



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80748** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/425
A61P 25/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ 6-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНОБЕНЗОТІАЗОЛУ ТА СПОСІБ ЗАПОБІГАННЯ АБО ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ СТАНІВ

1

(21) а200509380

(22) 06.10.2005

(24) 25.10.2007

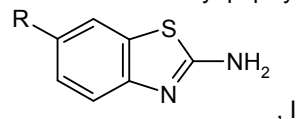
(72) КРАВЧЕНКО КСЕНІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА, UA,
НУЖА ЮРІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ, UA, МАМЧУР
ВІТАЛІЙ ЙОСИПОВИЧ, UA, ОПРИШКО
ВАЛЕНТИНА ІВАНІВНА, UA, МАКІТРУК ВАСИЛЬ
ЛУКИЧ, UA, ШАЛАМАЙ АНАТОЛІЙ
СЕВАСТЯНОВИЧ, UA, БЕЗПАЛЬКО ЛЮДМИЛА
ВАСИЛІВНА, UA, СОВА ЄВГЕН
ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA

(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
НАУКОВО-ВИРОБНИЧИЙ ЦЕНТР
"БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЗАВОД", UA

(56)	US	4971983	A,	20.11.1990
	US	4826860	A,	02.05.1989
	US	4918090	A,	17.04.1990
	FR	2649705	A2,	13.07.1989
	US	5236940	A,	17.08.1993
	US	4370338	A,	25.01.1983
	US	5795903	A,	18.08.1998

Jimonet P, Audiau F, Barreau M, Blanchard JC, Boireau A, Bour Y, Coleno MA, Doble A, Doerflinger G, Huu CD, Donat MH, Duchesne JM, Ganil P, Gueremy C, Honor E, Just B, Kerphirique R, Gontier S, Hubert P, Laduron PM, Le Blevet J, Meunier M, Miquet JM, Nemecek C, Mignani S, et al. Riluzole series. Synthesis and in vivo "antiglutamate" activity of 6-substituted-2-benzothiazolamines and 3-substituted-2-imino-benzothiazolines. J Med Chem. 1999 Jul 29;42(15):2828-43 PMID: 10425092 [PubMed - indexed for MEDLINE]
Edward F. Domino, Klaus R. Unna, and James Kerwin. Pharmacological properties of benzazoles I. Relationship between structure and paralyzing action J. Pharmacol. Exp. Ther., Aug 1952; 105: 486 - 497 PMID: 14955779 [PubMed - indexed for MEDLINE]

(57) 1. Застосування 6-заміщеної похідної 2-амінобензотіазолу формули I:



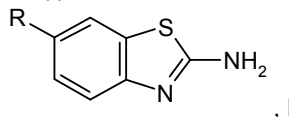
у якій

2

R являє собою радикал, вибраний з групи, що включає $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{SCHF}_2$ або $-\text{COOC}_2\text{H}_5$; та/або її фармацевтично прийнятних солей та/або сольватів для виготовлення лікарського засобу для запобігання або лікування епілептичних станів.

2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятна сіль являє собою гідрохлорид.

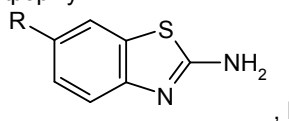
3. Засіб на основі принаймні однієї 6-заміщеної похідної 2-амінобензотіазолу формули I:



у якій

R являє собою радикал, вибраний з групи, яка включає $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{SCHF}_2$ або $-\text{COOC}_2\text{H}_5$; та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату для запобігання або лікування епілептичних станів.

4. Фармацевтична композиція для запобігання або лікування епілептичних станів, яка **відрізняється** тим, що включає ефективну кількість принаймні однієї 6-заміщеної похідної 2-амінобензотіазолу формули I:



у якій

R являє собою радикал, вибраний з групи, що включає $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{SCHF}_2$ або $-\text{COOC}_2\text{H}_5$; та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату та, за необхідності, фармацевтично прийнятний(і) носій(і) та/або ексципієнт(и).

5. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що представлена у вигляді таблетки або капсули.

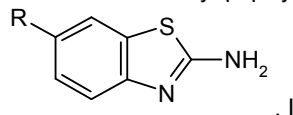
6. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що представлена у вигляді розчину.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 4-6, яка **відрізняється** тим, що ефективна кількість 6-заміщеної похідної 2-амінобензотіазолу

(13) **C2**(11) **80748**(19) **UA**

становить від 0,01 мг до 400 мг, переважно від 10 до 100 мг на одиничну дозу.

8. Спосіб запобігання або лікування епілептичних станів, який **відрізняється** тим, що вводять ефективну кількість принаймні однієї діючої речовини 6-заміщеної похідної 2-амінобензотіазолу формули I:



у якій

R являє собою радикал, вибраний з групи, що включає $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{SCHF}_2$ або $-\text{COOC}_2\text{H}_5$;

та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що діючу речовину вводять разом або роздільно з іншою принаймні однією фармацевтичною діючою речовиною.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 8,9, який **відрізняється** тим, що введення здійснюють перорально, трансдермально, ректально, вагінально або парентерально.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 8-10, який **відрізняється** тим, що введення здійснюють в терапевтичній дозі 10-400 мг на добу.

Винахід стосується фармакології та медицини, а саме, застосування 6-заміщених похідних 2-амінобензотіазолу для запобігання та/або лікування судом, і насамперед епілептичних станів, зокрема у складі засобів та фармацевтичних композицій, та способу запобігання та/або лікування епілептичних станів.

