

LV 10432

①9



LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDE

①1 LV 10432 B

⑤1 Int.Cl. ⁵ C07D217/20
A61K31/485

Latvijas patents uz izgudrojumu
1995.g. 30.marta Latvijas Republikas likums

①2

Īsziņas

②1 Pieteikuma numurs: P-92-334
②2 Pieteikuma datums: 18.12.1992*
④1 Pieteikuma publikācijas datums: 20.02.1995
④5 Patenta publikācijas datums: 20.08.1995
③0 Prioritāte:
9015473.3 13.07.1990 GB

⑧6 PCT pieteikums:
PCT/GB91/01150, 12.07.1991

⑦3 Īpašnieks(i):
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED,
Unicorn House, 160 Euston Road, London,
NW1 2BP (GB)

⑦2 Izgudrotājs(i):
Derek Anthony HILL (GB),
Geoffrey Lloyd TURNER (GB)

⑦4 Pilnvarotais vai pārstāvis:
Ābrams FOGELS, Patentu birojs
"ALFA-PATENTS",
Mārstaļu iela 2/4, Rīga, LV-1050

⑤4 Virsraksts: **Neiromuskulārās pārvades blokatori**

⑤7 Kopsavilkums: Izgudrojums attiecas uz izohinolīna savienojumu, kas lietojams kā neiromuskulārās pārvades blokators anestēzijas laikā, intensīvajā terapijā intubētiem pacientiem.

* pieteikums pieņemts ievērojot LR Ministru Padomes 1992.gada 28.februāra lēmumu
Nr.72 (PSRS ir norādītā valsts PCT pieteikumā)

IZGUDROJUMA FORMULA.

1. 1R-cis, 1'R-cis atrakurija sāls, kas ir pilnībā brīva no citiem ģeometriskiem un optiskiem izomēriem.
2. 1R-cis, 1' R-cis atrakurija sāls, saskaņā ar patentu formulas 1. punktu, kurai citu ģeometrisku un optisku izomēru piejaukums nepārsniedz 5% masas.
3. 1R-cis, 1' R-cis atrakurija sāls, saskaņā ar patentu formulas 2. punktu, kurai citu ģeometrisku un optisku izomēru piejaukums nepārsniedz 2% masas.
4. Fizioloģiski pieņemama 1R-cis, 1'R-cis atrakurija sāls, saskaņā ar jebkuru no iepriekš minētajiem patentu formulas punktiem.
5. 1R-cis, 1' R-cis atrakurija mezilāta vai bezilāta sāls, saskaņā ar patentu formulas 4. punktu.
6. Fizioloģiski pieņemama 1R-cis, 1'R-cis atrakurija sāls, saskaņā ar patentu formulas 4. punktu, ķirurģiskai vai terapeitiskai pielietošanai medicīnā.
7. Fizioloģiski pieņemama 1R-cis, 1'R-cis atrakurija sāls, saskaņā ar patentu formulas 6. punktu, neiromuskulārās pārvades blokādes izraisīšanai dzīvniekiem.
8. Fizioloģiski pieņemamas 1R-cis, 1'R-cis atrakurija sāls pielietojums saskaņā ar jebkuru no patentu formulas 4 vai 5. punktiem, neiromuskulārās pārvades blokādi izraisīša medikamenta izgatavošanai.

9. Ārstnieciska forma, kas satur fizioloģiski pieņemamu 1R-cis, 1' R-cis atrakurija sāli saskaņā ar jebkuru no patentu formulas 4.vai 5. punktiem, kopā ar farmaceitiski pieņemamu šķīdinātāju.

10. Ārstnieciska forma, saskaņā ar patentu formulas 9 punktu, kas piemērota ievadīšanai injekcijās vai infūzā.

11. Paņēmieni 1R-cis, 1' R-cis atrakurija sāls sagatavošanai, saskaņā ar patentu formulas 1 punktu, kurā attiecīgi ietilpst 1R-cis, 1' R-cis atrakurija sāls, saistībā ar noteiktiem apstākļiem vai reaģentiem 1R-cis, 1' R-cis izomēra efektīvai izolēšanai no attiecīgiem izomēriem, ko satur augšminētais 1R, 1' R atrakurija sāls.

**НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ БЛОКАТОР, ЕГО ПОЛУЧЕНИЕ,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ И СПОСОБ ОБЕСПЕЧЕНИЯ
НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ БЛОКАДЫ У ЖИВОТНЫХ**

О П И С А Н И Е

Настоящее изобретение относится к изохинолиновому соединению, являющемуся нервно-мышечным блокатором.

Нервно-мышечные блокаторы находят широкое применение в хирургической анестезии с целью расслабления скелетных мышц для облегчения работы хирурга. Эти средства находят также широкое применение в отделениях интенсивной терапии больниц для обеспечения долгосрочного расслабления мышц пациентов, интубированных с целью осуществления контролируемой вентиляции пациента.

Бесилат атракурия (например, 2,2,3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен/-бис-/1,2,3,4,-тетрагидро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилисохинлин дибесилат/ является недеполяризующим нервномышечным блокатором, который впервые был применен в хирургии человека в декабре 1982 г в Великобритании и годом позже в США. Соединение описано в описании изобретения к патенту Великобритании No1579822 и к патенту США No 4179507. В настоящее время это средство находит широкое применение в хирургии и интенсивной терапии. Особенностью средства является самопроизвольное разложение

путем отделения Хоффмана при физиологических значениях pH и температуры и путем гидролиза сложных эфиров, происходящего независимо от печеночных и почечных функций. При использовании в хирургии бесилат атракурия применяется в виде смеси десяти оптических и геометрических изомеров. Геометрические и оптические изомеры бесилата атракурия перечисляются в "Eur. J. Med. Chem-Chem. Ther. 1984-19 No 5, p.p. 441-450".

Нервно-мышечные блокаторы, такие как бесилат атракурия, действуют путем блокады рецептора ацетилхолина в нервно-мышечном соединении. Однако при этом они блокируют холинэргический перенос в вегетативной нервной системе, что ведет к нежелательным побочным воздействиям на сердечно-сосудистую систему. Так, например, парасимпатическая блокада ведет к тахикардии и повышению давления, в то время как блокада симпатического ганглия вызывает брадикардию и понижение давления. Нервно-мышечные блокаторы имеют также тенденцию к высвобождению гистамина, который может вызвать у некоторых пациентов опасные для жизни анафилактические реакции. Антигенная группа в средствах расслабления скелетной мышцы представлена четвертичным или третичным аммониевым соединением, которое придает также этим средствам свойства блокирования. В этом отношении атракурий является слабым выделителем гистамина и, как и относительно других нервно-мышечных блокаторов, о нем существуют отдельные сообщения об относимых к лекарству анафилактических реакциях.

Нами обнаружено, что соли атракурия, в которых составляющая атракурия имеет определенную геометрическую и оптическую изомерную конфигурацию, обладают особенно выгодным сочетанием фармакологических свойств, благодаря которому эти соли обладают особыми преимуществами как нервно-мышечные блокаторы.

Конкретной геометрической и оптической изомерной конфигурацией упомянутой выше составляющей атракурия является конфигурация 1R-цис, 1'R-цис. Соли атракурия, обладающие такой конфигурацией, могут быть названы как соли 1R-цис, 1'R-цис-2, 2-3,11-диоксо-4,10-диоксатридецилен/-бис-/1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметоксит-2-метил-1-

вератрилизохинолин). Ниже такие соли будут упоминаться как соли атракурия IR-цис, I'R-цис.

Согласно одной особенности настоящего изобретения мы предлагаем соль атракурия IR-цис, I'R-цис, в которой практически отсутствуют другие геометрические и оптические изомеры.

