

(19)



(10) **LT 3317 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3317**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 217/20,
A61K 31/485**

(21) Paraiškos numeris: **IP274**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 10 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 06 26**

(60) SU duomenys: **PCT/GB 91/01150, 1991 07 12**

(31,32,33) Prioritetas: **9015473, 1990 07 13, GB**

(72) Išradėjas:
**Derek Anthony Hill, GB
Geoffrey Lloyd Turner, GB**

(73) Patento savininkas:
**THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, Unicorn House, 160 Euston Road, London
NW1 2BP, GB**

(74) Patentinis patikėtinis:
**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:
Neuromuskuliniai blokuojantys agentai

(57) Referatas:

1R-cis-,1'R-cis)-2,2'-(3,11-diokso-4,10-dioksatridecilenio)-bis- (1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-2-metil-1-veratri-lizochinolino) druskos 1R-cis,1'R-cis izomeras, iš esmės laisvas nuo kitų jos geometrinių ir optinių izomerų. Nustatyta, kad 1R-cis,1'R-cis izomeras turi naudingą farmakologinių savybių kombinaciją, žymiai didesnį neuromuskulinio blokavimo stiprumą, silpnesnę histamino išlaisvinimo galią ir, esant ekvivalentiškiems neuromuskulinės blokados lygiams, mažiau nepalankių poveikių autonominei nervų sistemai (simpatinei ir parasimpatinei blokadai), palyginus su žinomu geometrinių ir optinių izomerų mišiniu.

Šis išradimas skirtas izochinolino junginiui, kuris naudingas kaip neuromuskulinis blokuojantis agentas.

Neuromuskuliniai blokuojantys agentai yra plačiai naudojami chirurginėje anestezijoje skeleto raumenų atpalaidavimui - padėti chirurgo darbui. Tokie agentai taip pat yra plačiai naudojami ligoninių intensyvios priežiūros padaliniuose (IPP) palaikyti ilgalaikį raumenų atpalaidavimą pacientams, intubuotiems tam, kad būtų atliekama kontroliuojama paciento ventiliacija.

Atrakurijaus bezilatas (t.y. 2,2'-(3,11-diokso-4,10-dioksatridecilen) -bis-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-2-metil-1-veratrilizochinolino dibezilatas) yra nedepoliarizuojantis neuromuskulinis blokuojantis agentas, kuris pirmą kartą tapo pasiekiamu žmogaus chirurginiam panaudojimui JK (Jungtinėje karalystėje) 1982 m. gruodžio mėnesį ir metais vėliau JAV. Junginys yra aprašytas GB patento aprašyme Nr.1579822 ir US patento aprašyme Nr.4179507. Šis vaistas dabar yra plačiai naudojamas chirurgijoje ir IPP terapijoje. Vaistas buvo sumanytas unikaliam, kad savaimingai degraduotų esant fiziologiniams pH bei temperatūrai pagal Hofmano eliminacijos mechanizmą ir vykstant esterio hidrolizei, kuri prasideda nepriklausomai nuo kepenų ir inkstų funkcijos. Žmogaus chirurgijos tikslams atrakurijaus bezilatas naudojamas kaip dešimties optinių ir geometrinių izomerų mišinys. Eur. J.Med.Chem-Chem, Ther.1984-19, No 5, p.441-450 minimi geometriniai ir optiniai atrakurijaus bezilato izomerai.

Neuromuskuliniai blokuojantys agentai, tokie kaip atrakurijaus bezilatas, veikia blokuodami receptorių acetilcholinui prie neuromuskulinio sujungimo. Tačiau jie gali taip pat blokuoti cholinerginį perdavimą autonominėje nervų sistemoje ir sukelti nepageidaujamus

širdies-kraujagyslių šalutinius poveikius. Pvz., parasimpatinė blokada sukelia tachikardiją ir padidėjusį kraujospūdį, tuo tarpu simpatinio nervinio mazgo blokada sukels bradikardiją ir padidėjusį kraujospūdį. Neuromuskuliniai blokuojantys agentai taip pat turi polinkį išlaisvinti histaminą, kuris gali sukelti pavojingas gyvybei anafilaktoidines reakcijas kai kuriems pacientams. Antigeninė grupė skeleto raumenis atpalaiduojančiuose vaistuose yra ketvirtinė arba tretinė amonio struktūra, kuri taip pat suteikia neuromuskulines blokuojančias savybes šiems agentams. Šiuo atžvilgiu atrakurijus yra silpnas histamino išlaisvintojas ir, kaip ir apie kitus neuromuskulinius blokuojančius agentus, retkarčiais buvo pranešama apie anafilaktoidines reakcijas, priskiriamas šiam vaistui.

