вищезгадані проблеми. Взагалі покриття і маскування використовують для того, щоб сховати гіркоту лікарських речовин. Відповідно, наприклад, були розроблені таблетки, які можна жувати, і вони були усі більш і більш стають до вподоби пацієнтам, як дітям так і іншим, що мають проблеми із таблетками або капсулами, які необхідно ковтати цілими. Однак, дуже часто трапляється, що лікарська речовина має такий гіркий присмак, що її дійсно нестерпно жувати, і поганий смак або залишковий присмак, викликаний тим гірким інгредієнтом запобігає пацієнтам використовувати пероральну форму прийому.

Тому ми мали за мету знайти похідні лікарських речовин, що не будуть мати поганий смак або залишковий* присмак лікарських речовин, але які б водночас все ще були терапевтично еквівалентними до відомих форм фармацевтичних активних інгредієнтів, головним чином солей хлоридрата. Несподівано те, що ми можемо досягти нашої мети не за рахунок покриття або маскування, а за рахунок отримання солей або сольватів солей лікарських речовин, які формують разом із речовиною, що підсолоджує, і потім використовувати їх для фармацевтичних препаратів як активні інгредієнти, або як частини активних інгредієнтів.

Ми використовуємо термін лікарська речовина для активних інгредієнтів будь-яких ліків для людей або тварин, органолептичні властивості яких, особливо смак та залишковий присмак, неприємні для пацієнтів або деяких груп пацієнтів або для тварин.

Речовини, що підсолоджують, визначені тут як кожна природна або синтетична речовина, що підсолоджує, які використовують для підсолодження їжі для людей або корма для тварин, і відомі з літератури під час реєстрації цієї заявки на винахід. Корисними речовинами, що підсолоджують, є наприклад, сахарин, ацесульфам, аспартам, алітам, циклогексиламіно-сульфокислота, гліциризиніова кислота та подібні їм сполуки.

Незважаючи на те, що ми використовуємо термін лікарська речовина головним чином для вищезгаданих внесених у список сполук, ми не виключаємо ніякі інші сполуки, що мають неприємні органолептичні властивості.

Лікарські речовини, із яких можуть бути виготовлені нові похідні загальної формули (I), включають, але не обмежені тільки ними, наступні: дротаверин, преноксдіазин, селегілін, лікарську речовину зі структурою фентіазину, ципрофлоксацин, флюоксетин, еналаприл, клопідогрел, ірбесартан, азитроміцин, еритроміцин, кларитроміцин, циметидин та ранітидин.

Нові сполуки загальної формули (I) показують такий ж самий якісний терапевтичний профіль як вихідні відомі фармацевтично активні інгредієнти та їх відомі солі. Наприклад, оскільки це відомо, спазмолітичний дротаверин та його хлоридрат є інгібіторами ізофермента фосфодієстерази IV (PDE-IV) (Європейська патентна заявка EP-0664127A2), Нові солі дротаверину та їх сольвати, які представлені загальною формулою (I), також є селективними інгібіторами PDE-IV:

Сполука	IC50 інгібування фермента PDE-IV людини U37(лінія клітин)
Дротаверина гідрохлорид	$4,7 \cdot 10^{-6}$ моль
Дротаверина цикламат (Приклад 2)	$1 \cdot 10^{-6}$ моль
Дротаверина сахарімід (Приклад 1)	$3,8 \cdot 10^{-6}$ моль

Дослідження:

Активність циклічного нуклеотида фосфодієстерази вимірювали за допомогою двохступінчатої процедури.

Стандартна суміш пробірних аналізів містить:

30 мікролітрів ферменту PDEIV,

20 мікролітрів тестової сполуки або її розчину,

20 мікролітрів субстрата [³H] аденозина 3',5'-циклічного монофосфата (сAMP) (220000dpm)

30 мікролітрів 40мМ Трис-буфера (pH=7,6), що містить 2,5мМ MgSO₄.

Реакцію почали додаванням субстрату.

Зразки витримували при температурі 30°C протягом 30 хвилин і реакцію припиняли за допомогою нагрівання до кипіння дослідних пробірок протягом 2 хвилин.

Після охолодження пробірок додавали 50 мікролітрів Crotalux atrox (0,5мг/мл води з видаленням запаху) і зразки витримували та струшували протягом 30 хвилин при температурі 37°C.

Аденозина 3',5'-циклічний монофосфат, що не прореагував вилучали за допомогою хроматографії на Dowex 1x8 (Cl-форма):

1мл Dowex додавали до зразка і після обробки на вихровому змішувачі смоли залишали відстоюватися протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Суміш 500 мікролітрів поверхнево-активної речовини та 5 мілілітрів рідкого коктейлю сцинтиляції обмірювали, щоб визначити кількість сформованого ³H аденозину.

Обчислення результатів:

$$\text{Відсоток інгібування} = 100 - \frac{1 - C}{T - C}$$

I: активність ферменту у присутності інгібітора

C: контроль (0 час)

T: загальна активність ферменту

IC₅₀ значення були розраховані, використовуючи Medusa Версії 1.4.

