



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61152 (13) C2

(51) 7 A61K31/415, A61P25/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ІНТРАСПІНАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ НА ОСНОВІ 3-(1Н-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛМЕТИЛ) ІНДАН-5-ОЛУ, СПОСІБ ІНДУКУВАННЯ АНАЛГЕЗІЇ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ССАВЦЯ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) 2001042926

(22) 27 09 1999

(24) 17 11 2003

(86) PCT/FI99/00793, 27 09 1999

(31) 60/101,986

(32) 28 09 1998

(33) US

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р

(72) Хаапалінна Антті, FI, Лехтімякі Йюрькі, FI, Лейно Тіна, FI, Вітамаа Тімо, FI, Віртанен Раймо, FI

(73) ОРІОН КОРПОРЕЙШН, FI

(56) EP A 0424059 24 04 1991

WO A 9712874 1 0 04 1997

US A 5801188 01 09 1998

(57) 1 Застосування 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийняттого складного ефіру або солі як активного інгредієнта лікарського засобу для інтраспинального введення

2 Застосування за п. 1, де лікарський засіб містить гідрохлорид 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу

3 Застосування за п. 1, де лікарський засіб вводять підоболонковим способом

4 Застосування за п. 1, де лікарський засіб вводять епідурально

5 Застосування за будь-яким з пп. 1-4, де лікарський засіб вводять людині у кількості від приблизно 30 до 500 мкг/пацієнта

6 Застосування за п. 5 для індукування аналгезії

7 Застосування за п. 5 як допоміжного засобу для анестезії

8 Спосіб індукування аналгезії, який включає введення ссавцеві, який потребує її, ефективної кількості 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийняттого складного ефіру або солі інтраспинально

9 Спосіб за п. 8, де вводять гідрохлорид 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу

10 Спосіб за п. 8, де 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, його енантіомер або його фармацевтично прийнятний складний ефір або сіль вводять підоболонковим способом

11 Спосіб за п. 8, де 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, його енантіомер або його фармацевтично прийнятний складний ефір або сіль вводять епідурально

12 Спосіб за будь-яким з пп. 8-11, де ссавцем є людина

13 Спосіб за п. 12, де ефективна введена кількість становить від приблизно 30 до 500 мкг/пацієнта

14 Спосіб за п. 13, де ефективна введена кількість становить від приблизно 50 до 200 мкг/пацієнта

15 Спосіб за будь-яким одним з пп. 8-11, де ссавцем є невеликий ссавець

16 Спосіб за п. 15, де ефективна введена кількість становить від приблизно 1 до 100 мкг/пацієнта

17 Спосіб за п. 16, де невеликим ссавцем є собака або кішка

18 Спосіб за п. 17, де ефективна введена кількість становить від приблизно 3 до 30 мкг/пацієнта

19 Спосіб за п. 18, де невеликим ссавцем є собака або кішка

20 Спосіб використання 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийняттого складного ефіру або солі як допоміжного засобу для анестезії, який включає введення ссавцеві, який потребує її, ефективної кількості даного лікарського засобу інтраспинально

21 Спосіб за п. 20, де вводять гідрохлорид 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу

22 Спосіб за п. 20, де 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, його енантіомер або його фармацевтично прийнятний складний ефір або сіль вводять підоболонковим способом

23 Спосіб за п. 20, де 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, його енантіомер або його фармацевтично прийнятний складний ефір або сіль вводять епідурально

24 Спосіб за будь-яким з пп. 20-23, де ссавцем є людина

25 Спосіб за п. 24, де ефективна введена кількість становить від приблизно 30 до 500 мкг/пацієнта

26 Спосіб за п. 25, де ефективна введена кількість становить від приблизно 50 до 200 мкг/пацієнта

27 Спосіб лікування ссавця 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-олом, його енантіомером або його фармацевтично прийнятним складним ефіром або сіллю, де спосіб включає введення вказаного лікарського засобу ссавцеві інтраспинально протягом періоду часу, достатнього для досягнення терапевтичної дії

