



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88156** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61K 31/439**  
**A61K 31/265** (2006.01)  
**A61P 1/12** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) КОМБІНАЦІЇ ПРОТИБЛЮВНОГО ЗАСОБУ ТА ІНГІБІТОРА ЕНКЕФАЛІНАЗИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГАСТРОЕНТЕРИТУ ТА ДІАРЕЇ**

1

2

(21) a200608901  
(22) 14.02.2005  
(24) 25.09.2009  
(86) PCT/IB2005/000351, 14.02.2005  
(31) 04290384.9  
(32) 12.02.2004  
(33) EP  
(46) 25.09.2009, Бюл.№ 18, 2009 р.  
(72) ШВАРЦ ЖАН-ШАРЛЬ, FR, ЛЕКОНТ ЖАН-МАРІ, FR  
(73) БІОПРОЖЕ, FR  
(56) LECOMTE J M: "An overview of clinical studies with racecadotril in adults" INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS, vol. 14, no. 1, February 2000 (2000-02), pages 81-87  
BAUMER PHILIPPE ET AL: "Symptomatic treatment of adult acute diarrhea: Clinical equivalence of (R)-Acetorphan and (R,S)-acetorphan" GASTROENTEROLOGY, vol. 116, no. 4 PART 2, April 1999 (1999-04), page A859, XP009033592 & DIGESTIVE DISEASE WEEK AND THE 100TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION; ORLANDO, FLORIDA, USA; MAY 16-19, 1999  
TURVILL J L ET AL: "Effect of granisetron on cholera toxin-induced enteric secretion [1]" LANCET 1997 UNITED KINGDOM, vol. 349, no. 9061, 1997, page 1293  
CUBEDDU L X ET AL: "Antiemetic activity of ondansetron in acute gastroenteritis" ALIMENTARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, vol. 11, no. 1, 1997, pages 185-191  
FARTHING M J G: "Diarrhoea: A significant worldwide problem" INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS, vol. 14, no. 1, February 2000 (2000-02), pages 65-69  
(57) 1. Комбінація на фармацевтичні потреби антагоніста рецептора 5-HT<sub>3</sub> та рацекадотрилу або дексекадотрилу.  
2. Комбінація за п. 1, яка відрізняється тим, що згаданий антагоніст рецептора 5-HT<sub>3</sub> вибраний з групи, яку складають ондансетрон і гранісетрон.

3. Фармацевтична композиція, яка містить комбінацію за будь-яким із попередніх пунктів і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.  
4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка відрізняється тим, що вона призначена для одночасного, окремого або послідовного введення згаданих речовин.  
5. Фармацевтична композиція за п. 3 або п. 4, яка відрізняється тим, що вона є придатною для перорального введення.  
6. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 3-5, яка відрізняється тим, що вона має форму таблеток, капсул або гранульованого порошку.  
7. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 3-6, яка відрізняється тим, що вона містить від 50 мг до 100 мг рацекадотрилу або дексекадотрилу на одну дозовану одиницю для дорослих, і відповідні дози, визначені відповідно до маси тіла, для дітей і немовлят.  
8. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 3-7, яка відрізняється тим, що вона містить від 1 мг до 8 мг антагоніста 5-HT<sub>3</sub> на одну дозовану одиницю для дорослих, і відповідні дози, визначені відповідно до маси тіла, для дітей і немовлят.  
9. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 3-8, яка відрізняється тим, що згадана фармацевтична композиція містить від 3 мг до 8 мг на одну дозовану одиницю для дорослих, і відповідні дози, визначені відповідно до маси тіла, для дітей і немовлят.  
10. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 3-9, яка відрізняється тим, що згадана фармацевтична композиція містить від 1 мг до 4 мг гранісетрону на одну дозовану одиницю для дорослих, і відповідні дози, визначені відповідно до маси тіла, для дітей і немовлят.  
11. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 3-10, яка відрізняється тим, що вона містить комбінацію за цим винаходом у тій самій дозованій одиниці.  
12. Застосування комбінації за п. 1 або 2 для приготування фармацевтичної композиції за будь-

(19) **UA** (11) **88156** (13) **C2**

яким із пп. 3-11 для лікування гострого гастроентериту.

13. Застосування комбінації за п. 1 або 2 для приготування фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 3-11 для лікування гострої діареї, пов'язаної з блюванням.

14. Застосування за п. 13, причому згаданою діареєю є діарея, викликана хіміотерапією, карциною діарея, діарея, пов'язана з переміщенням, діарея, викликана різними бактеріями, вірусами або паразитами.

15. Застосування за будь-яким із пп. 12-14, причому згадане лікування включає пероральне вве-

дення, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, від двох до чотирьох разів на добу.