Dabar mes atskleidėme, kad atrakurijaus druskos, kuriose atrakurijaus dalis turi ypatingą konfigūraciją, turi ypač naudingą farmakologinių savybių kombinaciją, kas daro tokias druskas ypač naudingas kaip neuromuskulinius blokuojančius agentus.

Ypatinga geometrinė ir optinė izomerinė konfigūracija atrakurijaus daliai, minėta anksčiau, yra 1R-cis, 1'R-cis konfigūracija. Atrakurijaus druskos, turinčios šią konfigūraciją, gali būti pavadintos kaip 1R-cis, 1'R-cis-2'2'-(3,11-diokso-4,10-dioksatridecileno)-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-2-metil-1-veratril izochinolino) druskos. Tokios druskos čia toliau bus minimos kaip 1R-cis, 1'R-cis atrakurijaus druskos.

Pagal vieną šio išradimo požymį mes pateikiame 1R-cis, 1'R-cis atrakurijaus druską, iš esmės laisvą nuo kitų jos geometrinių ir optinių izomerų.

1R-cis, 1'R-cis atrakurijaus druskos pagal šį išradimą yra iš esmės laisvos nuo kitų geometrinių ir optinių

izomerų tiek, kad jos yra paprastai mišinyje su mažiau
negu 5% pagal svorį, geriau su mažiau negu 2% pagal
svorį kitų izomerų, skaičiuojant nuo bendro atitinkamo
mišinio svorio. Konkrečiau, aukščiau minėtos 1R-cis,
5 1'R-cis druskos pagal šią išradimą naudingai turi savyje
(a) mažiau negu 1% pagal svorį atitinkamų cis, trans
izomerų ir/arba mažiau negu 0.5% pagal svorį
trans,trans izomerų ir/arba (b) paprastai mažiau negu
5% pagal svorį, geriau mažiau negu 2% pagal svorį
10 atitinkamų S-izomerų.

Žmogaus gydymui, pvz., panaudojimui chirurgijoje ir
medicininėje terapijoje, pvz., anestezijoje 1R-cis,
1'R-cis atrakurijaus druskos pagal šią išradimą apims
15 fiziologiškai priimtina anijoną, geriau anijonus,
įskaitant halogenidą, pvz., chlorido, bromido ar
jodido, sulfato, fosfato, hidrofosfato, acetato,
propionato, sukcionato, maleato ir organinio sulfonato,
pvz., metanosulfonato (mezilato), benezensulfonato (bezi-
20 lato), p-toluensulfonato (tozilato) ir naftalēnsulfonato
anijonus, teikiant pirmenybę mezilato ir bezilato
anijonams. Tokios druskos, turinčios savyje
fiziologiškai priimtina anijoną, čia toliau bus minimos
kaip fiziologiškai priimtinos 1R-cis, 1'R-cis
25 atrakurijaus druskos.

Atrakurijaus druskos, turinčios savyje fiziologiškai
nepriimtina anijoną, gali būti naudojamos atitinkamos
fiziologiškai priimtinos druskos sintezėje.

30 Kai dėl ypač naudingos farmakologinių savybių
kombinacijos, minėtos anksčiau, iš eksperimentų su
gyvūnais mes atskleidėme, kad 1R-cis, 1'R-cis
atrakurijaus druskos turi žymiai didesnę neuromuskulinę
35 blokuojantią pajėgumą negu atrakurijaus bezilatas,
turintis geometrinių ir optinių izomerų mišinio
pavidalą, kai turi panašų veikimo laiką.

1R-cis, 1'R-cis atrakurijaus druskos taip pat parodo žemesnį galimų priešingų poveikių autonominei nervų sistemai, įskaitant simpatinę bei parasimpatinę
5 blokadą, lygi, ir su mažesniu tikėtinumu pasireiškia histamino tipo poveikis širdies-kraujagyslių sistemai esant terapiniam dozavimui, tuo būdu, pacientai žymiai saugesni negu naudodami geometrinių ir optinių izomerų mišinio pavidalo atrakurijaus bezilatą.

