

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 740

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/35 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-787**
 (22) Přihlášeno: **04.09.2001**
 (30) Právo přednosti: **05.09.2000 US 2000 655760**
 (40) Zveřejněno: **16.07.2003**
(Věstník č. 7/2003)
 (47) Uděleno: **06.08.2014**
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku: **17.09.2014**
(Věstník č. 38/2014)
 (86) PCT číslo: **PCT/JP2001/007628**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/020007**

(56) Relevantní dokumenty:

EP 0310305 A2; EP 1315485 B1.

(73) Majitel patentu:

SUCAMPO AG, 6300 Zug, CH

(72) Původce:

Ryuji Ueno, Montgomery, MD, US

(74) Zástupce:

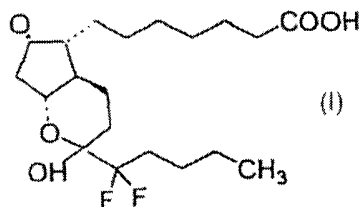
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, 140 00
 Praha 4

(54) Název vynálezu:

Prostředek s projímavými účinky

(57) Anotace:

Použití bicycklické sloučeniny představované obecným vzorcem I nebo její soli pro přípravu prostředku s projímavými účinky. Prostředek se může použít pro léčbu zácpy, aniž by došlo k podstatným vedlejším účinkům, jako je bolení břicha.



CZ 304740 B6

Prostředek s projímavými účinkyOblast techniky

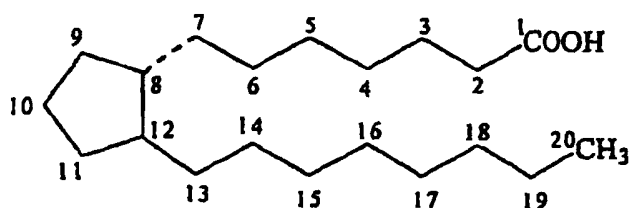
5

Předkládaný vynález se týká nového projímadla, které se používá pro zmírnění zácpy u lidí trpících zácpou a také pro čištění střeva.

10 Dosavadní stav techniky

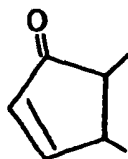
Prostaglandiny (dále uváděné jako PG) jsou členy skupiny mastných kyselin, které vykazují různé fyziologické účinky a které se nacházejí v lidských a zvířecích orgánech. PG v podstatě obsahují kostru prostanové kyseliny následujícího vzorce:

15

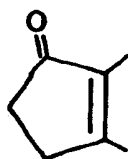


a některé syntetické produkty mohou obsahovat shora uvedenou kostru s některými modifikacemi. PG jsou klasifikovány do několika typů podle struktury a substituentů své pětičlenné kruhové části, například,

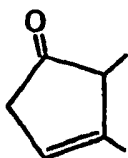
20



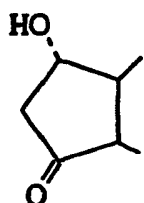
Prostaglandiny série A (PGA);



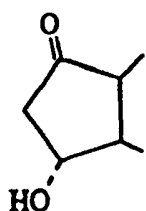
Prostaglandiny série B (PGB);



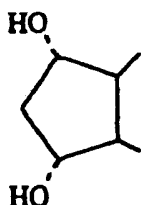
Prostaglandiny série C (PGC);



Prostaglandiny série D (PGD);



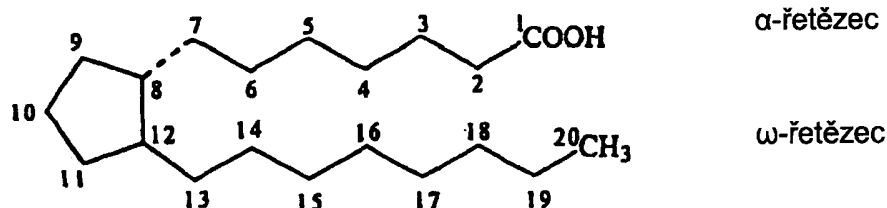
Prostaglandiny série E (PGE);



Prostaglandiny série F (PGF);

a podobně. Dále jsou PG klasifikovány na PG₁ obsahující dvojnou vazbu v poloze 13,14–; PG₂ obsahující dvojnou vazbu v poloze 5,6– a 13,14–; a PG₃ obsahující dvojnou vazbu v polohách 5,6–, 13,14– a 17,18–.