Крім того у Фігурах від 1 до 7 продемонстровано, що фармакологічні профілі є такими ж самими у випадку солей дротаверину загальної формули (I) і відомого хлоридрата дротаверину.

Фігура 1

Тестували вплив двох солей дротаверину як міорелаксанта на спонтанний трахеальний тонус. Обидві незалежно-концентровані солі визивали розслаблення трахеального тонусу. Як можна спостерігати на Фігурі 1 не має значної різниці між двома солями з точки зору ефективності.

Фігура 2

Тестували вплив двох солей дротаверину як міорелаксанта на трахеальний тонус, попередньо скорочений гистаміном. Обидві незалежно-концентровані солі визивали розслаблення індукованої гистаміном трахеальної контрактури. Як можна спостерігати на Фігурі 2 не має значної різниці між двома солями з точки зору ефективності.

Фігура 3

Тестували інгібіруючий вплив двох солей дротаверину на алерген (яєчний альбумін), який викликав трахеальне стискання на ізольованому трахеальному фрагменті, що виділяли з морських свинок, яких попередньо перевіряли на чутливість до яєчного альбуміну. Розраховували площу під кривою стискання, визначеного яєчним альбуміном (AUC), і відсоток зменшення використовували для визначення впливу лікарського засобу. Обидві незалежно-концентровані солі зменшили реакцію алергену. Не було значної різниці між двома солями у цьому відношенні.

Фігура 4

"На живому організмі" перевіряли бронхолітичний вплив двох солей дротаверину на алерген (яєчний альбумін), що викликав стискання бронхів у морських свинок, попередньо перевірених на чутливість до алергену (яєчного альбуміну), після інтрадуоденального введення. Обидві солі дротаверину показували залежний від дози бронхолітичний ефект. Не було значної різниці між двома солями з точки зору бронхолітичного ефекту.

Фігура 5

Перевіряли тривалість бронхолітичного впливу еквімолярної дози (~ED₅₀ дози) двох солей дротаверину на алерген (яєчний альбумін), який викликав тестове стискання бронхів. Обидві солі мали стійкий бронхолітичний ефект. Різниця між двома кривими залежності від часу не доречна, так що фармакологічна дія двох солей фактично ідентична.

Фігура 6

"На живому організмі" перевіряли бронхолітичний вплив двох солей дротаверину на тестове стискання бронхів у морських свинок, викликане гистаміном, після інтрадуоденального введення. Обидві солі дротаверину показували залежний від дози бронхолітичний ефект. Не було значної різниці між двома солями з точки зору бронхолітичного ефекту.

Фігура 7

Тварин, попередньо перевірених на чутливість до алергену (яєчного альбуміну), обробляли зквімолярними дозами солей дротаверину протягом семи днів (одинична пероральна доза за день). На 8-й день половині тварин із кожної групи, яким вводили сіль, вводили інфекцію і через 30 хвилин після цього за допомогою внутрішньовенної інжекції алергену було викликане стискання бронхів. Обидві солі мали значний бронхолітичний ефект навіть через 24 години після останнього введення. Не було значної різниці між двома солями з точки зору ефективності.

Іншу половину кожної обробленої сіллю групи знову обробляли адекватною сіллю і через 30 хвилин за допомогою внутрішньовенної інжекції алергену було викликане стискання бронхів. Гостра бронхолітична дія після передхронічного лікування обома солями була вищою, ніж очікувалась на основі сильних тестів (дивись Фігуру 4). Не було значної різниці між двома солями з точки зору ефективності.

Отже вищезгадані нові солі дротаверину та їх сольвати, показуючи приємний солодкуватий присмак, мають велике використання у фармацевтичних препаратах таких як спазмолітичні засоби, антидепресивні засоби, транквілізуючі засоби, засоби проти слабоумства, протизапальовальні засоби, протиалергічні засоби, протиастматичні засоби, засоби, що зберігають печінку, діуретичні засоби та їм подібні, а також у медикаментах для запобігання та терапії різних хвороб, включаючи дисторзії центральної нервової системи

такі як депресія, слабоумство, а також інших таких як запалення, алергічні хвороби, астми, хвороби печінки та хвороби нирок.

Сполуки загальної формули (I) можуть бути отримані за допомогою реакції позитивнозарядженої форми (катион) лікарської речовини з негативнозарядженою формою (аніон) речовини, що підсолджує, використовуючи відомі по суті методи. Вищезгадану реакцію переважно виконують у розчиннику, і сполуки загальної формули (I) отримують та очищують, використовуючи загальні методи.

Лікарські речовини та речовини, що підсолджують, які використовують, є комерційно доступними продуктами.

Фармацевтичні препарати можуть бути отримані із сполук загальної формули (I) загальними способами формулювання і використання прийнятих наповнювачів, розчинників, мастильних матеріалів, зв'язувальних речовин, пігментів та стабілізуючих засобів.

