

(19)



(10) **LT 3914 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3914**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 401/12**
C07D 235/28
A61K 31/44

(21) Paraiškos numeris: **IP1726**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 04 25**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 89/00739, 1989 12 20**
SU 4895805, 1991 06 21

(31, 32, 33) Prioritetas: **8804629, 1988 12 22, SE**
8902170, 1989 06 16, SE

(72) Išradėjas:

Arne Elof Braendstroem, SE
Per Lennart Lindberg, SE
Gunnel Elisabeth Sunden, SE

(73) Patento savininkas:

AB Haessle, S-431 83 Moelndal, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Junginys, turintis skrandžio rūgštį slopinantį poveikį, ir jo gavimo būdas

(57) Referatas:

Pateikiamas naujas junginys 4-fluoro-2-[[[4-metoksi-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas ir jo fiziologiškai priimtinos druskos, o taip pat tarpiniai junginiai, farmacinės kompozicijos, į kurių sudėtį, kaip aktyvūs ingredientai, įeina minėti junginiai, bei junginio panaudojimas medicinoje.

Šio išradimo tikslas yra pateikti naują junginį ir jo terapiškai priimtinas druskas, kurie slopina egzogeniškai ar endogeniškai stimuliuotą skrandžio rūgšties sekreciją, ir todėl gali būti naudojami peptinių opų profilaktikai ir gydymui.

Šis išradimas taip pat apima atrasto junginio ir ypač jo terapiškai priimtinių druskų panaudojimą slopinti skrandžio rūgšties sekreciją žinduoliams, įskaitant žmogų. Platesne prasme atrastas junginys gali būti naudojamas virškinamojo trakto uždegimų ir skrandžio rūgšties sukeltų ligų žinduoliams, įskaitant žmogų, tokių kaip gastritas, skrandžio opa, dvylikapirštės žarnos opa, refluksinis ezofagitas ir Zollinger - Ellison sindromas, profilaktikai ir gydymui. Be to junginys gali būti naudojamas gydant kitus virškinamojo trakto sutrikimus, kada pageidaujamas skrandžio sekreciją slopinantis poveikis, pavyzdžiui, sergant gastrinoma ar esant ūmiam kraujavimui iš viršutinio virškinamojo trakto. Taip pat junginys gali būti naudojamas ligoniams intensyvios terapijos atvejais, prieš ir po operacijų, apsaugjimui nuo rūgšties aspiracijos ir stresinių opų. Išradimo junginys taip pat gali būti panaudotas uždegiminių būklių profilaktikai ar gydymui žinduoliams, įskaitant žmogų, ypač - turintiems lizociminių fermentų. Atskirai paminėtinos būklės yra reumatoidinis artritas ir podagra. Junginys taip pat gali būti naudingas gydant ligas, susijusias su kaulų medžiagų apykaitos sutrikimu, taip pat - gydant glaukomą. Šis išradimas taip pat apima farmacinės kompozicijas, į kurių sudėtį, kaip aktyvius komponentus, įeina išradimo junginys ar jo terapiškai priimtinos druskos. Kitu požiūriu, šis išradimas apima naujo junginio gavimo būdus ir aktyvaus junginio panaudojimą, gaminant farmacinės kompozicijas, skirtas anksčiau išvardintam medicininiam panaudojimui.

Pagrindinis išradimo tikslas - pateikti junginį, pasižymintį aukštu

bioprieinamumu. Išradimo junginys turėtų pasižymėti aukštu stabilumu, esant neutraliam pH, ir aukštu potencialumu slopinti skrandžio rūgšties sekreciją. Bioprieinamumas apibrėžiamas kaip frakcija ar procentinis įvedamos junginio dozės kiekis, kuris nepakitęs absorbuojamas bendroje kraujotakoje. Potencialumas šioje paraiškoje apibrėžiamas kaip ED_{50} reikšmė.

Ankstesnis technikos lygis ir išradimo padarymo prielaidos .

Benzimidazolo dariniai, skirti skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimui, aprašyti daugelyje patentinių dokumentų. Tarp jų paminėtini patentai : GB 1500 043, GB 1 525 958, US 4 182 766, US 4 255 431, US 4 599 347, EP 124 495, US 4 555 518, US 727 150, US 428 098, EP 208 452 ir Derwent referatas 87-294449/42. Benzimidazolo dariniai, pasiūlyti virškinimo sistemos uždegimų ir veiklos sutrikimų profilaktikai bei gydymui aprašyti JAV patente Nr.4 539 465.

Junginiai, žinomi iš ankstesnio techninio lygio, kaip jau minėta , yra efektyvūs rūgšties sekrecijos slopintojai, ir todėl naudotini kaip priešopiniai junginiai. Siekiant padidinti šio tipo vaistinių medžiagų naudingumą, pageidautinas aukštesnis bioprieinamumas, bet tuo pačiu junginiai turi pasižymėti aukštu potencialumu slopinti skrandžio rūgšties sekreciją , o taip pat aukštu cheminiu stabilumu esant neutraliam pH.