28 Спосіб за п. 27, де ссавцем є людина

(13) C2

(11) 61152

(19) UA

29 Спосіб за п 27, де 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, його енантіомер або його фармацевтично прийнятний складний ефір або сіль вводять підоболонковим способом

30 Спосіб за п 27, де 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, його енантіомер або його фармацевтично прийнятний складний ефір або сіль вводять епідурально

31 Спосіб за будь-яким одним з пп 27-30, де вводять гідрохлорид 3-(3-H-імідазол-4-ілметил)-індан-5-олу

32 Спосіб за п 31, де лікують інтраопераційний біль

33 Спосіб за п 31, де лікують післяопераційний біль

34 Спосіб за п 31, де лікують родовий біль

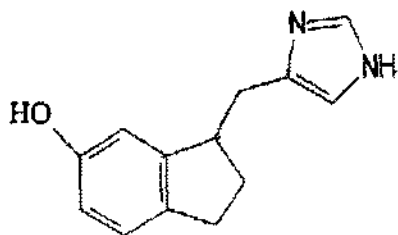
35 Спосіб за п 31, де лікують хронічний біль

36 Спосіб за п 31, де лікують спастичну паралепію

Передумови створення винаходу

Даний винахід відноситься до нового способу введення 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийнятний складного ефіру або солі. Відповідно до цього, даний винахід відноситься до інтраспінального введення 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийнятний складного ефіру або солі для індукування аналгезії. Інтраспінальне введення передбачає епідуральне, підоболонкове та інтрахідалне введення. Відповідно до цього, даний винахід відноситься до способу індукування аналгезії у свавця введенням 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийнятний складного ефіру або солі інтраспінально. Зокрема, даний винахід відноситься до інтраспінального введення 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийнятний складного ефіру або солі для індукування аналгезії без седативного ефекту. Крім того, даний винахід відноситься до способу застосування 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його снм помор) оо його фармацевтично прийнятний складного ефіру або солі як допоміжного засобу для індукування анестезії шляхом введення даного лікарського засобу інтраспінально. Даний винахід відноситься також до способу лікування свавця введенням 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийнятний складного ефіру або солі інтраспінально. Крім того, даний винахід відноситься до застосування 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийнятний складного ефіру або солі при виготовленні лікарського засобу для інтраспінального введення.

3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол має формулу



3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол описується у WO 97/12874 як агоніст α_2 -рецептора, який можна використати при лікуванні птерензії, глаукоми, мігрені, діареї, ішемії, звикання до надмірного вживання хімічних речовин, тривожних-станів, особливо, вираженого страху операції, та різних неврологічних, м'язово-скелетних, психіатричних та пізнавальних порушень, а також як седативний та аналгезуючий агент, назального протизастійного або протинабряжлого засобу та як допоміжний засіб для індукування анестезії. Ентеральний, місцевий та парентеральні шляхи введення та спосіб отримання сполуки описуються у WO 97/12874.

Опіоїди, особливо морфін, звичайно використовують для інтраспінального та епідурального введення для індукування аналгезії. Однак, у відповідності з Eisenach J E (Exp Opin Invest Drugs 3, (10), 1994, 1005-1010), основною причиною, яка обмежує використання інтраспінального морфіну, є від 0.1 до 0.2% випадків серйозного пригнічення дихання, що має місце через проміжок часу від шести до дванадцяти годин після ін'єкції.

Агоністи α_2 -рецептора розроблені для індукування аналгезії шляхом введення їх підоболонковим або епідуральним способом. У даний час єдиним агоністом α_2 -рецептора, схваленим FDA (Управлінням по контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США) для індукування аналгезії епідуральним введенням, є клонідин (DURACLOX®). У відповідності з Laitin S & Wallace M (« α_2 -агоністи для аналгезії», Emerging Drugs 1996, Chapter Eighteen, 377-399, Ashley Publications, Ltd), ліпідна розчинність клонідину призводить до значної системної абсорбції при введенні епідурально. Це призводить до значної системної побічної дії, такої як седативний ефект та гіпотензія. Передбачається, що агенти з більш низькою ліпідною розчинністю можуть бути сприятливими. Крім того, Eisenach J C in Exp Opin Invest Drugs 3(10), 1994, 1005-1010, вказує, що розробка лікарського засобу ін'єкційованого α_2 -агоніста повинна логічно сфокусуватися на сполуках з низької ліпофільністю. Підвищення ліпофільності зв'язується з більш швидкою та обширною абсорбцією у судинну мережу та перерозподілом у тілі, як у випадку α_2 -агоністів можуть привести до більш високої ймовірності або інтенсивності седативної та гемодинамічної побічних дій.