Відомі різні засоби на основі сполук з протиепілептичною дією, до яких відносяться протисудомні препарати вальпроєвої кислоти та її солей, що знайшли широке застосування, наприклад, Депакін (виробник Sanofi), Орфірил (Desitin), Евериден (Slovakofarm), Конвульсофін (AWD). За механізмом фармакологічної дії вони є інгібіторами ГАМК-ергічних систем, а саме ферменту ГАМК-трансферази, який відповідає за ферментативний розпад та інактивацію гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). В цьому випадку вальпроати сприяють стабілізації ендогенної ГАМК і підвищують її концентрацію в тканинах мозку, що приводить до зниження збудливості та судомного стану моторних зон головного мозку. [Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т.І. - Изд. 13-е - Харьков. Торсинг. 1997. - 560с.].

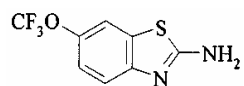
Відомі препарати з протисудомною дією також серед бензодіазепінів, зокрема, клоназепам (Антелепсин - AWD), та структурно схожий до бензодіазепінів - карбамазепін, який являє собою таблетовану форму препарату в різних дозах. За механізмом проти-епілептичної дії ці лікарські засоби дещо відрізняються від вальпроатів. [Компендиум 2001/2002. - Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П.Викторова. - К. Морион, 2001. - 1536с.].

Для лікування тяжких форм епілепсії (grand mal), відомі протисудомні препарати на основі фенітоїну (5,5-дифенілгідантоїн) в таблетованій та ін'єкційній формах, прикладами яких можуть бути Дифенін (Луганський ХФЗ та Київський вітамінний завод), Фенгі-дан (Desitin). Терапевтична дія фенітоїну пов'язана зі зниженням збудливості нейронів епілептичної зони мозку та дією на нейромедіатори.

Відомі деякі з 2-амінобензотіазолів, розкриті [Paris та іншими в Chemie Therapeutique, 1973, 6 655-658] як сполуки, що мають анальгетичні та протизапальні властивості. У [патенті US 4,826,860], описано ряд похідних із класу 6-

заміщених 2-амінобензотіазолів, корисних для лікування церебро-васкулярних захворювань, зокрема ішемічного інсульту та удару. З [патенту US 5,236,940] відома група похідних із класу 6-заміщених 2-амінобензотіазолів, корисних для лікування медичних станів, які асоціюються з ефектами глутамату, такими як глутамат-ініційовані конвульсії. Незважаючи на досить велику кількість прикладів відомих з рівня техніки 2-амінобензотіазолів, їхні можливості обмежені їхніми суттєвими побічними ефектами, які супроводжуються порушенням координації рухів та психомоторних реакцій. Тобто, відомі препарати, на жаль, здатні відчутно впливати на важливі метаболічні та фізіологічні процеси центральної нервової системи (ЦНС).

Відомий також засіб на основі 6-заміщених похідних 2-амінобензотіазолів для запобігання та/або лікування епілептичних станів [патент US №4,370,338, МПК А61К31/425, 1983]. Похідним 6-заміщених 2-амінобензотіазолів у відомому засобі застосовано сполуку із цього класу - 2-аміно-6-трифторметоксibenзотіазол, загальної формули:



яку застосовують як активний інгредієнт з протисудомною, анксиолітичною та гіпнотичною дією. Зазначена сполука представлена на ринку, наприклад, як препарат Рілутек (Aventis), або Рілузол. Окрім зазначеного застосування, препарат Рілузол є також корисним як протисудомний засіб, транквілізатор і снодійний засіб [EP50551 та Bennett D.A., Lehmann J., Bernard P.S. CGS 19755: A novel competitive at N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist with anticonvulsant, anxiolytic and anti-ischaemic properties // Current and Future Trends in Anticonvulsant, Anxiety, and Stroke Therapy / Eds B.S.Meldrum, M. Williams-NY, Wiley-Liss, Inc. 1990. - P.519-524], як радіопротекторний засіб [WO94/15600], при лікуванні церебро-васкулярних порушень та як болезаспокійливий засіб [EP282971], при лікуванні шизофренії [EP305276], при лікуванні порушень сну та депресії [EP305277],

при лікуванні мітохондріальних хвороб [WO95/19170], при лікуванні спинних, черепних або краніоспинальних травм [WO94/13288], при лікуванні хвороби Паркінсона [WO94/15601] та при лікуванні церебральної дисфункції [US 6,245,791]. Разом з тим, за терапевтичними показниками, Рілузол проявляє протисудомний ефект лише при застосуванні подвійної рекомендованої добової дози для людини. [Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов - С-Пб., 2000, с.297]. Проте при сучасному медикаментозному забезпеченні лікування епілепсії все ж таки залишається значною проблемою. І, насамперед, це обумовлено наявністю значної кількості форм цієї патології та серйозністю побічних дій, які супроводжують застосування відомих протисудомних засобів, насамперед по відношенню до ЦНС. Епілепсія визначається як захворювання, яке характеризується повторними (2 і більше) епілептичними припадками, не спровокованими будь-якими безпосередніми причинами і, що виникають внаслідок аномальних, надмірних нейронних розрядів у корі головного мозку. Множинні припадки, які відбуваються протягом 24 годин, оцінюються як однократний випадок. Епілептичні припадки - це неспецифічна відповідь мозку на будь-які види подразнень. Таким чином, епілепсія може мати безліч різних причин. Діагноз епілепсії може бути встановлений, якщо пацієнт мав, як мінімум, два випадки неспровокованих припадків. Провоковані (або "гострі симптоматичні") епілептичні припадки можуть з'являтися як симптоми різних гострих церебральних розладів (наприклад, енцефалітів, черепно-мозкової травми).

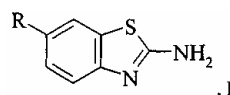
В основу групи винаходів покладено задачу запропонувати діючі речовини, 6-заміщені похідні 2-амінобензотіазолу, які мали б активність для запобігання та/або лікування епілептичних станів, розробити засіб та фармацевтичну композицію на їх основі, а також спосіб лікування та/або запобігання епілептичних станів з застосуванням 6-заміщених похідних 2-амінобензотіазолу, які забезпечували б підвищення протисудомної активності та збільшення латентного періоду до початку конвульсій, завдяки чому збільшилася б тривалість життя в умовах коразолової інтоксикації.