Pripažinta, kad išbandant 2-[(2-piridinilmetil)-sulfinil]-1H-benzimidazolus, labai varijuoja jų bioprieinamumas, o taip pat potencialumas ir stabilumas, ir sunku identifikuoti junginius, pasižyminčius visomis tomis naudingomis savybėmis. Žinomame technikos lygyje nėra instrukcijų, kaip gauti junginius su šia savybių kombinacija.

Nustatyta, kad išradimo junginys pasižymi ypatingai aukštu bioprieinamumu, be to junginys yra labai efektyvus skrandžio rūgšties sekrecijos inhibitorius, ir pasižymi aukštu cheminiu stabilumu tirpale, esant neutraliam pH. Todėl išrastas junginys gali būti naudojamas anksčiau minėtais atvejais žinduoliams, įskaitant žmogų.

Išrastas junginys yra 4-fluoro-2-[[4-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil] - 1H-benzimidazolas (junginys I), o taip pat fiziologiškai priimtinos jo druskos.

Išrastas junginys turi asimetrinį centrą sieros atome, t.y. egzistuoja kaip 2 optiniai izomerai (enantiomerai). Abu gryni enantiomerai, jų raceminiai mišiniai (50% kiekvieno enantiomero) ir jų abiejų netolygūs mišiniai įeina į šio išradimo apimtį, taip pat ir 2 tarpiniai sintetiniai junginiai, bei jų gavimo būdas.

Išradimo junginys gaunamas sekančiu būdu: oksiduojamas 4-fluoro-2- [[4-metoksi-2-piridinil) metil]-tio)-14-benzimidazolas (junginys II) gaunant išradimo junginį. Ši oksidacija atliekama naudojant tokius oksidatorius kaip azoto rūgštis, vandenilio peroksidas, (nebūtinai reakcijoje dalyvaujant vanadžio junginiams), perrūgštys, peresteriai, ozonas, dinitrotetraoksidas, jodozobenzolas, N-halogensukcinimidas, 1-chlorbenzotriazolas, t-butylhipochloritas, diazobiciklo [2, 2, 2] - oktano bromo kompleksai, natrio metaperjodatas, seleno dioksidas, mangano dioksidas, chromo rūgštis, cerio amonio nitratas, bromas, chloras ir sulfurilchloridas. Oksidacija paprastai atliekama tirpikliuose, tokiuose kaip halogeninti angliavandeniliai, alkoholiai, eteriai, ketonai.

Oksidacija taip pat gali būti atlikta fermentacijos būdu, naudojant

oksiduojantį fermentą ar mikrobiologiškai, panaudojant priimtina mikroorganizmą.

Priklausomai nuo proceso sąlygų ir pradinių medžiagų, išradimo junginys gaunamas neutralia arba druskų forma. Ir neutralus junginys, ir jo druskos įeina į siūlomo išradimo apimtį. Taigi, gali būti gaunamos bazinės, neutralios ar mišrios druskos, o taip pat hemi, mono, seskvi ar polihidratai.

Išradimo junginio šarminių druskų pavyzdžiai yra jo druskos su Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} ir $\text{N}^+(\text{R})_4$, kur R yra (1-4C) alkilas. Dalinė pirmenybė teikiama Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} druskoms. Priimtinausios yra Na^+ ir Mg^{2+} druskos. Tokios druskos gali būti gautos paveikiant junginį baze, galinčia atpalaiduoti reikiamą katijoną. Žemiau pateikiami pavyzdžiai bazių, galinčių atpalaiduoti tokius katjonus bei reakcijų sąlygų pavyzdžiai.

a) druskos, kuriose katijonais yra Li^+ , Na^+ ar K^+ , gaunamos paveikiant išrastą junginį LiOH , NaOH ar KOH vandeninėje ar bevandenėje terpėje arba paveikiant LiOR , LiNH_2 , LiNR_2 , NaOR , NaNH_2 , NaNR_2 , KOR , KNH_2 ar KNR_2 , kur R reiškia alkilo grupę, turinčią 1-4 anglies atomus bevandenėje terpėje.

b) druskos, kuriose katijonais yra Mg^{2+} ar Ca^{2+} paruošiamos, paveikiant išrastą junginį $\text{Mg}(\text{OR})_2$, $\text{Ca}(\text{OR})_2$ ar CaH_2 , kur R reiškia alkilo grupę, turinčią 1-4 anglies atomus, bevandeniame tirpiklyje, tokiaime kaip alkoholis (tiksliai alkoholiatams), pavyzdžiui ROH , arba eteryje, kaip, pavyzdžiui, tetrahidrofuranas.

Gauti racematai gali būti išskirstyti į grynus enantiomerus. Tai galima atlikti žinomais metodais, pavyzdžiui iš raceminių diastereomerinių druskų chromatografijos ar frakcinės kristalizacijos

būdu.

Pradinės medžiagos, aprašytos tarpinių junginių pavyzdžiuose, gali būti gautos per se procesų pagalba.

Klinikiniam naudojimui išrastas junginys įtraukiamas į farmacinius preparatus, skirtus vartoti peroraliniu, rektaliniu, paranteraliniu ar kitoku būdu. Farmaciniame preparate išrastas junginys paprastai kombinuojamas su farmaciškai priimtinais nešikliais. Nešikliu gali būti kietas, pusiau kietas, ar skystas skiediklis arba kapsulė.