Крім того, Staats P S & Mitchell V D (Progr

Anesthe-siol 11(19), 1997 367-382) заявляють, що, хоча було показано, що клонідин є сильнотропічним аналізуючим агентом, клінічне використання підоболонкового клонідину було обмежене побічними діями, головним чином, гіпотензією та брадикардією

Короткий виклад суті винаходу

Було виявлено, що 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, його енантіомер або його фармацевтична приймаючи складний ефір або сіль являє собою ідеальний аісн, який вводять ссавцеві інтраспінально для індукування аналгезії. Відповідно, до цього метою даного винаходу є забезпечення способу індукування аналгезії введенням 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийнятного складного ефіру або солі ссавцеві інтраспінально в кількості, достатній для досягнення необхідної терапевтичної дії. Несподівано виявлено, що 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, його енантіомер або його фармацевтично прийнятний складний ефір або сіль можна вводити ссавцеві інтраспінально для індукування аналгезії без побічної дії, такої як седативний ефект. Це є несподіваним, оскільки 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол має значно більш високу ліпофільність у порівнянні з клонідіном при фізіологічному значенні рН. Унаслідок більш високої ліпофільності, можна було чекати, що 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол може також викликати системні побічні дії при введенні інтраспінально, як буває у випадку клонідину.

Потрібно зазначити, що спосіб індукування аналгезії у ссавця включає у себе всі потенційні умови, які вимагають лікування болю, наприклад, безпосередньо операційний біль, післяопераційний біль, родовий біль, хронічний біль, такий як біль, що відноситься до рака, та невропатичний біль, і спастична параліч. Крім того, потрібно зазначити, що інтраспінальне введення передбачає включення епідурального, підоболонкового (тобто у спинний, субарахноїдальний або субдуральний простір) та інтрахімбальний введення.

Метою даного винаходу є також забезпечення способу лікування ссавця введенням 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийнятного складного ефіру або солі інтраспінально протягом часу, достатнього для досягнення терапевтичної дії.

Аспектом даного винаходу є також пропозиція способу застосування 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийнятного складного ефіру або солі інтраспінально як допоміжного засобу для анестезії.

Наступний аспект винаходу відноситься до застосування 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийнятного складного ефіру або солі при виготовленні лікарського засобу для інтраспінального введення.

У ще одному аспекті винахід відноситься до застосування 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, його енантіомеру або його фармацевтично прийнятного складного ефіру або солі при інтраспінальному введенні ссавцеві для індукування

аналгезії

Додаткові цілі та переваги винаходу будуть викладені частково в описі, який слідує за цим, і частково будуть очевидні з опису або можуть бути вивчені при практичному використанні винаходу. Цілі та переваги винаходу можуть бути реалізовані і досягнуті за допомогою елементів та комбінацій, зокрема наведених у прикладній формулі винаходу. Повинно бути зрозуміло, що як попередній загальний опис, так і подальший докладний опис, є тільки зразковими та пояснювальними і не є обмежувальними для винаходу, як заявлено.

Короткий опис креслень

На фігурі 1 показаний вплив 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу (сполука А) та клонідину (сполука В) на аналгезію при точковому ударі по хвосту.

На фігурі 2 показаний вплив 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу (сполука А) та клонідину (сполука В) на рухову активність.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Несподівано було виявлено, що 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, його енантіомер або його фармацевтично прийнятний складний ефір або сіль ефективна для індукування аналгезії при введенні інтраспінально ссавцеві. Зокрема, було виявлено, що 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, його енантіомер або його фармацевтичне прийнятний складний ефір або сіль можна ввести інтраспінально ссавцеві для досягнення селективної аналгезії.

