



УКРАЇНА

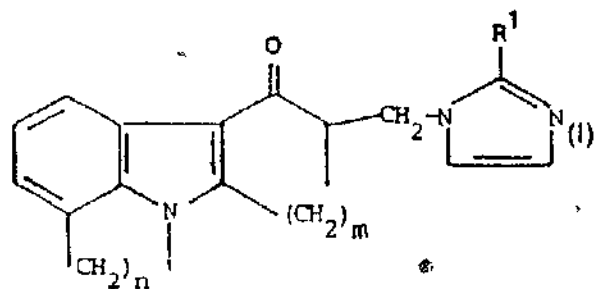
ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26675 (13) C1
(51)6 C 07 C 235/02, A 61 K 31/415, A 61 K 31/40ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ НИЖНЬОЇ ЧАСТИНИ КИШЕЧНИКУ ТА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦИХ РОЗЛАДІВ

- (21) 93003714
(22) 12.11.93
(24) 12.11.99
(31) P 4238553.9
(32) 14.11.92
(33) DE
(46) 12.11.99. Бюл. № 7
(56) 1. EP № 0297651 A, 04.01.1989.

2. Габузян К.С. Лечение больных синдромом раздраженной толстой кишки с учетом психосоматических взаимосвязей. Дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук. - Ереван, 1990, с. 19, 50, 100.

- (72) Векхоут Кристан (DE), Пройшофф Ульф (DE), Давид Самуель (DE)
(73) СОЛВЕЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ГМБХ (DE)
(57) 1. Применение 5HT-рецептор-антагонистически активных соединений имидазол-1-ила общей формулы (I)



где R¹ обозначает низший алкил или водород;

m обозначает 2 или 3;

n обозначает 2 или 3,

и их физиологически приемлемых кислотно-аддитивных солей в качестве биологи-

чески активных веществ для лечения функциональных расстройств нижней части кишечника у высших млекопитающих и человека в виде повышенной висцеральной болевой чувствительности и/или аномалий прохождения кала в области толстой кишки.

2. Применение по п. 1, где в формуле 1 m обозначает 2 и n обозначает 3.

3. Применение по пп. 1 или 2, где соединением общей формулы (I) является 5,6,9,10-тетрагидро-10-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-метил]-4H-пиридо[3,2,1-jk]карбазол-11(8H)-он и его физиологически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

4. Применение по пп. 1 или 2, где соединением общей формулы (I) является (S)-5,6,9,10-тетрагидро-10-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-метил]-4H-пиридо[3,2,1-jk]карбазол-11(8H)-он и его физиологически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

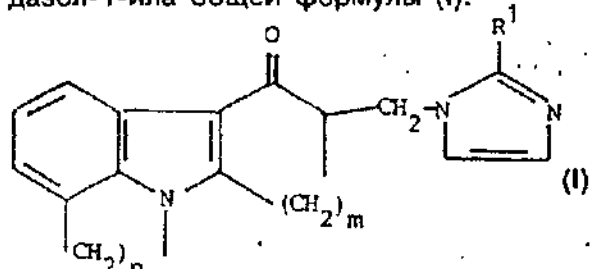
5. Композиция для лечения функциональных расстройств нижней части кишечника у высших млекопитающих и человека в виде повышенной висцеральной болевой чувствительности и/или аномалий прохождения кала в области толстой кишки, содержащая биологически активный компонент и фармацевтические вспомогательные вещества, отличающаяся тем, что в качестве биологически активного компонента она содержит одно из соединений общей формулы (I).

(19) UA (11) 26675 (13) C1

Изобретение относится к применению производных имидазол-1-ила для лечения функциональных желудочно-кишечных нарушений в области нижней части кишечника и к получению пригодных для этого лечения лекарственных средств.

В основу изобретения положена задача создания новых фармацевтических композиций для лечения функциональных симптомов заболеваний в области нижней части кишечника.