PG jsou popisovány následovně. Atomy uhlíku, tvořící řetězec α , řetězec ω a pětičlenný kruh jsou číslovány podle základní kostry následovně:



10

To je, v základní kostře, číslování uhlíkových atomů, které vytvářejí základní kostru, je provedeno takovým způsobem, že atom uhlíku v karboxylové skupině je C–1, a α řetězec obsahuje C–2 až C–7, přičemž čísla se zvyšují směrem ke kruhu, pětičlenný kruh obsahuje C–8 až C–12 a ω řetězec obsahuje C–13 až C–20. Když se počet atomů uhlíku v α řetězci sníží, čísla se zruší v pořadí vycházejí od polohy 2; a když je počet atomů uhlíku více než 7, sloučenina se pojmenuje jako substituovaná sloučenina, mající příslušné substituenty v poloze 2 místo karboxylové skupiny (v poloze C–1). Podobně, pokud se sníží počet atomů uhlíku v ω řetězci, potom budou atomy uhlíku očíslovány odpovídajícím číslem menším než 20 a když bude vyšší než 8, atomy uhlíku v poloze 21 a dále budou uvažovány jako substituenty. Pokud není uvedeno jinak, konfigurace je uvažována jako u shora uvedené kostry.

Například, výraz PGD, PGE a PGF představuje PG sloučeniny, mající hydroxylové skupiny v polohách C–9 a/nebo C–11. V předkládaném popise výraz PG také zahrnuje ty sloučeniny, které mají jiné substituenty než hydroxylovou skupinu v poloze 9 a/nebo 11. Takové sloučeniny jsou uváděny jako 9–dehydroxy–9–substituované sloučeniny nebo 11–dehydroxy–11–substituované sloučeniny.

Dále, výraz PG také může zahrnovat izomery, jako bicyklické tautomery, optické izomery; geometrické izomery nebo podobně.

O PG je známo, že mají různé farmakologické a fyziologické účinky, například vazodilataci, indukci zánětu, agregaci destiček, stimulaci děložního svalu, antivředový účinek a podobně. O PGE nebo PGF bylo zjištěno, že vykazují značný efekt na kontrakci střev způsobenou střevní

stimulací, zatímco hromadění ve střevech je menší. Proto je nemožné použít PGE a PGF jako projímadla, poněvadž dochází k vedlejším účinkům, jako je bolest žaludku, způsobená střevní kontrakcí.

- 5 Na druhé straně, PG mající 13,14-jednoduchou vazbu a C-15 tvořící karbonylovou skupinu a ty, které mají 13,14-dvojnou vazbu a C-15 tvořící karbonylovou skupinu byly nalezeny v lidských a zvířecích metabolitech. Tyto 13,14-dihydro-15-ketoprostaglandiny a 15-ketoprostaglandiny (dále uváděné jako 15-keto-PG) jsou známy jako přirozeně produkované metabolity enzymatickým metabolismem odpovídajícím PG in vivo. O těchto 15-keto-PG se uvádí, na rozdíl od PG, že v podstatě nevykazují farmakologické aktivity a jsou farmakologicky a fyziologicky inaktivními metabolity [viz, Acta Physiologica Scandinavica, 66, str 509 (1966)].

- 15 Patent US 5 317 032, Ueno a kol., popisuje prostaglandinová projímadla, včetně toho, když jsou přítomné bicyklické tautomery. Avšak výrazná aktivita bicyklických tautomerů, jako činidla působící při zácpě a prevenci není dosud známa.

EP 0 310 305 A1 se týká projímadel obsahujících 15-keto-16-halogenprostaglandinů jako aktivních složek.

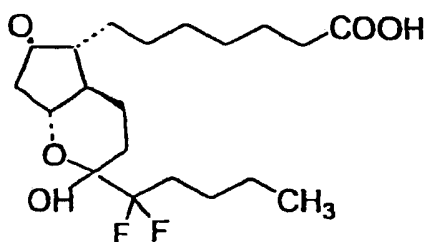
- 20 Při zkoumání farmakologických účinků analogů 15-keto-PG bylo zjištěno, že odpovídající bicyklické sloučeniny, bicyklické tautomery, substituované jedním nebo více atomy halogenu mohou být v malých dávkách použity pro zmírnění zácpy. Zejména sloučeniny, které jsou substituované v poloze C-16 atomy fluoru mohou být použity v malých dávkách ke zmírnění zácpy. Pokud je požadován silný projímavý účinek, použijí se větší dávky, ačkoli primárním účelem předkládaného vynálezu je obnovit normální počet stolic (3 až 7 týdně).