Необхідно відзначити, що сполуки загальної формули (I) можуть показувати неочевидні переваги в області біологічної активності та технології формулювання, або в області технології формулювання. Ми описуємо подальші деталі нашого винаходу за допомогою наступних прикладів, без обмеження наших вимог щодо цих прикладів.

Приклад 1

Розчин основи дротаверину (40°C , 20 грамів) у 20см^3 абсолютного етилового спирту додавали до розчину сахаріміду (9,02 грамів) у 60см^3 гарячого абсолютного (безводного) етилового спирту. Розчин, що піддається кристалізації повільно охолоджували; коли його температура досягла 10°C , його очищували та покривали етиловим спиртом; отримані 28,2 грамів сировини етанолата дротаверин-сахаріміду перекристалізовували із 96% етилового спирту потрібного об'єму, з виходом продукції 95%. Отримані кристали мали світло-жовтий колір, точка плавлення: $95-97^{\circ}\text{C}$. Даними елементарних досліджень та спектрів (IR, ЯМР) доводиться, що отримана у результаті речовина являє собою сольват, який містить один моль етилового спирту і який сформований за допомогою реакції дротаверину та сахаріміду.

Даними елементарного аналізу, розрахованими для емпіричної формули $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}\cdot\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ є: (розрахований % карбону = 63.24; % гідрогену = 6.75, % нітрогену = 4.47, % сульфору = 5.12; обмірюваний % карбону = 63.59, % гідрогену = 6.68, % нітрогену = 4.37, % сульфору = 5.25).

Позначення:

IR (Брукер (Bruker) IFS28 KBr таблетка) 3498 νOH етиловий спирт; 3085, 3064 νCH (ароматична); 2978, 2933, 2882 νCH (аліфатична); 2788-2338 VNH^+ ; 1654 $\nu\text{C=O}$; 1610, 1571, 1518 ароматична волокниста структура; 1258, 1044 $\nu\text{C-O-C}$.

^1H ЯМР (Брукер (Bruker) DRX-400; 400 МГц CDCl_3) 7.79 м [2H] сахарин 4.7-H; 7.58 м [2H] сахарин 5.6-H 7.28 с [1H] 8-H; 6.95 д [1H] 2'-H $J_{2',6}=1.9$; 6.82 дд [1H] 6'-H $J_{5',6}=8.2$; 6.75 д 6'-H; 6.73 с [1H] 5-H; 4.49 с [2H] CH_2 ; 4.17 кю [2H] 6- OCH_2 $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3}=7.0$; 4.09 м [2H] 3-H₂; 4.00 кю [6H] 7- OCH_2 , 3'- OCH_2 , 4'- OCH_2 ; 3.72 кю [2H] етиловий спирт OCH_2 ; 3.00 м [2H] 4-H₂; 1.48 т [3H], 1.40 т [3H], 1.38 т [3H], 1.33 т [3H] CH_3 ; 1.22 т [3H] етиловий спирт CH_3 .

Приклад 2

21.6 грамів дротаверина гідрохлориду розчинювали у 40см^3 96% гарячого етилового спирту і потім додавали розчин 10.2 грамів цикламата натрію в 25см^3 дистильованій води. При охолодженні розчину сіль дротаверина циклам ата кристалізувалася при температурі 32°C ; після подальшого охолодження, її зберігали при температурі 5°C , щоб кристалізувати протягом двох годин, а потім очищували, покривали і висушували 50% етиловим спиртом; Вага: 14.4 грамів (колір: майже білий).

Неочищений продукт перекристалізовували із 96% спирту потрібного об'єму, з виходом 80%; отриманий продукт був майже білого кольору. Точка плавлення: плавлення починається з температури 158°C і плавлення є тривалим процесом.

Даними елементарних досліджень та спектрів (IR, ЯМР) доводиться, що отримана у результаті речовина являє собою сіль, сформовану за допомогою реакції дротаверину та циклогексиламіно-сульфоїкислоти.

Позначення:

IR (Брукер (Bruker) IFS28 KBr таблетка) 3285 νNH ; 3093, 3056 νCH (ароматична); 2975, 2923, 2854 νCH (аліфатична); 1661 νON ; 1603, 1562, 1518 ароматична волокниста структура; 1278, 1035 $\nu\text{C-O-C}$.

^1H ЯМР (Брукер (Bruker) DRX-400; 400 МГц CDCl_3) 7.24 с [1H] 8-H; 6.94 д [1H] 2'-H $J_{2',6}=1.9$; 6.82 дд [1H] 6'-H $J_{5',6}=8.2$; 6.77 д 6'-H; 6.73 с [1H] 5-H; 4.36 с [2H] CH_2 ; 4.17 кю [2H] 6- OCH_2 $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3}=7.0$; 4.09 м [2H] 3-H₂; 4.00 кю [6H] 7- OCH_2 $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3}=7.0$; 4.02 м [2H] 3-H₂, 4.03 кю [2H], 3.99 кю [2H], 3'- OCH_2 , 4'- OCH_2 $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3}=7.0$; 3.28 м [1H] цикламат 1-H; 2.98 м [2H] 4-H₂; 1.49 т [3H], 1.42 т [3H], 1.41 т [3H], 1.40 т [3H] CH_3 ; 2.11 м [2-H] 1.68 м [2H] 1.55 м [1H], 1.4-1.05 м [5H] цикламат 2, 3, 4, 5, 6-H₂.