Согласно изобретению для получения фармацевтических композиций с целью лечения связанных с повышенной болевой чувствительностью и/или аномалиями прохождения кала в области толстой кишки, функциональных нарушений в нижней части кишечника у крупных млекопитающих и людей применяют соединения имидазол-1-ила общей формулы (I):



где R¹ обозначает низший алкил или водород;

m обозначает 2 или 3;

n обозначает 2 или 3;

и их физиологически приемлемые соли присоединения кислот.

В используемых согласно изобретению соединениях m предпочтительно обозначает 2 и n предпочтительно обозначает 3. R¹ предпочтительно обозначает низший алкильный остаток, который может быть линейным или разветвленным и может содержать 1-4, в особенности 1-2, атома углерода и предпочтительно обозначает метил.

Соединения формулы (I) в месте соединения тетрациклического скелета с имидазол-1-ил-метильной боковой цепью содержат хиральный центр, который, смотря по обстоятельствам, может быть R- или S-конфигурации. Согласно изобретению, можно применять отдельные стереоизомерные формы соединений формулы (I) или их смеси.

Особенно пригодными являются 5,6,9,10-тетрагидро-10-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-метил]-4H-пиридо[3,2,2-jk]карбазол-11(8H)-оны, в особенности (S)-5,6,9,10-тетрагидро-10-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-метил]-4H-пиридо[3,2,1-jk]карбазол-11(8H)-он, и их физиологически приемлемые соли присоединения кислот.

В качестве физиологически приемлемых солей присоединения кислот соединений формулы (I) пригодны соли с неорганическими кислотами, например, как галогеноводородные кислоты, в особенности соляная кислота, или серная кислота, или с органическими кислотами, например, как низшие алифатические моно- или дикарбоновые кислоты, как, уксусная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, молочная кислота, малеиновая кислота или лимонная кислота, или ароматические карбоновые кислоты, как например, салициловая кислота, дибензоилвинная кислота или дитолуоилвинная кислота, или также сульфокислоты, как, например, (низший алкил) сульфокислоты, как метансульфокислота, или в случае необходимости замещенные в бензольном кольце галогеном или низшим алкилом бензолсульфокислоты, как п-толуолсульфокислота.

Используемые согласно изобретению для лечения функциональных нарушений в нижней части кишечника соединения подпадают под объем описанных в европейской патентной заявке № 0297651, содержащих анеллированный индольный скелет соединений с 5-HT-антагонистическими свойствами и известны из этой патентной заявки. Соединения формулы (I) можно получать само по себе известным образом согласно описанному в вышеуказанной европейской патентной заявке способам или аналогично этим способам.

В настоящее время неожиданно найдено, что применяемая согласно изобретению группа соединений формулы (I) пригодна не только, как указано в вышецитированной европейской патентной заявке для лечения заболеваний в гастродуоденальной области желудка и двенадцатиперстной кишки, следовательно, для лечения диспепсий и рвот, но и также эти соединения можно использовать для лечения заболеваний и функциональных нарушений в нижней части кишечника.

Таким образом, неожиданно открываются возможности для лечения совершенно других, не связанных с диспептическими состояниями заболеваний.

Нарушения в области дистального тонкого кишечника, а также повышенная болевая чувствительность при физиологических, обусловленных перевариванием растяжениях толстой кишки могут приводить к нарушениям моторики, как это наблюдают в случае так называемого "раздражимого кишечного синдрома" (= IBS). К появляющимся при этом симптомам, на-

ряду с висцеральными болями и нарушениями моторики в нижней области кишечника, могут относиться также нарушения дефекации, в особенности аномально ускоренное прохождение кала в толстой кишке.

В настоящее время найдено, что соединения формулы (I) снижают висцеральную болевую чувствительность и благодаря этому могут препятствовать вызываемому сверхчувствительной реакцией на растяжение толстой кишки ингибированию моторики толстой кишки. Дополнительно соединения оказывают пролонгирующее действие на прохождение кала через толстую кишку, благодаря чему они могут нормализовывать аномально ускоренное прохождение толстой кишки.