Podstata vynálezu

- 30 Předmětem předkládaného vynálezu je poskytnout projímadlo, které je účinné pro léčbu zácpy a rovněž k vyčištění střeva, aniž by způsobovalo podstatné vedlejší účinky, jako je bolest žaludku.

Předkládaný vynález poskytuje použití bicyklické sloučeniny vzorce I

35



(I)

pro přípravu prostředku s projímavými účinky (projímadla).

- 40 I když bicyklická halogenovaná sloučenina obecného vzorce I poskytuje vynikající projímavý účinek, uvedená sloučenina nezpůsobuje v podstatě žádný vedlejší účinky, jako je bolest žaludku způsobená střevní kontrakcí. Proto se může prostředek použít nejen pro léčení chronické nebo občasné zácpy, ale také pro léčbu nebo prevenci zácpy (rovněž pro vyprázdnění, střeva pokud to je požadováno) u pacientů, kteří trpí zácpou, spojenou například s kýlou nebo s chorobou kardio-
45 vaskulárního systému, aby nedocházelo k namáhavé stolici nebo u pacientů trpících proktogenními chorobami. Dále, prostředek se může použít k získání normální frekvence stolice, pro odstranění škodlivých látek ze střeva, v případě otravy lékem nebo otravy potravinami. Dále se může

bicyklická halogenovaná sloučenina použít jako činidlo pro čištění střev pro přípravu střeva k preventivním, diagnostickým nebo chirurgickým postupům.

Podrobný popis vynálezu

5

Předkládaný vynález se týká projímadla, obsahující projímavě účinné množství bicyklické sloučeniny obecného vzorce I.

10

Projímadla působí kombinací jednoho nebo více ze čtyř mechanismů uvedených dále, čímž se zvyšuje obsah vody ve stolici a podporuje posun obsahu střeva:

15

(i) Voda a elektrolyty mohou být udržovány ve střevě v důsledku hydrofility nebo osmotického tlaku léčiva, čímž obsah střeva nabývá na objemu, což nepřímo vede k rychlejšímu posunu obsahu střeva.

20

(ii) Léčivo může působit na střevní sliznici tak, že sníží množství normální absorpce elektrolytů a vody a zvýší množství vody, což nepřímo vede k rychlejšímu posunu obsahu střeva.

(iii) Léčivo může působit na střevní sliznici tak, že zvýší celkové množství normální sekrece elektrolytu a vody a zvýší množství vody, což přímo i nepřímo vede k rychlejšímu posunu obsahu střeva.

25

(iv) Léčivo nejprve působí na střevní posun, čímž dojde ke zrychlení posunu obsahu střeva, což nepřímo vede ke snížení skutečné absorpce vody a elektrolytu, poněvadž doba pro jejich absorpci se sníží.

30

Test na hromadění ve střevech podle vynálezu je určen ke zkoumání zejména na mechanismus účinků (ii) a/nebo (iii), který zkoumá účinky léčiva na shromažďování střevní vody měřením objemu střevního obsahu. Bicyklická halogenovaná sloučenina použitá podle předkládaného vynálezu může vykazovat extrémně vysoký účinek na shromažďování ve střevě. Nicméně, tato sloučenina obtížně nebo slabě způsobují kontrakci střev, což je jedním z indexů pro zkoumání (iv). Podle toho, bicyklická halogenovaná sloučenina obecného vzorce I použitá podle předkládaného vynálezu je považována za činidlo, která zmírňují zácpu, zejména působením na střevní sliznici přímo nebo nepřímo, aby došlo k přesunu elektrolytů a vody ze střevní stěny do krevních

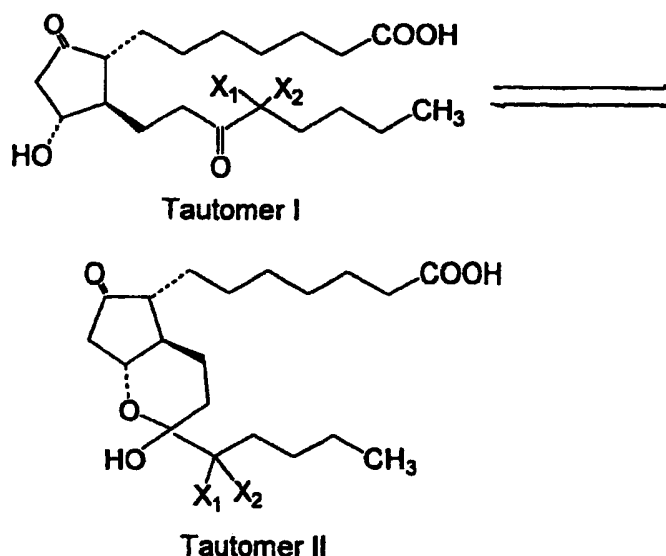
35

cév a/nebo z krevních cév do střev, což vede ke snížení absorpce vody a/nebo zvýšení sekrece vody ve střevě, ke zvýšení shromažďování vody ve střevě a podpoře pohybu obsahu střeva.