10

Kitas 1R-cis, 1'R-cis atrakurijaus druskų pagal šią išradimą pranašumas yra tas, kad jos duoda daug veiksmingesnę neuromuskulinę blokadą su mažesniu degradacijos produktų kiekiu negu aukščiau minėtas
15 atrakurijaus bezilato izomerų mišinys. Šis pranašumas yra ypač pageidaujamas ilgesnėse chirurginėse procedūrose ir IPP, kai reikia skirti dideles dozes ir/arba gydyti ilgą laiką.

20 Šis išradimas toliau pateikia:

a) fiziologiškai priimtinas 1R-cis, 1'R-cis atrakurijaus druskas pagal šią išradimą, skirtas naudoti chirurgijoje ir medicininėje terapijoje, pvz.,
25 anestezijoje, ypač sukelti neuromuskulinę blokadą gyvuliams, pvz., žinduoliams, tokiems kaip žmogus;

b) fiziologiškai priimtinių 1R-cis, 1'R-cis atrakurijaus druskų pagal šią išradimą panaudojimą farmacinių
30 priemonių, skirtų sukelti neuromuskulinę blokadą, gamybai.

Fiziologiškai priimtinos 1R-cis, 1'R-cis atrakurijaus druskos pagal šią išradimą yra paprastai naudojamos
35 chirurgijoje arba medicininėje terapijoje, pvz., anestezijoje, paskiriant druskas, kam reikia, pvz. žmogui, tinkamu būdu ir tinkamom dozėm, kad būtų

pasiektas reikalingas neuromuskulinės blokados lygis. Druskos paprastai paskiriamos injekcijomis į veną arba į raumenis, arba, jei reikia, ilgalaikė infuzija į veną. Tikslios dozės, kurios bus skiriamos, keisis priklausomai nuo reikalingo neuromuskulinės blokados laipsnio, amžiaus ir subjekto sąlygų. Tačiau kai skiriama į veną, druskų dozės paprastai būna 0.1-0.6 mg/kg, geriau 0.2-0.4 mg/kg. Kai skiriamas užpilas, druskos paprastai skiriamos tokiom dozėm: 0.1-0.6 mg/kg/val., geriau 0.2-0.4 mg/kg/val.

1R-cis, 1'R-cis atrakurijaus druskos pagal šį išradimą yra paprastai naudojamos chirurgijoje arba medicininėje terapijoje farmacinės priemonės, sudarytos iš tokios druskos kartu su priimtinu farmaciniu nešikliu, pavidalu. Tokios priemonės yra taikomos, paskiriant injekcijas arba užpilą, pvz., šios druskos tirpalą, emulsiją, suspensiją farmaciškai priimtiname vandeniame arba nevandeniniame skystyje, pvz., steriliame vandenyje, kuriame gali būti papildomai dar ir kitų nešiklių, tokių kaip bakteriostatiniai agentai, antioksidantai, buferiai, tirštinantys agentai arba suspenduojantys agentai. Tokios skystos priemonės paprastai susideda iš druskos, kurios kiekis 5-15, geriau 5-10 mg/ml. Alternatyviai druskos gali būti pateiktos kaip liofilizuota kieta medžiaga, skirta paruošti injekcijoms su vandeniu, dekstroze arba fiziologiniais tirpalais.

Priemonės pagal šį išradimą yra paprastai pateikiamos vienetinės dozės pavidalo, tokio, kaip ampulės arba kitos turimos žinioje injekcijų priemonės, arba daugkartinių dozių pavidalo, tokio kaip butelis, iš kurio gali būti ištrauktas reikalingas kiekis; visos šios priemonės turi būti sterilios. Tokios vienetinės dozės paprastai sudarytos iš 10-250 mg, geriau 25-50 mg

druskos pagal šį išradimą tirpale arba liofilizuotoje kietoje medžiagoje.

5 1R-cis, 1'R-cis atrakurijaus druskos pagal šį išradimą gali būti paruoštos, apdorojant atitinkamą 1R, 1'R atrakurijaus druską tokiose sąlygose arba tokiais reagentais, kurie duoda 1R-cis, 1'R-cis izomero atskyrimo nuo atitinkamų geometrinių izomerų, turimų minėtoje 1R, 1'R atrakurijaus druskoje, efektą.