Šie farmaciniai preparatai - tai papildomas pateikto išradimo objektas.

Dažniausiai aktyvaus junginio kiekis svyruoja tarp 0, 1 - 95 % preparato masės; tarp 0, 2 - 20 % masės preparatuose paraenteraliniam naudojimui ir tarp 1 -50 % masės peroraliniuose preparatuose.

Ruošiant farmacinius preparatus, dozuotų vienetų forma peroraliniam naudojimui, į kurių sudėtį įeina išradimo junginys, pasirinktas junginys gali būti maišomas su kietu, miltelinu nešikliu, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, krakmolos, amilopektinas, celiuliozės dariniai, želatina ar kitas tinkamas nešiklis, stabilizuojančiomis medžiagomis, tokiomis kaip šarminiai junginiai, pavyzdžiui, Na, K, Ca, Mg ir kiti karbonatai, hidroksidai ir oksidai, o taip pat su tepalinėmis medžiagomis, tokiomis kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, natrio stearylumaratas ir polietilenglikoliniai vaškai. Mišinys vėliau perdirbamas į granules arba presuojamas tabletėmis. Granulės ir tabletės gali būti padengtos žarnyne tirpia danga, kuri apsaugo aktyvų junginį nuo rūgšties katalizuojamo suardymo, tol kol vaistinė forma būna skrandyje.

Žarnyne tirpstanti danga pasirenkama iš farmaciškai priimtinių medžiagų, skirtų žarnyne tirpių dangų gamybai, pavyzdžiui bičių vaškas, šelakas ar anijoniniai plėvelės sudarantys polimerai, tokie kaip celiuliozės acetatftalatas, hidroksipropil-metilceliuliozės ftalatas, iš dalies metilesterinti metakrilo rūgšties polimerai ir panašiai, jei pageidaujama - derinyje su tinkamu plastifikatoriumi. Į dangų sudėtį gali būti pridedama įvairių dažančių medžiagų, siekiant atskirti tabletes ir granules, turinčias skirtingus aktyvius junginius ar skirtingą aktyvios medžiagos kiekį farmaciniame preparate.

Gali būti gaunamos minkštos želatininės kapsulės, į kurių sudėtį įeina aktyvios šio išradimo medžiagos mišinys su augaliniu aliejumi, riebalais ar kitu tinkamu minkštų želatininių kapsulių užpildu. Minkštos želatininės kapsulės taip pat gali būti padengtos žarnyne tirpia danga kaip buvo aprašyta anksčiau. Į kietų želatininių kapsulių sudėtį gali įeiti aktyvios medžiagos granulės ar granulės, padengtos žarnyne tirpia danga. Į kietą želatininių kapsulių sudėtį taip pat gali įeiti aktyvus mišinys derinyje su kietu milteliniu nešikliu, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, bulvių krakmolos, amilopektinas, celiuliozės ir želatinos dariniai. Kietos želatininės kapsulės gali būti padengtos žarnyne tirpia danga, kaip aprašyta anksčiau.

Rektalinės vaistų formos gali būti gaunamos supozitorijų forma, į kurių sudėtį įeina aktyvi medžiaga, sumaišyta su neutraliniu riebaliniu pagrindu, arba jos gali būti gautos želatininių rektalinių kapsulių forma, į kurių sudėtį įeina aktyvi medžiaga mišinyje su augaliniu aliejumi, parafino aliejumi ar kitais tinkamais želatininių rektalinių kapsulių užpildais, arba jos gali būti gaminamos paruoštos naudojimui mikrokлизmos forma, arba sauso preparato mikrokлизmai, paruošiamo tinkamame tirpiklyje prieš pat vartojimą, forma. Skystas preparatas peroraliniam naudojimui gali būti paruoštas sirupo ar

suspensijos forma, pavyzdžiui, tirpalai ar suspensijos, į kurių sudėtį įeina nuo 0, 2 iki 20 % masės aktyvios medžiagos, o likusią dalį sudaro mišinys iš etanolio, vandens glicerino, propilenglikolio ir/arba polietilenglikolio. Jei pageidautina, į šiuos preparatus gali būti pridamos dažančios medžiagos, skonį gerinančios medžiagos, sacharinas ir karboksimetilceliuliozė, o taip pat tirštikliai.

Skysti peroraliniai preparatai taip pat gali būti ruošiami sausų miltelių forma, ištirpinamų tinkamame tirpiklyje betarpiškai prieš pat vartojimą.

Parenteraliniam naudojimui skirti tirpalai gali būti gaunami kaip išradimo junginio tirpalai farmaciškai priimtina tirpiklyje, pageidautina 0,1% - 10% masės koncentracijos. Šių tirpalų sudėtyje taip pat gali būti stabilizuojančių medžiagų ir/arba buferinių medžiagų, ir jie gali būti gaminami įvairiose ampulėse arba vaistinių medžiagų buteliukuose - standartizuotoje dozuotėje. Tirpalai, skirti parenteraliniam vartojimui, taip pat gali būti paruošti kaip sausi preparatai, ir tirpinami tinkamame tirpiklyje prieš pat vartojimą.