16. Застосування за будь-яким із пп. 12-15, причому згадане лікування включає введення композиції за будь-яким із пп. 3-11 від двох до чотирьох разів на добу.

17. Застосування за будь-яким із пп. 12-16, причому згадана комбінація містить декскадотрил і ондансетрон для приготування фармацевтичної композиції для лікування гострого гастроентериту шляхом одночасного, окремого або послідовного перорального введення згаданих активних інгредієнтів.

Гастроентерит являє собою захворювання інфекційного походження, яке спричинюється різноманітними бактеріями, вірусами або паразитами.

Це захворювання проявляє себе, головним чином, діареєю (тобто сумарною гіперсекрецією води та електролітів із кишечника), нудотою, блюванням і болем у черевній порожнині. Блювання і діарея, наслідком яких є втрата рідини та електролітів, є особливо небезпечними з-посеред цих проявів для дітей молодшого віку, оскільки це може викликати у них зневоднення організму, тобто прояв, що становить загрозу для життя.

Впродовж тривалого часу це інфекційне захворювання лікували за допомогою опіатів (або опіатоподібних засобів), антибактеріальних засобів та регідратацийних розчинів *per os*, однак кожен із цих лікувальних засобів має свої недоліки. Так, опіати мають схильність посилювати тяжкість перебігу бактеріальної інфекції і нудоту, викликати блювання і реакційний запор, а також демонструють потенційну токсичність для центральної нервової системи (ЦНС) у немовлят; антибактеріальні засоби є активними лише проти незначної частини збудників; регідратацийні розчини, незважаючи на вкрай бажане застосування при лікуванні немовлят, не скорочують тривалість перебігу захворювання і мають схильність до посилювання нудоти і блювання. Подеколи, під час проведення антидіарейних лікарських заходів, застосовують антагоністи допаміну з переважно периферичною дією, наприклад, домперидон (*domperidone*) або метоклопрамід (*metoclopramide*), з метою запобігання нудоті і блюванню, однак такі лікарські засоби можуть викликати екстрапірамідні симптоми. Для полегшення різноманітних проявів гастроентериту нещодавно були випробувані лікарські засоби двох нових класів: рацекадотрил (*racecadotril*) або дексекадотрил (*dexcadotril*) (інгібітори енкефалінази, тобто неприлізину (NEP)), які пригнічують сумарну гіперсекрецію води і мінералів (огляд у роботі Леконт (*Lecomte*), *Int. J. of Microbial Agents* 2000, 14, 81), і антагоністи рецептора 5-HT<sub>3</sub>, які запобігають блюванню, пов'язаному з вивільненням серотоніну із шлунково-кишкового тракту, що відбувається при гастроентериті (Кабедду (*Cubeddu*) та інші, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997, 11, 189; Рамсук (*Ramsuck*) та інші, *Ann. Emerg.*

*Med.*, 2002, 39, 397; Рівз (Reeves) та інші, *Pediatrics*, 2002, 109, 62).

Однак, незважаючи на те, що кожен із лікарських засобів цих двох класів є здатним до запобігання деяким симптомам гастроентериту, вони не можуть забезпечити їхнього повного відвертання.

Так, інгібітори NEP не відвертають нудоти і блювання, наслідком яких може бути втрата лікарських засобів і гідроелектролітів, а також обмеження піддатливості захворювання лікуванню. З іншого боку, антагоністи рецептора 5-HT<sub>3</sub> не є схваленими для застосування при лікуванні гастроентериту, незважаючи на їхню протиблювотну ефективність, оскільки немає повідомлень про те, що вони обмежують втрати гідроелектролітів із проносними випорожненнями. Окрім того, було показано, що один із цих засобів, ондансетрон (*ondansetron*), не впливає на діарею (Рівз (Reeves) та інші, цитована робота) або навіть подовжує її перебіг (Рамсук (*Ramshook*) та інші, цитована робота). Дійсно, діарею описували навіть як побічний ефект, що є наслідком лікування гастроентериту ондансетроном (Кабедду (*Cubeddu*) та інші, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 11 (1), 18(-191)).

Таким чином, існує упередженість щодо застосування антагоністів рецептора 5-HT<sub>3</sub> у хворих, що страждають на діарею, наприклад, у хворих із гастроентеритом. Як наслідок, застосування антагоніста рецептора 5-HT<sub>3</sub> у поєднанні з інгібітором NEP не розкривалось, не пропонувалось і не передбачалось.

Автори цього винаходу несподівано встановили, що така комбінація значно поліпшує ефективність лікування гастроентериту.

Точніше, було встановлено, що результатом поєднання антагоніста рецептора 5-HT<sub>3</sub>, наприклад, ондансетрону або гранісетрону (*granisetron*), та інгібітора енкефалінази, наприклад, рацекадотрилу або дексекадотрилу, є несподівана синергія. Відповідно, згадана комбінація надає можливість пригнічення головних або усіх проявів гострого гастроентериту.