Спосіб досягнення аналгезії у ссавця включає всі потенційні умови, які вимагають лікування болю, наприклад, безпосередньо операційний біль, післяопераційний біль, родовий біль, хронічний біль, такий як біль, що відноситься до рака та невропатичний біль, і спастична параліч.

Було також несподівано виявлено, що незважаючи на значно більш високу ліпофільність 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу у порівнянні з клонідіном при фізіологічному значенні рН, даний лікарський засіб, мабуть, має несподівано обмежену здатність рухатися через гематоенцефалічний бар'єр або у напрямку до периферії після введення інтраспінально. Унаслідок більш високих величин коефіцієнта розподілу, тобто logD, у порівнянні з клонідіном, можна було б чекати, що 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол може викликати системну побічну дію при введенні інтраспінально, як це буває у разі введення клонідину. У протилежність цьому, було виявлено, що 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол безпечний та є більш «життєздатним» лікарським способом ніж клонідин, для того, щоб вводити його ссавцеві інтраспінально. Відповідно до цього, було виявлено, що, наприклад, введення 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу підоболонковим способом при аналгезуючій дозі не індукує седативний ефект у пацієнта, як це робить клонідин (див. приклад 2, таблицю 2). Крім того, що стосується інших звичайних побічних дій, відомих для α_2 -агоністів, було виявлено, що, наприклад, ослаблення рухомого узгодженого руху, гіпотермія та інгібування скорочувальної здатності шлунково-кишкового тракту були індуковані підоболонковим введенням 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу або його енантіомеру при зна-

чно більш високої дози, ніж необхідно для анальгезії. Це дійсно є незвичайним при порівнянні з результатами, отриманими з відповідних випробувань з клонідином.

Було виявлено також, що інтраспінально введений 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол або його енантіомер є селективним анальгезуючим засобом у порівнянні з іншими шляхами введення. Відповідно до цього, 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол необхідний приблизно в однаковій кількості при введенні підшкірним або підболонокним способами для досягнення седативного ефекту, але, його необхідно, щонайменше, у 142 рази менше при введенні підболонокним способом для досягнення анальгезії (див. приклад 3, таблиця 3).

Оскільки 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, його енантіомер або фармацевтично прийнятний складний ефір або сіль, є також селективним анальгезуючим засобом при введенні інтраспінально, він дуже корисний як допоміжний засіб для анестезії. Анестезія являє собою втрату чутливості, що є результатом фармакологічної депресії нервової функції, де втрачається здатність відчувати біль або здійснювати інші функції. З іншого боку, при анальгезії болючі стимули так стримуються, що хоча все ж відчуються вони більше не є болючими. Коли даний лікарський засіб використовують як допоміжний засіб для анестезії, потрібно менше анестезії, і можна уникнути можливого виникнення проблем дозування. 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, його енантіомер або його фармацевтично прийнятний складний ефір або сіль можна вводити у спінальний простір, наприклад, шляхом ін'єкції або безперервної інфузії. Точна кількість лікарського засобу, яку треба ввести ссавцеві інтраспінально або епідурально, залежить від різних факторів, відомих фахівцеві у даній області, таких як тип ссавця, загальний стан пацієнта, стан, що підлягає лікуванню, необхідна тривалість застосування та ін. Доза для людини може складати приблизно від 30 до 500 мкг/пацієнта, переважно, приблизно 50-200 мкг/пацієнта. Доза для менших ссавців, наприклад, собак та кішок, може бути приблизно 1-100 мкг/пацієнта, переважно, 3-30 мкг/пацієнта.

Фахівцеві у даній області повинні бути відомі лікарські форми, відповідні для способу даного винаходу. Ін'єкції або інфузії можуть містити один або декілька розріджувачів або носіїв.

