



(51) МПК

A61K 31/402 (2006.01)**A61P 1/00** (2006.01)**A61P 3/04** (2006.01)**A61P 1/06** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2004137091/15**, **28.04.2003**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.04.2003(30) Конвенционный приоритет:
17.05.2002 EP 02011047.4(43) Дата публикации заявки: **10.09.2005**(45) Опубликовано: **27.10.2008 Бюл. № 30**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Mendelson SD. Treatment of anorexia nervosa with tramadol. Am J Psychiatry. 2001 Jun; 158(6): 963-4. Двадцать пять наиболее перспективных разработок фармацевтических компаний, [on line] Фарматека №3 (99) [найдено 27.03.2007]. Найдено из Интернет: <yandex:http://www.pharmateca.ru/cgi-**
(см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
17.12.2004(86) Заявка РСТ:
EP 03/04428 (28.04.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 03/097051 (27.11.2003)

Адрес для переписки:
**101000, Москва, Малый Златоустинский пер.,
10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
Н.В.Кузенковой**

(72) Автор(ы):

**ВЕБЕР Франк (DE),
ЯКОБ Ютта (DE),
БАРБЕР Эндрю (DE),
ГОТТШЛИХ Рудольф (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

Тиога Фармасьютиклз, ИНК. (US)**(54) ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ, КОТОРЫЕ ЯВЛЯЮТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМИ КАК СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ОПИАТНОГО РЕЦЕПТОРА**

(57) Реферат:

Предложено применение асимадолина или его фармацевтически приемлемых солей для изготовления фармацевтических препаратов для лечения расстройств пищеварения, в частности гастропареза, гастроатонии, гастропаралича и стеноза желудочно-кишечного тракта. Препарат эффективен для модулирования тонуса желудочно-кишечного тракта, сытости. Показано, что

асимадолин (N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид (EMD 61753), селективный модулятор опиатного каппа-рецептора) дозозависимо регулирует аппетит, способствует увеличению объема поглощенной пищи без возникновения послеобеденных симптомов: вздутия, тошноты, боли, следующей за приемом пищи. 7 з.п. ф-лы, 5 ил., 4 табл.

(56) (продолжение):

bin/statyi.p1?sid=669&mid=1085056555&magid=55&full=1/. реферат Entrez PubMed: Corazzari E. Role of opioid ligands in the irritable bowel syndrome. Can J Gastroenterol. 1999 Mar; 13 Suppl A: 71A-75A.

[on line] PMID: 10202212 [найдено 27.03.2007]. реферат Entrez PubMed: Delvaux M. Pharmacology and clinical experience with fedotozine. Expert Opin Investig Drugs. 2001 Jan; 10(1):97-110 [on line] PMID: 11116283 [найдено 27.03.2007]. реферат Entrez PubMed: De Winter BY et al. Effects of mu- and kappa-opioid receptors on postoperative ileus in rats. Eur J Pharmacol. 1997 Nov 19; 339(1): 63-7 [on line] PMID: 9450617 [найдено 27.03.2007]. WO 01/98276 A1, 27.12.2001. RU 96112771 A, 27.09.1998. реферат Entrez PubMed: Jarosz PA. et al. The effect of opioid antagonism on food intake behavior and body weight in a biobehavioral model of obese binge eating. Biol Res Nurs. 2002 Apr; 3(4): 198-209. [on line] PMID: 12184663 [найдено 27.03.2007]. US 4889860 A (NOVA PHARMACEUTICAL CORP.) 26.12.1989. WO 02/13801 A2 (CPD, LLC), 21.02.2002. реферат Entrez PubMed: Gevaerd MS. et al. Combined effects of diethylpropion and alcohol on locomotor activity of mice: participation of the dopaminergic and opioid systems. Braz J Med Biol Res. 1999 Dec; 32(12): 1545-50. [on line] PMID: 10585638 [найдено 30.03.2007]. . ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЛЕКАРСТВ М., РЛС 2001 с.1067-1068, 583-585 М.Д.МАШКОВСКИЙ Лекарственные средства М., 2001 ч.1 с.123 реферат Entrez PubMed: Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000: a review of efficacy and safety. Arch INTERN Med. 2001 Aug 13-27. 161(15): 1814-24 [on line] PMID: 11493122 [найдено 30.03.2007].

RU 2336871 C2

RU 2336871 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/402 (2006.01)**A61P 1/00** (2006.01)**A61P 3/04** (2006.01)**A61P 1/06** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004137091/15, 28.04.2003**(24) Effective date for property rights: **28.04.2003**(30) Priority:
17.05.2002 EP 02011047.4(43) Application published: **10.09.2005**(45) Date of publication: **27.10.2008 Bull. 30**(85) Commencement of national phase: **17.12.2004**(86) PCT application:
EP 03/04428 (28.04.2003)(87) PCT publication:
WO 03/097051 (27.11.2003)Mail address:
**101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per.,
10, kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
N.V.Kuzenkovoj**

(72) Inventor(s):

**VEBER Frank (DE),
JaKOB Jutta (DE),
BARBER Ehndr'ju (DE),
GOTTShLIKh Rudol'f (DE)**

(73) Proprietor(s):

Tioga Farmas'jutiklz, INK. (US)**(54) APPLICATION OF COMPOUNDINGS, EFFECTIVE AS SELECTIVE OPIATE RECEPTOR MODULATORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: application of asimadolin or its pharmaceutically acceptable salts is proposed for preparation of pharmaceuticals for indigestion treatment: gastroparesis, gastroatonia, gastroparalysis and the digestive tract stenosis in particular. Medication is effective for tonus modulating of the digestive tract, satiation. Registered, that asimadolin (N-methyl-N-[(1S)-1-

phenil-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-il)ethyl]-2,2-dyphenylacetylene (EMD 61753), a selective modulator of the opiate kappa-receptors) depending on the dose, contributes to consumed food volume increase without afterdinner symptoms: bloat, nausea, pain after meal.

EFFECT: creation for effective medication for tonus modulating of digestive tract, satiation.

8 cl, 5 dwg, 4 tbl

Данное изобретение касается применения соединений, которые являются эффективными как селективные модуляторы опиатного рецептора для изготовления фармацевтических препаратов для диагностики, профилактики и/или лечения расстройств, упомянутые расстройства выбирают из расстройств приема пищи и расстройств

пищеварения, особенно из психогенных расстройств приема пищи, для изготовления фармацевтического препарата, эффективного для модулирования тонуса желудочно-кишечного тракта, и фармацевтических композиций, включающих один или большее количество упомянутых модулирующих соединений и один или большее количество соединений, которые являются эффективными как депрессанты аппетита.

В цивилизованных обществах работа и условия жизни все более и более связаны со всеми видами стресса, которые приводят во многих случаях к обусловленным стрессом расстройствам. Одной из основных групп расстройств, которые, как полагают, являются по крайней мере частично вызванными или находятся под влиянием современных условий жизни и стресса, обусловленного ими, является группа, включающая расстройства приема пищи и расстройства пищеварения, особенно психогенные расстройства приема пищи и расстройства пищеварения. Обычно эти расстройства лечатся психотерапевтическими и/или фармацевтическими рецептурами, которые взаимодействуют с центральной нервной системой. Лечение такими фармацевтическими рецептурами может приводить к серьезным неблагоприятным последствиям, таким как привыкание и склонность.

Поэтому целью данного изобретения было обеспечение возможности доступа к фармацевтически активным соединениям, которые могут использоваться для успешного лечения расстройств приема пищи и расстройств пищеварения, особенно психогенных расстройств приема пищи и психогенных расстройств пищеварения. Эти фармацевтически активные соединения должны быть выгодны с учетом предшествующего уровня техники и, в частности, проявлять незначительное влияние или не влиять вовсе на центральную нервную систему пациента при его лечении.

Неожиданно было установлено, что соединения, которые являются эффективными как селективные модуляторы опиатного рецептора, и особенно соединения, которые являются эффективными как периферийные селективные модуляторы опиатного рецептора могут успешно использоваться при лечении расстройств приема пищи и расстройств пищеварения. Более неожиданно было установлено, что эти соединения способны к модулированию тонуса желудочно-кишечного (ЖК) тракта у пациента, лечащегося с высокой эффективностью используя их, особенно после операции на ЖК тракте. Даже более неожиданно было установлено, что модуляцию тонуса ЖК тракта у пациента можно контролировать в зависимости от дозы, то есть желаемую релаксацию или активацию ЖК тракта, соответственно, можно достигнуть в зависимости от дозы соответствующего соединения, назначаемого пациенту.

Соответственно, объектом представленного изобретения является применение соединения, которое является эффективным как селективный модулятор опиатного рецептора, предпочтительно как селективный агонист опиатного рецептора, для изготовления фармацевтического препарата для диагностики и/или лечения расстройств, упомянутые расстройства выбирают из расстройств приема пищи и расстройств пищеварения. Предпочтительно упомянутый модулятор рецептора является периферийно селективным по отношению к рецептору. Особенно предпочтительно упомянутый опиатный рецептор является каппа-опиатным рецептором.

Поэтому предпочтительный аспект данного изобретения касается применения соединения, которое является эффективным как периферийно селективный модулятор опиатного рецептора для изготовления фармацевтического препарата для диагностики и/или лечения расстройств, упомянутые расстройства выбирают из расстройств приема пищи и расстройств пищеварения. Более предпочтительный аспект данного изобретения касается применения, как описано выше, которое далее характеризуется тем, что соединение является эффективным как периферийно селективный агонист опиатного рецептора. Даже более предпочтительный аспект данного изобретения касается

применения, как описано выше, которое далее характеризуется тем, что соединение является эффективным как периферийно селективный агонист каппа-опиатного рецептора.

Соединения для применения в соответствии с изобретением предпочтительно показывают одно или большее количество следующих полезных свойств:

- 5 - соединения для применения в соответствии с изобретением эффективны для модулирования тонуса ЖК тракта, особенно они могут использоваться для стимулирования релаксации или активации тонуса ЖК; вообще модуляция тонуса ЖК тракта является дозозависимой;
- 10 - соединения для применения в соответствии с изобретением эффективны для модулирования насыщения и/или послеобеденных симптомов, то есть, например, мера раздувания и ощущение наполнения, тошнота и/или боль после приема пищи;
- 15 - эффект насыщения и/или послеобеденные симптомы является, предпочтительно, дозозависимыми; в общем, более низкие дозы приводят к уменьшению признаков, в то время как более высокие дозы могут увеличивать симптомы;
- 20 - соединения для применения в соответствии с изобретением эффективны для модулирования объема натошак и/или податливости ЖК тракта и особенно ободочной кишки; например, объем натошак может быть знаменательно увеличен при введении более низких, чем средние дозы, по сравнению с необработанным;
- 25 - вообще, может наблюдаться не релевантное действие на функциональные периметры ЖК тракта, такие как время транзита через ЖК, опорожнение желудка, опорожнение кишечника и ободочной кишки, это действие, предпочтительно, не зависит или зависит от маленьких доз; таким образом, введение модулирующего соединения не влияет на природную функцию ЖК тракта и поэтому проявляет только небольшую тенденцию к стимулированию нежелательных неблагоприятных проявлений;
- 30 - предпочтительно, при более высоких дозах соединения в соответствии с представленным изобретением увеличиваются симптомы тяжести наполненного желудка, и можно поэтому корректировать отсутствующий сигнал у тучных пациентов, то есть пациенты получают сигнал наличия полного желудка с более низким объемом поглощенной пищи и таким образом меньше едят.
- 35 Дозозависимое действие на ЖК тракт при введении соединений, применяемых в соответствии с изобретением, можно легко определить в соответствии с или аналогично с методиками, известным в данной области техники, например в соответствии с методом описанным здесь. В соответствии с изобретением низшие дозы находятся в большинстве случаев в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,5 мг/кг в день,
- 40 предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 1,0 мг/кг в день и особенно предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,0 мг/кг в день, например приблизительно 0,3 мг/кг в день, приблизительно 0,75 мг/кг в день или приблизительно 1,0 мг/кг в день, принимая во внимание, что более высокие дозы лежат обычно выше приблизительно 2,0 мг/кг в день, предпочтительно в диапазоне от приблизительно 2,25
- 45 до приблизительно 5 мг/кг и особенно предпочтительно в диапазоне от приблизительно 2,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг в день, например приблизительно 3 мг/кг в день, приблизительно 5 мг/кг в день или приблизительно 8 мг/кг в день.