Авторами цього винаходу, без зв'язування себе будь-якою теорією, були встановлені наведеш нижче несподівані переваги згаданої комбінації за цим винаходом:

1) Комбінації за цим винаходом демонструють активність відносно більш широкого спектру збудників і залучають додаткові механізми.

Сумарна гіперсекреція гідроелектролітів із кишечника частково пригнічується засобами обох типів; цей ефект залучає певні нервові механізми і, таким чином, забезпечує виникнення синергії у разі їх сукупного застосування.

Відповідним чином, серотонін, через свої рецептори 5-HT<sub>3</sub>, виявляє просекреторний вплив, у той час як енкефаліни (якщо вони захищені проти розкладу інгібіторами енкефалінази) виявляють протилежний вплив через свій дельта-рецептор (Шук (Shook) та інші, J.P.E.T., 1989, 249, 83).

Окрім того, антисекреторна активність згаданих засобів двох класів у кишечнику проявляється по-різному проти, ймовірно, різних збудників, як наслідок різних нервових шляхів, залучених до їх просекреторної дії. Так, ондансетрон запобігає гіперсекреції, яка викликається сальмонелою, але не токсинами холерного вібріону або *E. coli* (Гродал (Grodahl) та інші, J. Med. Microbiol., 1998, 47, 151; Ролф (Rolf) та інші, J. Physiol., 1992, 446, 1078), у той час як інгібітори енкефалінази, наприклад, рацекадотрил або дексекадотрил, є активними проти токсинів холерного вібріону та *E. coli* (Прімі (Primi) та інші, Dig. Dis. Sci., 1986, 31, 172; Бенкс (Banks), Боус (Bose), Фартінг (Farthing), The effects of enkephalinase inhibitor racecadotril on enterotoxin-induced intestinal secretion in rat. Submitted).

Інгібітори енкефалінази виявляють антидіарейну активність у низькій дозі (наприклад, дексекадотрил у дозі 0,1 мг/кг), що було встановлено на різних експериментальних моделях, наприклад, у разі діареї, викликаній рициновою олією і ліпополісахаридами черевнотифозної палички. Несподівано, комбінація за цим винаходом, наприклад, поєднання дексекадотрилу (0,1 мг/кг) з ондансетроном (1 мг/кг), суттєво підсилює ( $p < 0,01$ ) антидіарейну активність і повністю відвертає діарею.

Гострий гастроентерит часто спричинюється декількома збудниками і, у будь-якому разі, лікування повинно розпочинатись до проведення будь-якої мікробіологічної діагностики. Таким чином, комбінація за цим винаходом надає можливість систематичного поєднання двох лікарських засобів з антисекреторною активністю проти різних збудників і через посередництво різних механізмів.

2) Комбінації за цим винаходом надають можливість пригнічення основних проявів гастроентериту.

Інтенсивність блювання, головного прояву гастроентериту, зокрема, у дітей, значно знижується антагоністами 5-HT<sub>3</sub>, як показано у разі ондансетрону (Кабедду (Cubeddu) та інші, цитована робота; Рівз (Reeves) та інші, цитована робота), хоча вони не виявляють значного впливу на діарею або навіть посилюють її тяжкість.

У протилежність до цього, різні клінічні випробування показали, що інгібітори енкефалінази не знижували інтенсивності цього прояву, незважаю-

чи на їх антидіарейну ефективність (огляд у роботі Леконт (Lecomte), цитована робота).

Несподівано, однак, винахідники встановили, що комбінація інгібітора енкефалінази з антагоністом 5-HT<sub>3</sub> підсилює протиблювотний ефект антагоніста 5-HT<sub>3</sub>. Зокрема, винахідники продемонстрували, що низька доза дексекадотрилу (0,1 мг/кг per os) підсилює протиблювотний ефект ондансетрону (1 мг/кг) у тхорів, класичної тварини для моделювання блювоти (блювоти, викликані цисплатином). Таким чином, комбінації за цим винаходом надають можливість систематичного поєднання засобів двох згаданих класів для блокування двох головних проявів згаданого захворювання і запобігання втраті гідроелектролітів, що відбувається на двох кінцях шлунково-кишкового тракту.

3) Комбінації за цим винаходом значно оптимізують введення інгібіторів енкефалінази, які вводяться самостійно.