Додаткова задача винаходу полягала також: у тім, щоб запропонувати активну речовину, що мала б значну нейропротекторну, протигіпоксичну, протиішемичну та анальгетичну дію.

Ще одна задача винаходу полягала в тому, щоб запропонувати нетоксичну активну речовину з мінімальними побічними діями, зокрема на центральну нервову систему.

Ще одна додаткова задача даного винаходу полягала також: у тому, щоб запропонувати активну речовину, яка б разом з протиепілептичною дією забезпечувала б антистресорний ефект та підвищувала стійкість організму до екстремальних ситуацій.

Поставлені задачі досягаються завдяки застосуванню 6-заміщеного 2-амінобензотіазолу формули І:



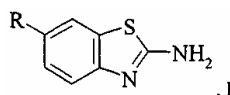
у якій

R являє собою радикал, вибраний з групи, що включає $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{SCHF}_2$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NO}_2$ або $-\text{Cl}$;

та/або її фармацевтично прийнятних солей та/або сольватів для виготовлення лікарського засобу, для запобігання та/або лікування епілептичних станів.

При цьому доцільно, щоб фармацевтично прийнятною сіллю був гідрохлорид сполуки формули І, як вона зазначена вище.

Поставлена задача досягається також завдяки засобу на основі принаймні однієї 6-заміщеної похідної 2-амінобензотіазолу формули І:

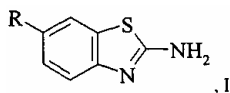


у якій

R являє собою радикал, вибраний з групи, яка включає $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{SCHF}_2$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NO}_2$ або $-\text{Cl}$;

та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату для запобігання та/або лікування епілептичних станів.

Поставлена задача досягається також завдяки фармацевтичній композиції для запобігання та/або лікування епілептичних станів, що включає ефективну кількість принаймні однієї 6-заміщеної похідної 2-амінобензотіазолу формули І:



у якій

R являє собою радикал, вибраний з групи, що включає $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{SCHF}_2$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NO}_2$ або $-\text{Cl}$;

та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату та, за необхідності, фармацевтично прийнятний(і) носій(і) та/або ексципієнт(и) (допоміжні речовини).

При цьому може бути доцільним, щоб фармацевтична композиція додатково містила іншу фармацевтичну діючу речовину.

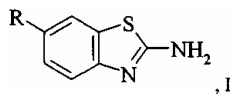
Доцільно, щоб фармацевтична композиція була представлена у вигляді розчину, таблетки або капсули.

Більш доцільно, щоб фармацевтична композиція була представлена у вигляді таблетки або капсули.

При цьому, для згаданої вище фармацевтичної композиції бажана ефективна кількість 6-заміщеної похідної 2-амінобензотіазолу становить від 0,01мг до 400мг, переважно від 10 до 100мг на одиничну дозу.

Поставлена задача досягається також завдяки способу запобігання та/або лікування епілептичних

станів у ссавця, який цього потребує, у якому зазначеному ссавцю вводять ефективну кількість принаймні однієї діючої речовини 6-заміщеної похідної 2-амінобензотіазолу формули I:



у якій

R являє собою радикал, вибраний з групи, що включає $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{SCHF}_2$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NO}_2$ або $-\text{Cl}$;

та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату.

Запропоновані у засобі сполуки можуть існувати як у вигляді вільної основи, так і у вигляді кислотно-адитивної солі. Як приклад прийнятних для утворення таких солей кислот можна назвати неорганічні кислоти, такі як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота і фосфорна кислота, або органічні нетоксичні кислоти, такі як оцтова кислота, лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, п-толуолсульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, молочна кислота, та інші.

Запропоновані в даному винаході сполуки бажано застосовувати у вигляді солей неорганічних кислот, переважно солей хлористоводневої кислоти - гідрохлоридів.

У контексті даного винаходу термін сольвати сполук формули I розуміють в значенні аддуктів інертних молекул розчинника з сполуками формули I, які утворюються внаслідок сили їх міжмолекулярної взаємодії. При цьому молекули сполуки формули I в розчині стають оточеними молекулами розчинника - сольватною оболонкою. Сольватами є, наприклад, моногідрати, дигідрати, або алкогольяти.

Запропоновані в даному винаході сполуки можна вводити в організм перорально, шляхом інгаляції, інтраназально, внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньом'язово, черезшкірно, вагінально або ректально у вигляді супозиторіїв.

При цьому особливо бажані способи, що передбачають пероральне, ректальне, вагінальне або парентеральне введення діючої речовини у організм ссавця.

Запропоновані у винаході сполуки можна вводити в організм індивідуально або в поєднанні з іншими прийнятними діючими речовинами. При цьому може бути доцільним, у зазначеному вище способі, вводити діючу речовину разом або роздільно з іншою, принаймні однією, фармацевтичною діючою речовиною. Додаткове введення інших фармацевтичних активних речовин може виявитися корисним, особливо у випадках, що передбачають комплексну терапію.

Вживана терапевтична доза може змінюватись відповідно тяжкості хвороби і способу призначення. Якщо діючу речовину застосовувати перорально, то кількість вживаної діючої речовини варіює від 0,01мг/кг до 5мг/кг ваги тіла пацієнта.

Якщо застосовується парентерально, то кількість активної субстанції варіює від 0,001мг/кг до 4мг/кг ваги тіла пацієнта, переважно між 0,01мг/кг і 2мг/кг ваги тіла пацієнта. При цьому, для згаданого вище способу бажано, щоб терапевтична доза становила приблизно 10-400мг на добу.

При визначенні оптимальної дози діючої речовини для лікування пацієнтів, що страждають від епілепсії, необхідно враховувати різні фактори, такі, наприклад, як вік і маса тіла пацієнта, природу захворювання і її стадію.