Įprastinė aktyvios medžiagos paros dozė priklauso nuo įvairių faktorių, tokių kaip individualus kiekvieno paciento poreikis, vartojimo būdas ir ligos pobūdis. Bendrai peroralinę ir parenteralinę dozuotę sudaro nuo 5 iki 500 mg aktyvios medžiagos dienai.

Išradimas iliustruojamas sekančiais pavyzdžiais

1 pavyzdys. 4-Fluor-2-[[[(4-metoksi-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazolo gavimas.

4-Fluor-2-[[[(4-metoksi-2-periodinil) metil] tio]-1H-benzimidazolo

(1,31 g, 0,0045 mol) buvo ištirpinta metilenchloride (60ml). Pridėta NaHCO_3 (0,76 g, 0,0090 mol) ištirpinto vandenyje (10 ml), ir mišinys atšaldytas iki $+2^\circ\text{C}$. Tuomet maišant lašais pridėta 84% m-Chloroperbenzoinės rūgšties, 8,4% (1,64 g, 0,0045 mol) ištirpintos metileno chloride (10 ml). Maišoma $+2^\circ\text{C}$ temperatūroje 15 minučių. Po separacijos organinis sluoksnis išekstrahuotas vandeniniu 0,20 M NaOH tirpalu (2x25 ml, 0,010 mol). Kombinuoti vandeniniai tirpalai neutralizuoti iki pH 7-8, naudojant, 0,1 M HCl, dalyvaujant metilenchloridui (100 ml). Po separacijos vandeninis sluoksnis išekstrahuotas metilenchloridu ir kombinuoti organiniai junginiai išdžiovinti, dalyvaujant magnio sulfatui. Tirpalas nugarintas ir gautas minėtas antraštėje junginys (1,06 g 77%). BMR duomenys apie galutinį produktą pateikti žemiau.

2 pavyzdys. 4-fluor-2-[[4-metoksi-2-piridinil) metil] sulfinil]-1H - benzimidazolo natrio druskos gavimas.

4-Fluor-2-[[4-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas (5g; 16,3 mol) ištirpintas dichlormetane (100 ml) ir natrio hidroksidas (0,64g; 16 mol) ištirpintas vandenyje (100 ml) buvo supilti į dalomąjį piltuvėlį. Mišinys buvo suplaktas, po to tirpalų fazės atskirtos. Vandeninis tirpalas praplautas dichlormetanu (2 x 25 ml) ir išdžiovintas šaldant. Nuosėdos perkristalintos iš etilacetato/dietileterio. Išeiga: 4,7 g (89 %) antraštėje nurodyto junginio. BMR duomenys pateikti žemiau.

1 lentelė

Pavyzdys	Tirpiklis	NMR duomenys: δ m.d.
1.	CDCL ₃ (500 MHz)	3.65(s,3H), 4.55(d, H), 4.75(d,1H), 6.65(d, 1H), 6.75(dd, 1H), 7.05(dd, 1H), 7.25(dt, 1H), 7.3-7.4 (b, 1H), 8.35(d, 1H)
2.	D ₂ O δ (D ₂ O, 4.82) (300 MHz)	3.44(s, 3H), 4.63(d, 1H), 4.73(d, 1H), 6.40(s, 1H) 6.79(m, 1H), 6.94(m, 1H), 7,14(m, 1H), 7,48(d, 1H), 8.24(d, 1H)

Tarpinių junginių gavimas

I.1. pavyzdys. 4-fluoro-2-merkapto-1H-benzimidazolo gavimas.

1,2-diamino-3-fluorbenzenas (1,6g, 12,7 mmol) ir kalio etilksantogenatas (2,64 g, 16,5 mmol) ištirpinta etanolyje (25 ml) ir vandenyje (6 ml). Mišinys buvo kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu 14 valandų, po to koncentruojamas rotoriniame garintuve. Pridėta vandens (20 ml), tirpalas parūgštintas 2M chloro vandenilio rūgštimi. Nuosėdos nufiltruotos ir išdžiovintos. Tokiu būdu gauta antraštėje nurodyta medžiaga (1,25 g, 58%). BMR duomenys pateikti žemiau.

I.2. pavyzdys. 4-fluor-2-[(4-metoksi-2-piridinil) metil]tio]-14-benzimidazolo, naudojamo pradine medžiaga, paruošimas.

[4-fluor-2-merkpto-1H benzimidazolo (1,5 g, 0,0068 mol) tirpalą metanolyje (60ml) pridėti nurodyta tvarka NaOH (0,54g 0,014 mol) ištirpintas vandenyje (3 ml) ir 4-metoksi-2-chlormetilpiridino hidrochloridas (1,32g, 0,0068 mol), ištirpintas metanolyje (20 ml). Mišinys buvo kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 valandą, po to mišinys nugarintas. Nuosėdos buvo paskirstytos tarp metilenchlorido ir vandens. Po atskyrimo organinis tirpalas išdžiovintas $MgSO_4$ ir nugarintas gaunant aliejų, kuris išvalytas silikageliu (50 g), naudojant 1% metanolį metilenchloride kaip eliuentą. Tokiu būdu gautas antraštėje nurodytas junginys (1,35 g, 69%).