Изобретение, таким образом, касается применения соединения, которое является эффективным как селективный модулятор опиатного рецептора, особенно как периферийно селективный модулятор опиатного рецептора, для изготовления фармацевтического препарата, эффективного для модулирования тонуса желудочно-кишечного тракта.

- 50 Изобретение далее касается применения соединения, которое является эффективным как селективный модулятор опиатного рецептора, особенно как периферийно селективный модулятор опиатного рецептора, для изготовления фармацевтического препарата для диагностики и/или лечения расстройств, упомянутые расстройства выбирают из расстройств приема пищи и расстройств пищеварения, особенно психогенных расстройств приема пищи и расстройств пищеварения.

Расстройства приема пищи и расстройства пищеварения в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваются, регулирование патологического дисбалансного аппетита, потерю аппетита или уменьшение аппетита, вызванное, например, беременностью, раком, инфекционным заболеванием, таким как грипп или ВИЧ, постоперационное

5 неблагоприятное воздействие, в результате катаболизма, кахесию, анорексию, особенно нервную анорексию, дизорексию, диспандероз, ожирение, булимию, тучность, гастропарез, особенно нейрогенный гастропарез, диабетический гастропарез, миогенный гастропарез или гастропарез, вызванный наркотиками, гастроатонию, гастропаралич или энтеропаралич, особенно после операции на ЖК тракте, и стеноз желудочно-кишечного

10 тракта, особенно стеноз пилоруса.

Поэтому предпочтительное воплощение данного изобретения касается применения соединения, которое является эффективным как селективный модулятор опиатного рецептора, особенно как периферийно селективный модулятор опиатного рецептора, для

15 изготовления фармацевтического препарата для лечения расстройств, выбранных из группы, включающей регулирование патологического дисбалансного аппетита, анорексию, тучность, булимию, ожирение, гастропарез и стеноз желудочно-кишечного тракта и особенно нервную анорексию, булимию, ожирение, диабетический гастропарез и стеноз пилоруса.

Соединения, которые являются эффективными как селективные модуляторы опиатного рецептора, особенно периферийные селективные модуляторы опиатного рецептора и более особенно соединения, которые проявляют селективное действие по отношению к

20 опиатным рецепторам, особенно периферийным опиатным рецепторам, известны среднему специалисту в данной области техники и были экстенсивно описаны в литературе. Эти модуляторы обычно разделяются на агонисты опиатного рецептора и антагонисты опиатного рецептора. За эти годы были найдены и подробно изучены

25 различные подтипы опиатных рецепторов, каппа-опиатный рецептор (или κ -опиатный рецептор) и мю-опиатный рецептор (или μ -опиатный рецептор) принадлежат к наиболее известным.

Подходящими для применения в соответствии с изобретением являются соединения, которые эффективны как селективные опиатные модуляторы, предпочтительно как

30 периферийные селективные опиатные модуляторы, более предпочтительно периферийные селективные опиатные агонисты, даже более предпочтительно периферийные селективные каппа- или мю-опиатные агонисты и особенно предпочтительно периферийные селективные каппа-опиатные агонисты. Эти соединения далее упоминаются

35 как "соединения для применения в соответствии с изобретением" или как "модулирующие соединения".

Такие различные модулирующие соединения известны в этой области техники, например, из далее цитируемой литературы:

DE-A1-3935371; DE 4034785, DE-A-4215231; EP-A-0569802; EP 0752246; J.N.Sengupta et

40 al., Pain 79 (1990) 175-185; Laurent Diop et al., European Journal of Pharmacology, 271 (1994) 65-71; Gottschlich et al., Chirality 6: 685-689 (1994); Gottschlich et al., Drugs Exptl. Clin. Res. XXI (5), 171-174 (1995); A.Barber et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1317-1327; J.N.Junien, P.Riviere, Aliment. Pharmacol. Ther 1995, 9: 117-126, и литература, цитируемая в вышеупомянутых публикациях, где и те и

45 другие включены в описание данного изобретения как ссылки.

Модулирующие соединения, раскрытые в вышеупомянутых цитируемых ссылках, включены в эту заявку как ссылка. Соответственно, применение этих модулирующих соединений для изготовления фармацевтического препарата в соответствии с изобретением является заявленным предметом представленного изобретения.

50 Кроме того, соединения для применения в соответствии с изобретением могут быть легко определены квалифицированным специалистом в данной области техники, например, с помощью методов, известных и устоявшихся в этой области техники или аналогично этим устоявшимися методам, например с помощью исследований связывания

рецептора, высокопроизводительным скринингом, *in vitro* тестируемых систем, животных моделях и т.д.. Примеры методов, которые могут быть использованы для определения соединений для применения в соответствии с изобретением, цитируются далее:

Krimmer, E.C. et al., Fed. Proc. 1982 (5), 41 (7): 2319-22; Spetea et al., Life

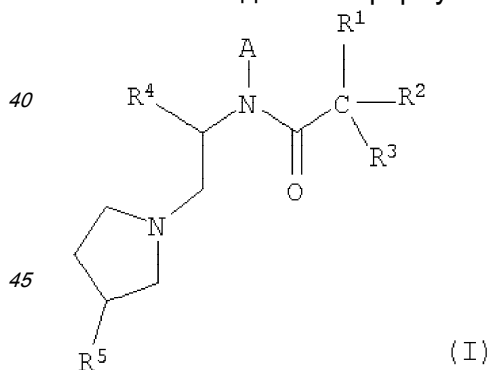
- 5 Sciences 69 (2001), 1775-1782, и Lathi et al., European Journal Pharmacology 1985, 109: 281-284, и литература, цитируемая в вышеупомянутых публикациях, где и те и другие включены в описание данного изобретения как ссылки.

Вообще, соединения считаются подходящими как селективные модуляторы опиатного рецептора для применения в соответствии с изобретением, то есть модулирующие
 10 соединения, если они показывают сродство к одному или большему количеству опиатных рецепторов, предпочтительно к μ - и κ -опиатному рецептору, более предпочтительно к μ - или κ -опиатному рецептору и особенно к κ -опиатному рецептору, лежащее, определено как значение IC_{50} , в диапазоне 100 мкмоль или ниже, предпочтительно 10 мкмоль или ниже, более предпочтительно в диапазоне 3 мкмоль или ниже, даже более
 15 предпочтительно в диапазоне 1 мкмоль или ниже и наиболее предпочтительно в наномолярном интервале. Особенно предпочтительными для применения в соответствии с изобретением являются модуляторы опиатного рецептора, как определено выше/ниже, которые являются периферийно селективно действующими модуляторами опиатного рецептора. Во многих случаях выгодно значение IC_{50} с более низшего конца приведенных
 20 диапазонов и в некоторых случаях особенно желательно, чтобы значение IC_{50} было как можно меньше, но вообще значения IC_{50} , которые лежат между вышеупомянутыми верхними пределами и нижним пределом в области 0,0001 мкмоль, 0,001 мкмоль, 0,01 мкмоль или даже больше чем 0,1 мкмоль, достаточны для указанной желаемой фармацевтической активности.

25 Значение периферийной селективной активности соединения, предпочтительно фармацевтически активного соединения или фармацевтического препарата, содержащего такое соединение, известно в данной области техники и может быть легко определено в соответствии с известными процедурами.

Периферийно селективное соединение в соответствии с изобретением предпочтительно
 30 означает соединение, которое проявляет селективность для периферийной нервной системы при взаимодействии с телом и предпочтительно с нервной системой пациента, когда вводится упомянутому пациенту. Таким образом, периферийные селективные соединения, предпочтительно, показывают незначительное или даже, предпочтительно, не проявляют никакого влияния на центральную нервную систему пациента при введении
 35 упомянутому пациенту.

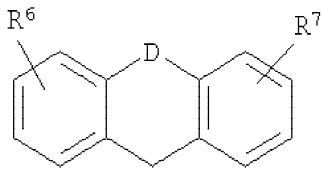
Предпочтительными соединениями для применения в соответствии с изобретением являются соединения формулы I



в которой R^1 представляет собой Ar, циклоалкил, который содержит 3-7 атомов C, или циклоалкилалкил, который содержит 4-8 атомов C,

R^2 представляет собой Ar,

R^1 и R^2 вместе также представляют собой



5

R^3 представляет собой H, OH, OA или A,

R^4 представляет собой A или фенил, который может быть, необязательно, моно- или дизамещен Hal, OH, OA, CF_3 , NO_2 , NH_2 , NHA, $NHCOA$, $NHSO_2A$ или NA_2 ,

R^5 представляет собой O, CH_2OH ,

10

R^6 и R^7 в каждом случае, независимо друг от друга, представляют собой H, Hal, OH, OA, CF_3 , NH_2 , NHA, NA_2 , $NHCOA$, $NHCONH_2$, NO_2 или метилendiокси,

A представляет собой алкил, который содержит 1-7 атомов C,

Ar представляет собой моно- или бициклический ароматический радикал, который может, необязательно, содержать атом N, O или S и может быть моно-, ди- или тризамещен A, Hal, OH, OA, CF_3 , NH_2 , NHA, NA_2 , $NHCOA$ и/или $NHCONH_2$,

15

D представляет собой CH_2 , O, S, NH, NA, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2-NA-$ или связь и

Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

и/или их соли, и/или фармацевтически приемлемые производные, особенно соединения формулы I,

20

в которых Ar представляет собой фенил,

R^3 представляет собой H и

A представляет собой метил,

25

и/или их соли, и/или фармацевтически приемлемые производные, являющиеся фармацевтически активными соединениями, которые являются особенно пригодными как периферийные селективные модуляторы опиатного рецептора для применения в соответствии с изобретением. Особенно предпочтительным как соединение формулы I является N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамид (EMD 61753) и/или его соль, и/или фармацевтическое производное, предпочтительно фармацевтически приемлемая соль и особенно гидрохлоридная соль. Это соединение известно как асимадолин.