40

Bicyklická 16-halogenovaná sloučenina používaná podle vynálezu může být sůl. Taková sůl zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli, například soli s alkalickými kovy, jako je sodík nebo draslík; soli s kovy alkalických zemin, jako je vápník nebo hořčík; soli fyziologicky přijatelných amoniových solí, jako je amoniová sůl, methylaminová sůl, dimethylaminová sůl, cyklopentylaminová sůl, cyklohexylaminová sůl, benzylaminová sůl, piperidinová sůl, ethylendiaminová sůl, monoethanolaminová sůl, diethanolaminová sůl, triethanolaminová sůl, monomethylmonoethanolaminová sůl, prokainová sůl, kofeinová sůl, argininová sůl, tetraalkylamoniová sůl a podobně. Tyto soli se mohou připravit obvyklými způsoby, například z odpovídající kyseliny a báze nebo výměnou solí.

45



5 Tautomerismus mezi atomem kyslíku v poloze C-11 a ketoskupinou v poloze C-15, uvedený shora je zejména důležitý v případě sloučenin majících 13,14-jednoduchou vazbu a dva atomy fluoru v poloze C-16.

Bylo zjištěno, že při nepřítomnosti vody sloučenina obecného vzorce I existuje především ve formě bicyklické sloučeniny. Má se za to, že ve vodném prostředí se vyskytuje vodíková vazba například mezi ketonovou skupinou v C-15, čímž dochází k bránění tvorby bicyklického kruhu. Navíc se předpokládá, že atom halogenu v poloze C-16 podporují vznik bicyklického kruhu. Monocyklické/bicyklické struktury mohou být například přítomné v poměru 4:96 v CDCl₃.

15 V dalším provedení předkládaný vynález dále zahrnuje prostředek podle vynálezu průměrný řetězec triglyceridu mastné kyseliny. Triglycerid může být odvozený od nasycené nebo nenasycené mastné kyseliny obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a může obsahovat rozvětvený řetězec. Výhodná mastná kyselina je nasycená mastná kyselina s přímým řetězcem, jako je například kyselina kapronová, kyselina kaprylová, kyselina kaprinová, kyselina laurová a kyselina myristová. Může se použít směs 2 nebo více triglyceridů středního řetězce mastné kyseliny.

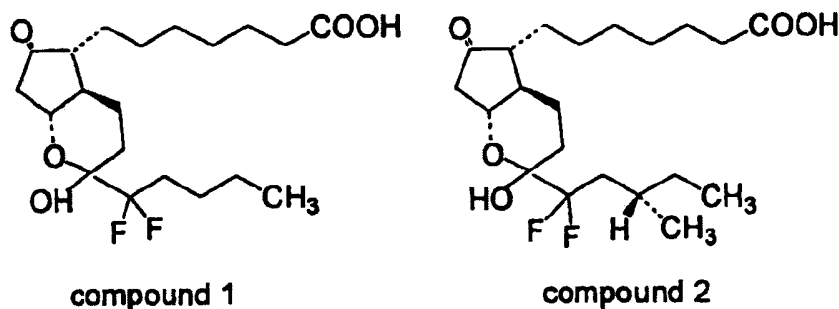
20 Prostředek může být připraven rozpuštěním nebo smísením bicyklické sloučeniny obecného vzorce I v prostředí triglyceridu mastné kyseliny. Množství triglyceridu mastné kyseliny není omezeno. Avšak obecně se použije 1 až 1 000 000 hmotnostních částí triglyceridu mastné kyseliny vzhledem k hmotnosti bicyklické struktury. Výhodně se používá 5 až 5 000 000 hmotnostních částí a ještě výhodněji 10 až 200 000 hmotnostních částí.

25 Příklady triglyceridu mastné kyseliny se středním řetězcem použitého podle vynálezu zahrnují triglycerid nasycené nebo nenasycené mastné kyseliny obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, který může mít rozvětvený řetězec. Výhodná mastná kyselina je nasycená mastná kyselina s přímým řetězcem, jako je například kyselina kapronová (C6), kyselina kaprylová (C8), kyselina kaprinová (C10), kyselina laurová (C12) a kyselin myristová (C 14). Jako médium se může použít směs dvou nebo více triglyceridů mastných kyselin.