Для людини добова доза діючої речовини переважно становить від 0,01мг до 1000мг, переважно від 10 до 400мг, найбільш переважно від 10 до 100мг.

У деяких випадках для досягнення необхідного терапевтичного ефекту може виявитися достатнім введення діючої речовини в меншій кількості, тоді як в інших випадках може знадобитися її введення в більшій сумарній кількості.

Сумарну добову дозу можна, залежно від лікувальної схеми, вводити в організм за один раз або декількома більш дрібними порціями. Крім цього лікувальна схема може також передбачати введення діючої речовини в організм із інтервалом, що перевищує одну добу між одноразовими її введеннями у відповідних дозах.

Запропоновану у винаході діючу речовину можна вводити в організм перорально в складі різних придатних для цієї цілі лікарських препаратів, наприклад у вигляді твердої речовини, у рідкому вигляді, у вигляді порошку, у складі таблеток, таблеток з покриттям, таблеток із цукровим покриттям, таблеток, що розпадаються в роті, під'язичних таблеток, у капсулах, у гранульованому вигляді, у вигляді суспензій, розчинів, емульсій, мікстур або сиропів, у вигляді крапель або в інших формах.

Порошки можна одержувати, наприклад, подрібнюванням діючої речовини до частинок необхідного розміру. Порошки, які розбавляють, можна одержувати, наприклад, тонким подрібнюванням порошкоподібної діючої речовини разом з нетоксичним носієм, таким, наприклад, як лактоза, з одержанням порошку необхідної консистенції. Іншими придатними для застосування з цією ж метою носіями є інші вуглеводи, такі як крохмаль або маніт. До складу таких порошків можна також включати коригенти, консерванти, диспергатори, барвники та інші фармацевтичні експіцієнти (допоміжні речовини).

При виготовленні капсул можна застосовувати порошок зазначеного вище типу або порошки інших типів, які після їх одержання розфасовують у капсули, переважно в желатинові капсули.

У капсули можна також поміщати відомі з рівня техніки змащувальні речовини (лубрикатори) і інертні наповнювачі такі як лактоза, цукроза або крохмаль, або ж застосовувати їх для герметичного з'єднання між собою двох половинок капсули. Швидкість розчинення капсул можна підвищити додаванням розпушувачів або солубілізаторів, таких, наприклад, як карбоксиметилцелюлоза, кальцій карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза

з низьким ступенем заміщення, кальцію карбонат, натрію карбонат, натрій карбоксиметилкрохмаль, кросповідон, натрій кроскармелоза та інші речовини. Швидкість розчинення капсул можна також регулювати шляхом переробки їх вмісту в гранульовану форму, пелети або іншу форму, додаванням зв'язуючих, регуляторів розчинення або інших ексципієнтів. Діюча речовина може знаходитися в капсулі не тільки у вигляді твердої речовини, але і у розчині або в суспензії, наприклад у рослинній олії, поліетиленгліколі або гліцерині, з додаванням поверхнево-активних речовин і т.д.

Таблетки (включаючи вагінальні таблетки) можна виготовляти, наприклад, переробкою порошкоподібної суміші інгредієнтів у гранули, змішуванням при необхідності з іншими речовинами та наступним пресуванням. До складу таблеток можуть входити різні ексципієнти, наприклад крохмаль різних типів, лактоза, цукроза, глюкоза, сорбіт, маніт, декстрин, амілопектин, ультраамілопектин, натрію хлорид, сечовина у випадку розчинних таблеток або таблеток для готування препаратів для ін'єкцій, амілоза, різні типи целюлози, включаючи описані вище, і т.д. Крім цього можна додавати, наприклад, гліцерин або крохмаль як вологоутримуючі агенти.

Як розпушувачі можна використовувати, наприклад, крохмаль, альгінову кислоту, кальцію альгінат, калію та натрію альгінати, пектин, амілопектин, агар-агар, желатин, кальцію карбонат, кальцію фосфат, натрію бікарбонат, магію карбонат основний або амілозу.

Як агенти, що уповільнюють розпад або розчинення лікарської форми, можуть використовуватися, наприклад, цукроза, стеарин, твердий парафін (переважно з температурою плавлення 50-52°C), масло какао та гідрогенізовані жири.

До агентів, що прискорюють усмоктування, належать, серед інших, четвертинні амонієві сполуки, натрій лаурилсульфат і сапоніни.

Як зв'язуючі, що сприяють рівномірному розподілу, можуть застосовуватися, наприклад, прості ефіри, спирт, крохмальний клейстер, цукровий сироп, полівініловий спирт, розчини високомолекулярних сполук, а як агенти, що надають гідрофільних властивостей, або як агенти, що прискорюють розпад можуть застосовуватися цетиловий спирт, гліцеринмоностеарат, крохмаль, лактоза, зволожуючі агенти (зокрема аеросил, продукти із серії TBIHiv) та інші.

Крім цього в якості ексципієнтів, яких включають до складу таблеток, у цілому можуть застосовуватися наступні матеріали: аеросил, кремнієві кислоти, двооксид кремнію, аеросил, етилцелюлоза, TBIH-80, амігель (глюкозовмісний полісахарид), амілоза, мікрокристалічна целюлоза, бентоніт, сульфат кальцію, карбоване 4000 і 6000, карагінан, касторова олія, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, декстран, декстрин, каолін, лактоза, лактосил, магію стеарат, маніт, гранульований маніт (N.F.), метилцелюлоза, масло мігліол 812, сухе молоко, лактоза, амілоза,

кристалічний сорбіт, плаедон, поліетиленгліколі, полівінілпіролідон, прецирол АТО 5, жир великої рогатої худоби (гідрогенізований), основа таблеток, що плавиться, силікони, стабілін, крохмаль Sta-Rx 1500, сілоїд, глюкоза, натрійкарбоксиметилкрохмаль, кросповідон, натріюкроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза і метилоза. Для забезпечення уповільненого вивільнення діючої речовини можна застосовувати такі речовини, як етилцелюлоза, карбоксиполіметилен, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, співполімер метакрилової кислоти фталатацетилцелюлози або полівінілацетату.