30

Другие предпочтительные модулирующие соединения для применения в соответствии с изобретением выбирают из группы, включающей алвимопан (смотрите, например, Am. J. Surg. 2001 Nov; 182 (5ASuppl): 27S-38S), лоперамид (смотрите, например, J. Pharmacol Exp Ther 1999 Apr; 289 (1): 494-502), спирадолин (смотрите, например, Pol. J. Pharmacol. 1994 Jan-Apr; 46 (1-2): 37-41), федотозин (смотрите, например, Expert Opin Investig Drugs. 2001 Jan; 10 (1): 97-110), пентазоцин (смотрите, например, Biol Pharm Bull. 1997 Nov; 20 (11): 1193-8), ICI204448 (смотрите, например, Br J. Pharmacol. 1992 Aug; 106 (4): 783-9), U-50488H (смотрите, например, Life Sci. 2002 Mar 1; 70(15): 1727-40), ADL 10-0101 (смотрите, например, Pain 2002 Mar; 96(1-2): 13-22), ADL 10-0116 (смотрите, например, Pain 2002 Mar; 96 (1-2): 13-22) и ADL 1-0398 (от Adolor Corp., USA).

35

В одном из предпочтительных воплощений изобретения модулирующие соединения выбирают из группы, включающей алвимопан, лоперамид, федотазин и асимадолин.

45

В другом предпочтительном воплощении изобретения модулирующие соединения выбирают из группы, включающей ICI 204448, U-50488H, ADL 10-0101, ADL 10-0116 и ADL 1-0398.

В более предпочтительном воплощении изобретения модулирующие соединения выбирают из группы, включающей алвимопан, лоперамид, асимадолин, ADL 10-0116 и ADL 1-0398.

50

Особенно предпочтительно для применения в соответствии с изобретением используется асимадолин или его соль, или сольват.

В соответствии с изобретением термин "фармацевтический препарат для диагностики

расстройств" включает фармацевтические препараты, которые используются непосредственно для диагностических целей, а также как фармацевтические препараты, которые позволяют или облегчают использование диагностических методов, например, влияя на чувствительность, особенно чувствительность к давлению и боли, и/или тонус

5 желудочно-кишечного тракта. Во многих случаях влияние или модулирование тонуса желудочно-кишечного тракта приводит к релаксации или активации тонуса желудочно-кишечного тракта и предпочтительно к временной релаксации или активации тонуса желудочно-кишечного тракта. Модуляция тонуса желудочно-кишечного тракта является

10 выгодной при использовании наиболее общих диагностических методов для ЖК тракта, таких как эндоскопические диагностические методы и особенно ректоскопия, эндоскопическая биопсия, эндосонография и эндоскопические рентгеновские методы. Во многих случаях влияние на желудочно-кишечный тонус является также полезным при проведении операций на ЖК тракте, особенно, если используются эндоскопические методы.

15 Таким образом, применение соединений, которые являются селективными модуляторами опиатного рецептора (как описано выше) для изготовления фармацевтических препаратов для поддерживающей терапии повреждений, ран или хирургических повреждений ЖК тракта, например анальных трещин, после ректоанального хирургического вмешательства и особенно геморроидэктомии, является предметом

20 данного изобретения.

Соединения для применения в соответствии с изобретением дополнительно выгодны, поскольку они, предпочтительно, не преодолевают гематоэнцефалический барьер или только в незначительном количестве, в несущественной степени. Это уменьшает риск возникновения нежелательных побочных проявлений.

25 Кроме того, соединения для применения в соответствии с изобретением не оказывают или оказывают незначительное, в несущественной степени, взаимодействие с центральной нервной системой пациента, которому они назначаются.

Так как соединения для применения в соответствии с изобретением эффективны как агенты, увеличивающие послеобеденные симптомы, особенно когда назначаются в более

30 высоких дозах, они могут использоваться как депрессанты аппетита.

Поскольку соединения для применения в соответствии с изобретением, предпочтительно, не взаимодействуют с центральной нервной системой, может быть очень выгодно объединить их с обычными депрессантами аппетита, предпочтительно с депрессантами аппетита, которые являются эффективными вследствие воздействия на

35 центральную нервную систему, и особенно с симпатомиметиками, при лечении расстройств, которые касаются чрезмерного поглощения или приема пищи, и особенно при лечении ожирения или адипозита. Комбинированная терапия, включающая введение соединений, применяемых в соответствии с изобретением, и обычных депрессантов аппетита может быть реализована путем введения двух или большего количества

40 отдельных фармацевтических рецептур, каждая из которых содержит только один класс активных ингредиентов, или модулирующее соединение, которое воздействует на периферийную нервную систему или обычный депрессант аппетита, который воздействует на центральную нервную систему. С другой стороны, комбинированная терапия может быть реализована путем введения одной фармацевтической композиции, которая

45 содержит оба класса активных ингредиентов, один или большее количество модулирующих соединений, воздействующих на периферийную нервную систему, и один или большее количество обычных депрессантов аппетита и при желании один или большее количество других компонентов, которые выбирают из группы, включающей дополнительные активные ингредиенты, инертные наполнители и вспомогательные агенты.

50 Таким образом, другой аспект данного изобретения касается применения соединения, которое является эффективным как селективный модулятор опиатного рецептора, особенно эффективным как периферийно селективный модулятор опиатного рецептора, для изготовления фармацевтического препарата для введения в комбинации с одним или

большим количеством фармацевтических агентов, которые являются эффективными как депрессанты аппетита, предпочтительно депрессанты аппетита, воздействующие на центральную нервную систему.

Предпочтительные обычные депрессанты аппетита выбирают из группы, включающей фенилпропаноламин, катин, сибутрамин, амфепрамон, эфедрин и норпсевдоэфедрин и их соли и особенно гидрохлорид фенилпропаноламина, гидрохлорид катина, гидрохлорид сибутрамина, гидрохлорид амфепрамона, гидрохлорид эфедрина и гидрохлорид норпсевдоэфедрина. Обычные депрессанты аппетита, перечисленные выше, обычно упоминаются как симпатомиметики.

Предпочтительное воплощение этого аспекта данного изобретения касается применения одного или большего количества соединений, которые выбирают из группы, включающей алвимопан, лоперамид, асимадолин, федотозин, пентазоцин, ICI204448, U-50488H, ADL 10-0101, ADL 10-0116 и ADL 1-0398, и особенно применения асимадолина для изготовления медикамента, который используется в комбинации с депрессантом аппетита, предпочтительно выбранным из группы, включающей фенилпропаноламин, катин, сибутрамин, амфепрамон, эфедрин и норпсевдоэфедрин.

Другой аспект изобретения касается фармацевтической композиции, которая содержит один или большее количество соединений, эффективных как селективный модулятор опиатного рецептора и особенно эффективный как периферийно селективный модулятор опиатного рецептора, и один или большее количество соединений, которые являются эффективными как депрессанты аппетита, предпочтительно один или большее количество обычных депрессантов аппетита и особенно один или большее количество симпатомиметиков. Предпочтительными являются фармацевтические композиции, как описано выше, в которых селективный модулятор опиатного рецептора выбирают из группы, включающей алвимопан, лоперамид, асимадолин, федотазин, пентазоцин, ICI204448, U-50488H, ADL 10-0101, ADL 10-0116 и ADL 1-0398, и/или обычный депрессант аппетита, выбранный из группы, включающей фенилпропаноламин, катин, сибутрамин, амфепрамон, эфедрин и норпсевдоэфедрин или их соль. Особенно предпочтительными являются фармацевтические композиции, как описано выше, в которых селективный модулятор опиатного рецептора выбирают из группы, включающей алвимопан, лоперамид, асимадолин, федотазин, ADL 10-0116 и ADL 1-0398 и особенно предпочтительно асимадолин и/или обычный депрессант аппетита, выбранный из группы, включающей фенилпропаноламин, катин, сибутрамин, амфепрамон, эфедрин и норпсевдоэфедрин или их соль.

Один из специальных и предпочтительных аспектов изобретения касается фармацевтической композиции, включающей асимадолин и, по крайней мере, один депрессант аппетита, предпочтительно обычный депрессант аппетита и особенно предпочтительно по крайней мере один симпатомиметик.

Другой аспект изобретения касается применения фармацевтической композиции, как описано выше, для лечения заболеваний, и упомянутое заболевание выбирают из группы, включающей регулирование патологического дисбалансного аппетита, кахесию, анорексию, дизорексию, диспондероз, тучность, булимию, ожирение, гастропарез, гастроатонию, гастропаралич и стеноз желудочно-кишечного тракта. В этом аспекте заболевания предпочтительно выбирают из группы, включающей регулирование патологического дисбалансного аппетита, тучность или ожирение.

Таким образом, изобретение также касается применения соединения, как определено в одном из пунктов с 1 по 5, для изготовления фармацевтического препарата для использования (назначения) в комбинации с одним или большим количеством фармацевтических препаратов, которые являются эффективными как депрессанты аппетита.

Во всех указанных областях, описанных здесь, в частности, применяется гидрохлорид N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамида (асимадолин) как модулирующее соединение и таким образом как

фармацевтический препарат или как активный ингредиент в фармацевтическом препарате, проявляющем особенную эффективность. Эта особенно высокая эффективность асимадолина при всех показаниях описанных здесь, предпочтительно, сохраняется во всех видах препаративных форм.

5 Соединения для применения в соответствии с представленным изобретением предпочтительно выбирают из соединений, которые не могут пересекать гематоэнцефалический барьер из-за их структуры и поэтому не проявляют потенциальной зависимости. Также до сих пор не были найдены никакие проявления, которые бы ограничивали применение полезных свойств для требуемых показаний каким бы то ни
10 было образом.

Соединения для применения в соответствии с представленным изобретением и/или их физиологически приемлемые соли, и/или их физиологически приемлемые производные могут поэтому использоваться для изготовления фармацевтических композиций или рецептур путем введения их в подходящую дозированную форму вместе с по крайней мере
15 одним инертным наполнителем или вспомогательным агентом и при желании с одними или большим количеством других активных соединений. Композиции или рецептуры, полученные таким образом, могут быть использованы как медикаменты при лечении людей или в ветеринарии. Подходящими инертными наполнителями являются органические или неорганические вещества, которые являются подходящими для энтерального (например,
20 перорального или ректального) или парентерального введения и не реагируют с соединениями применяемыми в соответствии с представленным изобретением, например, вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, триацетаты глицерина и другие глицериды жирных кислот, желатин, лецитин сои, углеводы, такие как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк или целлюлоза.

25 Для перорального приема используются, в частности, таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, капсулы, сиропы, соки или капли. Особый интерес представляют таблетки, покрытые оболочкой, и капсулы, имеющие кишечное покрытие, или капсулы с оболочками. Для ректального введения используются свечи и для парентерального введения используются растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, а также
30 суспензии, эмульсии или имплантаты.

Соединения для применения в соответствии с изобретением могут также быть лиофилизированы и полученный лиофилизат использоваться, например, для получения инъектируемых рецептур.

Указанные композиции или рецептуры могут быть стерилизованы и/или содержать
35 вспомогательные агенты, такие как консерванты, стабилизаторы и/или смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буферирующие агенты, красители и/или ароматизаторы. При желании они могут также содержать один или большее количество дополнительных активных соединений, например, один или большее количество витаминов, диуретиков, противовоспалительных или других соединений,
40 которые могут модулировать тонус ЖК тракта и которые не являются селективными модуляторами опиатного рецептора.