Якщо продукт кристалізували із суміші водно-органічних розчинників, тоді продукт, що містить 1 моль води у вигляді гідрату, може бути відділеним. У такому випадку протонний ЯМР спектр цього моногідрату дротаверина цикламата, той же самий як у випадку солі вільної від води, але IR спектр інший, а саме:

1R (Брукер) Bruker IFS28, KBr таблетка) 3285 νNH ; 3093, 3056 νCH (ароматична); 2975, 2923, 2854 νCH (аліфатична); 1646 $\nu\text{C=N}$; 1603, 1562, 1518 ароматична волокниста структура, 1278, 1035 $\nu\text{C-O-C}$; $\nu\text{OH}(\text{H}_2\text{O})$ 3477, 3441.

Приклад 3

Основу преноксдіазину (10.9 грамів) та 5.55 грамів сахаріміду (кожний по 0.03 моль) розчинювали у киплячому безводному етиловому спирті (75см^3). Чистий розчин піддавали кристалізації, за допомогою охолодження та змішування; отримані у результаті кристали висушували та покривали деякою кількістю етилового спирта. Неочищений продукт піддавали вакуумному сушінню. Вага: 16.03 грамів (97.4%) Точка плавлення: $131-132^{\circ}\text{C}$.

Отриману сіль преноксдіазина сахаріміда піддавали кристалізації, використовуючи безводний спирт 5.2 об'єму, із виходом 96%; Точка плавлення: $131-132^{\circ}\text{C}$.

Елементарні дослідження $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$:

% карбону	% гідрогену	% нітрогену	% сульфуру
66.16	5.92	30.29	5.89
66.45	6.06	10.48	5.92

Даними елементарних досліджень та спектрів (IR, ЯМР) доводиться, що отримана у результаті речовина являє собою сіль, отриману за допомогою реакції преноксдіазина та сахаріміда.

Позначення:

1R (Брукер (Bruker) IFS28 KBR таблетка) 3064, 3035, 3013; νCH (ароматична); 2962, 2940, 2919, 2868 νCH (аліфатична); 2766-2120 νNH¹; 1644 сахарин νC=O; 1583, 1525, 1495; ароматична волокниста структура; 751, 716 ароматична монопоослідовність.

¹H ЯМР (Брукер (Bruker) DRX-400, 400 MHz, CDCl₃), 7.79 м [2H] сахарин 4.7-H; 7.62 м [2H] сахарин 5.6-H; 7.3-7.15 м [10H] ароматичний-H; 4.60 т [1H] CH, J_{CH-CH2}=8.2; 3.55 п [2H] NCH₂ J_{NCH2-5CH2}=7.4; 3.44 м [4H] 3-CH₂-5-CH₂; 3.1 м [4H] 2'6'-H₂; 1.98 м [4H]; 1.65 м [2H] 3', 4', 5'-H₂

Приклад 4

Сухий сироп

Змішували наступні компоненти:

Дротаверина цикламат	10.0 грамів (Приклад 2)
Піросульфід натрію	3.0 грамів
Лимонна кислота	3.0 грамів
Кельтроль (Keltrol ®)	5.0 грамів
Ніпагін М (Nipagin ® M)	5.0 грамів
Сахароза	10.0 грамів
Маніт	5.0 грамів
Ароматичний матеріал	гранична кількість

Цю суміш змішували з 100 мілілітрами питної води, що дало рідку форму сиропу з повним об'ємом 100 мілілітрів.

Експертиза органолептичних властивостей вищезгаданої композиції показала, що характерний гіркий смак дротаверину не відчувається.

Готова до використання суспензія

Змішували ті ж самі компоненти, що і у Прикладі 4, але до твердої суміші додавали воду без запаху і цю суспензію розливали в пляшки.

Експертиза органолептичних властивостей вищезгаданої композиції показала, що характерний гіркий смак дротаверину не відчувається.

Приклад 6

Композиція таблетки

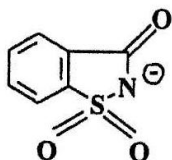
150 грамів	дротаверина сахаріміда (Приклад 1)
5 грамів	магнію стеарата
8 грамів	талька
50 грамів	пептизованого крохмалю
10 грамів	полівінілпіролідона
100 грамів	лактози
90 грамів	мікрокристалічної целюлози

змішували, гранулювали і пресували у таблетки з повною вагою 413 міліграмів, кожна з яких містить 150 міліграмів активної речовини.

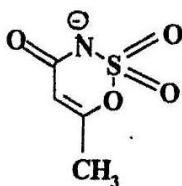
Експертиза органолептичних властивостей вищезгаданої композиції показала, що характерний гіркий смак дротаверину не відчувається.