Соли атракурия IR-цис, I'R-цис, являющиеся предметом изобретения практически свободны от других геометрических и оптических изомеров, так что они обычно представляют собой примесь в размере менее чем 5% по весу, предпочтительно менее 2% по весу от общего веса соответствующей смеси. В частности, указанные соли IR-цис, I'R-цис, являющиеся предметом настоящего изобретения, в лучшем случае содержат

а) менее чем 1% по весу соответствующих цис-транс-изомеров и/или менее 0,5% транс-транс-изомеров и/или

б) обычно менее 0,5% по весу, предпочтительно менее 2% по весу соответствующих S-изомеров.

Для целей введения человеку, например, для использования в хирургии или терапии, например при анестезии, соли атракурия IR-цис, I'R-цис, являющиеся предметом настоящего изобретения, должны включать физиологически приемлемый анион, причем предпочтительные анионы включают анионы галидов, т.е. хлоридов, бромидов или иодидов, сульфатов, фосфатов, кислого фосфата, ацетата, пропионата, сукцината, малеата и органосульфоната, например метансульфоната (месилат), бензолсульфонат (бесилат), р-толуолсульфоната (тосулат) и нафталинсульфоната, причем особенно предпочтительным являются анионы месилат и бесилат. Такие соли содержащие физиологически приемлемый анион, будут упоминаться далее как физиологически приемлемые соли атракурия IR-цис, I'R-цис.

При синтезе соответствующей физиологически приемлемой соли могут быть применены соли атракурия, включающие физиологически неприемлемый анион.

Что же касается особенно выгодного сочетания фармакологических свойств, упомянутых выше, то нами обнаружено в ходе опытов на животных, что соли атракурия IR-цис, I'R-цис обладают значительно более высокой нерво-

мышечной блокирующей способностью по сравнению с бесилатом атракурия в форме смеси геометрических и оптических изомеров при аналогичной длительности действия.

Соли атракурия IR-цис, I'R-цис демонстрируют также более низкий уровень возможного отрицательного воздействия на вегетативную нервную систему, включая симпатическую блокаду и парасимпатическую блокаду и при меньшей вероятности получения сходных с называемым гистамином побочных воздействий на сердечно-сосудистую систему, возникающих при терапевтических дозах, что обеспечивает повышение безопасности пациента по сравнению с бесилатом атракурия в форме смеси геометрических и оптических изомеров.

Еще одним преимуществом солей атракурия IR-цис, I'R-цис, являющиеся предметом настоящего изобретения является то, что они обеспечивают более эффективную нервно-мышечную блокаду при формировании меньшего количества продуктов разложения по сравнению с упомянутой выше смесью изомеров бесилата атракурия. Это преимущество особенно важно при использовании в процессе длительных хирургических операций и при интенсивной терапии, предусматривающей большие дозы и/или длительные периоды лечения.

Кроме того настоящее изобретение обеспечивает:

а) физиологически приемлемые соли атракурия IR-цис, I'R-цис, согласно изобретению для использования в хирургии или медицинской терапии, например для анестезии, в частности для достижения нервно-мышечной блокады животного, например такого млекопитающего как человек;

б) применение физиологически приемлемых солей атракурия IR-цис, I'R-цис, согласно изобретению при производстве фармацевтических составов для достижения нервно-мышечной блокады;

в) способ достижения нервно-мышечной блокады животного, млекопитающего, такого как человек, заключающийся во введении указанному животному достаточного для нервно-мышечной блокады количества физиологически приемлемой соли атракурия IR-цис, I'R-цис, согласно настоящему изобретению.