При виготовленні таблеток можна застосовувати і інші ексципієнти, відомі з рівня техніки.

Таблетки можуть також складатися з декількох шарів. Відповідним методом можна виготовляти драже (таблетки з покриттям або в оболонці), наносючи на одержані аналогічно таблеткам ядра покриття, що містить матеріали, які звичайно застосовуються для цих цілей, наприклад полівінілпіролідону або шелаку, гуміарабіку, тальку, діоксиду титану або цукру. Для забезпечення уповільненого вивільнення діючої речовини, або щоб уникнути несумісності, ядра також можна виготовляти багат шаровими. Так само і оболонка драже, для забезпечення уповільненого вивільнення діючої речовини, також може складатися з декількох шарів, при цьому можна застосовувати ексципієнти, зазначені вище для таблеток.

Таблетки можна виготовляти, наприклад, безпосереднім пресуванням інгредієнтів.

Крім таблеток, на основі запропонованої у винаході діючої речовини, можна виготовляти й інші препарати для перорального застосування, наприклад суспензії, розчини, емульсії, сиропи, мікстури і т.д. При необхідності запропоновану у винаході діючу речовину можна виробляти в мікрокапсульованому вигляді.

До складу сиропів на основі запропонованих у винаході діючих речовин або їх комбінацій додатково можуть входити також підсолоджувачі, такі як сахарин, цикламат, гліцерин або цукор, а також поліпшувач смаку, наприклад ароматизатор, такий як ванілін або апельсиновий екстракт. Крім цього сиропи можуть містити суспендуєчі допоміжні речовини або загусники, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, зволожувачі, наприклад продукти конденсації жирних спиртів з етиленоксидом, або консерванти, такі як гідроксibenзоати.

Запропоновану у винаході сполуку можна також вводити в організм парентерально в вигляді розчину, емульсії або суспензії шляхом підшкірної, внутрішньом'язової або внутрішньовенної ін'єкції. Як приклад розчинників, придатних для застосування в цих цілях, можна назвати воду або масляні середовища.

Масла, які можуть використовуватись у названих складах можуть бути мінерального, рослинного, тваринного або синтетичного походження. Взагалі, в якості носія для ін'єкційних

розчинів можуть використовуватися: вода, сольові розчини, водні розчини, водні розчини декстрози або інших цукрів, етиловий спирт, гліколи такі як пропіленгліколь і поліетиленгліколь.

Розчини для ін'єкцій виготовляють звичайним шляхом, наприклад, з додаванням консервантів, таких як гідроксибензоати, або стабілізаторів, таких як комплексонони, і розливають в ємності для ін'єкцій і ампули.

Для виготовлення супозиторіїв діючу речовину можна змішувати із такими матеріалами, що плавляться при низькій температурі, тобто при температурі тіла, розчинними або не розчинними у воді, такими як поліетиленгліколь, поліоксипропіленгліколь, віск, масло какао, вищі складні ефіри (наприклад міристилпальмітат) або їхніми сумішами.

Завдяки запропонованим винаходам забезпечується підвищення протисудомної активності, збільшення латентного періоду до початку конвульсій, завдяки чому збільшилася тривалість життя в умовах коразолової інтоксикації. При цьому проявляється нейропротекторна, протишемічна та анальгетична дія з мінімальними побічними діями, зокрема на центральну нервову систему. Також разом з антиковальсантами дією забезпечується антистресовий ефект та підвищується стійкість організму до екстремальних ситуацій.

Винахід здійснюють відповідно до наступних прикладів, які ілюструють, але жодним чином не обмежують його.

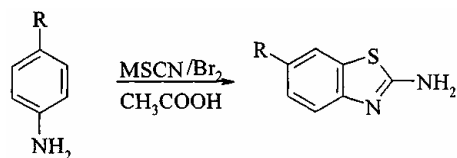
Одержання 6-заміщених похідних 2-амінобензотіазолу.

6-заміщені похідні 2-амінобензотіазолу були одержані методами відомими з рівня техніки, наприклад відповідно до способів, описаних в патенті [US 4,826,860].

В основу синтезу сполук відповідно до винаходу була закладена реакція гетероциклізації 4-заміщених анілінів в присутності роданіду калію та бром у середовищі крижаної оцтової кислоти.

Більшість 4-заміщених анілінів доступні як комерційна продукція, або можуть бути одержані способами відомими фахівцю у даній галузі техніки, зокрема відновленням відповідних 4-заміщених нітрофенільних похідних.

Синтез може бути представлений наступною загальною схемою реакції:

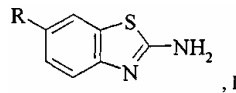


де: M = катіон NH_4^+ або лужного металу.

Згідно заявленого винаходу R приймає наступні значення $-\text{OCH}_3$ (сполука №1); $-\text{OC}_2\text{H}_5$ (сполука №2); $-\text{OCHF}_2$ (сполука №3); $-\text{SCHF}_2$ (сполука №4); $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ (сполука №5); $-\text{NO}_2$ (сполука №6); $-\text{Cl}$ (сполука №7); (далі по тексту сполуку з R, що являє собою $-\text{OCF}_3$, і яка є найближчим аналогом, будемо називати „Рілузол”,

сполуку з R, що являє собою $-\text{OCHF}_2$ залишок - „Амдифлузол”).