Введення комбінації за цим винаходом, що містить протиблювотний засіб разом з інгібітором енкефалінази, підвищує біодоступність останнього завдяки запобіганню його видалення під час блювання. Поєднання рацекадотрилу з пероральними регідраційними розчинами є випробуваною ефективною терапевтичною стратегією при гастроентериті (Леконт (Lecomte), цитована робота), однак введення цих розчинів може викликати посилення блювання, зі зниженням, тим самим, ефективності лікування і подеколи викликає навіть необхідність госпіталізації та проведення внутрішньовенної регідрації (Інсерман (Inserman), Лемг (Lemg), Can. Fam. Physician, 1993, 39, 2129). Таким чином, введення комбінації за цим винаходом забезпечує синергічний ефект і полегшує введення пероральних регідраційних розчинів на додаток до інгібіторів енкефалінази.

4) Комбінації за цим винаходом значно поліпшують дію інгібіторів енкефалінази, які вводяться самостійно.

Проходження вмісту через товсту кишку людини уповільнюється введенням антагоністів 5-HT<sub>3</sub> (Гор (Gore) та інші, Aliment. Pharmacol. Ther., 1990, 4, 139). Інгібітори енкефалінази, як видається, не уповільнюють ілеоцекального проходження вмісту (Бергман (Bergmann) та інші, Aliment. Pharmacol. Ther., 1992, 6, 305). Однак автори цього винаходу встановили, що рацекадотрил і, меншою мірою, дексекадотрил, мають схильність до прискорення проходження вмісту через товсту кишку у гризунів. Цей ефект блокується одночасним введенням ондансетрону. Оскільки проходження вмісту при гастроентериті є вже значно прискореним, комбінації за цим винаходом надають можливість прояву антисекреторної проабсорптивної активності інгібіторів енкефалінази на водянистий вміст просвіту кишечника впродовж тривалішого періоду часу, наслідком чого є синергічний антидіарейний ефект.

5) Комбінації за цим винаходом демонструють синергічний ефект проти болю у черевній порожнині.

Біль у черевній порожнині є одним із загальних проявів гастроентериту. Інтенсивність болю значно полегшується у разі лікування інгібіторами ен-

кефалінази, наприклад, рацекадотрилом (Леконт (Lecomte), цитована робота). Цей лікарський засіб виявляє частковий антиноцицептивний ефект завдяки захисту ендогенних опіоїдних пептидів у гризунів, на яких моделюються судоми у черевній порожнині (Леконт (Lecomte) та інші, J.P.E.T., 1986, 237, 937). На тій самій моделі з гризунами було показано, що антагоністи 5-HT<sub>3</sub> також частково відвертають прояви болю у внутрішніх органах через явно інший нервовий механізм (Віванпаньюлу (Veevanpanyulu) та інші, Pharm. Pharmacol. Communic, 2000, 6, 513).

Проти болю у черевній порожнині комбінації за цим винаходом, як було встановлено авторами цього винаходу на класичній моделі болю у черевній порожнині на гризунах, залучають синергію (Морто (Morteau) та інші, Gastroenterology, 1993, 104, 47). Пацієнтів піддавали попередній обробці тринітробензолсульфоною кислотою для того, щоб викликати запалення кишечника і чутливість до болю, що встановлювалось шляхом визначення інтенсивності проявів судом у черевній порожнині, викликаних здуттям прямої кишки. Антагоністи 5-HT<sub>3</sub> (зокрема, ондансетрон) та інгібітори енкефалінази (зокрема, рацекадотрил або дексекадотрил) частково відвертали прояви цього болю у разі самостійного введення, однак відвертали їх повністю у разі об'єднання сполук двох згаданих класів.

Таким чином, спостерігається явно виражена синергія щодо болю у черевній порожнині, головного симптому при гастроентериті.

6) Комбінації за цим винаходом демонструють оптимізовані фармакокінетичні показники.

Фармакокінетичні дані і дані метаболізму інгібіторів енкефалінази, наприклад, рацекадотрилу (або дексекадотрилу), та антагоністів рецептора 5-HT<sub>3</sub>, наприклад, ондансетрону, видаються сумісними з одночасним введенням лікарських засобів двох згаданих класів.

За типовим варіантом тривалість періоду напіввиведення рацекадотрилу з плазми дорівнює приблизно 3 год, і його вводять тричі на добу.

За типовим варіантом тривалість періоду напіввиведення ондансетрону (і гранісетрону) з плазми становить приблизно 3 год, і його також вводять тричі на добу.

Таким чином, відповідно до аспекту цього винаходу, якому віддається перевага, комбінації за цим винаходом вводять у однаковій дозованій формі (капсула, таблетка, порошок тощо).

Метаболізм інгібіторів рецептора 5-HT<sub>3</sub>, наприклад, ондансетрону (або гранісетрону), включає окиснювання цитохромом Р 450 різних підтипів, у той час як винахідники встановили, що інгібітори енкефалінази, наприклад, рацекадотрил (і дексекадотрил) та їхні активні метаболіти суттєво з підтипами цитохрому Р 450 не взаємодіють і їхній метаболізм відбувається, головним чином, шляхом S-метилування. Наслідком цього, таким чином, є обмежена метаболічна взаємодія лікарських засобів двох згаданих класів, що є присутніми у комбінаціях за цим винаходом.