Если соединение для применения в соответствии с изобретением является соединением с основными свойствами, его обычно называют основным или свободноосновным соединением. Может быть выгодно преобразовать свободное
45 основание в ассоциированную кислотно-аддитивную соль, используя кислоту, например, с помощью реакции эквивалентных количеств основания и кислоты в инертном растворителе, таком как этиловый спирт, с последующим упариванием. Подходящими кислотами для этой реакции являются, в частности, кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Таким образом, возможно использование
50 неорганических кислот, например серной кислоты, сернистой кислоты, дитионовой кислоты, азотной кислоты, галогеноводородной кислоты, такой как хлористоводородная кислота или бромистоводородная кислота, фосфорных кислот, такой как, например, ортофосфорная кислота, сульфаминовой кислоты, кроме того, органических кислот, в

частности алифатических, алициклических, арилифатических, ароматических или гетероциклических одноосновных или многоосновных карбоновых, сульфоновых или серных кислот, например муравьиной кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, капроновой кислоты, октановой кислоты, декановой кислоты, гексадекановой кислоты, стеариновой кислоты, триметилуксусной кислоты, диэтилуксусной кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, пимелиновой кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты, лимонной кислоты, глюконовой кислоты, аскорбиновой кислоты, никотиновой кислоты, изоникотиновой кислоты, метан- или этансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, триметоксибензойной кислоты, адамантанкарбоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, гликолевой кислоты, эмбоновой кислоты, хлорфеноксиуксусной кислоты, аспарагиновой кислоты, глютаминовой кислоты, пролина, глиоксалевого кислоты, пальмитиновой кислоты, пара-хлорфеноксиизмасляной кислоты, циклогексанкарбоновой кислоты, 1-фосфата глюкозы, нафталинмоно- и -дисульфоновых кислот или лаурилсерной кислоты. Соли с физиологически неприемлемыми кислотами, например пикраты, могут использоваться для выделения и/или очистки соединений формулы I. С другой стороны, соединения формулы I могут быть преобразованы в соответствующие соли металлов, в частности соли щелочных металлов или соли щелочно-земельных металлов, или в соответствующие соли аммония, используя основания (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия или карбонат калия). Кроме того, подходящими солями являются замещенные аммониевые соли, например, диметил-, диэтил- и диизопропиламмониевые соли, моноэтанол-, диэтанол- и диизопропаноаммониевые соли, циклогексил- и дициклогексиламмониевые соли, дибензилэтилендиаммониевые соли, кроме того, например, соли с аргинином или лизином.

Альтернативно соединения для применения в соответствии с изобретением с кислотными свойствами могут быть преобразованы в ассоциированную основно-адитивную соль с использованием основания, например, с помощью реакции эквивалентных количеств кислотного соединения и основания в инертном растворителе, таком как этиловый спирт, с последующим упариванием. Примерами подходящих оснований являются физиологически приемлемые амины, гидроксиды или карбонаты, такие как этаноламин, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и карбонат калия, которые переводят соединения, применяемые в соответствии с изобретением, в соответствующие соли аммония или соли металлов.

С другой стороны, при желании свободные основания формулы I или формулы II могут быть выделены из их солей с использованием основания (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия или карбонат калия).

Фармацевтически приемлемыми производными соединений для применения в соответствии с изобретением являются пролекарственные формы, метаболиты и т.п. Примерами таких пролекарственных форм и/или метаболитов являются соединения для применения в соответствии с изобретением, которые содержат модифицированные группы, которые легко разлагаются/удаляются, такие как алкильные группы, ацильные группы и/или биodeградируемые полимеры, и поэтому высвобождают соединение для применения в соответствии с изобретением из соответствующего производного. Примеры подходящих биополимеров описаны в литературе, например в *Int. J. Pharm.* 115, 61-67 (1995).

Кроме того, изобретение касается фармацевтической композиции, которая содержит один или большее количество соединений, эффективных как селективный модулятор опиатного рецептора, как определено выше, и один или большее количество соединений, которые являются эффективными как депрессант аппетита, как определено выше.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением могут быть получены или изготовлены в соответствии с методами, известными в данной области техники или аналогично этим методам. Обычно фармацевтические композиции в соответствии с изобретением получают с помощью нехимических методов, например путем смешивания активных ингредиентов, то есть одного или большего количества модулирующих

соединений (или его солей) и/или одного или большего количества соединений, которые являются эффективными как депрессанты аппетита (или их солей), и преобразование смеси в желаемую дозированную форму, например, в таблетки с помощью методов формования или в растворы путем растворения активных ингредиентов в растворителе.

5 Вообще, активные ингредиенты превращают в фармацевтическую композицию вместе с одним или большим количеством инертных наполнителей, например твердых, жидких и/или полужидких инертных наполнителей, или одним или большим количеством вспомогательных агентов и, при желании, в комбинации с одним или большим количеством активных ингредиентов.

10 Эти рецептуры могут использоваться как медикаменты при лечении людей или в ветеринарии. Подходящими наполнителями являются органические или неорганические вещества, которые являются подходящими для энтерального (например, перорального), перентерального или местного введения и не реагируют с новыми соединениями, например вода, растительные масла, бензиловые спирты, алкиленгликоли, полиэтиленгликоли, триацетаты глицерина, желатин, углеводы, такие как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк или вазелин. Подходящими для перорального приема являются, в частности, таблетки, пилюли, таблетки, покрытые оболочкой, капсулы, порошки, гранулы, сиропы, соки или капли, подходящими для ректального введения являются свечи, подходящими для парентерального введения являются растворы, 20 предпочтительно масляные или водные растворы, кроме того, суспензии, эмульсии или имплантаты, и подходящими для местного применения являются мази, кремы или порошки. Новые соединения могут также быть лиофилизированы и полученные лиофилизаты использованы, например, для получения инъеклируемых рецептур. Указанные рецептуры могут быть стерилизованы и/или включать вспомогательные агенты, такие как 25 смазывающие агенты, консерванты, стабилизаторы и/или смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для модифицирования осмотического давления, буферизирующие вещества, красители, ароматизаторы и/или множество других активных ингредиентов, например, один или большее количество витаминов.

Для введения в виде ингаляционного аэрозоля, возможно использование спреев, в 30 которых активный ингредиент или растворен, или суспендирован в газе пропелланта или смеси газов пропеллантов (например, CO₂ или хлорфторуглеводороды). Активный ингредиент полезно использовать здесь в микронизированной форме, в которой могут присутствовать один или большее количество дополнительных физиологически приемлемых растворителей, например этиловый спирт. Ингаляционные растворы могут 35 вводиться с помощью обычных ингаляторов.

Модулирующие соединения в соответствии с изобретением обычно вводятся по аналогии с другими известными коммерчески доступными рецептурами для указанных назначений, предпочтительно в дозах от приблизительно 0,001 до 50 мг, в особенности от 0,01 до 30 мг, на единичную дозировку. Суточная доза, предпочтительно, находится в 40 интервале от приблизительно 0,02 до 20 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 0,05 до 10 мг/кг, даже более предпочтительно от приблизительно 0,1 до 5 мг/кг и, в частности, от 0,2 до 4,0 мг/кг массы тела. Во многих случаях суточная доза приблизительно составляет 0,3 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг, приблизительно 3,0 мг/кг или приблизительно 4,0 мг/кг и особенно выгодна доза 45 приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг или приблизительно 3,0 мг/кг. Во многих случаях выгодно, если ежедневная доза дается в двух отдельных частях, каждая из которых содержит половину количества данной суточной дозы. Вообще, обозначение дозы модулирующих соединений в мг основывается на фармацевтической эффективности самих соединений или, если соединение назначается как соль, например как гидрохлорид, 50 на массе соединения как его соли. Дозировка, приведенная мг/кг, основывается на массе тела пациента в кг, которому назначается соединение.

Удельная доза для каждого отдельного пациента зависит, однако, от различных факторов, например, активность отдельного используемого соединения, возраст, масса

тела, общее состояние здоровья и пол, диета, время и путь введения, и скорость выведения, фармацевтическая комбинация и серьезность отдельного расстройства, к которому применяются терапия. Пероральный путь введения является предпочтительным.

Для введения асимадолина, как было установлено, проверенными являются следующие

5 дозировки:

- от 1 до 2,0 мг/кг в день, предпочтительно от 0,3 до 1,5 мг/кг в день и особенно от 0,75 до 1,5 мг/кг в день, например приблизительно 1,0 мг/кг в день; эти дозировки относят к "низшим дозам" в соответствии с изобретением;

10 - от 1,75 до 6,0 мг/кг в день, предпочтительно от 2,0 до 4,5 мг/кг в день и особенно от 2,5 до 3,5 мг/кг в день, например приблизительно 3 мг/кг в день; эти дозировки относят к "высшим дозам" в соответствии с изобретением.

Объектом лечения или назначения в соответствии с аспектами изобретения является каждый пациент, нуждающийся в таком лечении или назначении, предпочтительно животное, особенно млекопитающее и особенно предпочтительно человек.

15 Описание чертежей

На фиг.1 показаны результаты теста насыщения (максимальный объем поглощенной пищи в мл в зависимости от назначенной дозы асимадолина для исследования, Часть А (три колонны, слева направо: плацебо → 1280 мл; 0,15 мг/кг асимадолина → 1425 мл; 0,5 мг/кг асимадолина → 1470 мл) и для исследования, Часть Б (две колонны, слева направо: 20 плацебо → 1300 мл; 1,5 мг/кг асимадолина → 1390 мл).

На фиг.2 показаны значения (ВАП-значения) для совокупности послеобеденных симптомов как результат поглощенного объема пищи в тесте насыщения в зависимости от назначаемой дозы асимадолина для исследования, Часть А (три колонны, слева направо: 25 плацебо → ВАП-значение = 180; 0,15 мг/кг асимадолина → ВАП-значение = 187; 0,5 мг/кг асимадолина → ВАП-значение = 170) и для исследования часть Б (две колонны, слева направо: плацебо → ВАП-значение = 162; 1,5 мг/кг асимадолина → ВАП-значение = 192).

На фиг.3 показан объем натошак (в мл) ободочной кишки при давлении 0 мм как результат теста Баростата, зависящего от введенных доз асимадолина для исследования, 30 Часть А (три колонны, слева направо: плацебо 1 мл; 0,15 мг/кг асимадолина → 8 мл; 0,5 мг/кг асимадолина → 21 мл), и для исследования, часть Б (две колонны, слева направо: плацебо → 6 мл; 1,5 мг/кг асимадолина → 24 мл).