Фармакологическая активность соединений формулы (I) в области нижней части кишечника может быть показана в фармакологическом стандартном опыте на животных.

I. Изучение активности соединений на прохождение кала через толстую кишку у крысы.

В качестве меры приводящей к выделению кала моторики толстой кишки определяется среднее время пребывания в толстой кишке введенного в нее радиоактивно маркированного материала вплоть до его выделения в кале.

Для испытаний используют, смотря по обстоятельствам, группы из 8 самцов крыс Wistar. Под анестезией за счет кетамина животным вводят маленький полиэтиленовый катетер от затылка в брюшную полость и оттуда – в просвет проксимальной толстой кишки на расстояние 2 см от устья слепой кишки – в проксимальную толстую кишку.

Через катетер животным инъектируют по 0,1 мл маркированного радиоактивного ^{51}Cr раствора хромата натрия ($\approx 10 \mu\text{Ci}/\text{мл}$). Затем из отходящего кала в промежутки в 1 час отбирают пробы до тех пор, пока в кале более не обнаруживается никакой радиоактивности. Содержащуюся в пробах кала радиоактивность измеряют с помощью счетчика гамма-излучения. Из этих измерений рассчитывают среднее время пребывания радиоактивного маркированного материала в толстой кишке. Это среднее время пребывания может служить в качестве меры скорости прохождения кишечника.

В случае контрольной группы животных среднее время пребывания ^{51}Cr – маркированного материала в толстой кишке составляет 7,1 часа. Подкожное введение (S)-5,6,9,10-тетрагидро-10-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-метил]-4H-пиридо[3,2,1-

jk]карбазол-11(8H)-он-гидрохлорида в дозе 1 мг/кг за 15 мин до введения радиоактивного маркированного хромата натрия вызывает пролонгирование выделения из толстой кишки и приводит к удлинению среднего времени пребывания радиоактивного маркированного материала в толстой кишке до 9,8 часа. Это показывает, что испытуемое вещество уменьшает ведущую к выделению кала активность толстой кишки.

II. Изучение влияния соединений на висцеральную чувствительность у крысы.

Самцов крыс Wistar весом 250–350 г подготавливают путем хирургического вмешательства для электромиографии тем, что вводят им электроды из хромоникелевой проволоки в стенку проксимальной толстой кишки. Электромиографические записи движений толстой кишки начинают спустя 5 дней после хирургического вмешательства. Для осуществления опыта животным ректально в толстую кишку вводят раздуваемый баллон, так, чтобы конец баллона находился удаленным на 1 см от прямой кишки, и баллон закрепляют в этом положении на хвосте. Во время опыта животных содержат в туннельобразной клетке, в которой они могут двигаться, но не могут поворачиваться или вертеться. Путем раздувания баллона до диаметра 11 мм уменьшают моторику толстой кишки. При этом уменьшается число серий сжатий в 5 мин в случае группы контрольных животных до 43% первоначального значения. После интраперитонеального введения (S)-5,6,9,10-тетрагидро-10-[(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-метил]-4H-пиридо[3,2,1-jk]карбазол-11(8H)-он-гидрохлорида в дозе 1 мг/кг перед началом опыта снижают чувствительность к растяжению и число серий сокращений в 5 мин уменьшается только до 85% первоначального значения.

Вышеприведенные фармакологические результаты испытаний показывают, что соединения формулы (I) могут предотвращать вызываемые стимуляцией афферентных нервов нарушения моторики толстой кишки и поэтому пригодны для лечения IBS. Применяемые дозы могут быть индивидуально различны и естественно могут изменяться в зависимости от рода излечиваемого состояния и используемого вещества. В общем для введения людям и крупным млекопитающим, однако, пригодны лекарственные формы с содержанием биологически активного вещества 0,1–80, в особенности 1–10 мг биологически активного вещества на разовую дозу.