7) Винахідники встановили, що комбінації за цим винаходом добре переносяться, а дані, одер-

жані на тваринах, вказують на те, що їх поєднання не є токсичним.

Таким чином, відповідно до першої цілі, цей винахід пропонує комбінації протиблювотного засобу з інгібітором енкефалінази. Відповідно до аспекту винаходу, якому віддається перевага, згаданим протиблювотним засобом є антагоніст рецептора 5-HT<sub>3</sub>. Відповідно до аспекту винаходу, якому віддають більшу перевагу, згаданий антагоніст рецептора 5-HT<sub>3</sub> вибраний з групи, яку складають ондансетрон або гранісетрон.

Відповідно до іншого аспекту винаходу, якому віддається перевага, згаданий інгібітор енкефалінази вибраний з групи, яка включає рацекадотрил або дексекадотрил.

Відповідно до другої цілі, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, що містить комбінацію відповідно до першої цілі цього винаходу, як обговорювалось вище, з фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем.

Відповідно до аспекту винаходу, якому віддається перевага, згадана фармацевтична композиція призначена для одночасного, окремого або послідовного введення її активних інгредієнтів.

Відповідно до іншого аспекту винаходу, якому віддається перевага, згадана фармацевтична композиція є придатною для перорального введення.

Відповідно до ще іншого аспекту винаходу, якому віддається перевага, комбінаціями, яким віддають перевагу, є комбінації, що демонструють синергічний ефект.

Відповідно до іншого аспекту винаходу, якому віддається перевага, згадана фармацевтична композиція має форму таблеток, драже, порошків, еліксирів, сиропів, рідких препаратів, у тому числі суспензій, спреїв, пастилок, емульсій, розчинів, гранул, капсул, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, таблеток, капсул або гранульованого порошку.

Відповідно до ще іншого аспекту винаходу, якому віддається перевага, фармацевтична композиція за цим винаходом містить від 50мг до 100мг згаданого інгібітора енкефалінази на дозовану одиницю для дорослих і відповідні дози для дітей або немовлят у залежності від маси їхнього тіла.

Відповідно до ще іншого аспекту винаходу, якому віддається перевага, згадана фармацевтична композиція містить від 1мг до 8мг антагоніста 5-HT<sub>3</sub> на дозовану одиницю для дорослих і відповідні дози для дітей і немовлят у залежності від маси їхнього тіла.

Відповідно до ще іншого аспекту винаходу, якому віддається перевага, згадана композиція містить від 2мг до 8мг ондансетрону на дозовану одиницю для дорослих і відповідні дози для дітей і немовлят у залежності від маси їхнього тіла.

Відповідно до ще іншого аспекту винаходу, якому віддається перевага, фармацевтична композиція за цим винаходом містить від 1мг до 8мг гранісетрону на дозовану одиницю.

Відповідно до ще іншого аспекту винаходу, якому віддається перевага, згадана фармацевтич-

на композиція містить комбінацію за цим винаходом у тій самій дозованій одиниці.

Відповідно до ще іншої цілі, цей винахід пропонує застосування комбінації за цим винаходом для одержання фармацевтичної композиції за цим винаходом для лікування гострого гастроентериту.

Відповідно до аспекту винаходу, якому віддається перевага, цей винахід пропонує застосування комбінації за цим винаходом для одержання фармацевтичної композиції за цим винаходом для лікування гострої діареї, пов'язаної з блюванням.

Відповідно до ще іншого аспекту винаходу, якому віддається перевага, згаданою діареєю є діарея, викликана хіміотерапією, карциноїдна діарея, діарея, пов'язана з переміщенням, діарея, викликана різними бактеріями, вірусами або паразитами у дорослих, дітей або немовлят.

Відповідно до ще іншого аспекту винаходу, якому віддається перевага, згадане лікування включає пероральне введення, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, від двох до чотирьох разів на добу.

Відповідно до цілі, якій віддають особливу перевагу, цей винахід пропонує комбінації рацекадотрилу і ондансетрону.

Відповідно до додаткової цілі, якій віддають перевагу, цей винахід пропонує фармацевтичні композиції, що містять рацекадотрил і ондансетрон, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, для одночасного, окремого або послідовного введення.

Відповідно до ще іншої додаткової цілі винаходу, якій віддають перевагу, цей винахід пропонує застосування рацекадотрилу і ондансетрону для одержання фармацевтичної композиції для лікування гострого гастроентериту або діареї, пов'язаної з блюванням.