3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол можна отримати, наприклад, як описано у WO 97/12874. Відповідно до цього, його можна отримати нагріванням суміші гідрохлориду, що перемішується 4-(6-метоксиіндан-1-ілметил)-1H-імідазолу (140 мг) та

48% бромисто-водневої кислоти (7 мл) при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 45 хвилин охолодженням реакційної суміші, випиттям реакційної суміші у воду та підлученням її розчином гідроксиду амонію, екстракцією продукту в етилацетат, промиванням фази етилацетату водою, сушкою її сульфатом натрію та, нарешті, упарюванням досуху. Сирий продукт можна перетворити, наприклад, в його гідрохлоридну сіль в етилацетаті з використанням сухої хлористоводневої кислоти. Точка плавлення гідрохлоридної солі 206-208°C. Можна отримати інші кислотно-адитивні солі з неорганічними та органічними кислотами. Типовими кислотно-адитивними солями, крім хлоридів, є броміди, сульфати, нітрати, фосфати, сульфонати, формиати, тартрати, малеати, цитрати, бензоати, саліцилати та аскорбати. Крім того, гідроксигрупа може утворювати складні ефіри та солі з лужними та лужноземельними металами. Типовий складний ефір включає нижчі алілові ефіри, такі як метиловий, етиловий та пропиловий ефір.

Даний винахід буде далі пояснений за допомогою наступних прикладів, які призначаються виключно для ілюстрації винаходу.

Приклад 1

Експериментальний коефіцієнт розподілу для 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу (сполука А) та клонідину (сполука В) визначали способом різкого струшування. Гідрохлоридні солі вищезгаданих сполук струшували проявом 90 хвилин у ділільній воронці при кімнатній температурі з рівними об'ємами (1 л, об/об) органічної фази (насичений водою 1-октанол) та водного розчину (0,1М HCl або 67мМ фосфатного буфера, pH 7,4), що розділяються на дві фази. Визначення кількостей сполук, які вивчаються, проводили способом ОФ-ВЕРХ (високо-ефективної рідинної хроматографії із оберненою фазою). Довжина хвилі детектування була 282 нм для 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу та 272 нм для клонідину. Як рухому фазу використали суміш метанол -15мМ фосфатний буфер з pH 2, при відношенні 50/50 (об/об).

Коефіцієнт розподілу (P) є відношенням рівноважних концентрацій розчиненої речовини у ліпофільному навколишньому середовищі (1-октанолі) та воді ($P = C_{\text{окт}}/C_{\text{вода}}$). Логарифм коефіцієнта розподілу ($\log P$) використовують як параметр ліпофільності для нейтральної молекули. D являє собою коефіцієнт розподілу, виміряний при pH, коли молекули частково або повністю іонізовані. Результати, які надані у таблиці 1, показують, що 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол більше ліпофільний, ніж клонідин, особливо при фізіологічному значенні pH (pH 7,4).

Таблиця 1

Експериментальні коефіцієнти розподілу для 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу (сполука А) та клонідину (сполука В) при pH 1 та pH 7,4

Сполука	LogD (pH 1)	logD (pH 7,4)
А	-0,69	1,91
В	-1,02	0,73

Приклад 2

Анальгезуючу ефективність 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу та клонідину випробовували

in vivo на пацюках після введення водних розчинів гідрохлоридних солей вказаних лікарських засобів підболонокним способом (i.t.). У кожний випробу-

ваний груп було по 8 пацієнтів. Гідрохлорид 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу вводили у дозуванні 0,03, 0,1, 0,3, 1,3 та 10мкг/тварина і т та гідрохлорид клонідину вводили у дозуванні 0,1, 0,3, 1,3, 10 та 30мкг/тварина і т у випробуваннях на анальгезію. У випробуванні, яке вимірює седативну дію, гідрохлорид 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу вводили у дозуванні 1,3, 10 та 30 мкг/тварина і т і гідрохлорид клонідину вводили у дозуванні 0,3, 1, 3 та 10мкг/тварина і т. Дози обох сполук, введених у випробуваннях скорочувальної здатності шлунково-кишкового тракту, становили 1, 3, 10, 30 та 100мкг/тварина і т. Воду використали як контроль.