30 Mohou se také použít více nepolární rozpouštědla, jako je komerčně dostupný Miglyol, aby se zvýšil poměr bicyklická sloučenina/monocyklická sloučenina.

35 Za účelem prokázání prostředku podle vynálezu a za účelem ilustrace možného účinku stérického bránění jsou uvedeny následující příklady.

Následující sloučeniny 1 a 2 se rozpustí v triglyceridu mastné kyseliny s průměrným řetězcem (MCT = směs triglyceridu kaprylové kyseliny a triglyceridu kaprinové kyseliny v poměru 85:15) v množství, uvedené v tabulce dále.



Každý z roztoků se vloží do zásobníku zhotoveného z tvrdého skla a uloží se při 40 °C. Obsah sloučeniny 1 až 2 v závislosti na čase se stanoví metodou HPLC. Ve stejnou dobu se umístí každá sloučenina 1 a 2 samotná (aniž by byla rozpuštěna v rozpouštědle) a uloží se při 40 °C k provedení kontrolní studie.

V nepřítomnosti rozpouštědla se obsah sloučenin stanoví metodou HPLC následovně.

Uložené sloučeniny 1 a 2 a standardní sloučeniny 1 a 2 se odváží v množství 0,025 g každá a ke každé odvážené sloučenině se přidá přesně 5 ml alikvotů vnitřního standardního roztoku. Testované a standardní preparáty se získaly přidáním acetonitrilu (stupně pro kapalinovou chromatografii) a získá se vždy přesně celkové množství 10 ml. Z každého testovacího a standardního vzorku se odebere 10 µl preparátu a vloží se do kapalinového chromatografu a stanoví se obsah sloučeniny metodou vnitřního standardu s jednobodovou kalibrační křivkou

$$\text{obsah \%} = Q_T / Q_s \times W_s \times 100 / W_T$$

W_s : Množství sloučeniny ve standardním preparátu (mg)

W_T : Množství sloučeniny 1 a 2 v testovacím preparátu.

Q_s : Poměr oblasti píku sloučeniny ve standardním preparátu k oblasti píku vnitřního standardu.

Q_T : Poměr oblasti píku sloučeniny v testovacím preparátu k oblasti píku vnitřního standardu.

Podmínky měření:

Detektor: Ultrafialový absorpční spektrofotometr (vlnová délka 294 nm)

Kolona: Nerezová trubka s vnitřním průměrem okolo 5 mm a okolo 25 cm délky, naplněná 5 µm oktadecylsilylsilikagelem pro kapalinovou chromatografii.

Teplota kolony: Stabilní, okolo 35 °C

Mobilní fáze: Směsný roztok acetonitrilu (stupeň pro kapalinovou chromatografii)/vodný octan sodný (0,01 mol/l) ledová kyselina octová (800:200:1).

(2) V přítomnosti rozpouštědla se obsah sloučeniny stanoví následující metodou HPLC.

Na základě hodnot uvedených v tabulce shora se odváží přesně množství roztoku odpovídající 36 µg sloučeniny 1 a 2. Přidá se přesně 1,0 ml roztoku vnitřního standardu a poté ethylacetát (stupně pro kapalinovou chromatografii), tak aby celkové množství bylo 10 ml. Vždy se koncentruje ve vakuu 0,1 ml roztoku do sucha, aby se získal testovací preparát.

Odváží se přesně 18 mg každé standardní sloučeniny a smísí se s ethylacetátem (stupně pro kapalinovou chromatografii), aby se získalo celkem přesně 50 ml roztoku. Odměří se přesně 1,0 ml roztoku a 10,0 ml roztoku vnitřního standardu a smísí se s ethylacetátem (stupně pro kapalinovou chromatografii), tak aby celkové množství bylo vždy 100 ml. Vždy se koncentruje ve vakuu 0,1 ml roztoku do sucha, aby se získal testovací preparát.

K testovacímu a standardnímu preparátu se přidá 0,1 ml fluorescentní značkovací reakční složky a 0,85 ml fluorescentního značkovacího katalyzátoru a směs se míchá a nechá se reagovat při teplotě místnosti po dobu 30 minut. K reakční směsi se přidá 0,05 ml alikvotů acetonitrilu (stupně pro kapalinovou chromatografii) obsahující 2 % kyseliny octové, směs se míchá a poté se nechá stát více než 30 minut k poskytnutí testovacího a standardního roztoku.