Junginio BMR duomenys pateikti žemiau.

2 lentelė

Tirpiklis	BMR duomenys	δ m.d. (500MHz)
1	DMSO	6.95(d, 1H), 7.00(dd, 1H) 7.10(dt, 1H)
2	$CDCl_3$	3.90(s, 3H), 4.30(s, 2H), 6.85(dd, 1H), 6.90(d, 1H), 6.90(dd, 1H), 7.10(dt, 1H), 7.2-7.4(b, 1H), 8.50(d, 1H)

Geriausias šiuo metu žinomas būdas įvykdyti išradimą - panaudoti I formulės junginio natrio druską, tai yra junginį, aprašytą 2 pavyzdyje.

Farmaciniai preparatai, į kurių sudėtį įeina išradimo junginys, kaip aktyvus ingredientas, iliustruojami sekančiomis vaistų formomis.

Sirupas

Sirupas, į kurio sudėtį įeina 1% (tūrio masės) aktyvios medžiagos, gautas iš sekančių ingredientų:

Junginys pagal 1 pavyzdį	1, 0 g
Cukrus, milteliai	30, 0 g
Sacharinas	0, 6 g
Glicerinas	5, 0 g
Aromatizatorius	0, 05 g
Etanolis 96%	5, 0 g
Distiliuotas vanduo q.s. iki galutinio tūrio	100 ml

Cukrus ir sacharinas ištirpinti 60 ml šilto vandens. Ataušinus į cukraus tirpalą pridėtas aktyvus junginys, o taip pat glicerinas ir aromatizatorių, ištirpintų etanolyje, tirpalas. Mišinys praskiestas vandeniu iki galutinio tūrio, lygaus 100 ml.

Tabletės padengtos žarnyne tirpiu apvalkalu

Tabletės, padengtos žarnyne tirpiu apvalkalu, turinčios 50 mg aktyvaus junginio paruoštos ir sekančių ingredientų:

I. Junginys pagal 1 pavyzdį kaip	
magnio druska	500 g
Laktozė	700 g
Metilceliuliozė	6 g
Skersiniais ryšiais susiūtas polivinilpirolidonas	50 g
Magnio stearatas	15 g
Natrio karbonatas	6 g
Distiliuotas vanduo	q.S.

II. Celiuliozės acetatftalatas	200 g
Cetilo alkoholis	15 g
Izopropanolis	2000g
Metilenchloridas	2000g

I. Junginys, pateiktas 1 pavyzdyje miltelių pavidale sumaišytas su laktoze ir granuluotas vandeniniu metilceliuliozės ir natrio karbonato tirpalu. Drėgna masė buvo pertrinta per sietą ir granuliatas išdžiovintas krosnyje. Išdžiovintas granuliatas sumaišytas su polivinilpirolidonu ir magnio stearatu. Sausas mišinys presuojamas į tablečių strypelius (10 000 tablečių), kiekvienos tabletės sudėtyje esant 50 mg aktyvios medžiagos, kai tabletavimo aparate panaudotos 7 mm diametro formos.

II. Celiuliozės acetatftalato ir cetilo alkoholio tirpalo bei izopropanolio/metileno chlorido mišinys buvo užpurkštas ant I tablečių, Accela Cota^R, Manesty įrenginiu, skirtu padengimui. Galutinis tabletės svoris 110 mg.

Tirpalas intraveniniam vartojimui

Parenteralinė forma intraveniniam naudojimui, į kurios sudėtį įeina 4 mg aktyvaus junginio 1 ml, gaunama iš sekančių ingredientų:

Junginys, atitinkantis 2 pavyzdį	4 g
Sterilus vanduo iki galutinio tūrio	1000 ml

Aktyvus junginys ištirpintas vandenyje iki galutinės 1000 ml apimties. Tirpalas nufiltruotas per 0,22 mm filtrą ir nedelsiant išpilstytas į 10 ml sterilias ampules. Ampulės hermetizuotos.

Kapsulės

Kapsulės, į kurių sudėtį įeina 30 mg aktyvaus junginio, gaunamos iš sekančių ingredientų:

Mišinys atitinkantis 1 pavyzdį	300 g
Laktozė	700 g
Mikrokristalinė celiuliozė	40 g
Žemo tankio hidroksipropilceliuliozė	62g
Dinatrio hidrofosfatas	2 g
Valytas vanduo	q.s.

Aktyvus junginys sumaišytas su sausais ingredientais ir granuliuotas dinatrio hidrosfosfato tirpalu. Drėgna masė buvo praleista pro ekstruderį, sferizuota ir džiovinama džiovykloje su pseudosuskystintu sluoksniu.

500g gautų granulių iš pradžių buvo padengta hidroksipropil metilceliuliozės 30 g tirpalu vandenyje, 750 g, panaudojant aparatą dangų apvilkimui su pseudosuskystintu sluoksniu.