A – X

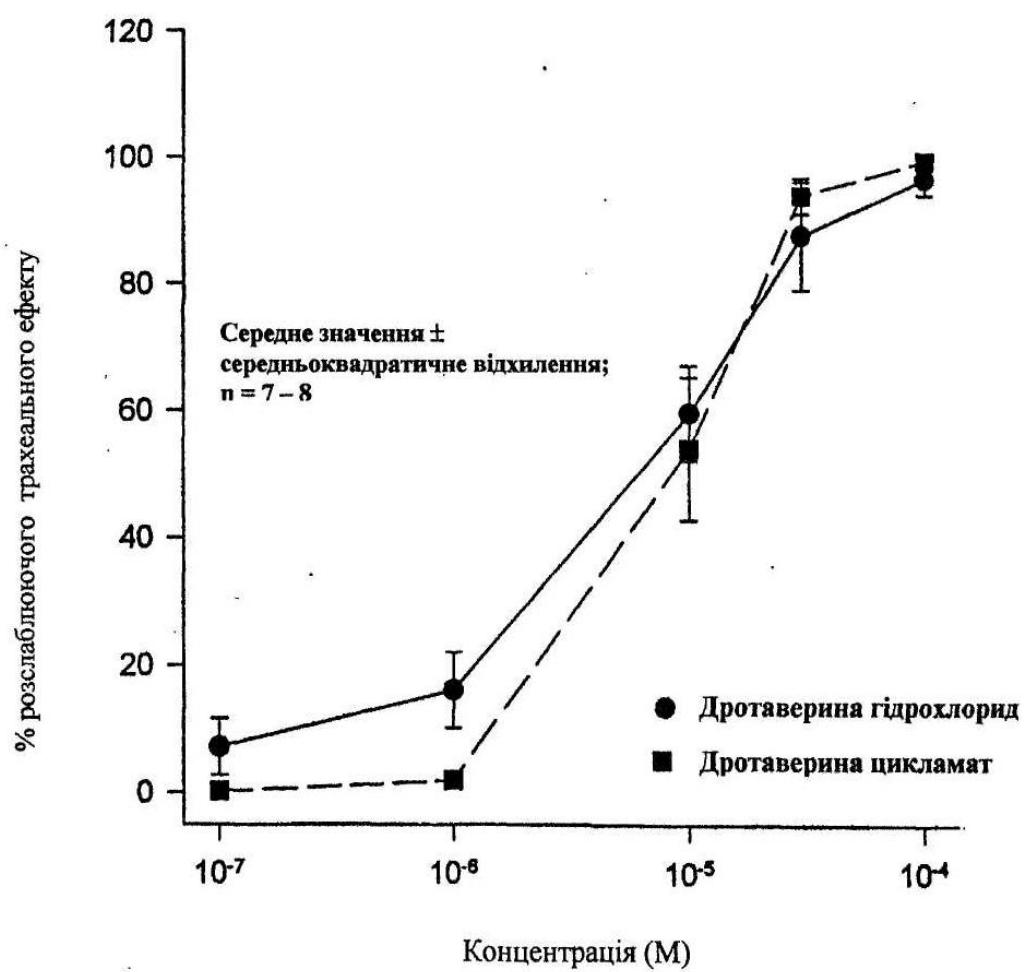
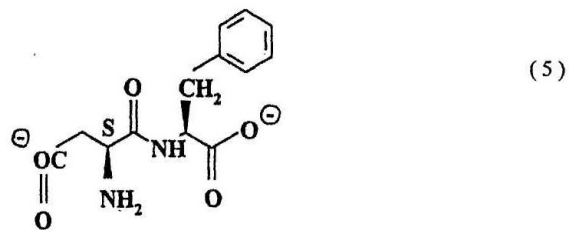
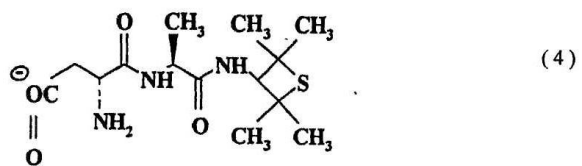
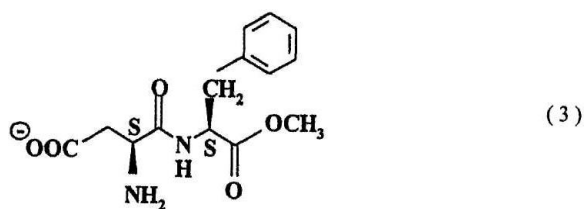
(1)



(1)