Похідні формули I



у якій

R являє собою радикал, вибраний з групи, яка включає $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{SCHF}_2$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$; були одержані відповідно до зазначеної вище схеми реакції, наступним чином:

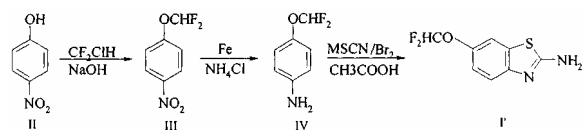
У 3-горлий реактор ємністю 500мл, оснащений механічною мішалкою та термометром, завантажили 205-250мл крижаної оцтової кислоти, 0,367-0,401моль роданідів амонію, натрію чи калію та 0,167моль відповідного п-заміщеного аніліну. Реакційну суміш нагрівали на водяній бані до 35-40°C, перемішуючи до розчинення роданідів, після чого охолоджували до 10-13°C і прикапували протягом 30хв. розчин 0,175-0,192моль бром у 60-80мл крижаної оцтової кислоти. Після додавання всього бром температуру піднімали до 30-35°C і реакційну суміш перемішували протягом 6-7год.

Після охолодження реакційну суміш фільтрували, осад промивали гарячою водою. Фільтрат та водні промиви об'єднували і нейтралізували 23% водним аміаком до pH 9. Осад, що випав, відфільтровували.

Одержаний сирий продукт - відповідний 6-заміщений 2-амінобензотіазол очищували кристалізацією із суміші етанол/вода.

Після або до очищення сирий продукт, за необхідності, може бути перетворений у відповідну фармацевтично прийнятну сіль та/або сольват, способами відомими фахівцям у даній галузі техніки.

Одержання 2-аміно-6-дифторметоксибензотіазолу вигляді вільної основи Синтез виконували відповідно до наступної схеми реакції:



Одержання п-дифторметоксинітробензолу (III)

У 5-горлий реактор об'ємом 5л, оснащений механічною мішалкою, термометром, барботером та водяним затвором, завантажують 725мл діоксану та 800мл 30% водного розчину гідроксиду натрію. Реакційну суміш нагрівають до 55-65°C; через барботер пропускають струмінь дифторхлорметану (фреон 22) з балона; через кілька хвилин завантажують 329,35г п-нітрофенолу, розчиненого в 700мл діоксану, а потім - 500мл 30% розчину гідрооксиду натрію. Температуру водяної бані піднімають до 70°C; фреон пропускають з такою швидкістю, щоб надлишковий тиск в реакторі становив 0,1-0,15атм (1-1,5м водного стовпа - за водяним затвором). В цей час температура реакційної суміші досягає 75-

80°C. Через 1-1,5 год., коли температура в реакторі спадає до 70°C, в реакційну суміш додатково додають протягом 0,5-1 год. 1 л 30% розчину гідроксиду натрію і перемішують ще 2 год. Далі подачу фреону припиняють (його загальна кількість має складати близько 2100 г) і реактор охолоджують.

Реакційну суміш фільтрують, фільтрат декілька разів екстрагують метиленом хлористим; органічні фази об'єднують, промивають спершу 5-10% розчином лугу, потім водою до нейтральної реакції. Органічну фазу сушать безводним магнію сульфатом, фільтрують і фільтрат впарюють досуха.

Отримують 300,7 г маслянистого продукту, який з часом кристалізується.

Водні фази та осад при перемішуванні підкислюють концентрованою сірчаною кислотою до pH 3, екстрагують декілька разів метиленом хлористим. З органічного шару способами відомими фахівцям уданій галузі техніки регенерують 124,2 г п-нітрофенолу.

Переробка його відповідно наведеній методиці дозволяє додатково одержати 112,1 г продукту.

Загальна кількість неочищеного п-диформетоксинітробензолу складає 412,8 г. R_f продукту в системі хлороформ-метанол (9:1) становить 0,83; R_f в системі бензол-ацетонітрил (4:1) також 0,83.

Стадія 2

Одержання п-диформетоксианіліну (IV)

У реактор об'ємом 10 л, обладнаний мішалкою, завантажують 3,9 л води та 116,8 г амонію хлориду. Реакційну суміш нагрівають до 80°C і додають 733,3 г порошку заліза. При підвищенні температури бані до 95°C протягом 2 год. додають в реактор невеликими порціями 412,8 г п-диформетоксинітробензолу, після чого реакційну суміш перемішують ще 3 год. при температурі кипіння водяної бані.

Після охолодження реакційну суміш екстрагують двічі по 2 л метиленом хлористим, фільтрують і осад на фільтрі промивають 1 л метилена хлористого. Органічну фазу відділяють, висушують її додаванням 50 г безводного магнію сульфату, фільтрують і впарюють досуха.

Отримують 342 г темного маслянистого продукту, який переганяють у вакуумі 1,5 мм. рт. ст., відбираючи фракцію, що кипить при 75-80°C.

Вихід п-диформетоксианіліну 298,55 г (86,0%) - світло-жовта прозора рідина з невиразним запахом, d_4^{20} 1,286; n_D^{20} 1,5050. R_f 0,69 в системі хлороформ - метанол (9:1);

Стадія 3

Одержання 2-аміно-6-диформетоксибензотіазолу (1')

У 3-горлий реактор ємністю 350 мл оснащений мішалкою та термометром завантажують 205 мл крижаної оцтової кислоти, 29,4 г (0,386 моль) амонію роданіду та 26,6 г (0,167 моль) п-диформетоксианіліну. Реакційну суміш підігрівають до 30-35°C для повного розчинення амонію роданіду, після чого охолоджують до 10-13°C і прикапують розчин 9,3 мл (0,180 моль) бром у 60 мл крижаної оцтової кислоти протягом 30 хв. Після додавання всього бром у реакційну суміш

перемішують при 31-33°C протягом 6-7 год. Потім охолоджену реакційну суміш фільтрують, pH фільтрату доводять 23% водним аміаком до 9-10; осад, що випав, відфільтровують і кристалізують із суміші етанол - вода.

Отримують 26,3 г (72,9%) 2-аміно-6-диформетоксибензотіазолу - білі кристали з температурою топлення 117°C. R_f 0,46 в системі хлороформ - метанол (9:1) та 0,23 в системі бензол - ацетонітрил (4:1). Ультрафіолетовий спектр поглинання: λ_{max} при 222,3 нм та 267,3 нм, плече при 300 нм.