На фиг.4 показаны значения (ВАП-значения) ощущения растяжения в результате теста Баростата в зависимости от давления (мм Hg), что является причиной растяжения и 35 введения доз асимадолина для исследований, Часть А и Часть Б (4 группы, каждая состоит из пяти колонн; слева направо):

- при 8 мм Hg
- плацебо (Часть А) → 37;
- 0,15 мг/кг асимадолина (Часть А) → 38;
- 40 - 0,5 мг/кг асимадолина (Часть А) → 26;
- плацебо (Часть Б) → 20;
- 1,5 мг/кг асимадолина (Часть Б) → 31;
- при 16 мм Hg
- плацебо (Часть А) → 43;
- 45 - 0,15 мг/кг асимадолина (Часть А) → 37;
- 0,5 мг/кг асимадолина (Часть А) → 37;
- плацебо (Часть Б) → 23;
- 1,5 мг/кг асимадолина (Часть Б) → 38;
- 50 - при 24 мм Hg
- плацебо (Часть А) → 43;
- 0,15 мг/кг асимадолина (Часть А) → 45;
- 0,5 мг/кг асимадолина (Часть А) → 41;

- плацебо (Часть Б) → 42;
- 1,5 мг/кг асимадолина (Часть Б) → 41;
- при 32 мм Hg
- плацебо (Часть А) → 54;
- 5 - 0,15 мг/кг асимадолина (Часть А) → 53;
- 0,5 мг/кг асимадолина (Часть А) → 47;
- плацебо (Часть Б) → 51;
- 1,5 мг/кг асимадолина (Часть Б) → 43.

10 На фиг.5 показаны значения (ВАП-значения) боли при растяжении как результат теста Баростата в зависимости от давления (мм Hg), что является причиной растяжения и введения доз асимадолина для исследований, Часть А и Часть Б (4 группы, каждая состоит из пяти колонн; слева направо:

- при 8 мм Hg
- 15 - плацебо (Часть А) → 22;
- 0,15 мг/кг асимадолина (Часть А) → 25;
- 0,5 мг/кг асимадолина (Часть А) → 18;
- плацебо (Часть Б) → 14;
- 1,5 мг/кг асимадолина (Часть Б) → 30;
- 20 - при 16 мм Hg
- плацебо (Часть А) → 33;
- 0,15 мг/кг асимадолина (Часть А) → 28;
- 0,5 мг/кг асимадолина (Часть А) → 28;
- плацебо (Часть Б) → 21;
- 25 - 1,5 мг/кг асимадолина (Часть Б) → 37;
- при 24 мм Hg
- плацебо (Часть А) → 38;
- 0,15 мг/кг асимадолина (Часть А) → 30;
- 30 - 0,5 мг/кг асимадолина (Часть А) → 32;
- плацебо (Часть Б) → 30;
- 1,5 мг/кг асимадолина (Часть Б) → 40;
- при 32 мм Hg
- плацебо (Часть А) → 48;
- 35 - 0,15 мг/кг асимадолина (Часть А) → 42;
- 0,5 мг/кг асимадолина (Часть А) → 38;
- плацебо (Часть Б) → 43;
- 1,5 мг/кг асимадолина (Часть Б) → 47.

Список сокращений, используемых в тексте

40	AC	восходящая часть ободочной кишки
	HC	неблагоприятное событие
	ALT	аланинаминотрансфераза
	ANCOVA	Ковариационный анализ (статистический метод)
	ANOVA	Дисперсионный апплетный анализ (статистический метод)
	д.п.	до полудня; утром
45	AST	аспартатаминотрансфераза
	AUC _{0-t}	площадь под кривой концентрация от времени от времени ноль до времени t
	AUC _{0-∞}	общая площадь под кривой концентрация от времени
	AUC _T	площадь под кривой концентрация от времени в уравновешенном состоянии
	b.i.d.	bis in die; дважды в день
50	KMT	коэффициент масса тела
	°C	градус Цельсия
	C _{av}	средняя концентрация в плазме
	см ³	кубический сантиметр
	НОК	наполнение ободочной кишки

	CL/f	очевидный полный клиренс лекарственного средства из плазмы тела
	C _{max}	максимальная концентрации
	COX2	циклооксигеназа 2
	ЦНС	центральная нервная система
5	CPMP	Комитет патентованных медицинских продуктов
	C _{pre}	впадина концентраций в плазме
	CRDO	Организация клинических исследований и развития
	CRF	форма истории болезни
	CV	коэффициент расхождения
	CYP	Цитохром Р
10	DC	нисходящая часть ободочной кишки
	дк	декалитр
	ЭКГ	электрокардиограмма
	EMD	код вещества Мерк КГаА, Дармштадт, Германия
	EMR	исследовательский код Мерк КГаА, Дармштадт, Германия (спонсор клинических исследований)
	F	Фаренгейт
15	FDA	Управление по контролю за продуктами и лекарствами
	г	грамм
	G	сила ускорения
	ГЦ	геометрический центр
	GCP	хорошая клиническая практика
	ОЖ	опорожнение желудка
20	ЖК	желудочно-кишечный
	GMP	хорошая производственная практика
	HADS	шкала клинического беспокойства и депрессии
	ч	час
	CPK	синдром раздраженного кишечника
25	IC ₅₀	концентрация ингибирования на 50%
	ICH	международная конференция по гармонизации
	IND	исследование высвобождения нового лекарственного средства
	IRB	институциональный наблюдательный совет
	к	каппа
	ккал	килокалории
30	кг	килограмм
	КГаА	акционерное коммандитное товарищество
	л	литр
	ЖХ-МС	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
	мкмоль	микромоль
	мкмоль/л	микромоль на литр
35	мCi	микрокюри
	мEq/л	миллиэквивалент на литр
	мг	миллиграмм
	мг/дл	миллиграмм на декалитр
	мг/кг	миллиграмм на килограмм
	мг/мл	миллиграмм на миллилитр
40	мин	минута
	мл	миллилитр
	мл/мин	миллилитр в минуту
	мм	миллиметр
	мм Hg	миллиметр ртутного столба
45	ЯМР	ядерный магнитный резонанс
	мк	микро
	№	номер
	по.	номер
	NSAID	нестероидный противовоспалительный лекарственный препарат
	ПЭТ	позитронная эмиссионная томография
	pH	потенциал водорода
50	п.п.	после полудня; день/вечер
	PMX-CTM	компьютерная программа для рандомизации
	QTc	исправленный QT интервал
	RS	ректозигмоидная ободочная кишка
	δ	дельта

SHC	серьезный неблагоприятный случай
SAS	статистический анализ System™, зарегистрированная торговая марка SAS Institute, Inc.
TAT	терапевтическая командная область
TC	трансверсальная ободочная кишка
$t_{\max}$	время достижения максимальной концентрации в плазме
$T_{1/2}$	очевидный период полураспада
U/l	единиц на литр
UK	Объединенное Королевство
BAП	визуальные аналоговые показатели
V_z/f	видимый объем распределения в течение ограниченной фазы

Примеры

Проводили исследование единственной рандомизированной дважды слепой плацебо контролируемой параллельной группы Фаза I. Исследование оценивает действие 7-дневного лечения двумя различными дозами периферийно селективного модулятора опиатного рецептора асимадолина (гидрохлорид N-метил-N-[(1S)-1-фенил-2-((3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил]-2,2-дифенилацетамида, EMD 61753) желудочно-кишечного тракта и транзита через ободочную кишку и сенсорно-моторных функций у здоровых субъектов по сравнению с плацебо.

Специфические цели изучения состоят в сравнении профилей транзита через желудочно-кишечный тракт и через ободочную кишку и влияют на

- 1) количественный показатель чувствительности агрегирования ободочной кишки в ответ на растяжение,
- 2) первые пороги чувствительности ободочной кишки и ощущения боли в ответ на растяжение,
- 3) податливость ободочной кишки натощак и тонус и
- 4) послеобеденный ответ тонуса на стандартный прием пищи.

Исследование включало 60 здоровых субъектов без истории желудочно-кишечных симптомов, особенно без выраженного синдрома раздраженного кишечника, которых случайно распределяли в одну из следующих групп лечения.

1. Асимадолин 0,15 миллиграмм b.i.d. на протяжении 7 дней, 20 субъектов.
2. Асимадолин 0,5 миллиграмм b.i.d. на протяжении 7 дней, 20 субъектов.
3. Плацебо b.i.d. на протяжении 7 дней 20, субъектов.

Случайные распределения для гарантирования равновесия в возрасте и поле в обрабатываемых группах были сделаны в соответствии с стандартными процедурами. На субъектов (и первичных исследователей) были надеты повязки на глаза для назначения обработки и обрабатываемые группы балансировали по возрасту и полу.

Всех субъектов подвергали тесту на сытость до и при лечении, сцинтиграфический тест транзита желудка и ободочной кишки и, после подготовки кишечника на протяжении ночи, проводили баростатную оценку податливости ободочной кишки и чувствительности ободочной кишки до и при лечении, и тонуса ободочной кишки натощак и ответ ободочной кишки на стандартизированный прием пищи при лечении.

Первичными сенсорными граничными точками в изучении являются боль, газ и показатель совокупных (среднее число боли и газа) ощущений в четырех (случайно расположенных) фазовых растяжениях прямой кишки (8, 16, 24 и 32 мм Hg). Первичными моторными граничными точками в изучении является опорожнение желудка (% пищи, остающейся в желудке через 2 часа), наполнение прямой кишки (%) через 6 часов, геометрический центр ободочной кишки (ГЦ) через 24 часа и максимальный объем насыщения.

Вторичными переменными анализа является пороги чувствительности ободочной кишки к газу и боли, общий газовый объем, общий болевой показатель и общий совокупный показатель, податливость ободочной кишки, тонус ободочной кишки натощак, тонус ответа ободочной кишки на стандартный прием пищи, прохождение через ободочную кишку, полученное путем суммирования ГЦ на 4 и 48 часах и процент оставшейся в желудке пищи на 4 часу. В испытании насыщения, описываются показатели индивидуальных симптомов

(вспучивание, сытость, тошнота, боль). Анализ безопасности включал регистрацию неблагоприятных событий (НС). Субъектов также подвергали полной физической экспертизе, снимали ЭКГ и отбирали кровь и экзemplяры мочи для стандартных лабораторных тестов на безопасность. Кроме того, проводили количественное

5 определение асимадолина в плазме.

Специфическими целями этого изучения были сравнение действия 7-дневного лечения плацебо и тремя дозами асимадолина, как описано выше, относительно

- насыщения после приема пищи в виде питательного напитка,
- показателей чувствительности ободочной кишки в ответ на растяжение у здоровых

10 субъектов,

- порога чувствительности ободочной кишки к газу и боли в ответ на растяжение у здоровых субъектов,
- податливости ободочной кишки натощак и тонуса,
- послеобеденного ответа тонуса на стандартный прием пищи.

15 Дальнейшей целью изучения было сравнение профилей транзита через желудочно-кишечный тракт и ободочную кишку в течение 7-дневного лечения. Проводили изучение более низкой дозировки (0,15 и 0,5 мг/кг по сравнению с плацебо) отдельно как Часть А и проводили исследование более высокой дозировки (1,5 мг/кг по сравнению с плацебо) отдельно как Часть Б исследований (смотрите фиг.с 1 по 4).

20 Были получены следующие результаты.