Z každého testovacího a standardního roztoku se odebere 10 µl a vloží se do kapalinového chromatografu a stanoví se obsah sloučeniny metodou vnitřního standardu s jednobodovou kalibrační křivkou.

$$\text{obsah \%} = Q_T/Q_s \times W_s \times 100/18$$

W_s : Množství sloučeniny ve standardním preparátu (mg)

Q_s : Poměr oblasti píku sloučeniny ve standardním preparátu k oblasti píku vnitřního standardu.

Q_T : Poměr oblasti píku sloučeniny v testovacím preparátu k oblasti píku vnitřního standardu.

Podmínky měření

Detektor: Fluorescentní spektrometr (excitační vlnová délka 259 nm; fluorescentní vlnová délka 394 nm)

Kolona: Nerezová trubka s vnitřním průměrem okolo 5 mm a okolo 25 cm délky, naplněná 5 µm oktadecylsilylsilikagelem pro kapalinovou chromatografii.

Teplota kolony: Stabilní, okolo 35 °C

Mobilní fáze: Směsný roztok acetonitrilu (stupeň pro kapalinovou chromatografii)/methanol (stupeň pro kapalinovou chromatografii)/vodný octan sodný (0,05 mol/l (4:11:5)).

		počátek	6 dnů	7 dnů	14 dnů	28 dnů	38 dnů	90 dnů	191 dnů
Slouč. 1	krystal	100		97,2	94,1	87,4			
	MCT ¹	100			101,4		102,1	100,9	
Slouč. 2	krystal	100	84,5		75,0	53,4			
	MCT ²	100			99,6	98,9			99,6

¹sloučenina 1/rozpouštědlo: 0,36 mg/kg

²sloučenina 2/rozpouštědlo: 0,12 mg/kg

Prostředek získaný podle předkládaného vynálezu způsobí extrémně vysoký účinek shromažďování, inhibuje absorpce vody ve střevě. Dále, sloučenina podle předkládaného vynálezu nemá žádný nebo výrazně snížený, pokud vůbec existuje, intestinální kontraktilní účinek, který mohou

vykazovat PGE nebo PGF. Proto sloučeniny podle vynálezu léčí zácpu bez nevolnosti v břichu způsobenou intestinální kontrakcí, jako je bolení břicha. Dále, pomocí sloučeniny podle vynálezu zácpa ustoupí a střevo začne pracovat normálně. Navíc, je požadováno málo času k regeneraci od symptomů průjmu, pokud byly způsobeny sloučeninou podle vynálezu, které vykazují velký pod-
 5 půrný účinek ne posun ve střevě. Proto je velmi užitečná jako projímadlo.

Prostředek získaný podle předkládaného vynálezu může být použit k léčbě zácpy a jako preven-
 tivní léčivo pro zvířata a lidi a obecně se používají pro systémové nebo lokální aplikace orálním
 10 podáním nebo jako čípek, klystýr a podobně. Někdy mohou být aplikovány jako intravenózní
 nebo subkutánní injekce. Dávka se liší v závislosti na zvířatech, lidech, věku, hmotnosti, stavech,
 terapeutickém účinku, cestě podání, době léčby a podobně. Výhodně je dávka 0,001 až
 1000 µg/kg a výhodněji 0,01 až 100 µg/kg.

Prostředek podle předkládaného vynálezu může být také použit jako činidlo pro čištění střeva pro
 15 přípravu střeva před preventivními, diagnostickými a chirurgickými procedurami, jako je endo-
 skopická prohlídka, kolonoskopie, k přípravě před rentgenovým vyšetřením a intravenózní pyelo-
 grafii pomocí bariových solí, a pro naléhavé případy, jako je otrava léčivem nebo otrávené potra-
 viny.

20 Pevný prostředek pro orální podání získaný podle předkládaného vynálezu zahrnuje tablety, pří-
 pravky, granule a podobně. V takových pevných prostředcích se může smísit jedna nebo více
 aktivních složek s alespoň jedním inaktivním ředidlem, například laktózou, mannitolem, glukó-
 zou, hydroxypropylcelulózou, mikrokrystalickou celulózou, škrobem, polyvinylpyrrolidonem,
 metakřemičitanem hořečnatohlinitým a podobně. Podle obvyklého zpracování, prostředek může
 25 obsahovat další aditiva, než inaktivní aditiva, jako například mazadla, jako je stearat hořečnatý;
 dezintegrační činidla, jako je vláknitý glukonát vápenatý; stabilizátory, jako je dextrin, například
 α , β - nebo γ -cyklodextrin; etherifikované cyklodextriny, jako dimethyl- α -, dimethyl- β -, tri-
 methyl- β - nebo hydroxypropyl- β -cyklodextrin; rozvětvené cyklodextriny, jako glukosyl-,
 maltosylcyklodextrin; formylovaný cyklodextrin, cyklodextrin obsahující síru; fosfolipidy a po-
 30 dobně. Pokud se použijí shora uvedené cyklodextriny, mohou někdy vznikat inkluzní sloučeniny
 s cyklodextriny, které zvyšují stabilitu. Alternativně, někdy se může použít fosfolipid, čímž
 vznikne liposom, což vede ke zvýšené stabilitě.