Padengimo tirpalas:

Hidroksipropil metilceliuliozės ftalatas	70 g
Cetilo alkoholis	4 g
Acetonas	200g
Etanolis	600g

Galutinai padengtos granulės išpilstytos į kapsules.

Supozitorijos

Supozitorijos pagamintos iš sekančių ingredientų, panaudojus suvirinimo metodiką. Kiekvienos supozitorijos sudėtyje 40 mg aktyvaus junginio.

Junginys, pateiktas 1 pavyzdyje	4 g
Witepsol H-15	180 g

Aktyvus junginys homogenizuotas su Witepsol H-15 41°C temperatūroje. Ištirpinta mase buvo užpildytos iš anksto paruoštos supozitorijų pakuotės iki 1, 84 g svorio. Atšaldžius, pakuotės hermetizuotos kaitinant. Kiekvienoje supozitorijoje yra 40 mg aktyvaus junginio.

Biologiniai poveikiai

Biologinis prieinamumas.

Gyvūnų rūšių parinkimas testavimui.

To paties junginio biologinio prieinamumo testavimo rezultatai skiriasi naudojant 2 skirtingas gyvūnų rūšis - žiurkes ir šunis. Manome, kad žiurkė labiau tinkama rūšis biologinio prieinamumo testavimui. Tai paremta mūsų nuomone, kad metabolizmas kepenyse turi labiau vyraujantį poveikį biologiniam prieinamumui ir kad žmogaus kepenų metabolinis pobūdis šio junginio atžvilgiu yra labai panašus į žiurkės patinėlio (labiau negu į žiurkės pateles ir šunis). Be to, biologinio prieinamumo bandymų žiurkės patinėliui rezultatai linkę plačiau „išsibarstyti“, lyginant su šuns testų rezultatais, ir todėl žiurkės patinėlio modelis duoda labiau išreikštus biologinio prieinamumo skirtumus, tiriant įvairius junginius. Kitaip kalbant, bandant biologinį prieinamumą žiurkės patinėliui, galima geriau įvertinti įvairių bandomų junginių poveikio žmogui santykinis

skirtumus, lyginant su tų pačių junginių poveikio šunims bandymų rezultatais.

Biologinio prieinamumo įvertinimas

Biologinis prieinamumas, apskaičiuojant santykį tarp plotų, po koncentraciją plazmoje nusakančiomis kreivėmis (AUC), įvedus junginį intraduodenaliai (id) ir intraveniškai (iv), žiurkei ar šuniui. Naudojamos žemos, terapiškai tinkamos vaisto dozės. Šis metodas yra moksliskai pripažintas tinkamu, vertinant biologinį prieinamumą (žr., pvz. :M.Rowland and T.N. Tozer, Clinical Pharmacokinetics, 2nd ed., Lea & Febiger, London 1989, p 42). Duomenys gauti žiurkėms ir šunims kartu pateikti 3 lentelėje.

Apytikslis skryningo modelis.

Kadangi anksčiau aprašytas biologinio prieinamumo modelis reikalauja daug darbo ir laiko, o taip pat didelio kiekio plazmos analizių, naudojamas apytikslis skryningo modelis, pagrįstas santykinėmis galimybėmis slopinti rūgšties sekreciją (žr. pvz.: A Goth, Medical Pharmacology, 7th ed., C.V. Mosby Company, Saint Louis 1974, p. 19). Tokiu būdu apskaičiuojamas santykis (pavadintas „Bioprieinamumu" 3 lentelėje) tarp ED_{50} reikšmės, įvedant intraveniškai, ir ED_{50} įvedant intraduodenaliai. Visi šie duomenys taip pat pateikti 3 lentelėje.

Potencialumas

Potencialumas slopinti rūgšties sekreciją matuojamas žiurkės patinėliui ir šuniui, intraveniškai ir intraduodenaliai. Kai jis atitinka kalbamo junginio potencialumą žmogui tiriamo junginio atžvilgiu, manoma, kad potencialumas žmogui atitinka lygį maždaug tarp tų

reikšmių, kurios išmatuotos žiurkės patinėliui ir šuniui. Dviejų gyvūnų rūšių potencialumo duomenys pateikti 3 lentelėje.

Biologiniai testai

Skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimas sąmonės būklėje esančiam žiurkės patinėliui.

Panaudoti Sprague-Dawley kamieno žiurkių patinėliai. Jiems įrengiamos paruoštos kaniuliuotos fistulės skrandyje (ertmėje) ir viršutinėje dvylikapirštės žarnos dalyje, norint atitinkamai surinkti skrandžio sekrecijas ir įvesti bandomas medžiagas. Bandymai pradėti praėjus 14 dienų veikimo periodui po chirurginės operacijos.