10

Reikalingos 1R-cis, 1'R-cis atrakurijaus druskos atskyrimą pagal aukščiau aprašytą procesą pagerina chromatografijos panaudojimas ypač aukšto efektyvumo skysčių chromatografijos (HPLC), nors skysčių chromatografija su srovės indikatoriumi, kolonėlės chromatografija arba jonų mainų chromatografija taip pat gali būti panaudotos. Ypač efektyvi reikalingos druskos izoliacija buvo pasiekta HPLC pagalba, panaudojant kolonėlę, pakrautą silicio dioksidu arba 15 aliuminio oksidu ir judrią fazę, susidedančią iš tinkamo tirpiklių mišinio, pvz., mišinio iš chlorinto angliavandenių, tokio kaip metileno chloridas ar acetonitrilas; alkoholio, pvz., trumpos alifatinės grandinės alkoholio, tokio kaip metanolis, etanolis 20 arba propanolis; stiprios rūgšties, tokios kaip benzolsulfurūgštis, metansulfurūgštis, p-toluensulfurūgštis arba fosforo rūgštis. Metileno chlorido, metanolio, metansulfurūgšties mišinys, geriau santykiu 80:20:0.5, kaip buvo nustatyta, yra ypač naudingas, 25 eliuuojant metansulfonato (mezilato) druską iš kolonėlės. Panašiai benzolsulfonato (bezilato) druskos išplitimui geriau yra tirpiklių mišinys iš metileno chlorido, metanolio, benzolo sulfurūgšties (4000:500:0.25). Eliuotas druskos tirpalas gali būti 30 paskui perplautas, kad pašalintume tirpiklius, tokius kaip metanolis ir bet kuri stipri rūgštis, ir druska išskirta išgarinant chlorintą angliavandenį. Reikalinga

druska gali būti gauta kaip kieta medžiaga druskos vandeninio tirpalo liofilizacija arba ištirpinant tirpiklyje, tokiam kaip eteris, tada nusodinant, pridėjus nepoliarinio tirpiklio, tokio kaip petrolio eteris arba cikloheksanas.

1R, 1'R atrakurijaus druska, naudojama kaip pradinė medžiaga anksčiau aprašytame procese, gali būti paruošta iš (R)-1,2,3,4-tetrahidropapaverino bendrai priimtu būdu, pvz., metodu, aprašytu Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 1984-19, No 5, p.441-450.

Toliau aprašyti pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą:

15 1-as pavyzdys

a) 1.5-Pentametileno diakrilatas

1,5-Pentandiolas (15.6 g) kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu toluene (500 ml) su 3-bromopropionine rūgštimi (50.5 g) ir p-toluensulfonrūgšties pėdsakais keturias valandas. Atšaldytas tolueno tirpalas tada buvo perplautas vandeniniu natrio acetato tirpalu ir paveiktas trietilaminu (50 ml), virinant su grįžtamu šaldytuvu. Atšaldytas reakcijos mišinys gerai perplautas vandeniu, kad būtų pašalintas trietilaminas bei trietilamino hidrobromidas, ir tada sumažintame slėgyje nugarintas toluenas.

30 Produktas, 1,5-pentametileno diakrilatas (24.0 g, 75% išeiga) buvo gautas kaip blankus skystis, aukštame vakuume distiliavus (v.t. 90⁰-95⁰C/0.1 mm Hg).

b) (R)-Tetrahidropapaverinas

35

(±)-Tetrahidropapaverino hidrochloridas (150 g) ištirpintas vandenyje, ir tirpalas pašarmintas

atskiestu amoniakiniu vandeniu. Nusodinta ($\pm$)-tetra-
hidropapaverino bazė ištirpinta toluene, ir tada
atskirtas tirpiklis išgarintas, kad duotų bazę kaip
blyškiai geltoną aliejų. Šis aliejus buvo ištirpintas
5 metanolyje (1575 ml) ir paveiktas N-acetil-L-leucinu
(47.5 g). Tirpalas buvo apdorotas dietilo eteriu (274
ml), ir palaipsniui išsikristalino (S)-tetrahydro-
papaverino N-acetil-L-leucinatas (35.5 g). Po to, kai
kristalai buvo nufiltruoti, motininiai tirpalai
10 išgarinti iki mažo tūrio, kad gautume kietą medžiagą
(100 g), kuri perkristalinta iš verdančio acetono (50
tūrių). Šaldant pasirodė kristalai (74 g, 83% (R)-
diastereoizomero, 17% (S)-diastereoizomero), kurie buvo
nufiltruoti. Kietą medžiagą perkristalinta dar kartą iš
15 verdančio acetono (50 tūrių), kad būtų gauta 58.7 g
(R)-tetrahidropapaverino N-acetil-L-leucinato (97% (R)-
izomero, 3% (S)-izomero).