Tablety nebo pilulky mohou být podle potřeby povlečeny filmem, který je rozpustný v žaludku
 35 nebo ve střevě, jako je cukr, želatina, hydroxypropylcelulóza, ftalát hydroxypropylmethylceluló-
 zy. Dále mohou být formulovány jako kapsle s absorbovatelnými látkami, jako je želatina.

Kapalný prostředek pro orální podání může obsahovat farmaceuticky přijatelnou emulzi, roztok,
 suspenzi, sirup, elixír a rovněž obvykle používané inaktivní ředidlo. Takový prostředek může
 40 obsahovat vedle inaktivního ředidla pomocné látky, jako jsou suspenzační činidla, sladidla, aro-
 máty, konzervační činidla, solubilizéry, antioxidanty a podobně. Podrobnosti o těchto aditivech
 lze nalézt v řadě obecných sborníků a učebnic týkajících se oboru farmacie. Tyto kapalné pro-
 středky mohou být přímo zapouzdřeny do měkkých kapslí. Nicméně, výběr ředidla, které je jiné
 než ředidla popsaná shora a ve kterém se může bicyklická/monocyklická sloučenina rozpustit
 45 nebo ve kterém může být smíšena se musí provést opatrně aby nepůsobilo na poměr bicyklická
 sloučenina/monocyklická sloučenina.

Roztoky pro parenterální podání, například čípky, klystýry a podobně získané podle předkláda-
 ného vynálezu zahrnují sterilní, vodné nebo nevodné roztoky, suspenze, emulze a podobně. Vod-
 50 né roztoky a suspenze zahrnují například destilovanou vodu, fyziologický roztok a Ringerův roz-
 tok.

Nevodné roztoky a suspenze zahrnují například propylenglykol, polyethylenglykol, triglyceridy
 mastných kyselin, rostlinné oleje, jako je olivový olej, alkoholy, jako ethanol, polysorbáty a po-

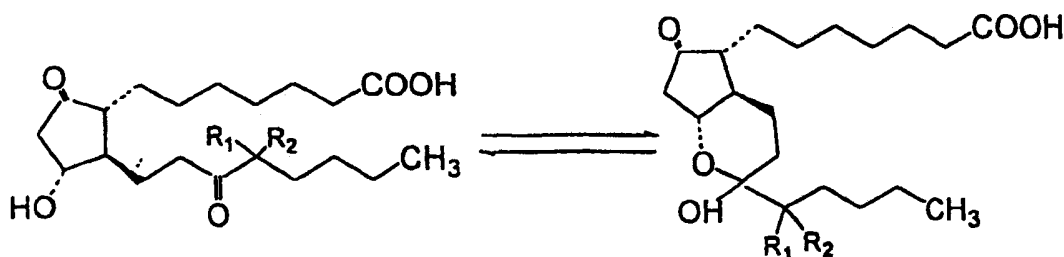
dobně. Takové prostředky mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou konzervační činidla, smáčedla, emulgátory, dispergační činidla, antioxydanty a podobně.

Korelace mezi poměrem monocyklickou/bicyklickou strukturou a biologickou aktivitou

K dokumentaci účinku halogenované bicyklické sloučeniny s atomy fluoru v poloze C-16 v prostředku podle vynálezu byly připraveny a testovány následující příklady.

Příklad 1

Biologická aktivita prostředků podle vynálezu vzhledem k poměru monocyklické/bicyklické struktury, může být pozorována v následujícím příkladu. Počet atomů fluoru v poloze C-16 a poměr monocyklická struktura/bicyklická struktura je uveden v tabulce 1.



Byly provedeny testy na shromažďování a testy na průjem.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1. Dávka, která zvýší střevní rozsah o 50 % se uvádí jako ED₅₀.