Prieš sekrecinius testus 20 val gyvuliukams buvo duodamas tik vanduo, skrandis daug kartų plaunamas pro skrandžio kaniulę, ir po oda suleista 6 ml Ringerio gliukozės tirpalo. Rūgšties sekrecija stimuliuota leidžiant 3, 5 val. (1,2 ml/val, po oda) pentagastriną ir karbacholį (20 ir 110 nmol)/kg h, atitinkamai, ir tuo metu skrandžio sultys surinktos kas 30 min. į frakcijas. Bandomos medžiagos ar užpildai įvesti intraveniškai ar intraduodenaliai po 90 min. nuo stimuliacijos pradžios, 1 ml/kg apimtyje. Skrandžio sulčių mėginiai filtruoti iki pH 7, 0 panaudojant NaOH 0,1 mol/L, ir rūgšties išeiga apskaičiuota kaip titruoto tirpalo tūrio ir koncentracijos produktas. Tolimesni paskaičiavimai, paremti 4-5 žiurkių grupinėmis vidutinėmis reakcijomis. Rūgšties išeiga per laikotarpį po bandomos medžiagos arba užpildo įvedimo išreikšta kaip frakcijų atsakas, nustatant 30 min. laikotarpį prieš preparato įvedimą išskirtos rūgšties kiekį kaip 1, 0. Inhibicijos procentas apskaičiuotas iš frakcijų reakcijų, išvestų bandomojo junginio ir užpildo pagrindu. ED₅₀ reikšmės gautos grafiškai interpoliuojant logaritmine dozė-atsakas priklausomybės kreives, arba apskaičiuotos iš eksperimentų ne vienkartinė doze,

atsižvelgiant į analogišką visų priklausomybės "dozė - atsakas" kreivių polinkio kampą. Biologinis prieinamumas, apskaičiavus santykį ED_{50iv}/ED_{50id} . Pateikti duomenys gauti įvertinus skrandžio rūgšties sekreciją antros valandos laikotarpyje, po vaisto/užpildo įvedimo.

Bioprieinamumas žiurkės patinėliui

Panaudoti suaugę Sprague-Dawley kamieno žiurkių patinėliai. Viena dieną prieš atliekant eksperimentą visoms žiurkėms taikant anesteziją kaniuliuota kairė miego arterija. Žiurkėms, naudotoms intraveniniams eksperimentams, taip pat kaniuliuota Jungo vena (V.Popovič, P.Popovič. J.Appl. Physiol 1960; 15, 727 -728). Žiurkėms, naudotoms intraduodenaliniams eksperimentams, taip pat įvestos kaniulės į viršutinę dvylikapirštės žarnos dalį. Kaniulės išvestos į užpakalinę kaklo sritį. Žiurkės po chirurginės operacijos patalpintos atskirai po vieną ir, prieš įvedant bandomas medžiagas, girdytos tik vandeniu. Vienoda dozė ($4\mu\text{mol/kg}$) įvesta intraveniškai ir intraduodenaliai, boliusu, maždaug per 1 minutę (2 ml/kg).

Kraujo mėginiai (0,1 - 0,4 g) imti keliskart iš miego arterijos 4 val. intervalais nuo dozės įvedimo. Mėginiai kaip galima greičiau užšaldyti iki bandomojo junginio analizės.

Kreivės, nusakančios medžiagos koncentraciją kraujo tyrime laiko atžvilgiu, AUC, dengiamas plotas nustatytas linijinės trapecijos taisyklės pagalba ir ekstrapoliuotas iki begalybės, dalinant paskutinę nustatytą medžiagos koncentraciją kraujo tyrime iš greičio konstantos galutinėje fazėje. Bendras bioprieinamumas (F%) po intraduodenalinio įvedimo apskaičiuotas pagal formulę:

$$F (\%) = \frac{AUC_{id}}{AUC_{IV}} \times 100$$

Skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimas ir bioprieinamumas tiriant šunis, esančius sąmonės būklėje.

Buvo panaudoti abiejų lyčių Harrier rūšies šunys. Jiems įtaisomos duodenalinės fistulės bandomiems junginiams arba užpildui įvesti, o taip pat kaniuliuotos skrandžio fistulės skrandžio sultims surinkti.

Prieš sekrecijos testus gyvuliukams neduota maisto apie 18 val, vandens kiekio neribojant. Skrandžio rūgšties sekrecija stimuliuota histamino dihidrochlorido (12 ml/val) dozės 4 val. infuzija, produkujančia apie 80% individualaus maksimalaus sekrecinio atsako, ir skrandžio sultys surinktos į nuoseklias 30 min. frakcijas. Bandomas junginys arba užpildas įvesti intraveniškai ar intraduodenaliai 0, 5 ml/kg kūno svorio apimtyje, praėjus 1 val nuo histamino infuzijos pradžios. Skrandžio sulčių mėginių rūgštingumas nustatytas titruojant iki pH 7, 0, ir apskaičiuota rūgšties išėiga. Rūgšties išėiga surinkimo periodų metu, po bandomo junginio ar užpildo suleidimo, išreiškiama kaip frakcijų atsakas, priimant rūgšties išėigą frakcijoje prieš preparato įvedimą už 1,0. Inhibicijos procentinė išraiška apskaičiuojama iš frakcijų atsakų į suleistą bandomąjį junginį ar užpildą. ED₅₀ reikšmės gautos grafiškai interpoliuojant logaritmines priklausomybės „dozė - atsakas“ kreives, arba apskaičiuotos iš eksperimentų su vienkartinė doze, atsižvelgiant į visų testuotų junginių analogišką priklausomybės „dozė - atsakas“ kreivių polinkio kampą. Visi pateikti rezultatai pagrįsti rūgšties išėiga 2 val. po dozavimo. Kraujo mėginiai bandomojo junginio koncentracijai plazmoje nustatyti buvo imti intervalais iki 3 val. po dozavimo. Plazma atskirta ir užšaldyta per 30 min. nuo paėmimo.