Физиологически приемлемые соли атракурия IR-цис, I'R-цис, являющиеся предметом настоящего изобретения, применяются обычно в хирургии или медицинской терапии, например для анестезии, путем введения солей соответствующему субъекту, например человеку, подходящими путями и в достаточных дозах, чтобы добиться желательного уровня нервно-мышечной блокады. Обычно соли вводятся путем внутривенных или внутримышечных инъекций или, если необходимо, путем постоянного внутривенного вливания. Величина дозы вводимых солей будет меняться в зависимости от требуемой степени нервно-мышечной блокады, возраста и состояния пациента. Однако при введении внутривенным путем соли обычно применяются в дозе от 0,1 до 0,6 мг/кг, предпочтительно от 0,2 до 0,4 мг/кг. В случае введения вливанием соли обычно применяются в дозе от 0,1 до 0,6 мг/кг/час, предпочтительно от 0,2 до 0,4 мг/кг/час

Соли атракурия IR-цис, I'R-цис, являющиеся предметом настоящего изобретения, обычно находят применение в хирургии или медицинской терапии, в форме терапевтических составов, включающих такую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Такие составы предпочтительно приспособляются к введению их путем инъекции или вливания, например в форме раствора, эмульсии или суспензии соли в фармацевтически приемлемой водной или безводной жидкости, например стерильной воде, которая может дополнительно содержать, если требуется, один или несколько подходящих наполнителей, таких как антисептики, антиокислители, буферные соединения, сгустители или суспензаторы. В таких жидких составах соль обычно содержится в количестве от 5 до 15, предпочтительно от 5 до 10 мг/мл. Кроме того, соли могут быть представлены в форме лиофилизированных твердых материалов, предназначенных для разведения водой для инъекций, или растворами декстрозы или солей. Составы, являющиеся предметом изобретения, обычно представляются или разделенными на дозы, например в форме ампул или одноразовых шприцов, или же в массовой форме, например в бутылках, из которых может быть извлечена нужная доза; все такие составы должны быть стерильными. В таких

приготовленных заранее дозах может содержаться от 10 до 250 мг, предпочтительно от 25 до 50 мг соли, являющейся предметом настоящего изобретения, в форме раствора или лиофилизированного твердого материала.

Соли атракурия IR-цис, I'R-цис, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть приготовлены путем обработки соответствующей соли атракурия IR-цис, I'R-цис условиями или реактивами, обеспечивающим отделение изомера IR-цис, I'R-цис от соответствующих геометрических изомеров, воздержавшихся в указанной соли IR I'R.

Отделение требуемой соли атракурия IR-цис, I'R-цис в соответствии с указанным процессом удобнее всего осуществляется с помощью хроматографии, в особенности высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), хотя может также быть использована жидкостная противоточная хроматография или ионообменная хроматография. Особенно эффективное отделение нужной соли достигается путем ВЭЖХ с использованием колонны, заполненной двуокисью кремния или окисью алюминия, и подвижной фазы, состоящей из подходящей смеси растворителей, например смеси хлорированного углеводорода, такого как хлористый метилен, или ацетонитрил; спирт, например алифатический спирт с короткой цепью, такой как метиловый, этиловый спирт или пропанол; и сильная кислота, такая как бензолсульфокислота, метансульфокислота, p-толуолсульфокислота или фосфорная. Обнаружено, что смесь хлористого метилена, метилового спирта и метансульфокислоты, предпочтительно в отношении 80:20:0,5, обладает особыми преимуществами, обеспечивая соли метансульфоната (месилата) из колонны. Аналогичным образом для элюирования соли бензолсульфоната (бесилата) предпочитается смесь растворителей из хлористого метилена, метилового спирта и бензолсульфокислоты (4000:500:0,25). Элюированный раствор соли может быть потом промыт с целью удаления растворителей, таких как метоловый спирт и любая избыточная кислота, и отделен путем выпаривания от хлорированного углеводорода. Нужная соль может быть получена в твердом виде путем лиофилизации водного раствора соли или путем разведения в таком растворителе как эфир с последующим осаждением путем

добавления неполярного растворителя, такого как петролейный эфир или циклогексан.