Одержання гідрохлориду 2-аміно-6-диформетоксибензотіазолу

216 мг (1 ммоль) 2-аміно-6-диформетоксибензотіазолу розчиняють у 2 мл етанолу, додають 1 мл 1-молярної соляної кислоти. Розчинник випарюють досуха; залишок перекристалізують з 1 мл ізопропанолу. Вихід 168 мг (66,5%), білі кристали, температура плавлення 208°C (з розкладом).

Окрім гідрохлориду відомими в даній галузі методами можна одержувати і інші кислотні адитивні солі.

Дослідження токсико-фармакологічних властивостей

Дослідження синтезованих 6-заміщених 2-амінобензотіазолів на протисудомну дію здійснювався шляхом вивчення дії розчину субстанції в двох серіях біологічних дослідів з використанням специфічного тесту з впливу досліджуваної речовини на судомні стани тварин. З наведених літературних даних видно, що Рілузол має важливий показник антигіпоксичного захисту організму в стресовому стані епілептичних судом. Дослідження токсико-фармакологічних властивостей сполук відповідно до винаходу дозволило в порівнянні оцінити антистресорний ефект і тим самим вибрати оптимальний препарат за протисудомною та антигіпоксичною дією.

Гостру токсичність ряду похідних 2-амінобензотіазолу, близьких за структурою до Рілузолу визначали за методом Litchfield, Wilcoxon (1949) у модифікації В.П. Прозоровського (1962) [Прозоровский В.Б. Использование методов наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности. // Фармакология и токсикология. - 1962. - т.25- №1 - С.115-119].

Експерименти з вивчення гострої токсичності виконували на лабораторних тваринах - дорослих білих мишах обох статей, масою 18-24 г. Всі речовини вводили внутрішньошлунково, готували 1% розчин з ТВІН-80 (1,1 мг в 0,1 мл), досліджували зростаючі дози. Тварини знаходились під наглядом протягом двох тижнів. Середньосмертельні дози 6-заміщених 2-амінобензотіазолів лежать в межах 50-400 мг/кг, а саме для Амдифлузолу - LD₅₀, складає 137,25±10,0 мг/кг та для Рілузолу - 52,25±1,49 мг/кг (Таблиця 1). Цей показник токсичності свідчить про те, що Амдифлузол, як і Рілузол відносяться до речовин III класу токсичності (помірно токсичні речовини). Найменш токсичною є карбеток-сильне похідне - сполука №5. Близькі показники LD₅₀ мають Амдифлузол та його тіоана-лог - сполука №4 (118,25±10,2 мг/кг).

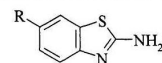
Тестування протисудомної активності Амдифлузола (у порівнянні з Рілузолом та еталонним антиконвульсантом - вальпроєвою кислотою) проводили на моделі коразолових судом.

Тест коразолових судом базується на здатності біологічно активних речовин знижувати конвульсивну дію коразолу (пентилентетразол) при одноразовому його введенні. Гострий приступ клоніко-тонічних судом створювали шляхом внутрішньочеревної одноразової ін'єкції коразолу в дозі 90мг/кг (доза залежить від чутливості експериментальних тварин) [Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред Стефанова О.В. - вид. дім "Авіцена", 2002. - 527с.]. На початку досліду за 40 хвилин мишам внутрішньошлунково вводили розчини з ТВІН-80: Амдифлузолу, Рілузолу та інших похідних 2-амінобензотіазолу - у дозі 1/10 LD₅₀, вальпроєвої кислоти (200мг/кг); контрольній групі внутрішньошлунково вводили ізотонічний розчин хлориду натрію з ТВІН-80. При вивченні можливої протисудомної дії препаратів визначали латентний період до початку судом від моменту введення коразолу, тривалість життя при коразоловій інтоксикації, летальність по групах у відсотках, а також наявність або відсутність судом (клонічних, тонічних).

Амдифлузол фактично у 2 рази продовжував латентний період до початку конвульсій у порівнянні з контролем, та приблизно в 7 раз збільшував тривалість життя тварин в умовах судомного стану; при цьому 66,7% мишей вижило. Референтний препарат - Рілузол і антиконвульсант - вальпроєва кислота виявили меншу активність (таблиця 2). Серед інших похідних бензотіазолу найбільшу антиконвульсантну активність виявила речовина №6 (R=NO₂), яка у 2,5 рази збільшувала тривалість латентного періоду до початку конвульсій у порівнянні з контролем, та у 8 раз пролонгувала життя тварин в умовах судомного стану; при цьому 50% мишей вижило. Однак, за іншими нейропротекторними властивостями (протигіпоксична, протиішемічна, анальгетична дія) зазначена речовина №6 (R=NO₂) поступається Амдифлузолу.

Таким чином, Амдифлузол при внутрішньочеревному одноразовому профілактичному введенні має виражені протисудомні властивості, які проявляються в збільшенні латентного періоду до початку конвульсій, збільшенні тривалості життя в умовах коразолової інтоксикації, а також в зменшенні смертності та ослабленні клінічної картини проявів судом.

Таблиця 1.