**c) (1R, 1'R)-2,2'-(3,11-Diokso-4,10-dioksatridekame-
20 tileno)-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-1-
veratrilizochinolino)-dioksalatas**

(R)-1,2,3,4-Tetrahidropapaverino N-acetil leucinatas
(58.7 g) ištirpintas vandenyje ir apdorotas amoniakiniu
25 vandeniu. Nusodinta bazė buvo ekstrahuota į tolueną
(600 ml) ir, išgarinus tirpiklį, buvo gauta kaip
aliejus (39.0 g). (R)-1,2,3,4-tetrahidropapaverino bazė
buvo šildoma su 1,5-pentame tileno diakrilatu (10.7 g)
ir ledine acto rūgštimi (3.0 ml) 70°C temperatūroje
30 keturias valandas. Reakcijos mišinys ištirpintas
toluene (400 ml) ir maišomas su silikageliu 60 (Merck,
kolonėlės chromatografijos rūšis, 70-230 mešų,
nufiltruotas ir išgarintas, kad gautume geltoną aliejų.
Produktas ištirpintas acetone (600 ml), paveiktas su
35 oksalo rūgštimi (9.3 g), ir (1R, 1'R)-2,2'-(3,11-
diokso,4,10-dioksatridekametilen)-bis-(1,2,3,4-tetra-
hidro-6,7-dimetoksi-1-veratrilizochinolino) dioksalatas

nusodintas kaip balta kieta medžiaga (54.2 g, 99% išeiga), m.p. 125°C, h.p.l.c.-97.8%.

- 5 **d) ((1R, 1'R)-2,2'-(3,11-Diokso-4,10-dioksatridekametilen)-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-2-metil-1-veratrilizochinolino) benzensulfonatas**

(1R, 1'R) Atrakurijaus bezilatas)

- 10 (1R, 1'R)-2,2-(3,11-Diokso-4,10-dioksatridekametilen)-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-1-veratrilizochinolino) dioksalatas (54.0 g) ištirpintas vandenyje (1.6 l) ir paveiktas natrio karbonatu, kad pH pasiektų 7.0. Nusodinta bazė ekstrahuota į tolueną (600 ml), tada
15 tirpiklis buvo išgarintas, kad būtų gautas labai klampus geltonas aliejus (42.7 g). Aliejus buvo veikiamas metilo benzensulfonatu (75 ml) aplinkos temperatūroje per naktį. Produktas-(1R, 1'R)-2,2-(3,11-diokso,4,10-dioksatridekametilen)-bis-(1,2,3,4-tetra-
20 hidro-6,7-dimetoksi-1-veratrilizochinolino)benzensulfonatas atskirtas paskirstant tarp vandens ir tolueno. Vandens fazė perplauta dviem alikvotomis tolueno ir tada liofilizuota. Produktas (49.7 g 80% išeiga) gautas kaip blyškiai geltona kieta medžiaga.

- 25 Produktas yra (1R, 1'R) atrakurijaus bezilato izomerų, būtent, 1R-cis, 1'R-cis, 1R-cis, 1'R-trans ir 1R-trans, 1'R-trans, santykiu atitinkamai 58:34:6, mišinys.

- 30 **e) 1R-cis, 1'R-cis-2,2'-(3,11-Diokso-4,10-dioksatridekametilen)-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-2-metil-1-veratrilizochinolino)metansulfotanas**

((1R-cis, 1'R-cis)-Atrakurijaus mezilatas)

- 35 (1R, 1'R)-atrankurijaus bezilato izomerų (10 g) mišinys, gautas d) stadijoje, ištirpintas dichlorometane (50 ml)