А) Тест на насыщение (смотрите фиг. 1 и 2)

- 0,15 мг/кг асимадолина: незначительно увеличивается максимальный поглощенный объем по сравнению с плацебо;

- 0,5 мг/кг асимадолина: значительно увеличивается максимальный поглощенный объем

25 по сравнению с плацебо;

- наблюдается устоявшееся дозозависимое действие при нижней границе интервала дозирования (0,15 мг/кг);

- наблюдается максимальное действие при наибольшей концентрации (1,5 мг/кг);

- наибольший поглощенный объем не был связан с увеличением симптомов при дозе в

30 диапазоне 0,5 мг/кг;

- при дозе 1,5 мг/кг симптомы увеличивались с увеличением поглощенного объема.

Б) Тест Баростата (смотрите фиг. с 3 по 5)

- объем натощак является значительно большим при дозах 0,5 мг/кг по сравнению с плацебо;

35 - при дозе 0,5 мг/кг восприятие растяжения значительно уменьшается при низком давлении (8 мм Hg), этот эффект уменьшается при увеличении давления;

- не наблюдается существенного снижения восприятия боли;

- при более высоких дозах (1,5 мг/кг) наблюдались значительно более высокие показатели боли и ощущений по сравнению с плацебо.

40 Результаты ясно показывают, что асимадолин является подходящим для дозозависимого регулирования аппетита. При более низких дозах это промотирует увеличение поглощения пищи и увеличивается объем поглощенной пищи без возникновения негативных послеобеденных признаков, то есть без увеличения вспучивания, полноты, тошноты и/или боли.

45 Методика интубирования ободочной кишки (тест Баростата)

Подготовка кишечника

Все субъекты представлены Главному клиническому исследовательскому центру на Чаритон 7, Главный клинический исследовательский центр, на 3 посещения после подготовки кишечника на протяжении ночи с помощью перорального промывания ободочной кишки раствором (2-5 л полиэтиленгликоля 3350 и раствором электролита, NuLytely, Abbott Laboratories, Chicago, IL) и 12-часового голодания.

50 Установка зонда

Проводили гибкую колоноскопию для оценки левой стороны ободочной кишки и

помещали тефлоновый проволочный проводник катетера в проксимальную ободочную кишку при флуороскопическом контроле. Эндоскоп вынимают.

Баростатный катетер вставляют в ободочную кишку по проволочному направителю так, чтобы баллон баростата был расположен в верхней сигмоидальной или нисходящей части ободочной кишки. Катетер соединяют с устройством баростата, используя чрезвычайно податливый 10-сантиметровый баллон с максимальным объемом 600 см³ (Hefty Baggies, Mobil Chemical Co., Pittsford, NY) связанный с электронным баростатом (твердый баростат Майе, Mayo Foundation Engineering Department, Rochester, MN), который имеет твердый поршень. Манометрическая часть включает шесть омываемых водой (0,4 мл/мин) пневмогидравлических датчиков, три в нисходящей части ободочной кишки (номера датчиков 1-3) и три в сигмовидной части ободочной кишки (номера датчиков 4-6). Манометрические датчики находятся на расстоянии 5 см друг от друга, в то время как первые и вторые датчики находятся на расстоянии 5 см от баллонов ротовой полости и каудальных соответственно. Чтобы уменьшать влияние внутренних органов на объем баллона, исследования проводят с субъектами в полулежащем положении в течении всего времени исследования.

Податливость и чувствительность ободочной кишки

Предыдущие исследования показали что начальная "обработка" растяжением до 20 мм Hg делает последующие оценки податливости и восприятия более репродуцируемыми [15, 47, 48]. После обработки растяжением измеряют податливость ободочной кишки и сенсорных порогов путем накачивания с приращениями 4 мм Hg, с 30 секундными шаговыми интервалами от 0 до 44 мм Hg; таким образом определяют пороги для первого ощущения и ощущения боли, используя метод возрастающих пределов.

Немедленно перед оценкой ободочной кишки четыре 100 мм шкалы визуальных аналоговых показателей (ВАП), использующие анкорные точки "утомленные - энергетический", "спокойный - напряженный", "озабоченный - расслабленный" и "активный - вялый", используют для определения уровня возбуждения, беспокойства или стресса, испытываемого субъектом. Это предварительно показало существенную ковариацию в оценке внутренних ощущений. Впоследствии использовали случайное фазовое растяжение на 8, 16, 24 и 32 мм Hg выше рабочего давления, для того чтобы измерить ощущение газа или боли.

Для оценки восприятия сенсорной информации участников опрашивают, чтобы отметить два отдельных ВАП для боли в животе и чувства газа в определенное время, 20 секунд после того, как растяжение началось. ВАП фиксировали на концах в соответствии с описаниями "незначимые" и "невыносимые". Во время оценки ощущений устное общение между субъектами и исследователями минимизировано.

Повторное измерение ощущений в ободочной кишке

Ощущения в ободочной кишке оценивали перед и через 1 час после введения лекарственного средства во время измерения податливости ободочной кишки. Это эквивалентно обнаружению пороговых давлений или начального восприятия и восприятия боли во время последовательных приращений давления с использованием метода восходящих пределов. Этот подход, как оказалось, обеспечивает оценку порогов и является столь же точным, как и метод с или без случайной ступенчатой регулировки [49].

Ответ прямой кишки на стандартную пищу

Участнику позволяют отдохнуть в течение 15 минут. Тогда, на протяжении 30 минут, снимают тонус ободочной кишки натошак и фазовую активность. Оценивают тонус ободочной кишки, отмечая изменения в объеме баллона в присутствии постоянного рабочего давления в баллоне. После кратковременного накачивания баростатного мешка до объема 75 мл, чтобы гарантировать разворачивание мешка, сдувают и надувают с 1 мм Hg приращением давления. Определяют рабочее давление как 2 мм Hg выше минимального давления растяжения, при котором ясно регистрируется респираторные отклонения от траектории баростата, или когда респираторные отклонения не очевидны, то есть давление, при котором объем мешка составляет 25 мл.

Оценку тонуса ободочной кишки натошак проводят на протяжении 90 минут измерений тонуса ободочной кишки после потребления шоколадного молочного коктейля, который содержит 1000 килокалорий (35% углеводов, 53% жира и 12% белка). Это стандартная жидкая высокожирная пища вводится для того, чтобы стимулировать ответ ободочной кишки на прием пищи.

После окончания регистрации устройство удаляют осторожным вытягиванием зонда.

Измерения подвергшиеся анализу данных:

- измеряют податливость ободочной кишки путем линейного накачивания, используя 4 мм Hg приращение давления каждые 30 секунд, до и во время лечения,
- порог первого ощущения и ощущения боли до и во время лечения,
- показатели боли и газа и показатели совокупных симптомов над четырехфазными уровнями растяжения до и во время лечения,
- тонус ободочной кишки (мл) натошак только во время лечения,
- послеобеденные изменения тонуса ободочной кишки только во время лечения.

Сцинтиграфическое исследование транзита [42-45]

Методика

Субъекты прибывают в Гастроэнтерологический исследовательский блок, голодные, в 7:00 п.п. на посещение 5. Рассматриваются результаты теста на наличие беременности, выполненного накануне, и вводится исследуемое лекарственное средство, так же как $^{111}\text{InCl}_3$ в капсуле. Обычно через один час вводился завтрак, содержащий $^{99\text{m}}\text{Tc}$ исследуемую пищу и в течение нескольких часов после поглощения исследуемой пищи с помощью гамма-камеры делали снимки (смотрите ниже). Субъекты оставляют исследовательский центр вечером. Его/ее опрашивают по возвращении на протяжении 2 дней, посещение 6 и посещение 7, для установления дальнейшей картины.

Транзитное опорожнение желудка

Субъектов обследуют на 5 визите после голодания на протяжении ночи. Один (1,0) мCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ коллоида серы прибавляют к двум необработанным яйцам во время взбивания на кухне. Яйца снабжают хлебом, смазанным маслом на одной стороне, и одним 8-унциевым стаканом молока (общий объем калорий 296 ккал, белок 32%, жир 35%, углеводы 33%). Предшествующие и последующие снимки гамма-камеры делают на 0, 1, 2, 3, 4 и 6 часу после поглощения пищи на посещении 5.

Список снимков опорожнения желудка

	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ пища	Снимки					
Интервалы (ч)		0	1	2	3	4	6
Время	8:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	14:00

Исследования транзита через ободочную кишку

$^{111}\text{InCl}_3$ (0,10 мCi) смешивают с суспензией 5 мг активированного древесного угля. Суспензию упаривают досуха на горячей плитке при 90°C, высушенный активированный уголь помещают в желатиновую капсулу размера один (Eli Lilly, Indianapolis, IN) и покрывают метакрилатом (Eudragit S100), как в предыдущих исследованиях [43, 45, 46]. Маркер, используемый для обозначения местоположения капсулы, помещают на первый верхний подвздошный позвонок субъекта. Капсулу вводят со стаканом с 3 унциями воды. Как только подтверждается отображение, что капсула покинула желудок (наблюдается по положению капсулы относительно маркированного подвздошного позвонка), вводят радиоактивно меченную пищу из яиц. Это обычно происходит в пределах одного часа; редко капсула не опорожняется. При этих обстоятельствах пищу вводят так или иначе через один час из-за синхронизации введения исследуемого лекарственного средства и при необходимости точно оценить действие исследуемого лекарственного средства на транзит через желудок и тонкий кишечник. Предшествующие и последующие снимки гамма-камеры делают на 4, 6, 8, 24, 32 и 48 часу после приема $^{111}\text{InCl}_3$ капсулы на 5, 6 и 7 посещении.

Стандартизированную пищу (550 ккал, цыпленок, картофель и пудинг) дают через 4 часа

после приема радиоактивно меченной пищи. Все другие приемы пищи проходят свободно.

Список снимков транзита через ободочную кишку

	^{99m} Tc пища	Снимки					
Интервалы (ч)		4	6	8	24	32	48
Время	8:00	11:00	13:00	15:00	7:00	15:00	7:00

Анализ данных

Данные анализируют, как описано в предыдущих исследованиях [15, 16, 43, 45].

Используются средние геометрические значения в интересующих предшествующих и последующих желудку областях для оценки соотношения ^{99m}Tc, высвобожденному на 2 и 3 часу (опорожнение желудка). Соотношение ^{99m}Tc, достигшее ободочной кишки на 6 часу, также оценивают как меру ороеказального транзита (суррогат для транзита тонкой кишки).

Геометрический центр на 4, 24, 32 и 48 часов оценивают, используя средние геометрические значения в восходящей, поперечной, нисходящей и ректосигмовидной части ободочной кишки и стуле (нагруженный факторами с 1 по 5 соответственно).

Первичной переменной, представляющей интерес, является геометрический центр на 34 часу.

Геометрическим центром является средневзвешенное количество в различных регионах ободочной кишки [восходящая (AC), поперечная (TC), нисходящая (DC), ректосигмовидная часть (RS)] и стул. В любое время соотношение количеств в каждом регионе ободочной кишки умножается на ее весовой коэффициент следующим образом:

$(\%AC \times 1 + \%TC \times 2 + \%DC \times 3 + \%RS \times 4 + \text{стул } \% \times 5)/100 = \text{геометрический центр}$

Таким образом, высокий геометрический центр подразумевает быстрый транзит через ободочную кишку; например, геометрический центр 1 подразумевает, что весь изотоп находится в восходящей части ободочной кишки, а геометрический центр 5 подразумевает, что весь изотоп находится в стуле.