Визначення LD₅₀ похідних 2-амінобензотіазолу загальної формули I

Сполука	R	Доза, мг/кг	Летальність в %	LD ₅₀ мг/кг
Рілузол	-OCF ₃	40,00	0	52,25±1,49
		45,00	16,7	
		50,00	33,3	
		55,00	83,3	
		60,00	100,0	
№1	-OCH ₃	225,00	0	240,0±14,09
		250,00	66,7	
		275,00	100,0	
№2	-OC ₂ H ₅	100	0	117,0±28,0
		150	83,3	
		200	100,0	
№3 Амдифлузол	-OCHF ₂	100,00	0	137,25±10,0
		125,00	33,3	
		150,00	66,7	
		175,00	100,0	
№4	-SCHF ₂	75,00	0	118,25±10,2
		100,00	33,3	
		125,00	50,0	
		150,00	100,0	
№5	-COOC ₂ H ₅	1000	0	>10000
		2000	0	
		5000	0	
		10000	0	
№6	-NO ₂	300,00	0	413,5±17,16
		350,00	33,3	
		400,00	33,3	
		450,00	66,7	
		500,00	100,0	
№7	-Cl	75,00	0	96,75±14,05
		100,00	50,0	
		125,00	100,0	

Таблиця 2.

Вплив похідних 2-амінобензотіазолу на судомну дію коразолу

Група	Кількість дослідів	Латентний період (в сек.)	Час життя (в сек.)	Клінічні ознаки		
				% тварин з ознаками		
				клонічних судом	тонічних судом	летальність
Контроль М+м	6	44,00±6,21	185,83±31,54	100	100	100
Амдифлузол % відхил. від К	6	87,66±4,18 +99,23%**	1260±143,66 +578,03%**	83,3	83,3	33,3
Рілузол % відхил. від К	6	74,33±8,38 +68,93%**	1110±308,57 +497,32%**	83,3	83,3	33,3
Вальпроєва кислота % відхил. від К	6	81,50±8,91 +85,23%**	840±78,07 +352,03%**	83,3	83,3	33,3
Контроль** М+м	6	54,83±4,20	185,83±31,54	100	100	100
Сполука №1 % відхил. від К**	6	76±5,80 +38,61%**	365±99,22 +96,41%**	83,3	83,3	83,3
Сполука №2 % відхил. від К**	6	61,66±9,12 +12,45%**	460±109,17 +147,53%**	100	100	100
Сполука №4 % відхил. від К**	6	89,33±6,16 +62,92%**	1340±108,07 +621,09%**	83,3	83,3	33,3
Сполука №5 % відхил. від К**	6	56,83±2,04 +3,64%**	400±66,93 +115,25%**	100	100	100
Сполука №6 % відхил. від К**	6	138,83±12,68 +153,20%**	1560±115,9 +739,47%**	83,3	83,3	50
Сполука №7 % відхил. від К**	6	62,5±3,87 +13,98%**	620±140 +233,63%**	100	100	100

Примітка: *, ** - достовірно по відношенню до контролю (p<0,05)

З одержаних результатів можна зробити висновок, що сполуки відповідно до винаходу за фармакологічними властивостями переважають відомі препарати, які застосовують при лікуванні епілепсії.

Одержання фармацевтичної композиції

Приклад 3А: Розчин (1%)

2-аміно-6-дифторметоксбензотіазол

у вигляді гідрохлориду 10,0мг

ТВІН-80 0,1-1мг

Вода до1мл

Спосіб одержання: активну речовину розчиняють у ТВІН-80 і до одержаного розчину додають воду до досягнення 1% розчину активної речовини, після цього в асептичних умовах розчин розфасовують у скляну тару.

Спосіб застосування: одержаний описаним вище способом розчин перорально вводять в організм ссавця.

Приклад 3Б. Композиції (1, 2, 3) для виготовлення таблеток

розплавляють при температурі нижче 40°C, в розплав при перемішуванні вносять розраховану кількість активної речовини і з одержаної суміші традиційними методами виготовляють супозиторії.

Спосіб застосування: одержані описаним вище способом супозиторії використовуються для

ректального введення в організм ссавця			
	2	3	3
2-аміно-6-дифторметоксибензотіазол у вигляді основи (активна речовина)	20мг	50мг	100мг
Гідрофосфат кальцію безводний	70мг	135мг	135мг
Мікрокристалічна целюлоза	5мг	6мг	8мг
Кроскармелоза	3мг	5мг	6мг
Аеросил	1мг	2мг	4мг
Стеарат магнію	1мг	2мг	2мг
Всього	100мг	200мг	250мг

Спосіб одержання: активну речовину змішують із деякими ексципієнтами і гранулюють традиційним методом. Одержані гранули просіюють, додають до них інші ексципієнти і пресують у таблетки масою з відповідною масою.

Спосіб застосування: одержані описаним вище способом таблетки перорально вводять в організм ссавця.

Приклад 3В-1: Капсули

2-аміно-6-дифторметоксибензотіазол у вигляді основи	50мг
лактоза (таблетоза)	148мг
стеарат магнію	2мг
Всього	200мг

Спосіб одержання: активну речовину змішують із ексципієнтами і одержану суміш традиційним методом розфасовують у капсули. Спосіб застосування: одержані описаним вище способом капсули перорально вводять в організм ссавця.

Приклад 3В-2: Капсули

2-аміно-6-дифторметоксибензотіазол у вигляді основи	100мг
лактоза (таблетоза)	98мг
стеарат магнію	2мг
Всього	200мг

Спосіб одержання: активну речовину змішують із ексципієнтами і одержану суміш традиційним методом розфасовують у капсули. Спосіб застосування: одержані описаним вище способом капсули перорально вводять в організм ссавця.

Приклад 3Г: Ампули

2-аміно-6-дифторметоксибензотіазол у вигляді гідрохлориду	10мг
хлорид натрію	18мг
вода для ін'єкцій у кількості, необхідній для доведення об'єму до	2мл

Спосіб одержання: діючу речовину і хлорид натрію розчиняють у воді для ін'єкцій і одержаний розчин в асептичних умовах розфасовують у скляні ампули.

Спосіб застосування: одержані описаним вище способом розчини парентерально вводять в організм ссавця.

Приклад 3Д: Супозиторії

2-аміно-6-дифторметоксибензотіазол у вигляді основи	20мг
Напівсинтетичні гліцериди	1980мг

Спосіб одержання: складні низькоплавкі складні ефіри гліцерину та жирних кислот