Підоболонкова катетеризація тварин

Пацієнтів (Sprague-Dawley, B&K, Sollentuna, Sweden) анестезували мідазоламом та комбінаційною анестезією фентаніл-флуанізон і потім постійно катетеризували за способом, описаним Yaksh and Rudy (Physiology & Behaviour 17, 1031-1036, 1976). Кажучи стисло, розтинали атлантопотилочну оболонку хребта (безпосередньо нижче черепу). Поліетиленовий катетер (PE10 Intramedic, USA), заповнений стерильним фізіологічним розчином, обережно і повільно проштовхували на відстань 8см у порожнину хребта. Відомо, що кінець катетера досягає безпосередньої близькості поперекового потовщення хребта. Положення кінця катетера перевіряли введенням 0,5мг лідокаїну приблизно через 3 дні після катетеризації. Якщо обидві задні папи були паралізовані, пацієнта використовували для випробування даного лікарського засобу.

Вимірювання анальгезуючої та іншої фармакологічної активності

Анальгезуюча та інша фармакологічна активність (седативний ефект, ослаблення рухової координації), гіпотермічна дія та інгібування моторики шлунково-кишкового тракту) 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу та клонідину після підоболонкового введення вивчали на пацієнтах таким чином.

Анальгезуюча активність

Анальгезію при точковому ударі по хвосту досліджували приладом для вимірювання анальгезії при точковому ударі по хвосту (Ugo Basile, Italy). Випробування на анальгезію проводили не раніше, ніж через чотири дні після катетеризації. Пацієнтів завжди витримували для звикання у камерах знеухомлювання, які використовували у вимірюваннях анальгезії. Хвіст пацієнта був виведений за межі камери і його вміщували на точку нагріву апаратури. Таким чином, гарячий інфрачервоний промінь повинен «ударити» по хвосту. Коли пацієнт реагував і висмикувала хвіст від променя, прилад для вимірювання анальгезії автоматично вимірював затримку висмикування хвоста. Вимірювання «удару» по хвосту завжди повторювали три рази, один за одним, щоб знизити ефект можливої неспецифічної реакції. Точку нагріву хвоста просунали повільно у напрямку до кінця хвоста, так щоб промінь не нагрівав ту ж саму площу хвоста у межах одного вимірювання. Максимальна затримка (гранична часу) була встановлена до 5 секунд, щоб запобігти опіку хвоста. Спочатку вимірювали час затримки реакції хвоста на вплив променя до введення лікарського засобу і потім пацієнтам вводили 10мкл розчину лікарського засобу шприцом Гамі-

льтона. Безпосередньо після того, як катетер був промитий 10 мкл стерильного фізіологічного розчину, кінець був герметизованим запальничкою. Анальгезію тестували через 30 хвилин після введення лікарського засобу шляхом вимірювання анальгезії при «ударі» по хвосту, як описано вище.

Дані анальгезії при точковому ударі по хвосту були представлені у вигляді величин %MPE (% максимального можливого впливу). Затримки при точковому «ударі» по хвосту (середнє значення трьох вимірювань) були обчислені як величини %MPE таким чином (затримка після введення лікарського засобу - затримка до введення лікарського засобу)/(час відключення - затримка до введення лікарського засобу) x 100%. Криві залежності доза-відповідна реакція були побудовані на основі величин %MPE і дози були показані на логарифмічній шкалі (див фігуру 1). Величини ED₅₀ (доза, яка індукує 50% максимальної дії) графіків доза-відповідна реакція були визначені за допомогою програмного забезпечення Graph Pad Prism v 1.03 (San Diego, USA).

Оцінка побічного ефекту

Вплив на рухому узгоджену дію оцінювали на випробувальному стенді з обертовим ступінчастим валиком для пацієнтів (Ugo Basile, Italy). Він складається з чотирьох барабанів (діаметр 70мм), розділених п'ятьма фланцями. Швидкість обертання барабанів і регулювали до 4 обертів за хвилину. Валик обертався проти напрямку руху пацієнта, тому він повинен був рухатися вперед, щоб залишитися на валику. Пацієнтів спочатку тренували, щоб вони залишалися на валику протягом, щонайменше, двох хвилин. Якщо пацієнт був не здатний задовольняти цьому критерію, його не використовували у даному дослідженні. Вибраних тварин катетеризували для випробування впливу лікарських засобів на час, протягом якого вони були здатні залишатися на барабані.