ir užneštas ant ašies kryptimi suspaustos 500 mmx50 mm chromatografijos kolonėlės, pripildytos 520 g 20-45 mikronų nestandartinio silicio dioksido, tada kolonėlė buvo eliuuota dichlorometano, metanolio ir metan-sulforūgšties (80:20:0.5) mišiniu. Kolonėlės eliuato frakcijos buvo surinktos, ir frakcijos, turinčios reikalaujamą 1R-cis, 1'R-cis izomerą, sujungtos ir perplautos su 10% sūrymu. Dichlormetano tirpalas išgarintas iki sausumo, likęs bespalvis aliejus ištirpintas vandenyje, ir tirpalo pH buvo sureguliuotas iki 4.0 metansulforūgštimi. Vandens tirpalas buvo liofilizuotas, kad gautume pavadinimo junginį (5 g) kaip baltą kietą medžiagą, kuri, kaip buvo nustatyta, yra iš esmės laisva nuo kitų geometrinių ir optinių junginio izomerų, būtent, yra mišinyje su mažiau kaip 5% pagal svorį, tokių izomerų, konkrečiai, mažiau kaip 3% pagal svorį atitinkamo 1R-cis, 1'S-trans izomero ir mažiau 0.3% pagal svorį atitinkamo 1R-cis, 1'R-trans izomero.

20

2-as pavyzdys

e) 1R-cis, 1'R-cis-2,2'-(3,11-Diokso-4,10-dioksatri-decilen)-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-2-metil-1-veratrilizochinolino)benzolo sulfonatas

25

((1R-cis, 1'R-cis)-Atrakurijaus bezilatas)

Buvo pakartotos 1-o pavyzdžio pakopos a), b), c) ir d). Produktas, gautas pakopoje d), buvo arba atskirtas, kaip buvo aprašyta, arba paveiktas chromatografija, kaip aprašyta žemiau.

30

(1R, 1'R)-atrakurijaus bezilato izomerų mišinys (1.5 g izomerų, atskirtų pakopoje d), arba 3.5 g reakcijos mišinio iš pakopos d)) ištirpinta dichlorometane (10 ml) ir užneštas ant ašies kryptimi suspaustos 300 mmx25 mm

35

chromatografinės kolonėlės, pripildytos 80 g 10 mikronų sferinio silicio dioksido, ir kolonėlė buvo eliuuota dichlorometano, metanolio ir benzensulforūgšties (4000;500;0.25) mišiniu. Kolonėlės eliuato frakcijos
5 buvo surinktos, ir frakcijos su reikalaujamu 1R-cis, 1'R-cis izomeru sujungtos ir išplautos 10% sūrymu arba vandeniu. Dichlorometano tirpalas išgarintas iki sausumo, likęs bespalvis aliejus arba pusiau kieta medžiaga ištirpinta vandenyje, ir tirpalo pH buvo
10 sureguliuotas iki 4.0 vandeniniu benzensulforūgšties tirpalu. Vandens tirpalas liofilizuotas, kad gautume pavadinimo junginį (0.5 g) kaip baltą kieta medžiagą, kuri, kaip nustatyta, iš esmės laisva nuo kitų geometrinių ir optinių junginio izomerų, būtent, buvo
15 mišinyje su mažiau kaip 5% pagal svorį tokių izomerų, konkrečiai, mažiau negu 3% pagal svorį atitinkamo 1R-cis, 1'S-trans izomero ir mažiau negu 0.3% pagal svorį atitinkamo 1R-cis, 1'R-trans izomero. Produktas analizuotas ¹H-NMR (CDCl₃) metodu.

20
δ 1.52(m, 7CH₂-trideka), 1.63(m, 6CH₂-trideka, 8CH₂-trideka), 2.82(m, 1/2-4CH₂, 1/2-CH₂-veratril), 3.15(m, 1/2-4CH₂), 3.22(s, NCH₃), 3.26(m, 2CH₂-trideka, 12CH₂-trideka), 3.34(s, OCH₃), 3.47(m, 1/2-3CH₂, 1/2-CH₂-
25 veratril), 3.58(s, OCH₃), 3.73(2s, OCH₃, OCH₃), 3.84(m, 1/2-3CH₂), 3.92-4.24(m, 5CH₂-trideka, 9CH₂-trideka, 1CH₂-trideka, 13CH₂-trideka), 4.86(dd, J=3,8Hz, 1H), 5.87(s, 8H), 6.36(dd, J=8,2Hz, 6H-veratril), 6.42(d, J=2Hz, 2H-veratril), 6.48(s, 5H), 6.59(d, J=8Hz, 5H-
30 veratril), 7.24(m, meta- ir para-bezilatas), 7.78(m, orto bezilatas).

Toliau aprašyti pavyzdžiai iliustruoja farmacinės kompozicijas pagal šį išradimą, kuriose "aktyvi
35 komponentė" yra 1R-cis, 1'R-cis-atrakurijaus bezilato druska pagal šį išradimą.