Статистическая методология и анализ

Первичные и вторичные целевые переменные

Первичные СЕНСОРНЫЕ граничные точки являются фактическими величинами боли, ощущения газа или общего ощущения ВАП при индивидуальных давлениях баростата 8, 16, 24 и 32 мм Hg.

Первичные МОТОРНЫЕ граничные точки являются опорожнением желудка на 2 ч, наполнением ободочной кишки на 6 ч, геометрическим центром транзита через ободочную кишку на 24 ч и ответом тонуса ободочной кишки на стандартизированный прием пищи.

Первичной граничной точкой в исследовании насыщения является разность исходного уровня показателя совокупного насыщения на 30 минут после полного насыщения.

Вторичные граничные точки:

- податливость ободочной кишки,
- пороги ощущения газа и боли ободочной кишки в ответ на растяжение,
- разность основных порогов ощущения газа и боли ободочной кишки в ответ на растяжение,
- значения боли, ощущения газа или совокупного ощущения ВАП как среднее значение при всех индивидуальных давлениях баростата 8, 16, 24 и 32 мм Hg,
- тонус ободочной кишки натощак,
- ответ тонуса ободочной кишки на стандартный прием пищи,
- транзит ободочной кишки, полученный суммированием ГЦ на 4 и 48 часу,
- % опорожнения желудка на 4 часу,
- разность исходного уровня при приеме питательного напитка и полного насыщения,
- разность исходного уровня в показателях отдельных симптомов (вспучивание, полнота, тошнота, боль) и через 30 минут после полного насыщения.

Все эффективные граничные точки вычисляют с помощью статистических исследований клиники Майе из полученных необработанных данных.

Фармакокинетические оценки

Фармакокинетические параметры определяли из данных зависимости концентрации асимдаолина от времени:

$C_{\max}$, C_{pre} , $t_{\max}$ и AUC_{0-t}

Описательная статистика проводилась на основании этих параметров Отделом

5 клинической фармакологии Мерк КГаА.

Определение оценочности

Безопасность

Совокупная безопасность включает всех случайных субъектов, которые приняли, по крайней мере, одну дозу активного лечения.

10 Намерение к лечению

Совокупное намерение к лечению включает всех случайных субъектов, которые приняли по крайней мере одну дозу активного лечения и которые обеспечивают любые дополнительные данные для одного или большего количества эффективных целевых переменных.

15 В протокол

В совокупный протокол включают всех субъектов, которых лечили в соответствии с протоколом и которые отвечают следующим критериям:

- все критерии включения/исключения удовлетворены, если некоторые критерии не были отклонены,

20 - отсутствие релевантных нарушений протокола относительно факторов, которые вероятно влияют на эффективность лечения,

- адекватное исследование податливости лечению,

- измерение большинства (>90%) первичных целевых переменных при всех посещениях.

Описание статистического анализа

25 Первичная цель этого исследования состоит в том, чтобы сравнить ответы (ощущения в ободочной кишке, опорожнение желудка (ОЖ) и транзит через ободочную кишку) среди трех лечатых групп (плацебо, 0,15 мг и 0,5 мг). Назначенное лечение остается неизвестным первичному исследователю(ям), пока все данные ответов не будут откорректированы и не зарегистрированы в SASTM, базе данных, разработанной в Отделе биостатистики в клинике Майе.

30 Первичный анализ результатов лечения включают всех случайных субъектов, основывающийся на принципе намерения к лечению. Случайным субъектам с отсутствующими данными назначали подходящее недостаточное лечение для этих анализов. Дополнительные исследования и анализ данных ответа (обрабатываемая группа) сосредотачиваются на этих субъектах с полными данными, адекватными исследованию податливости (в протоколе). Описательное резюме, характеризующее субъектов (например, возраст, пол, коэффициент массы тела (КМТ), исследование насыщения), при исходном уровне компилировали для полностью случайных субъектов и обрабатываемой группы.

40 Оценка чувствительности ободочной кишки (газ, боль и совокупный показатель [среднее значение газа и боли]) основывается на повторном ковариационном анализе измерений. Используется неструктурная матрица дисперсий и ковариаций для четырех повторных значений (показатель при 8, 16, 24 и 32 мм Hg), если структура составной симметрии не гарантирована. Этот анализ проводится отдельно для газа, боли и совокупного

45 показателя; не проводится какое-либо регулирование на альфа-уровне (0,05) для множества типов граничных точек ответа (различные показатели). Потенциал ковариаций в этом анализе включает возраст, пол, коэффициент массы тела, показатели чувствительности к предварительно введенному лекарственному средству, соответствующие объемы вспучивания и уровень беспокойства и растяжения,

50 зарегистрированного в день оценки.

Анализ первичных граничных точек подвижности (процент остатка в желудке через 2 часа, процент наполнения ободочной кишки (НОК) через 6 часов и геометрический центр ободочной кишки через 24 часа) и максимальный объем насыщения (на день 5)

основывается на методе одностороннего дисперсионного анализа или методе ковариационного анализа. Соотношения (ОЖ через 2 часа и НОК через 6 часов) могут гарантировать преобразование (например, $\sin^{-1}\sqrt{\cdot}$) до анализа, чтобы стабилизировать поперечную дисперсию обрабатываемых групп. Анализ объемов насыщения включает базовое значение как ковариацию в дополнение к КМТ или альтернативно относительные изменения ($\log$ [объем день 5/ начальный уровень]) анализируют с КМТ как ковариацию.

Анализ переменных вторичного ответа (податливость ободочной кишки, тонус ободочной кишки натошак [то есть объем], относительное изменение объема ободочной кишки в ответ на прием стандартной пищи, относительные изменения в порогах ощущения в ободочной кишке газа и боли, ОЖ через 4 часа и значениях ГЦ через 4 и 48 часов) также основывается на одностороннем дисперсионном анализе или ковариационных методах, применения соответствующие преобразования по мере необходимости.

И для первичных, и для вторичных исследований также проводилось простое непараметрическое (тест Крускал-Валлиса) сравнение среди этих трех групп, чтобы дополнить предварительно описанные исследования. Различия в средних значениях ответа между обрабатываемыми группами оценивали с помощью 95% доверительных интервалов, используя (объединенную) оценку вариаций дисперсионного анализа или ковариационные результаты, если существенная неоднородность расхождений не обозначена. Все статистические исследования используют двусторонний альфа-уровень 0,05. Не проводилось никакое регулирование в альфа-уровне для многократных (виды) граничных точек, хотя многократное (попарно) сравнение между обрабатываемыми группами для любой данной граничной точки делалось на альфа-уровне 0,017 (то есть корректировка Бонферрони для трех попарных сравнений). Кроме того, 95% доверительные интервалы для различий в значениях групп также вычисляются и сообщаются для обеспечения нескорректированных попарных сравнений.

Ответственность за эффективность анализа ложиться на статистические исследования, проведенные Аланом Зинсмейстером в отделе Биостатистики клиники Майе, Рочестер.

Резюме инцидентности, типа и серьезности неблагоприятных событий, релевантных лабораторных значений и другие связанные с безопасностью данные компилируются Мерк КГаА, Дармштадт, Отдел общей биометрии.

Объем выборки

Предложенный объем выборки (N=20 в обрабатываемой группе) обеспечивает 80% (90%) вероятность обнаружить размеры действия перечисленных ниже между двумя группами, основываясь на простом двухтиповом t-тесте. Дисперсионный анализ (или ковариационный) обеспечивает подобную вероятность для несколько меньших (полных) различий в зависимости от их образца.

Ответ	CV ⁺ (%)	Размер эффекта (%)*, обнаруживаемый с	
		80% вероятностью	90% вероятностью
ОЖ @ 2 ч	43%	38%	44%
ОЖ @ 24 ч	38%	34%	39%
НОК @ 6 ч	51%	45%	52%
Объем насыщения	25%	22%	26%
Тонус прямой кишки натошак	41%	36%	42%
Ответ ободочной кишки на прием пищи	43%	38%	44%
ГЦ @ 4 ч	65%	58%	67%

Оценки размера эффекта от результатов предыдущих исследований для индивидуальных давлений баростата и общий газ, боль и суммарный показатель приводятся в таблице ниже, соответствующие 80% и 90% вероятности для N=20 по сравнению с N=20 и для N=20 по сравнению с N=40 (например, плацебо по сравнению с общим лекарственным средством).

Ответ	CV ⁺ (%) ²	Размер эффекта (%) ¹ , обнаруживаемый с			
		80% вероятностью		90% вероятностью	
		N=20	N=40 ³	N=20	N=40 ³

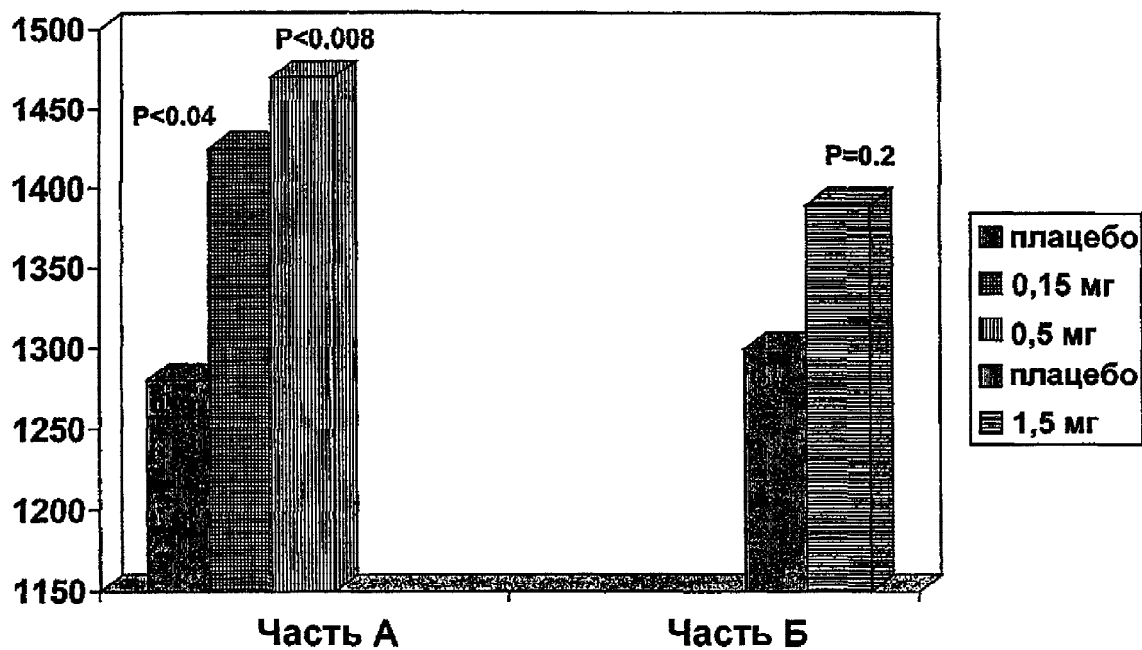
Газ 8 мм Hg	103%	91%	79%	106%	91%
Газ 16 мм Hg	80%	71%	61%	82%	71%
Газ 24 мм Hg	80%	71%	61%	82%	71%
Газ 32 мм Hg	75%	66%	58%	77%	67%
Боль 8 мм Hg	92%	82%	71%	94%	82%
Боль 16 мм Hg	90%	80%	69%	92%	80%
Боль 24 мм Hg	78%	69%	60%	80%	69%
Общий показатель газа ⁴	73%	65%	56%	75%	65%
Общий показатель боли ⁴	71%	63%	54%	73%	63%
Общий совокупный показатель ⁴	61%	54%	47%	63%	64%
¹ Разница между группами как процент от общего среднего значения					
² Коэффициент отклонения					
³ Анализ N=20 (плацебо) по сравнению с N=40 (общее лекарственное средство)					
⁴ Среднее значение при 8, 16, 24, и 32 мм Hg					

Для уменьшения вариативности в этом исследовании обрабатываемые группы гармонизировали по возрасту (возраст между 50 и 60 годами) и полу перед началом исследования.