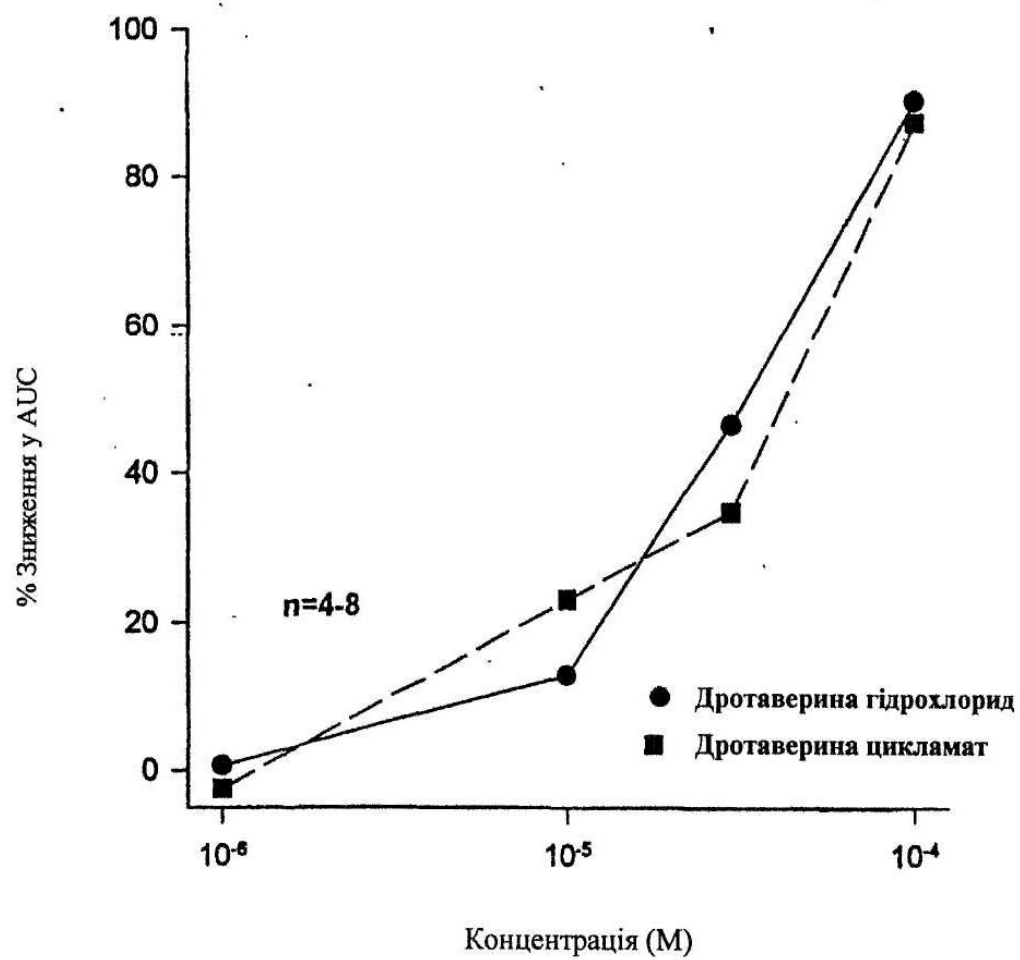


(2)