3 pavyzdys

Vienetinės dozės injekcijos tirpalas

Aktyvi komponentė		50 g
Benzolosulforūgštis	pH	3-4
Vanduo injekcijoms	iki	5 ml.

5

Aktyvi komponentė yra ištirpinama vandenyje injekcijoms, gauto tirpalo pH sureguliuojamas iki reikalingo su rūgštimi. Tirpalas sterilizuojamas filtruojant ir juo užpildomos sterilios 5 ml ampulės.

10

4 pavyzdys

Daugelio dozių injekcijų tirpalas

Aktyvi komponentė		100 mg
Benzensulforūgštis	pH	3-4
Benzilo alkoholis		90 mg
Vanduo injekcijoms	iki	10 ml.

15

Aktyvi komponentė ir benzilo alkoholis yra ištirpinami vandenyje injekcijoms, ir gauto tirpalo pH sureguliuojamas iki reikalingo su rūgštimi. Tirpalas sterilizuojamas filtruojant ir juo užpildomos sterilios 10 ml ampulės.

20

5 pavyzdys

Užšaldant išdžiovintas injekcijų tirpalas

25

Aktyvi komponentė		50 mg
Benzensulforūgštis	pH	3-4
Manitolis		90 mg
Vanduo injekcijoms	iki	2.5 ml.

Aktyvi komponentė ir manitolis yra ištirpinami vandenyje injekcijoms, ir gauto tirpalo pH sureguliuojamas iki reikalingo su rūgštimi. Tirpalas sterilizuojamas filtruojant ir juo užpildomos sterilios
5 ampulės (ar buteliukai) ir išdžiovinamos šaldant.

Farmakologinis įvertinimas

1R-cis, 1'R-cis atrakurijaus mezilato sulfonatas
10 (toliau žymimas kaip Junginys A) buvo įvertintas, kaip aprašyta žemiau, lyginant su bendrai priimtu geometrinių ir optinių izomerų mišiniu (toliau vadinamu atrakurijaus bezilatu), kad nustatytume neuromuskulinio blokavimo stiprumą ir poveikį simpatinei ir
15 parasimpatinei blokadai.

a) Metodai ir medžiagos

Beveislės vyriškos lyties katės (Pietryčių
20 Laboratorinių gyvulių ferma-Southeastern Laboratories Animal Farm), sveriančios 2.2-4.25 kg, buvo nuskausmintos su pentomedinalio, 7 mg/kg l.p., alfa-chloralozės, 80 mg/kg l.p. mišiniu. Adekvatūs anestezijos lygiai buvo padaryti su papildomomis alfa-chloralozės dozėmis, paskirtomis į veną, kaip reikėjo.
25 Trachėja buvo kateterizuota, ir gyvulėliai buvo ventiliuojami su 20 ml/kg kambario oro su Harvard Apparatus respiracijos siurbliu, sureguliuotu daryti 20 smūgių/min. Arterinis kraujospūdis buvo matuojamas per
30 kateterį dešinėje klubo arterijoje, prijungtoje prie Statham P.23 daviklio. Širdies dažnis buvo nustatomas iš EKG, panaudojant Grass tachografa. Dešinys kaklo simpatinis nervas buvo išimtas, nupjautas apie 5 cm proksimaliai viršutiniam kaklo mazgui ir padėtas ant
35 ekranuoto bipoliarinio platinos elektrodo. Dešinysis klajoklis nervas buvo ištrauktas, sunaikintas apytikriai 2 cm distaliai nerviniam mazgui ir padėtas

ant ekranuoto bipoliarinio platinos elektrodo. Kaklo simpatinis nervas ir klajoklis nervas buvo stimuliuojami 10 sekundžių kas 5 minutes Grass S88 stimulatoriumi, naudojant tokius parametrus: 20 Hz, 0.5 msek. trukmė, supermaksimalus voltažas (10-15 voltų). Virpančios membranos izometrinės koncentracijos buvo registruojamos, esant 5 g ramybės įtampai su Grass FT.03 jėgos perkėlimo davikliu ir Grass poligrafu. Virpančios membranos ramybės įtampa buvo 5 gramai. Kairė užpakalinė galūnė buvo kietai sutvirtinta, ir tibialinė sausgyslė buvo atskirta ir pritvirtinta prie Grass jėgos perkėlimo daviklio. Perpjovus sėdmens nervo kamieną, šeivinis nervas buvo padėtas ant ekranuoto bipoliarinio platinos elektrodo. 0.2 ms trukmės stimulus, esant supermaksimaliam voltažui, buvo taikomas nervui 0.15 Hz dažniu, panaudojant Grass S88 stimulatorių. Traukulio įtampa priekinėje blauzdos sausgyslėje buvo matuojama, esant 50 g ramybės įtampai.