Формула изобретения

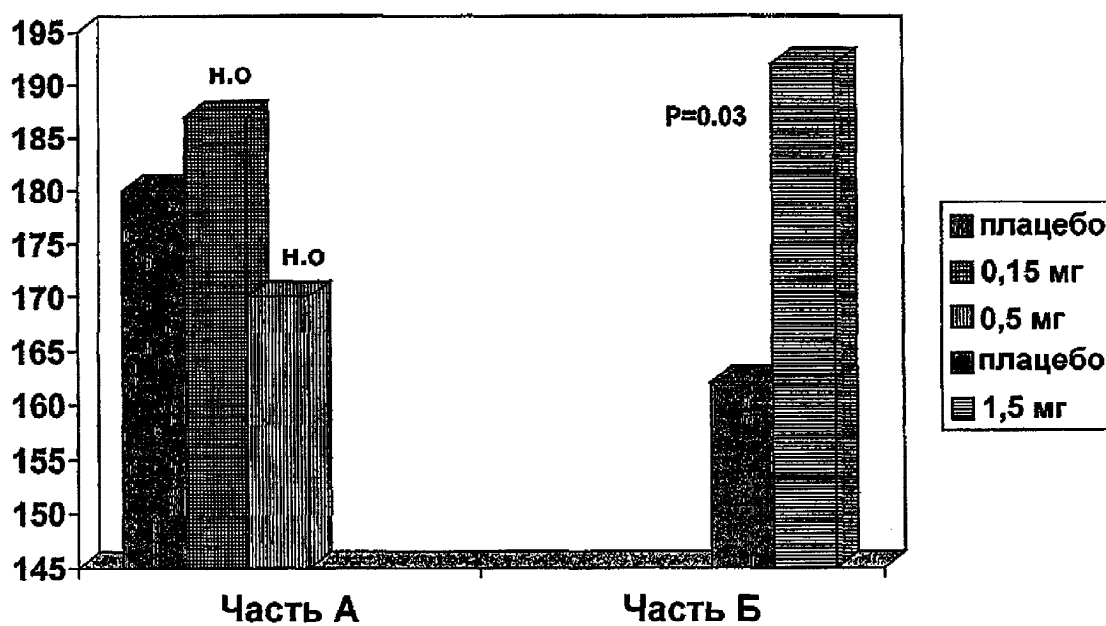
1. Применение асимадолина или одной из его фармацевтически приемлемых солей для изготовления фармацевтического препарата для лечения расстройств пищеварения.
2. Применение по п.1, характеризующееся тем, что соединение является солью - гидрохлоридом асимадолина.
3. Применение по любому из предшествующих пунктов, характеризующееся тем, что расстройство выбирают из группы, включающей гастропарез, гастротонию, гастропаралич и стеноз желудочно-кишечного тракта.
4. Применение соединения по п.1 или 2 для изготовления фармацевтического препарата эффективного при модулировании тонуса желудочно-кишечного тракта.
5. Применение по п.1, в котором введение асимадолина или его фармацевтически приемлемой соли является эффективным при модулировании сытости.
6. Применение по п.1, в котором введение асимадолина или его фармацевтически приемлемой соли эффективно при модулировании одного или нескольких послеобеденных симптомов.
7. Применение по п.6, в котором послеобеденные симптомы выбраны из группы, включающей вздутие, ощущение переполненности, тошноту и боль после приема пищи.
8. Применение по п.6, в котором послеобеденным симптомом является боль, следующая за приемом пищи.

Максимальный объем поглощения/мл (выше - лучше)



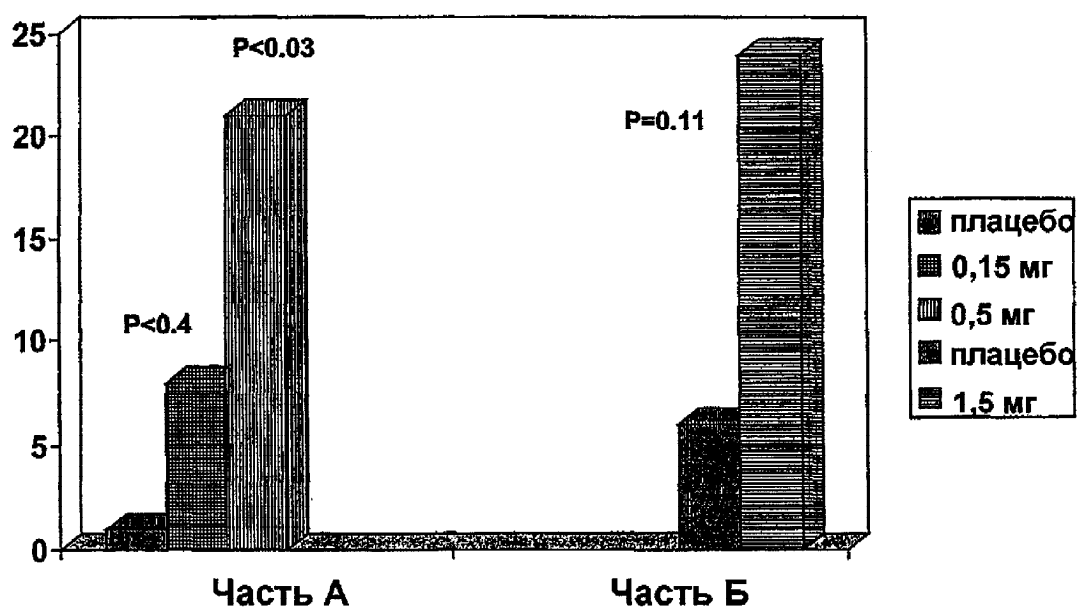
Фиг.1

Показатель ВАП (ниже - лучше)



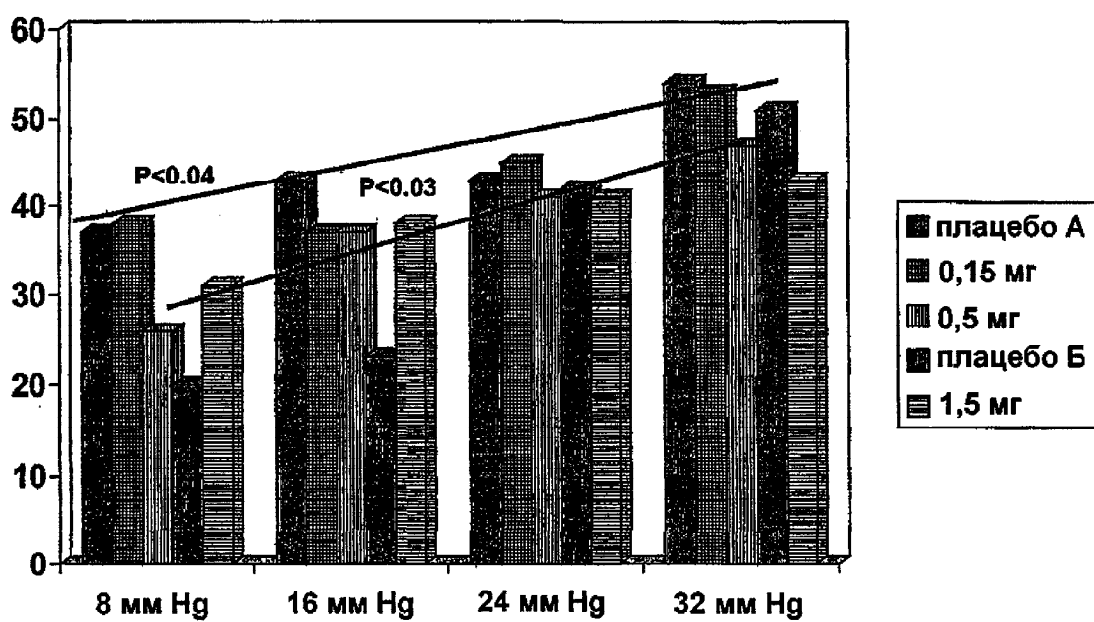
Фиг.2

Объем толстой кишки при 0 давлении/мл (выше указывает на расслабление)



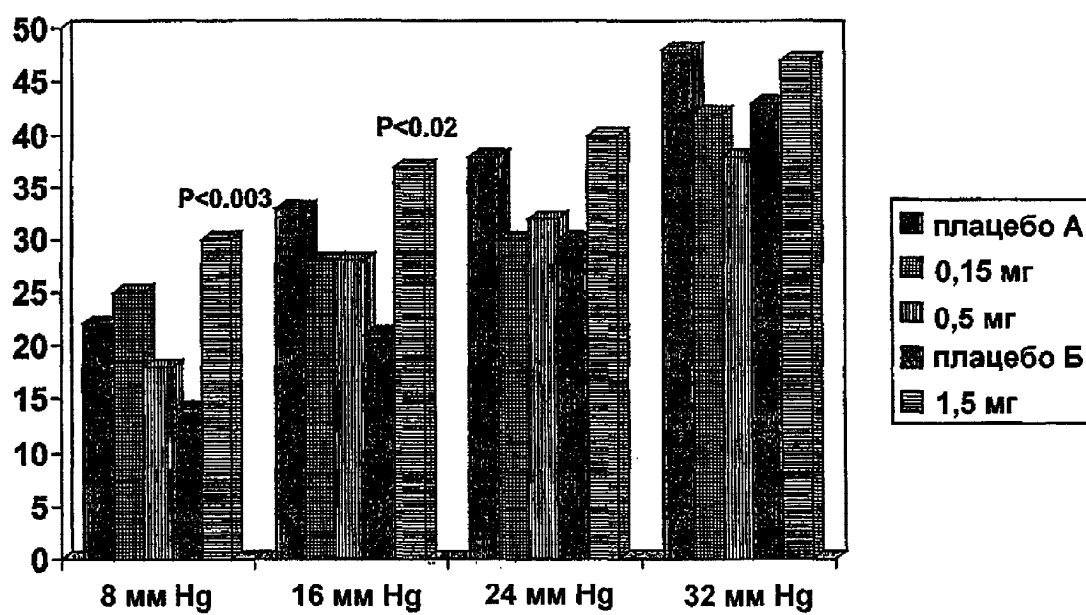
Фиг.3

ВАП/мм (ниже - лучше)



Фиг.4

ВАП/мм (ниже - лучше)



Фиг.5