Соединения, согласно изобретению, могут содержаться в твердых или жидких фармацевтических композициях вместе с обычными фармацевтическими вспомогательными веществами и/или носителями. В качестве примеров твердых препаратов следует назвать орально принимаемые препараты, как таблетки, драже, капсулы, порошки или грануляты, или также свечи. Эти препараты могут содержать фармацевтически обычные неорганические и/или органические носители, как, например, тальк, лактозу или крахмалы, наряду с фармацевтически обычными вспомогательными веществами, например, как придающие скользкость вещества или наполнители для таблеток. Жидкие препараты, как суспензии или эмульсии биологически активных веществ, могут содержать обычные разбавители, как вода, масла и/или суспендирующие средства, как полиэтиленгликоли и т.п. Дополнительно можно добавлять другие вспомогательные вещества, как, например, консерванты, улучшающие вкус вещества и т.п.

Биологически активные вещества само по себе известным образом можно смешивать с фармацевтическими вспомогательными веществами и/или носителями и получать препаративную форму. Для получения твердых лекарственных форм биологически активные вещества можно смешивать обычным образом, например, со вспомогательными веществами и/или носителями и подвергать мокрому или сухому гранулированию. Гранулят или порошок можно прямо вносить в капсулы или обычным образом прессовать в ядра таблеток. Последние в желательном случае можно известным образом дражировать.

Следующие примеры должны подробнее пояснять получение содержащих соединения формулы (I) фармацевтических композиций, однако, не ограничивая объема охраны изобретения.

Пример 1. Таблетки.

Состав, ч.:

(S)-5,6,9,10-тетрагидро-10-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-метил]-4Н-пиридо [3,2,1-jk] карбазол-11(8Н)-он-хлорид	5
Кукурузный крахмал	30
Лактоза	70
Коллидон 25*	5
Стеарат магния	2
Тальк	3

В целом 115

Методика получения.

Биологически активное вещество в смесителе смешивают с кукурузным крахмалом и мелкодисперсной лактозой. Полученную смесь увлажняют с помощью 20%-ного раствора поливинилпирролидона (коллидон 25* фирмы БАСФ) в деминерализованной воде. Если необходимо, то добавляют дополнительное количество деминерализованной воды. Влажный гранулят протирают через двухмиллиметровое сито, сушат при 40°C на решетке и затем протирают через одномиллиметровое сито (Frewitt-машина). После смешения гранулята со стеаратом магния и тальком из смеси прессуют таблетки весом 115 мг, так что каждая таблетка содержит 5 мг биологически активного вещества.

Пример 2. Капсулы.

Состав, ч.:

(S)-5,6,9,10-тетрагидро-10-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-метил]-4Н-пиридо [3,2,1-jk] карбазол-11(8Н)-он-хлорид	5
Кукурузный крахмал	20
Лактоза	60
Коллидон 25*	3
Стеарат магния	1,5
Аэросил 200*	0,5

В целом 90

Методика получения

Биологически активное вещество в смесителе смешивают с кукурузным крахмалом и мелкодисперсной лактозой. Полученную смесь увлажняют с помощью 20%-ного раствора поливинилпирролидона (коллидон 25* фирмы БАСФ) в деминерализованной воде. Если необходимо, то добавляют деминерализованную воду. Влажный гранулят протирают через 1,6-миллиметровое сито (Frewitt-машина), сушат на решетке при 40°C и затем протирают через одномиллиметровое сито (Frewitt). После смешения гранулята со стеаратом магния и высокодисперсной кремниевой кислотой (аэросил 200*, фирма ДЕНУССА), при желании по 90 мг этой смеси посредством автоматической машины для заполнения капсул вносят в твердые желатиновые капсулы размера 4, так, что каждая капсула содержит 5 мг биологически активного вещества.

26675

Упорядник	Техред М. Келемеш	Коректор М. Самборська
-----------	-------------------	------------------------

Замовлення 524

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