Відповідно до цілі винаходу, якій віддають особливу перевагу, цей винахід пропонує комбінації дексекадотрилу і ондансетрону.

Відповідно до додаткової цілі винаходу, якій віддають перевагу, цей винахід пропонує фармацевтичні композиції, що містять дексекадотрил і ондансетрон, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, для одночасного, окремого або послідовного введення.

Відповідно до ще іншої додаткової цілі винаходу, якій віддають перевагу, цей винахід пропонує застосування дексекадотрилу і ондансетрону для одержання фармацевтичної композиції для лікування гострого гастроентериту або діареї, пов'язаної з блюванням.

Варіанти здійснення винаходу, яким віддають перевагу, обговорені у цьому описі вище та/або, нижче, повинні розумітися як нарізно, так і у поєднанні між собою.

Відповідно до цього винаходу, словосполучення "фармацевтична композиція" означає композицію, що містить один або декілька активних інгредієнтів, як обговорювалось вище, і щонайменше один компонент, вибраний з групи, що містить фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, ад'юванти, наповнювачі або розчинники, наприклад, консерванти, заповнювачі, дезінтегратори, змочувальні речовини, емульгатори, суспендувальні

агенти, підсолоджувальні речовини, коригенти, ароматизатори, антибактеріальні засоби, протигрибкові засоби, змащувальні агенти і розподільні компоненти, у залежності від природи способу введення і лікарських форм. Прикладами суспендувальних агентів є етоксировані ізостеарилові спирти, складні ефіри поліоксіетиленсорбіту і сорбітану, мікрокристалічна целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант або суміші цих речовин. Запобігання дії мікроорганізмів може забезпечуватись різноманітними антибактеріальними і протигрибковими засобами, наприклад, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбіною кислотою тощо. Бажаним може бути також включення ізотонічних агентів, наприклад, цукрів, хлориду натрію тощо. Пролонговане абсорбування фармацевтичної форми для впорскування може забезпечуватись шляхом застосування агентів, які уповільнюють абсорбування, наприклад, моностеарату алюмінію і желатину. Прикладами прийнятних носіїв, розріджувачів, розчинників або наповнювачів є вода, етанол, поліолі, їх відповідні суміші, рослинні олії (наприклад, оливкова олія) і складні органічні ефіри для ін'єкцій, наприклад, етилолеат. Прикладами наповнювачів є лактоза, молочний цукор, цитрат натрію, карбонат кальцію, дикальційфосфат. Прикладами речовин, які сприяють розпаду, є крохмаль, альгінові кислоти і деякі складні силікати. Прикладами змащувальних агентів є стеарат магнію, лаурилсульфат натрію, тальк, а також поліетиленгліколі високої молекулярної маси.

Словосполучення "фармацевтично прийнятна" означає, що композиція, з медичної точки зору, є придатною для застосування у контакті з клітинами людей і нижчих тварин без зайвої токсичності, подразнення, алергічної реакції тощо і задоволення прийнятному відношенню користь/ризик.

Репрезентативними дозованими лікарськими формами фармацевтичних композицій за цим винаходом є, наприклад, таблетки, драже, порошки, еліксири, сиропи, рідкі препарати, у тому числі суспензії, спреї, лікарські форми для інгаляції, пастилки, емульсії, розчини, гранули, капсули і супозиторії, а також рідкі препарати для ін'єкцій, у тому числі ліпосомні препарати, таблетки, драже, порошки, еліксири, сиропи, рідкі препарати, у тому числі суспензії, спреї, пастилки, емульсії, розчини, гранули, капсули, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, таблетки, капсули або гранульований порошок. Способи виготовлення і лікарські форми можна, взагалі, знайти у довіднику Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, штат Пенсільванія, найостанніше видання.

Лікарськими формами, яким віддають перевагу, є таблетки, драже, порошки, еліксири, сиропи, рідкі препарати, у тому числі суспензії, спреї, лікарські форми для інгаляції, пастилки, емульсії, розчини, гранули, капсули, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, таблетки, капсули або гранульований порошок.

Вибір носія і вміст активної речовини у згаданому носії визначаються, як правило, відповідно до розчинності і хімічних властивостей активної

сполуки, конкретного способу введення та умов, яких слід дотримуватись у фармацевтичній практиці. Для виготовлення таблеток, наприклад, можуть застосовуватись такі наповнювачі, як лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, дикальційфосфат і такі дезінтегратори, як крохмаль, альгінові кислоти і деякі складні силікати у поєднанні зі змашувальними агентами, наприклад, стеаратом магнію, лаурилсульфатом натрію і тальком. Для виготовлення капсул вигідно застосовувати лактозу і поліетиленгліколь високої молекулярної маси. У разі застосування водних суспензій, вони можуть містити емульгатори або агенти, які полегшують суспендування. Також можуть застосовуватись такі розріджувачі, як цукроза, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин і хлороформ або їх суміші.