Применяемая в качестве исходного материала в описанном выше процессе соль атракурия I R I' R. может быть приготовлена из /R/ -1,2,3,4-тетрагидропапаверина обычным образом, например способом описанным в "Evr. J. Med. Chem-Chem. Ther 1984-19 No 5.p.p. 441-450"

Настоящее изобретение иллюстрируют следующие примеры:

Пример 1

а) Диакрилат 1,5- пентаметилена

1,5-пентанедиол (15,6 г) нагревали в кипящем толуоле (500 мл) с 3- бромпропионовой кислотой (50,5 г) и следами р-толуолсульфокислоты в течение 4 часов. Охлажденный раствор толуола промыли затем водным раствором ацетата натрия и обработали триэтиламино (50 мл) с обратным стоком. Охлажденную смесь, полученную в результате реакции, тщательно промыли водой, чтобы удалить остатки триэтиламина и бромгидрата триэтиламина, после чего при пониженном давлении был выделен толуол.

Продукт, диакрилат 1,5-пентаметилена (24,0 г, выход 75%) был получен в виде палевой жидкости путем дистилляции в глубоком вакууме (т-ра кипения 90-95°C 0,1 мм рт.ст.).

б) / R /-тетрагидропапаверина (105 г) развели в воде, а раствор сделали щелочным с помощью слабого раствора нашатырного спирта. Осажденное (±)-тетрагидропапавериновое основание было растворено в толуоле, после чего отделенный растворитель подвергли выпариванию, чтобы получить основание в виде бледного желтого масла. Масло развели в метиловом спирте (1575 мл) и обработали N- ацетил- L- лецином (47,5 г). Раствор обработали диэтиловым эфиром (274 мл), после чего постепенно произошла кристаллизация N- ацетил- L- лецината (S)-тетрагидропапаверина (35,5г). После того как кристаллы были отфильтрованы, маточную жидкость подвергли выпариванию до низкого объема, чтобы получить твердый материал (100г), который был затем рекристаллизован из кипящего ацетона (50 объемов). В ходе охлаждения появились

кристаллы (74 г, 83% (R)-диастереоизомера, 17% (S)-диастереоизомера,), который затем отфильтровали. Твердый материал еще раз подвергли рекристаллизации из кипящего ацетона (50 объемов), получив 58,7 г N- ацетил- L- лецината (R)-тетрагидропапаверина. (97% (R)- изомера, 3% (S)- изомера.

в) (1R,1'R)-2,2-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен)-бис-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-1-вератрилизохинолин)-диоксалат.

N- ацетил лецинат (R)-1,2,3,4 тетрагидропапаверина (58,7г) развели водой и обработали нашатырным спиртом. Осажденное основание экстрагировали толуолом (600мл) и, после выпаривания растворителя, получили его в виде масла (39,0 г). Основание (R)-1,2,3,4 тетрагидропапаверина нагревали с 1,5-пента-метилен диакрилатом (10,7 г) и ледяной уксусной кислотой (3,0 мл) при температуре 70°C в течение 4 часов. Полученную в результате реакции смесь развели в толуоле (400 мл) и перемешали. с силикагелем 60 (Мерк, для колончатой хроматографии, 70-230 меш), после чего подвергли фильтрации и выпариванию, получив желтое масло. Полученный продукт развели в ацетоне (600мл), обработали щавелевой кислотой (9,3) и диоксалат (1R,1'R)-2,2-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен)-бис-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-1-вератрилизохинолина) был осажден в виде белого твердого материала (54,2 г, выход 99%), т-ра плавления 125°C, жидкоотная хроматография высокого разрешения -97,8%.

г) (1R,1'R)-2,2-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен) (-бис)-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2-метил-1-вератрилизохинолин/-бензолсульфонат (/1R,1'R/ бесилат атракурия).

(1R,1'R)-2,2-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен) -бис-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2-1-вератрилизохинолин) диоксалат (54,0 г) развели в воде (1,6 л) и обработали карбонат натрия, чтобы довести значение pH до 7,0. Осажденное основание экстрагировали в толуол (600мл) и растворитель затем подвергли выпариванию, чтобы получить очень вязкое желтое масло (42,7 г). Масло в течение ночи обрабатывали метилбензолсульфонатом (75мл) при температуре окружающей среды.