Tabulka 1

	Příklad A	Srovnávací příklad B	Srovnávací příklad A
Počet atomů F v poloze C-16	2	1	0
Poměr monocyklická struktura/bicyklická struktura*	4:96	1:1	Nebyl stanoven žádný signál odvozený od bicyklické struktury
Účinek na shromažďování, ED ₅₀	0,6 µg/kg	2 µg/kg	320 µg/kg
Průjem u myši	+: při 3 mg/kg (PO ¹) +: při 0,3 mg/kg (SC ²)	±: při 0,3 mg/kg (SC)	-: při 10 mg/kg (PO) -: při 1 mg/kg (SC)

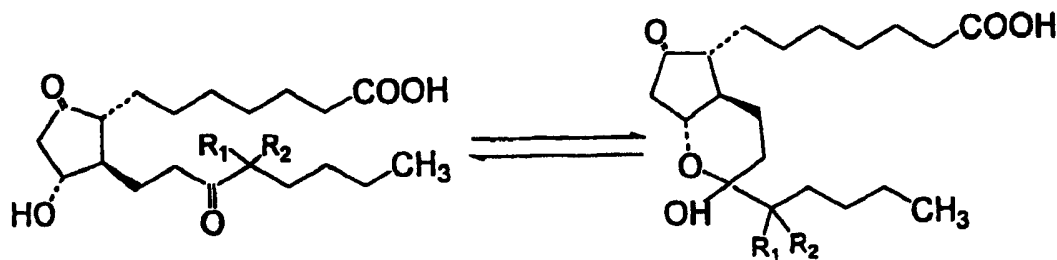
* Určeno NMR měřením v roztoku CDCl₃

¹ PO ústy (orální podání)

² SC je subkutánní podání

Účinek sloučeniny podle předkládaného vynálezu rozpuštěné v triglyceridu mastné kyseliny se středním řetězcem na pohyb ve střevě po jedné dávce orálně podané zdravým mužským dobrovolníkům.

3 až 9 mužských dobrovolníků bylo ošetřeno prostředkem obsahujícím následující monocyklické a bicyklické struktury (v CDCl_3) v poměru 4:96.



Testovaná látka (R_1 a R_2 jsou atomy F) se rozpustí v Panacetu 800 (médium na bázi triglyceridu mastné kyseliny, vyráběné Nippon Oil & Fat Co., Ltd., Amagasaki, Japonsko) a naplní se jím kapsle (každá kapsle obsahuje 200 μl směsi). Každému subjektu byla podána jedna kapsle se 100 ml vody.

Tabulka 3 ukazuje počet subjektů, kteří měli řídkou stolicí nebo průjem.

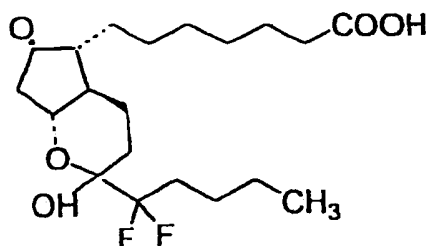
Tabulka 3

Dávka	Počet subjektů	
	Normální	Řídká nebo průjem
5 μg	1/3	2/3
10 μg	5/7	2/7
20 μg	1/3	2/3
30 μg	2/9	7/9

I když byl vynález popsán podrobně a odkazem na jeho specifické provedení, pro odborníka je zřejmé, že může být provedena řada změn a modifikací, aniž by došlo k odchýlení od myšlenky a rozsahu předkládaného vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití bicyklické sloučeniny představované obecným vzorcem I



(I)

nebo její soli pro přípravu prostředku s projímavými účinky.

2. Použití podle nároku 1, kde prostředek dále obsahuje triglycerid nasycené nebo nenasycené
mastné kyseliny mající 6 až 14 atomů uhlíku.
- 5 3. Použití podle nároku 2, kde triglycerid mastné kyseliny je přítomen v množství 1 až
1 000 000 částí hmotnostních vztaženo na jednu část hmotnostní bicyklické sloučeniny vzorce I.
4. Použití podle nároku 3, kde triglycerid mastné kyseliny je přítomen v množství 5 až
500 000 částí hmotnostních vztaženo na jednu část hmotnostní bicyklické sloučeniny vzorce I.
- 10 5. Použití podle nároku 4, kde triglycerid mastné kyseliny je přítomen v množství 10 až
200 000 částí hmotnostních vztaženo na jednu část hmotnostní bicyklické sloučeniny vzorce I.
6. Použití podle nároku 2, kde střední řetězec triglyceridu mastné kyseliny je triglycerid kapry-
lové kyseliny a/nebo triglycerid kaprinové kyseliny.
- 15 7. Použití podle některého z nároků 1 až 6, které je pro zmírnění nebo prevenci zácpy u lidí.
8. Použití podle některého z nároků 1 až 6, které je určeno pro čištění střev.

20

Konec dokumentu

25