Педіатричні лікарські форми, наприклад, порошки, гранульовані порошки, сиропи або суспензії повинні бути виготовлені тільки із застосуванням сахарози як розріджувача, наповнювача та придатного смакомаскувального агента.

Тверді композиції можуть також застосовуватись як заповнювачі у м'яких і твердих желатинових капсулах, із застосуванням таких наповнювачів, як лактоза/молочний цукор, а також поліетиленгліколі високої молекулярної маси тощо.

Фармацевтичні композиції можуть вводитись людям і тваринам у вигляді придатної лікарської форми місцевим або системним шляхом, у тому числі пероральним, інгалаційним, ректальним, назальним, пероральним, сублінгвальним, парентеральним (у тому числі підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним) шляхами. Слід розуміти, що шлях, якому віддається перевага, може змінюватись у залежності, наприклад, від стану реципієнта.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, фармацевтичні композиції за цим винаходом є придатними для перорального введення дорослим, дітям і немовлятам.

Відповідно до цього винаходу, фармацевтична композиція, придатна для перорального введення, означає фармацевтичну композицію, яка має форму, придатну для перорального введення хворому. Згадана композиція може бути представленою у вигляді дискретних одиниць, наприклад, капсул, крохмальних облаток або таблеток, кожна з яких містить визначену кількість активного інгредієнта; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній рідині або неводній рідині; або у вигляді емульсії масла у воді чи емульсії води у маслі. Активний інгредієнт може також бути представленим у вигляді болюса, лікарської кашки або пасти.

Композиції можуть виготовлятись у дозованій лікарській формі за допомогою будь-яких способів, добре відомих у галузі фармації. Такі способи включають стадію об'єднання активного інгредієнта з носієм, який представляє собою один або декілька допоміжних інгредієнтів. Як правило, композиції одержують шляхом однорідного і ретельного перемішування активного інгредієнта з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями

чи з обома, з подальшим, у разі потреби, наданням продукту необхідної форми.

Таблетки можна виготовляти пресуванням або формуванням, факультативно з одним або декількома допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можна виготовляти шляхом пресування на відповідній машині активного інгредієнта у вільноплинній формі, наприклад, порошку або гранул, з факультативним змішуванням із в'язучою речовиною, змашувальним агентом, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активним або диспергувальним агентом. Формовані таблетки можуть виготовлятись шляхом формування на відповідній машині суміші порошокподібних сполук, зволоженої інертним рідким розріджувачем. На таблетки факультативно може наноситись покриття або вони можуть залишатись без покриття і їхній склад може підбиратись таким чином, щоб забезпечувалось пролонговане виділення активного інгредієнта, який входить до їх складу.

Шляхом додання кислот одержують солі активних інгредієнтів за цим винаходом, які мають основні функціональні групи, наприклад, аміно-, алкіламіно- або діалкіламіногрупу. Перевага віддається фармацевтично прийнятним, тобто нетоксичним, солям, які одержують шляхом додання кислот. Факультативно відібрані солі відбирають таким чином, щоб вони були сумісними з традиційними фармацевтичними носіями і придатними для перорального або парентерального введення. Солі сполук, що застосовуються відповідно до цього винаходу, які одержують доданням кислот, можуть бути одержані шляхом введення в реакцію вільної основи з відповідною кислотою із застосуванням або пристосуванням відомих способів. Наприклад, солі сполук, що застосовуються відповідно до цього винаходу, які одержують доданням кислот, можуть бути одержані шляхом розчинення вільної основи у воді або водному розчині спирту чи інших придатних розчинниках, що містять відповідну кислоту, і виділенням солі шляхом випарювання згаданого розчину або шляхом введення в реакцію вільної основи і кислоти у органічному розчиннику. У цьому разі сіль відділяється безпосередньо, і її можна одержати шляхом концентрування розчину. Деякими придатними кислотами, які можуть застосовуватись для одержання таких солей, є хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота, різні органічні карбонові і сульфонові кислоти, наприклад, оцтова кислота, лимонна кислота, пропіонова кислота, бурштинова кислота, бензойна кислота, винна кислота, фумарова кислота, мигдалева кислота, аскорбінова кислота, яблучна кислота, метансульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, жирні кислоти, адіпат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, бісульфат, бутират, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малеат, гідройодид, 2-гідроксипентансульфонат, гліцеролфосфат, пікрат, півалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, тіоціанат, 2-нафталінсульфонат, ундеканат, нікотинат, гемісульфат, гептонат, гексанат, камфорат, камферсульфонат тощо.