Продукт, (IR,I'R)-2,2-(3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен) - бис-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2-1-вератрилизохинолин) бензолсульфонат был выделен путем разделения воды и толуола. Водную фазу подвергли далее промыванию двумя аликвотами толуола и затем подвергли лиофилизации. Продукт (49,7 г, выход 80%) был получен в форме бледного желтого материала.

Продукт представляет собой смесь изомеров (IR,I'R) бесилата атракурия, а именно IR-цис, I'R-цис, IR-цис, I'R-транс и IR-транс, I'R-транс в соотношении 58:34:6 соответственно

д) IR-цис, I'R-цис, -2,2'- (3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен) -бис-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2 метил-1-вератрилизохинолин/ метансульфонат (/IR-цис, I'R-цис, -месилат атракурия)

Смесь изомеров (/IR-цис, I'R-цис)-бесилата атракурия (10г), полученная на стадии

Г) растворили в дихлорметане (50 мл) и закачали в колонку для хроматографии 500 x 50 мм, сжатую в осевом направлении и заполненную 520 г неоднородной окиси кремния крупностью 20-45 мкм, причем колонку элюировали смесью дихлорметана, метилового спирта и метансульфокислоты (80:20:0,5). Были собраны фракции элюата колонки, и фракции содержащие требуемый изомер IR-цис, I'R-цис были объединены и промыты 10% рассолом. Раствор дихлорметана подвергли выпариванию до сухого состояния, остаточное масло развели в воде, а значение pH раствора довели до 4,0 с помощью метансульфокислоты. Водный раствор лиофилизировали с целью получения соединения, указанного в заголовке (5г) в форме белого твердого материала, который был определен как практически свободный от других оптических и геометрических изомеров соединения, представляя собой, конкретно, смесь с менее чем 5% по весу таких изомеров, в особенности менее 3% по весу соответствующего IR-цис, IS-транс изомера и менее чем 0,3% по весу соответствующего IR-цис, IS-транс изомера.

Пример 2

IR-цис, 1'R-цис,-2,2'- (3,11-диоксо-4,10-диоксатридекаметилен) -бис-(1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-2 метил-вератрилизохинолин/ бензолсульфонат
/IR-цис, 1'R-цис,-месилат атракурия/

Были повторены стадии а), б), в) и г) Примера 1. Продукт, полученный на стадии г) или отделили как было описано, или подвергли хроматографии как описано ниже.

Смесь изомеров (IR, 1'R) бесилата атракурия (1,5 г изомеров, выделенных на стадии г) или 3,5 г смеси, полученной в ходе реакции на стадии г) развели в дихлорметане (10мл) и закачали в колонку для хроматографии 300 x 25мм, сжатую в осевом направлении и заполненную 80 г окиси кремния в форме шариков диаметром 10 мкм, причем колонку элюировали смесью дихлорметана, метилового спирта и бензолсульфоновой кислоты (4000:500:0,25). Были собраны фракции элюата колонки, и фракции, содержащие требуемый изомер IR-цис, 1'R-цис были объединены и промыты 10% рассолом или водой. Раствор дихлорметана подвергли выпариванию до сухого состояния, остаточное бесцветное масло развели в воде, а значение pH раствора довели до 4,0 с помощью бензолсульфоновой кислоты. Водный раствор лиофилизировали с целью получения соединения, указанного в заголовке (0,5г) в форме белого твердого материала, который был определен как практически свободный от других оптических и геометрических изомеров соединения, смесь с менее чем 5% по весу таких изомеров, в частности менее чем 3% по весу соответствующего IR-цис, 1'S-транс изомера и менее чем 0,3% по весу соответствующего IR-цис, 1'S-транс изомера. Продукт, анализ которого был выполнен с помощью ¹H ЯМР (CD Cl₃), оказался следующим: δ 1,52 (м, 7CH₂-тридека), 1,63 (м, 6CH₂-тридека, 8CH₂-тридека), 2,84/м, 1/2- 4CH₂, 1/2-CH₂-вератрил/, 3,15/м, 1/2-4CH₂/, 3,22/с, NCH₃/ 3,26/м, 2CH₂-тридека, 12CH₂-тридека/, 3,34/с, OCH₃/, 1/2-3CH₂, 1/2-CH₂-вератрил/, 3,58/с, OCH₃/, 3,73/2с, OCH₃ OCH₃/, 3,84/м, 1/2- 3CH₂, 3,95-4,24/м, 5CH₂-тридека, 9CH₂-тридека,