Testo junginiai buvo ištirpinti buferiniame druskingame tirpale, esant pH 3.0, ir tada laikomi ant ledo bei įvedami per kateterį į dešinę šlaunies veną. Stemplės temperatūra buvo kontroliuojama Yellow Springs termistoriumi, palaikant šerdies temperatūrą tarp 37⁰ ir 38⁰C su spinduliuojama šiluma. Visi matavimai buvo atlikti Grass Model 7 poligrafu. Eksperimento pabaigoje katės buvo neskausmingai sunaikintos, suleidžiant į veną prisotinto KCI arba pentomedinalio.

30 b) Rezultatai

Dydis ED₉₅ neuromuskulinio blokavimo stiprumui buvo paskaičiuotas iš atsako priklausomybės nuo dozės kreivių.

35

Dydžiai ED₅₀ ir ED₂₅ junginių slopinančio poveikio atitinkamai parasimpatinio ir simpatinio nervo

stimuliacijai buvo paskaičiuoti panašiai. Rezultatai susumuoti toliau pateikiamoje lentelėje.

Lentelė

5

Junginys	SKAIČ.* ED ₉₅ (mg/kg)	SANTYKIS 50% KLAJOKLIO SLOPINIMAS vs.ED ₉₅	SANTYKIS 25% SIMPATINIO SLOPINIMAS vs.ED ₉₅
Atrakurijaus bezilatas	0.092±0.01	17	34
Junginys A	0.062±0.008	27	60

* ED₉₅ paskaičiuotas kaip mg/kg kaip laisva bazė, remiantis atrakurijaus katijono svoriu.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 1R-cis,1'R-cis-2',2'-(3,11-diokso-4,10-dioksatri-de-
cileno)-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-2-metil-
5 1-veratrilizochinolino (atrakurijaus) druska, iš esmės
laisva nuo kitų jos geometrinių ir optinių izomerų.
2. 1R-cis,1'R-cis atrakurijaus druska pagal 1 punktą
mišinyje su mažiau negu 5% pagal svorį kitų jos
10 geometrinių ir optinių izomerų.
3. 1R-cis,1'R-cis atrakurijaus druska pagal 2 punktą
mišinyje su mažiau negu 2% pagal svorį kitų jos
geometrinių ir optinių izomerų.
15
4. Fiziologiškai priimtina 1R-cis,1'R-cis atrakurijaus
druska pagal bet kuri iš priešėinančių punktų.
5. 1R-cis,1'R-cis atrakurijaus mezilato arba bezilato
20 druska pagal 4 punktą.
6. Fiziologiškai priimtina 1R-cis,1'R-cis atrakurijaus
druska pagal 4 punktą, skirta naudojimui chirurgijoje
arba medicininėje terapijoje.
25
7. Fiziologiškai priimtina 1R-cis,1'R-cis atrakurijaus
druska pagal 4 punktą, skirta panaudoti anestezijoje.
8. Fiziologiškai priimtina 1R-cis,1'R-cis atrakurijaus
30 druska pagal 6 punktą, skirta neuroraumeninės blokados
sukėlimui gyvuliuose.
9. Fiziologiškai priimtinos 1R-cis,1'R-cis atrakurijaus
druskos pagal 4 arba 5 punktą panaudojimas medikamentų,
35 sukeliančių neuroraumeninę blokadą, gamybai.

10. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad susideda iš fiziologiškai priimtinos 1R-cis,1'R-cis atrakurijaus druskos pagal 4 arba 5 punktą kartu su farmaciškai priimtinais nešikliais.

5

11. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, b e s i s - k i r i a n t i tuo, kad ji yra pritaikyta paskyrimui injekcija arba užpilu.

10

12. 1R-cis,1'R-cis atrakurijaus druskos pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima atitinkamos 1R,1'R atrakurijaus druskos apdorojimą tokiose sąlygose arba tokiais reagentais, kurie padeda įvykdyti 1R-cis,1'R-cis izomero atskyrimą iš atitinkamų geometrinių izomerų, turėtų minėtoje 1R,1'R druskoje.

15