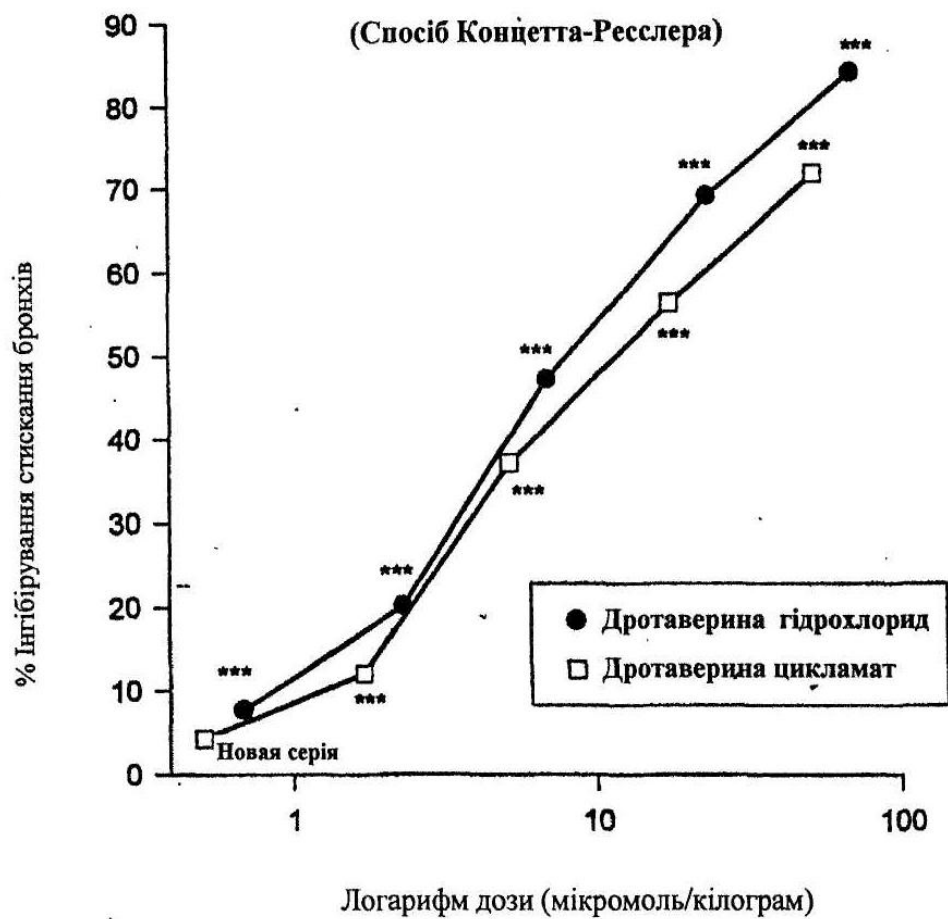


ФІГ. 1

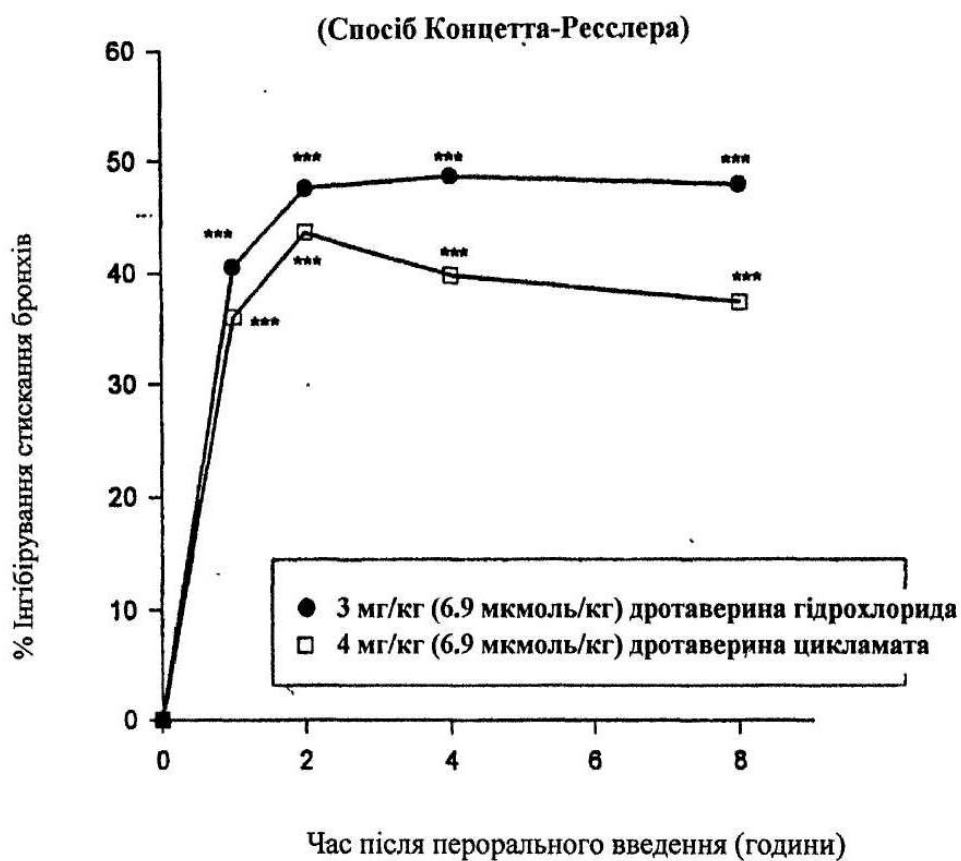




ФІГ. 3

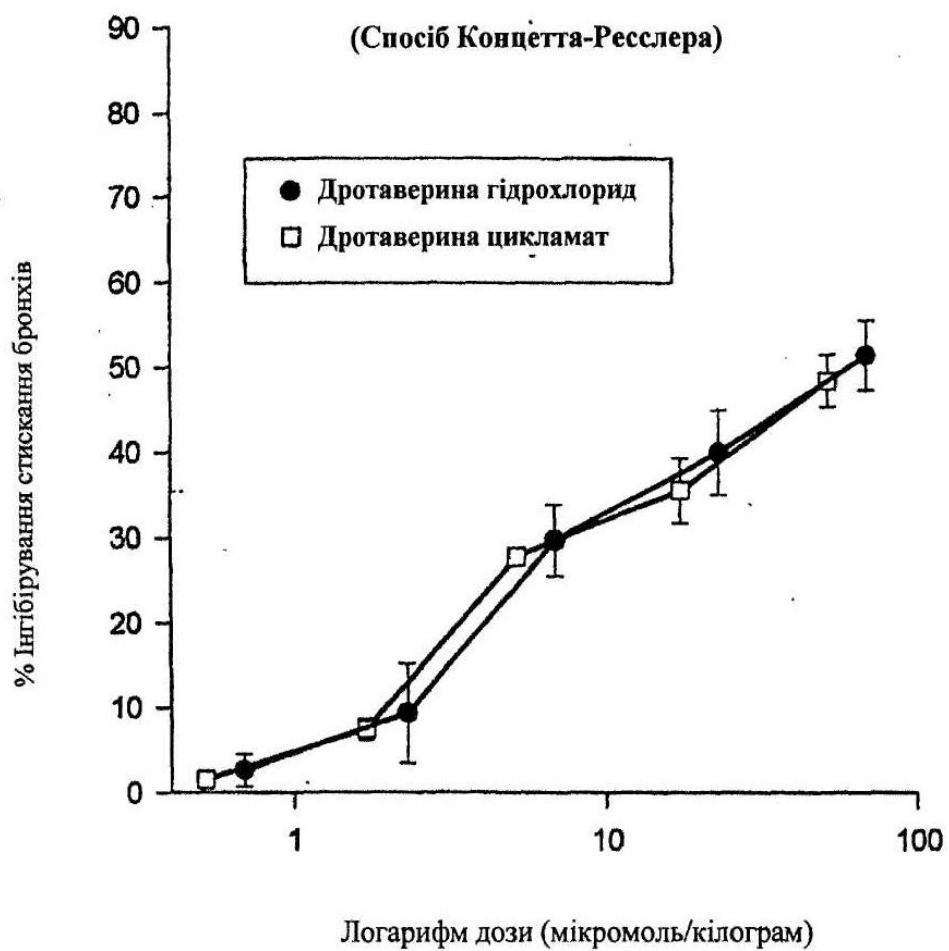


ФІГ. 4



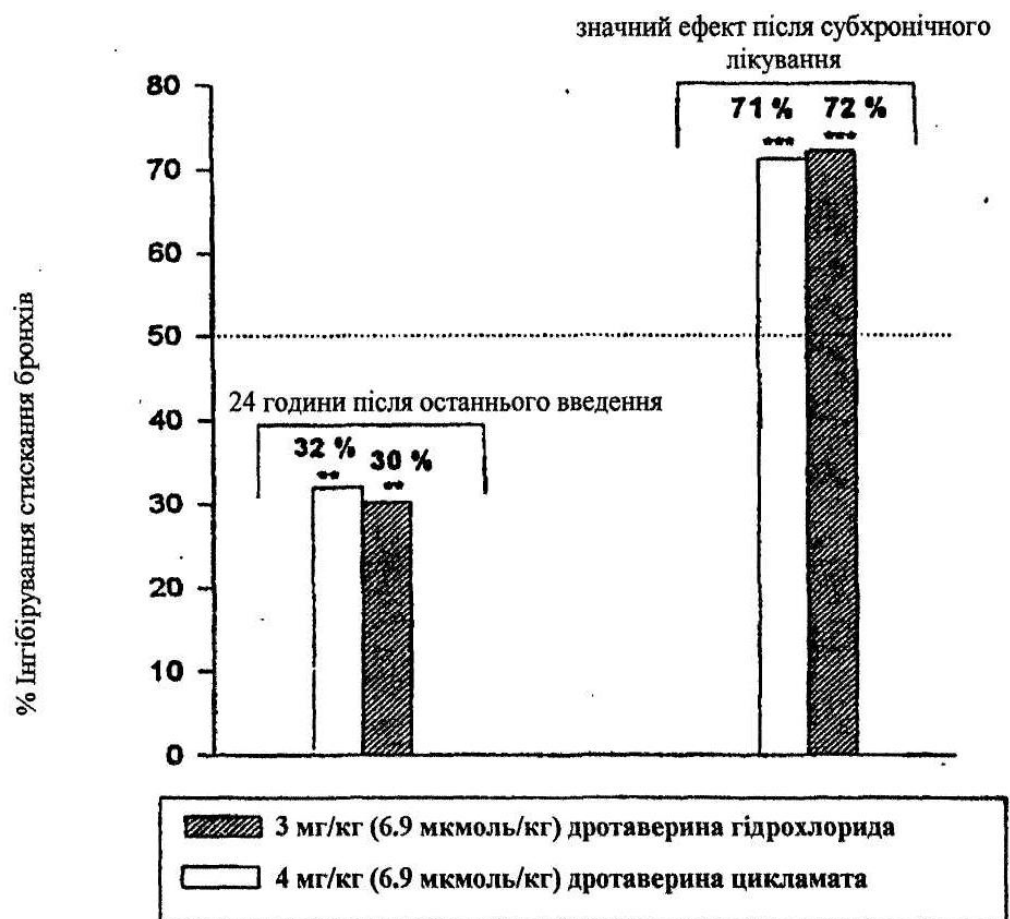
пероральне введення у свідомому стані; статистичний аналіз проводили студенти за допомогою непарних t-тестів
 групи, яким вводили тестові сполуки, зрівнювали з групами, яким вводили інфекцію
 *** = $p < 0.001$; $n = 4$ / момент часу

ФІГ. 5



Середнє значення \pm середньоквадратичне відхилення; $n = 3 - 4$

ФІГ. 6



Статистичний аналіз проводили студенти за допомогою непарних t-тестів групи, яким вводили ліки, зрівнювали з групами, яким вводили інфекцію $n = 5$; ** $p < 0.02$; *** = $p < 0.001$; одна доза/день лікування

ФІГ. 7