ICH₂-тридека, I3CH₂-тридека/, 4,86/дд, I=3, 8HZ, IH/, 5,87/с, 8H/, 6,36/дд, I=8, 2H₂, 6H-вератрил/, 6,42/д, I= 8HZ, 5H-вератрил/, 7,24/м мета-и пара бесилат/, 7,78(ортобесилат).

В следующих примерах иллюстрируют фармацевтические составы согласно настоящему изобретению, в которых "активным ингредиентом" является соль бесилата атракурия IR-цис, I'R-цис согласно настоящему изобретению.

Пример 3

Раствор для инъекций в разовых дозах

Активный ингредиент	50 мг
Бензолсульфоновая кислота до pH	3-4
Вода для инъекций для приготовления	5 мл

Активный ингредиент разводят в воде для инъекций, а величину pH полученного раствора регулируют с помощью кислоты. Раствор стерилизуют фильтрованием и заливают в стерильные 5 мл ампулы.

Пример 4

Многодозовый раствор для инъекций

Активный ингредиент	100 мг
Бензолсульфоновая кислота до pH	3-4
Бензиловый спирт	90 мг
Вода для инъекций для приготовления	10 мл

Активный ингредиент разводят в воде для инъекций, а величину pH полученного раствора регулируют с помощью кислоты. Раствор стерилизуют фильтрованием и заливают в стерильные 10 мл ампулы.

Пример 5

Раствор для инъекций, высушенный при минусовой температуре

Активный ингредиент	50 мг
Бензолсульфоновая кислота до pH	3-4
Маннит	62,5 мг
Вода для инъекций для приготовления	2,5 мл

Активный ингредиент и маннит растворяют в воде для инъекций, а величину pH полученного раствора регулируют с помощью кислоты. Раствор стерилизуют фильтрованием и заливают в стерильные флаконы, после чего высушивают при минусовой температуре.

Оценка фармакологических свойств

Оценка IR-цис, I'R-цис сульфоната месилата атракурия (обозначенного ниже как соединение А) осуществлялась так, как описано ниже, в сопоставлении с обычной смесью геометрических и оптических изомеров (обозначаемых ниже как бесилат атракурия), чтобы определить нервно-мышечную блокирующую способность и влияние на симпатическую и парасимпатическую блокаду.

а) Способы и материалы

Нечистокровных самцов кошек (Питомник Юго-восточных лабораторий) весом 2,2-4,5кг, анестезировали смесью пентовероналнатрия, дозой 7 мг/кг и альфа-хлорадозы, 80 мг/кг. Необходимый уровень анестезии поддерживался дополнительными дозами альфахлорозы, вводимой по мере

потребности в вену. Трахею каннулировали, и животных вентилировали в объеме 20 мл/кг комнатного воздуха посредством респирационного насоса "Харвэрд эппэрэс" настроенного на выполнение 20 ходов/мин. Артериальное давление крови измеряли через надрез в правой бедренной артерии, соединенный с преобразователем Р23 Стэтхэм. Сердечные сокращения определяли по ЭКГ с использованием тахографа Грэсс. Правый шейный симпатический нерв был обнажен посредством надреза приблизительно в 5 см от верхнего шейного ганглия и помещен на экранированный двухполюсный платиновый электрод. Шейный симпатический нерв и блуждающий нерв раздражали на 10 сек каждый 5 мин с помощью стимулятора S 88 Грэсс, используя следующие параметры: 20 Гц, длительность 0,5 мсек и супрамаксимальное напряжение (10-15 В). Изометрические концентрации в третьем веке регистрировались во время напряжения в 5 г с помощью датчика смещения усилия РТ. 03 Грэсс и самописца Грэсс. Напряжение дыхания третьего века составляло 5 г.