Седативний ефект (дія на моторну активність) вимірювали у поліпропіленовій клітці (38 x 22 x 15 см) для тварин з прозорою поліпропіленовою кришкою за допомогою системи активності з фотопромінем (PAS, Cage Rack, San Diego Instruments, San Diego, USA). Система складається з 16 окремих порожнин (відділень), сполучених з контрольним блоком комп'ютера. У кожному відділенні було три фотопроміня, відділення оточували клітку на висоті 5 см. Переривання променів підраховували як рухову активність.

Вплив температури тіла вимірювали пальчиковим термометром (Ellab, Denmark) з ректальним зондом.

Через п'ятнадцять хвилин після ін'єкції лікарського засобу пацієнта вміщували на прилад з обертовим валиком та вимірювали час падіння. Після вимірювання на обертовому валику пацієнта вміщували у клітку для вимірювання рухової активності, оточену відділеннями з фотопроміннями, і вказану активність вимірювали протягом 10 хвилин. Відразу після вимірювання рухової активності (тобто приблизно через 30хв після введення) вимірювали внутрішню температуру. Вплив 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу та клонідину на рухову активність показано у вигляді гістограм на фігурі 2. Величини р обчислювали для доз 10мкг

та 30мкг, «*» означає статистичну значущість $p < 0,05$ і «**» означає статистичну значущість $p < 0,01$ у ранговому критерії знаків Уїлкоксона для контрольної відповідної реакції. Криві залежності доза-відповідна реакція були побудовані на логарифмічній шкалі і з них були графічно визначені величини ED_{50} .

Впливи на моторику шлунково-кишкового тракту вимірювали у окремих тварин таким чином (випробування на пропульсію вугільний пил). Паціюків (8/групу) фіксували на ніч та розподіляли у випадковому порядку відповідно до плану на латинському квадраті. Через 30 хвилин після введення лікарських засобів перорально через шлунковий зонд вводили 10% суспензію вугілля у 25% Na-карбоксиметилцелюлозі. Паціюків умертвляли після додаткових 30 хвилин при допомозі газоподібного CO_2 , їх шлунки розкривали і обережно витягували їх кишечника. Вимірювали відстань суспензії вугілля від піпоруса у кишечнику. Криві залежності доза-відповідна реакція будували на основі даних відстані (см) і доза була на логарифмічній шкалі. Величину ED_{50} графіка доза-відповідна реакція визначали за допомогою програмного забезпечення Graph Pad Prism v 1.03 (San Diego, USA).

Результати

Результати цих фармакологічних експеримен-

тів наводяться у таблиці 2. Вони показують, що 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол клінічно ефективний при введенні підоболонковим способом. Можна було бачити, що 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол, так само як клонідин мав сильну анальгезуючу дію після підоболонкового введення. Несподіваним був той факт, що 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол індукував як надостно (седативна дія, ослаблення рухової координації, гіпотермія), так і периферичну (інгібування моторики шлунково-кишкового тракту) медіровані побічні дії тільки після значно більш високих доз, ніж необхідні для індукування значної анальгезії. Це являє відзначається у протилежність клонідину, який індукував всі ці дії вже при діапазоні аналізу-ючих доз.

Ці результати показують, що незважаючи на свою високу ліпідну розчинність, у порівнянні з клонідином (див. величини $\log D$ у прикладі 1), 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол має несподівано обмежену здатність рухатися вгору через гемато-енцефалічний бар'єр до головного мозку або до периферії. На основі цих результатів інтраспінальний 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-ол повинен мати специфічну анальгезуючу дію без значної надостної або периферичної побічної дії у людини та іншого ссавця.

Таблиця 2

Потенція анальгезуючих та інших *In vivo* фармакологічних дій підоболонкового 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу (сполука А) та клонідину (сполука В) у пацюка

Індекс		ED_{50} , мкг/пацюка	
		Сполука А	Сполука В
A	Анальгезія ¹⁾	0,7	6,4
B	Седативний ефект ²⁾	30	5
C	Втрата рухової координації ³⁾	>30	>10
D	Гіпотермія ⁴⁾	10	4
E	Інгіб моторики шлунково-кишкового тракту	5,7	3,5
		A/B	0/8
		C/A	>42,9
Відношення		D/A	0,6
		E/A	0,5

1) випробування на точковий удар по хвосту

2) зниження у спонтанній руховій активності

3) зниження у проведенні експерименту на обертовому валику

4) -1°C в температурі тіла

Приклад 3

Анальгезуючі активності та седативні ефекти 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу випробовували *in vivo* на пацюках після введення водного розчину гідрохлоридної солі даного лікарського засобу внутрішньовенно та підшкірно. Ці результати порівнюють з результатами анальгезії та седативного ефекту, отриманими у прикладі 2.

Анальгезуючу активність та седативний ефект після внутрішньовенного (у вену хвоста) та підшкірного введення вивчали у відповідності зі способами, описаними у прикладі 2. Результати наво-

дяться у таблиці 3. Вони показують, що необхідна доза 3-(1H-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу, що-найменше, у 14 разів більше при введенні внутрішньовенно та, щонайменше, у 142 рази більше при введенні підшкірно, ніж кількість даного лікарського засобу, необхідна при введенні підоболонковим способом для досягнення анальгезуючої активності. З іншого боку, не існує великої різниці у кількостях, необхідних для індукування седативного ефекту при введенні підшкірним або підоболонковим способом.

Таблиця 3

Потенція анальгезуючих та седативних ефектів 3-(1Н-імідазол-4-ілметил)індан-5-олу у пацюка при внутрішньовенному (i v), підшкірному (s c) та підоб'єктивному введенні (i t)

Індекс		ED ₅₀ , мкг/пацюка		
		i v	s c	i t
A	Анальгезія	>30	>300	2,1*
B	Седативний ефект		80	90*

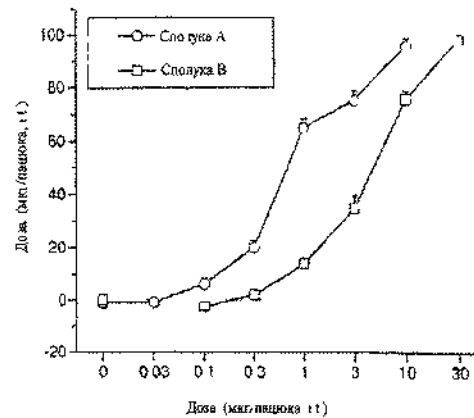
* Відповідний результат мкг/пацюка з таблиці 2, помножений на 3 для отримання мкг/кг

Фахівцям у даній області повинно бути зрозуміло, що хоча були показані і описані певні варіанти здійснення винаходу, різні, модифікації та зміна можуть бути зроблені без відхилення від суті та обсягу даного винаходу

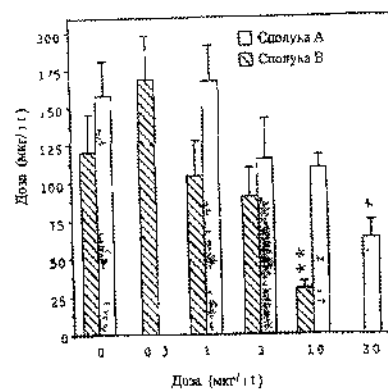
Інші варіанти здійснення винаходу будуть очевидні фахівцям у даній області на основі опису

та практичного використання описаного тут винаходу. Припускається, що опис та приклади повинні розглядатися тільки як ілюстративні, причому дійсний обсяг та суть даного винаходу визначаються наступною формулою винаходу

Посилання, обговорені тут, зокрема вводяться в опис як посилання у всій їх повноті



Фіг. 1



Фіг. 2