Солі активних інгредієнтів, що застосовуються відповідно до цього винаходу, які одержують доданням кислот, можуть бути регенеровані зі згаданих солей або пристосування відомих способів. Наприклад, вихідні сполуки, що застосовуються відповідно до цього винаходу, можуть бути регенеровані з солей, одержаних доданням кислоти, шляхом обробки лугами, наприклад, водним розчином бікарбонату натрію або водним розчином аміаку.

Активні інгредієнти, що застосовуються відповідно до цього винаходу, можуть бути регенеровані із солей, одержаних доданням основ, шляхом застосування або пристосування відомих способів. Наприклад, вихідні сполуки, що застосовуються відповідно до цього винаходу, можуть бути регенеровані із солей, одержаних доданням основ, шляхом обробки кислотою, наприклад, хлористо-водневою кислотою.

Солі сполуки, що застосовується відповідно до цього винаходу, які одержують доданням основ, можуть бути одержані у тому разі, коли згадана сполука містить карбоксильну групу або достатньо кислий біоізостер. Основи, які можуть застосовуватись для одержання солей, які одержують доданням основ, включають, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, основи, які забезпечують одержання, у разі об'єднання з вільною кислотою, фармацевтично прийнятних солей, тобто солей, катіони яких є нетоксичними для хворого у фармацевтичних дозах згаданих солей, завдяки чому сприятливі пригнічувальні ефекти, характерні для вільної основи, не знищуються побічними ефектами, які відносять на рахунок катіонів. До фармацевтично прийнятних солей належать солі лужних і лужноземельних металів, до числа яких, у межах обсягу цього винаходу, належать одержані за допомогою наведених далі основ: гідриду натрію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідроксиду кальцію, гідроксиду алюмінію, гідроксиду літію, гідроксиду магнію, гідроксиду цинку, аміаку, етилендіаміну, N-метилглюкаміну, лізину, аргініну, орнітину, холіну, N,N'-добензилетилендіаміну, хлорпрокаїну, діетаноламіну, прокаїну, N-бензилфенетиламіну, діетиламіну, піперазину, трис(гідроксиметил)-амшометану, гідроксиду тетра-метиламонію тощо.

Активні інгредієнти за цим винаходом можуть бути зручно одержані у процесі здійснення цього винаходу у вигляді сольватів (наприклад, гідратів). Гідрати активних інгредієнтів за цим винаходом можуть бути зручно одержані шляхом перекристалізації із суміші водного/органічного розчинників із застосуванням таких органічних розчинників, як діоксан, тетрагідрофуран або метанол.

Відповідно до цього винаходу, термін "синергічний" означає здатність комбінації активних інгредієнтів цього винаходу до забезпечення ефекту, який не виявляється жодним із активних інгредієнтів самостійно, або до поліпшення ефекту, який одержують із кожним з активних інгредієнтів окремо, або сумарного ефекту кожного активного інгредієнта.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, термін "синергічний" означає здатність комбінації цього винаходу до забезпечення ефекту, який перевищує сумарний ефект кожного активного інгредієнта.

Ефект включає біологічну активність, переважні фармакодинамічні характеристики або властивості чи зменшення побічних ефектів.

Представлений нижче приклад наводиться для ілюстрації, а не обмеження аспекту цього винаходу.

Приклад: In vivo активність комбінацій цього винаходу

Свідчення надзвичайно доброї активності комбінацій цього винаходу одержали під час моделювання експериментальної діареї на тваринах. Комбінацію цього винаходу перевіряли на моделі діареї, викликаній рициновою олією у пацюків, за Himegeps (Niemegeers) та іншими, (Armeim.-Forsch. (Drug Res.), 1974, 24 No10).

Пацюкам разом вводили ондансетрон (0,1мг/кг, per os) і рацекадотрил (40мг/кг, per os). Ця комбінація забезпечувала майже повний антидіарейний ефект впродовж 6-7год.

Як порівняльні приклади, ондансетрон і рацекадотрил вводили також самостійно у таких самих дозах.

Було встановлено, що ондансетрон (0,1мг/кг, per os) на цій моделі, у разі самостійного введення, є повністю позбавленим активності.

Рацекадотрил (40мг/кг, per os), введений самостійно, забезпечував на цій моделі частковий захист впродовж 4год.

Окрім того, встановили також, що ондансетрон у дозі 1мг/кг на цій моделі також був повністю позбавленим активності, однак, у разі об'єднання з дексекадотрилом у дозі 0,1мг/кг, повністю відвертав появу діареї на цій моделі (у той час як самостійно введений дексекадотрил демонстрував лише часткову активність).

Таким чином, комбінація активних агентів обох класів забезпечує активність, яка безсумнівно перевищує сумарну активність кожного самостійно введеного активного агента. Таким чином, комбінації цього винаходу демонструють синергічний ефект.