Левую заднюю конечность жестко закрепили, отделили голенное сухожилие и соединили его с датчиком смещения усилия РТ.03 Грэсс. После сечения ствола седалищного нерва на экранированный биполярный платиновый электрод поместили малоберцовый нерв. Раздражения длительностью по 0.2 мсек и при супрамаксимальном напряжении прикладывали к нерву с частотой 0,15 Гц, используя для этого стимулятор S 88 Грэсс. Напряжение мышечного сокращения в передней голени подсчитывалось во время напряжения покоя нерва 50 гр.

Испытываемые соединения развели в буферном солевом растворе при значении рН 3,0, выдержали на льду и затем ввели через каннулу в правой бедренной артерии. Температуру пищевода определяли с помощью терморезисторного датчика Еллоу Спрингс, а температуру внутренностей поддерживали в пределах от 37 до 38°C с помощью теплового излучения. Все записи выполняли на многоканальном самописце Грэсс Модель 7. После завершения экспериментов котов умертвили путем введения в вену насыщенного KCl или пентаверонал-натрия.

б) Полученные результаты

Значение ED₉₅ способности нервно-мышечного блокирования были рассчитаны по кривым эффекта.

Значение ED₅₀ и ED₂₅ для тормозящего эффекта соединений на соответственно стимулирование парасимпатического и симпатического нерва были рассчитаны аналогичным образом.

Результаты суммируются в следующей таблице.

Таблица

Соединение	Рассчетное ED ₉₅ (мг/кг)	Отношение 50% Ингибирование блуждающего нерва в сравнении с ED ₉₅	Отношение 25% Симпатическ ое ингибирован ие в сравнении с ED ₉₅
Бесилат	0,092 ± 0,010	17	34
атракурия			
Соединение А	0,062 ± 0,008	27	60

ED₉₅ рассчитали в мг/кг как свободное основание, на основе веса катиона атракурия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль атракурия IR-цис, I'R-цис, в которой практически отсутствуют другие ее геометрические и оптические изомеры.
2. Соль атракурия IR-цис, I'R-цис, в соответствии с п.1, в смеси с менее, чем 5% по весу других ее геометрических и оптических изомеров.
3. Соль атракурия IR-цис, I'R-цис, в соответствии с п.2, в смеси с менее, чем 2% по весу других ее геометрических и оптических изомеров.
4. Физиологически приемлемая соль атракурия IR-цис I'R-цис, в соответствии с любым из предыдущих п.п.
5. Месилат или бесилат атракурия IR-цис, I'R-цис, в соответствии с п.4.
6. Физиологически приемлемая соль атракурия IR-цис I'R-цис, в соответствии с п.4, предназначенная для использования в хирургии или медицинской терапии.
7. Физиологически приемлемая соль атракурия IR-цис I'R-цис, в соответствии с п.4, предназначенная для обеспечения нервно-мышечной блокады животного.
8. Использование физиологически приемлемой соли атракурия IR-цис, I'R-цис в соответствии с любым из п.п.4 и 5 для изготовления медикаментов, предназначенных для обеспечения нервно-мышечной блокады животного.
9. Фармацевтический состав, отличающийся тем, что содержит физиологически приемлемую соль атракурия IR-цис, I'R-цис в соответствии с любым из п.п.4 и 5 и физиологически приемлемый носитель.

10. Фармацевтический состав в соответствии с п.9, пригодный для введения путем инъекции или вливания.

11. Способ получения соли атракурия IR-цис, I'R-цис в соответствии с п.1, отличающийся тем, что воздействует на соответствующую соль IR, I'R условиями или реагентами, позволяющими обеспечить отделение изомера IR-цис, I'R-цис от соответствующих геометрических изомеров, содержащихся в указанной соли атракурия IR, I'R.