AUC (kreivės, nusakančios koncentraciją kraujyje laiko atžvilgiu, dengiamas plotas) ekstrapoliuotos iki begalybės, nustatytas linijinės trapecijos taisyklės pagalba. Bendrasis bioprieinamumas (F%) po intraduodenalinio įvedimo apskaičiuojamas kaip $100 \times (AUC_{id}/AUC_{iv})$.

Cheminis stabilumas

Šio išradimo skirtingų junginių cheminis stabilumas nustatytas kinetiškai, žemoje koncentracijoje, 37°C temperatūroje, vandeniniame buferiniame tirpale, esant skirtingoms pH reikšmėms. Duomenys 3 lentelėje parodo skilimo pusperiodą ($t_{1/2}$) esant pH 7, tai yra laiko periodą, po kurio pusė pradinio junginio kiekio lieka nepakitusi.

Biologinių testų ir cheminio stabilumo bandymų rezultatai

3 lentelėje pateikta suvestinė duomenų, gautų bandant išradimo junginį, ir duomenų apie struktūriškai artimai giminingą junginį, 3 lentelėje pavadintą 5-fluoro-2-[[[4-izopropoksi-2-piridinil]metil]-sulfinil]-1H-benzimidazolu anksčiau aprašytą patente US A 727 150. Kaip matoma iš 3 lentelės, junginys, atitinkantis šį išradimą, pasižymi aukštu biologiniu prieinamumu (F=96% žiurkėms), aukštu potencialumu ($ED_{50 iv} = 0,96 \mu\text{mol/kg}$, $ED_{50 id} = 2,4 \mu\text{mol/kg}$ žiurkėms) ir aukštu cheminiu stabilumu ($t_{1/2} = 23 \text{ val}$). Be to atsižvelgiant į charakteringiausią išradimo junginio savybę - bioprieinamumą - išradimo junginio bioprieinamumo lygis žymiai aukštesnis (96 % prieš 31 %) lyginant su žinomu junginiu, ir žymiai geresni kitų savybių rodikliai ($ED_{50 iv} = 1,8 \mu\text{mol/kg}$, $ED_{50 id} = 4,0 \mu\text{mol/kg}$ ir $t_{1/2} = 14 \text{ val}$ žinomame junginyje).

3 lentelė

Biologinio testo ir cheminio stabilumo bandymų duomenys

Bandomas junginys Pavyzdys Nr.	Rūgšties sekrecijos slopinimas				Biologinis prieinamumas išmatuotas metodu F %	Biologinis prieinamumas išmatuotas apytiksliai skryningo modeliui žiurkė ED ₅₀ iv/ED ₅₀ id(%)	Cheminis stabilumas esant pH 7, pusperiodis (t 1/2)h
	šuo ED ₅₀ (mmol/kg)		žiurkė ED ₅₀ (mmol/kg)				
	įvedimo būdas		įvedimo būdas				
	iv	id	iv	id			
1	0,80	0,9	0,96	2,4	95	96	23
Palyg.	n. t.	1)	1,8	4,0	n.t.	31	14

n.t. = netestuota

- 1) 1 šuo 3 μmol/kg slopinimo lygis 95%
 - 2 šuo 3 μmol/kg slopinimo lygis 98%
- Todėl ED₅₀ reikšmė negali būti įvertinta.

Išradimo apibrėžtis

1. 4-fluoro-2-[[[(4-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas (junginys I) ir jo fiziologiškai priimtinos druskos, taip pat jo optiniai enantiomerai.
2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo kad yra natrio druskos pavidalu.
3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo kad yra magnio druskos pavidalu.
4. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi savyje kaip aktyvų ingredientą 1 punkte nurodytą junginį.
5. Junginys pagal 1 punktą, skirtas naudojimui terapijoje.
6. Junginys pagal 1 punktą, skirtas skrandžio sekrecijos slopinimui žinduoliams, įskaitant žmogų.
7. Junginys pagal 1 punktą, skirtas žinduolių, įskaitant žmogų, virškinamojo trakto uždegiminių susirgimų gydymui.
8. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas, gaminant medikamentą, skirtą žinduolių, įskaitant žmogų, skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimui.
9. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas gaminant medikamentą, skirtą žinduolių, įskaitant žmogų, virškinamojo trakto uždegiminių susirgimų gydymui.
10. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad oksiduoja 4-fluoro-2-[[[(4-metoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolą, o gautą tokiu būdu I junginį, jei pageidautina, paverčia į druską arba gryną optinį izomerą.
11. 4-fluoro-2-merkaptio-1H-benzimidazolas.
12. 4-fluoro-2-[[[(4-metoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolas.