

# PATENTOVÝ SPIS

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-930**  
(22) Přihlášeno: **15.09.1997**  
(30) Právo přednosti: **18.09.1996 SE 1996/9603408**  
(40) Zveřejněno: **15.09.1999**  
**(Věstník č. 9/1999)**  
(47) Uděleno: **02.12.2008**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **14.01.2009**  
**(Věstník č. 2/2009)**  
(86) PCT číslo: **PCT/SE1997/001555**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/011885**

(11) Číslo dokumentu:

## 299 997

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 31/195** (2006.01)  
**A61K 31/34** (2006.01)  
**A61K 31/36** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 556 880 A; US 5 491 134 B; US 5 036 057 B; WO 95/29234 A; WO 9096 A.  
Washabau RJ et al: "GABA receptors in the dorsal motor nucleus ...", Brain Res Bull. 1995; 38(6): 587-94; NAKAJIMA K. ET AL:  
IMMUNOHISTOCHEMICAL DEMONSTRATION OF GABAB ..., NEUROCHEM RES., 1996 Feb. 21(2): 211-5.

(73) Majitel patentu:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(72) Původce:

Andrews Paul L. R., London, GB  
Lehmann Anders, Västra Frölunda, SE

(74) Zástupce:

Společná advokátní kancelář Všetečka Zelený Švorčík  
Kalenský a partneři, JUDr. Pavel Zelený, Hálkova 2,  
Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

**Inhibitory refluxu**

(57) Anotace:

Je popsáno použití agonisty receptorů GABA<sub>B</sub>, který je zvolen ze souboru uvedeného v popise, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo optického izomeru zmíněného agonisty receptorů GABA<sub>B</sub> pro výrobu léčiva pro inhibici přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR), obzvláště pro ošetřování gastroesofageální refluxní choroby, především pro ošetřování regurgitací u dětí.

**CZ 299997 B6**

## Inhibitory refluxu

### Oblast techniky

Tento vynález se týká použití agonistů receptorů GABA<sub>B</sub> pro výrobu léčiva pro inhibici přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače, ošetřování gastroesofageální refluxní choroby a/nebo ošetřování regurgitací u dětí.

### Dosavadní stav techniky

U některých lidí je dolní jícnový svěrač (LES) náchylný k ochabnutí častěji než u jiných lidí. V důsledku toho mohou tekutiny ze žaludku proniknout do jícnu, neboť tehdy se mechanický uzávěr přechodně ztrácí, tento jev se dále uvádí jako „reflex“.

Gastroesofageální refluxní choroba (GERD) je nejrozšířenější chorobou vyšší části gastrointestinálního traktu. Současná léčba se zaměřuje na snížení sekrece žaludeční kyseliny nebo na snížení vystavení působení kyseliny na jícen zlepšením čistící schopnosti jícnu, zvýšení tonu dolního jícnového svěrače a vyprázdnění žaludku. Hlavní mechanismus zpětného refluxu se pokládá za závislý na hypotonii dolního jícnového svěrače. Nicméně nedávný výzkum (například Holloway a Dent, Gastroenterol. Clin. N. Amer., 19, 517 až 535 (1990)) ukázal, že většina refluxních příhod se vyskytuje při přechodných ochabnutích dolního jícnového svěrače (TLESR), tj. ochabnutích, která nejsou spuštěna polykáním. Také se ukázalo, že sekrece žaludeční kyseliny je obvykle u pacientů s GERD normální.

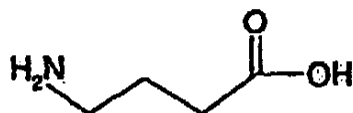
V důsledku toho je zapotřebí sloučenin, které snižují výskyt přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR) a tudíž i zabraňují refluxu. Ideálně by sloučenina měla mít účinek trvající přibližně 12 h, neboť většina refluxu se vyskytuje během dne a postprandiálně.

Farmaceutický prostředek obsahující lokální anestetikum, uzpůsobený k inhibici ochabnutí dolního jícnového svěrače, je zveřejněn v dokumentu WO 87/04077 a v patentu US 5 036 057.

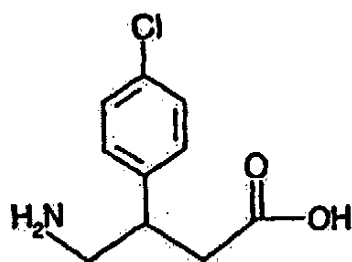
### Agonisté receptorů GABA<sub>B</sub>

GABA (kyselina 4-aminomáselná) je endogenním neurotransmiterem v centrálním a periferním nervovém systému. Receptory pro GABA se tradičně rozdělují na receptorové podtypy GABA<sub>A</sub> a GABA<sub>B</sub>. V Brain Res. Bull., sv. 38 (č. 6), str. 587 až 594 (1995) (Robert J. Washabau a kol.) jsou popsáni agonisté / antagonisté receptorů GABA<sub>A</sub> pro zvýšení u tlaku dolního jícnového svěrače (LESP) a sekrece žaludeční kyseliny. Receptory GABA<sub>B</sub> (k posouzení viz Kerr, D. I. B. a Ong, J., Pharmac. Ther., 67, 187 až 246 (1995)) patří do skupiny receptorů spřažených s G-proteinem. V Neurochem. Res., sv. 21 (č. 2), str. 211 až 215 (1996) (Kyoji Nakajima a kol.) je ukázána buněčná lokalizace receptorů GABA<sub>B</sub> v gastrointestinálním systému u krysy. Agonisté receptorů GABA<sub>A</sub> jsou popsáni pro používání k ošetřování poruch CNS, jako například ochabnutí svalů při spinální spasticitě, kardiovaskulárních poruch, astmatu, poruch střevní motility, jako je syndrom dráždivého střeva a jako prokinetika a antitussika. Agonisté receptorů GABA<sub>B</sub> byli také nalezeni jako užiteční při ošetřování zvracení (WO 96/11680).

Nejvíce z analogů GABA je prostudovaný agonista receptorů GABA<sub>B</sub> baklofen (kyselina 4-amino-3-(4-chlorfenyl)-butanová (švýcarský patent č. CH 449 046).



GABA



baklofen

Jiní agonisté nebo parciální agonisté receptorů GABA<sub>B</sub> jsou popsáni v evropských patentech EP 0 356 128, EP 0 181 833, EP 0 399 949, EP 0 463 969 a ve francouzském patentu 2 722 192. K posouzení chemického složení modulátorů GABA<sub>B</sub> viz Froestl, W. a Mickel, S. J., v *The GABA Receptors*, str. 271 až 296, (red. S. J. Enna a N. G. Bowery, Humana Press Inc., Totowa, NJ, USA 1997).

V oboru je známo, že screening léčiva se může zlepšit použitím buněk, které jsou transferovány klonovaným receptorovým genem. Tyto transfekci pozměněné buňky mohou oproti tradičnímu screeningu nabídnout několik výhod, nejdůležitější je pravděpodobně selektivita. Další výhodou transfekcí pozměněných buněk je to, že umožňují odhadnout účinek léčiv na klonované receptory u člověka. Fakt, že GABA<sub>B</sub> receptor byl nedávno klonován (Kaupmann a kol., *Nature*, 386 (6622), 239 až 246, 20. března 1997), tak nabízí příležitost vyvinout více specifická léčiva působící na GABA<sub>B</sub> receptor. Zmíněný článek zveřejňuje dva subtypy receptorů krysy, označené GABA<sub>B</sub>R1a a GABA<sub>B</sub>R1b, ale jasně prokázalo, že se může izolovat několik jiných subtypů.

#### Podstata vynálezu

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že agonisté receptorů GABA<sub>B</sub> se mohou používat k inhibici přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače, a tím i k ošetřování gastroesofageální refluxní choroby.

V důsledku toho tento vynález poskytuje použití agonistů receptorů GABA<sub>B</sub> pro výrobu léčiva pro inhibici přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR), nebo přesněji, k ošetřování gastroesofageální refluxní choroby. Pro účel tohoto vynálezu se výraz „atomista“ má chápat jako zahrnující jak čisté agonisty, tak i parciální agonisty, čímž se výraz „parciální atomista“ má chápat jako sloučenina schopná částečně, ale ne zcela, aktivovat receptor GABA<sub>B</sub>.

Zmíněná inhibice přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR) vede k tomu, že zmíněné sloučeniny se mohou použít k ošetřování regurgitací u dětí. Účinné zvládnutí regurgitace u dětí by bylo důležitým způsobem zvládnání chorob plic v důsledku vdechnutí regurgitovaného žaludečního obsahu a způsobem pro zvládnání poruch vývoje způsobených nadměrnou ztrátou polykané potravy.

V upřednostňované podobě tohoto vynálezu je zmíněným agonistou receptorů GABA<sub>B</sub> substituovaný derivát aminopropylkyseliny, kde kyselou část tvoří karboxylová skupina, fosfinová skupina, fosfonová skupina nebo sulfonová skupina.

Příklady sloučenin, které mají agonistickou či parciálně agonistickou afinitu k receptorům GABA<sub>B</sub> a mohou se tedy použít podle tohoto vynálezu, jsou:

kyselina 4-amino-3-(4-chlorfenyl)butanová (baklofen),

kyselina 4-amino-3-fenylbutanová,

kyselina 4-amino-3-hydroxybutanová,

kyselina 4-amino-3-(4-chlorfenyl)-3-hydroxyfenylbutanová,

- kyselina 4-amino-3-(2-thienyl)butanová,  
 kyselina 4-amino-3-(5-chlor-2-thienyl)butanová,  
 kyselina 4-amino-3-(5-brom-2-thienyl)butanová,  
 kyselina 4-amino-3-(5-methyl-2-thienyl)butanová,  
 5 kyselina 4-amino-3-(2-imidazolyl)butanová,  
 kyselina 4-guanidino-3-(4-chlorfenyl)butanová,  
 3-amino-2-(4-chlorfenyl)-1-nitropropan,  
 kyselina (3-aminopropyl)fosfonová,  
 kyselina (4-amino-2-butyl)fosfonová,  
 10 kyselina (3-amino-2-methylpropyl)fosfonová,  
 kyselina (3-aminobutyl)fosfonová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-chlorfenyl)propyl]fosfonová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-chlorfenyl)-2-hydroxypropyl]-fosfonová,  
 kyselina (3-amino-2-fenylpropyl)fosfonová,  
 15 kyselina [3-amino-2-(4-fluorfenyl)propyl]fosfonová,  
 kyselina (3-amino-2-hydroxypropyl)fosfonová,  
 kyselina (E)-(3-amino-1-propenyl)fosfonová,  
 kyselina (3-amino-2-cyklohexylpropyl)fosfonová,  
 kyselina (3-amino-2-benzylpropyl)fosfonová,  
 20 kyselina [3-amino-2-(4-methylfenyl)propyl]fosfonová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-trifluormethylfenyl)propyl]-fosfonová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-methoxyfenyl)propyl]fosfonová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-chlorfenyl)-2-hydroxypropyl]-fosfonová,  
 kyselina (3-aminopropyl)methylfosfinová,  
 25 kyselina (3-amino-2-hydroxypropyl)methylfosfinová,  
 kyselina (3-aminopropyl)(difluormethyl)fosfinová,  
 kyselina (4-amino-2-butyl)methylfosfinová,  
 kyselina (3-amino-1-hydroxypropyl)methylfosfinová,  
 kyselina (3-amino-2-hydroxypropyl)(difluormethyl)fosfinová,  
 30 kyselina (E)-(3-amino-1-propenyl)methylfosfinová,  
 kyselina (3-amino-2-oxopropyl)methylfosfinová,  
 kyselina (3-aminopropyl)hydroxymethylfosfinová,  
 kyselina (5-amino-3-pentyl)methylfosfinová,  
 kyselina (4-amino-1,1,1-trifluor-2-butyl)methylfosfinová,  
 35 kyselina [3-amino-2-(4-chlorfenyl)propyl]sulfinová a  
 kyselina 3-aminopropylsulfinová.

Výhodně je zmíněnou sloučeninou s agonistickou nebo parciálně agonistickou afinitou k recepto-  
 rů GABA<sub>B</sub> některá z těchto sloučenin:

- 40 kyselina 4-amino-3-(4-chlorfenyl)butanová (baklofen),  
 kyselina (3-aminopropyl)methylfosfinová,  
 kyselina (3-amino-2-hydroxypropyl)methylfosfinová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-chlorfenyl)propyl]sulfinová,  
 kyselina (3-aminopropyl)(difluormethyl)fosfinová,  
 45 kyselina (3-amino-2-oxopropyl)methylfosfinová,

kyselina 4-amino-3-(5-chlor-2-thienyl)butanová a  
kyselina (3-aminopropyl)fosfonová.

V tomto vynálezu je také zahrnuto použití farmaceuticky přijatelných solí ligandů GABA<sub>B</sub> pro  
5 zmíněné účely. Nejznámější ligandy GABA<sub>B</sub>, jako je například baklofen, kyselina (3-amino-  
propyl)methylfosfinová a kyselina (3-amino-2-(S)-hydroxypropyl)methylfosfinová, jsou amfo-  
terního charakteru a mohou být přítomny ve formě vnitřních solí. Také mohou vytvářet adiční  
10 soli s kyselinami a adiční soli s bázemi. Takovými solemi jsou zejména farmaceuticky přijatelné  
adiční soli s kyselinami, stejně jako farmaceuticky přijatelné soli tvořené s bázemi. Vhodné  
kyseliny k vytvoření takových solí zahrnují například minerální kyseliny, jako kyselinu chloro-  
vodíkovou, bromovodíkovou, sírovou nebo fosforečnou, nebo organické kyseliny, jako organické  
sulfonové kyseliny nebo organické karboxylové kyseliny. Soli ligandů GABA<sub>B</sub> s bázemi jsou  
například soli alkalických kovů, například soli sodné nebo draselné, nebo soli kovů alkalických  
15 zemin, například soli vápenaté nebo horečnaté, stejně jako soli amonné, jako například soli s  
amoniakem nebo organickými aminy.

V tomto vynálezu je také zahrnuto použití optických izomerů ligandů GABA<sub>A</sub> ke zmíněným  
účelům. Mnoho známých ligandů GABA<sub>B</sub>, jako například baklofen a kyselina (3-amino-2-(S)-  
20 hydroxypropyl)methylfosfinová jsou chirální sloučeniny v důsledku přítomnosti asymetrického  
atomu uhlíku. V závislosti na přítomnosti asymetrických atomů uhlíku mohou být ligandy  
GABA<sub>B</sub> ve formě směsi izomerů, zvláště racemátů, nebo ve formě čistých izomerů, zvláště enan-  
tiomerů.

V dalším aspektu tento vynález poskytuje způsob inhibice přechodných ochabnutí dolního jícnó-  
25 vého svěrače, který zahrnuje podávání účinného množství agonisty receptoru GABA<sub>B</sub>, jak je  
definován výše, savci včetně člověka, potřebujícím takové ošetřování.

V tomto vynálezu je také zahrnuto použití pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro  
30 použití k inhibici přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače. Přesněji je zmíněný farma-  
ceutický prostředek vhodný pro ošetřování gastroesofageální refluxní choroby a/nebo pro ošetřo-  
vání regurgitace u dětí. Účinnou složkou ve zmíněném farmaceutickém prostředku může být  
jakýkoliv z agonistů receptorů GABA<sub>B</sub> definovaných výše.

#### Denní dávkování

35 K použití jako inhibitoru přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR) a jako  
inhibitoru reflexu se může agonista receptorů GABA<sub>B</sub> použít v dávkách vhodných pro jiné stavy,  
pro které jsou agonisté receptorů GABA<sub>B</sub> známi jako užiteční. Typická denní dávka účinné látky  
se pohybuje v širokém rozmezí a bude záviset na různých faktorech, jako například individuál-  
40 ním požadavku každého pacienta a aplikační cestě. Obecně budou dávky v rozmezí od 1 µg až do  
100 mg denně na kilogram tělesné hmotnosti, s výhodou od 10 µg až do 10 mg denně na kilo-  
gram tělesné hmotnosti.

#### Farmaceutické prostředky

45 Pro klinické použití jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu upraveny do farmaceutických pro-  
středků k perorálnímu, rektálnímu, parenterálnímu nebo jinému způsobu podání. Farmaceutický  
prostředek obsahuje sloučeninu podle tohoto vynálezu v kombinaci s jednou nebo více farma-  
ceuticky přijatelnými složkami. Nosná látka může být ve formě pevného, polotuhého nebo kapal-  
ného ředidla, nebo tobolky. Tyto farmaceutické prostředky jsou dalším předmětem tohoto vyná-  
50 lezu. Obvykle je množství účinných sloučenin v rozmezí od 0,1 do 95 % hmotnostních přípravku,  
výhodně v rozmezí od 0,2 do 20 % hmotnostních v přípravcích k parenterálnímu použití a  
výhodně v rozmezí od 1 do 50 % hmotnostních v přípravcích k orálnímu použití.

Při přípravě farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu podle tohoto vynálezu v podobě dávkových jednotek k orálnímu podání se může zvolená sloučenina smísit s pevnou, práškovanou složkou, jako například laktózou, sacharózou, sorbitolem, mannitolem, škrobem, amylopektinem, deriváty celulózy, želatinou nebo další vhodnou složkou, stejně jako s desintegračními činidly a lubrifikanty, jako například stearanem horečnatým, stearanem vápenatým, stearylfulmaranem sodným a polyethylenglykolovými vosky. Směs se potom zpracuje do granulátu nebo slisuje do tablet.

Měkké želatinové tobolky se mohou připravit jako tobolky obsahující směs účinné sloučeniny nebo sloučenin podle tohoto vynálezu, rostlinného oleje, tuku, nebo jiné vhodné pomocné látky pro měkké želatinové tobolky. Tvrdé želatinové tobolky mohou obsahovat granule účinné sloučeniny. Tvrdé želatinové tobolky mohou také obsahovat účinnou sloučeninu v kombinaci s pevnou práškovanou složkou, jako například laktózou, sacharózou, sorbitolem, mannitolem, bramborovým škrobem, kukuřičným škrobem, amylopektinem, deriváty celulózy nebo želatinou.

Dávkové jednotky pro rektální podávání se mohou připravovat (i) ve formě čípků, které obsahují účinnou látku ve směsi se základem z neutrálního tuku, (ii) ve formě rektální želatinové tobolky, která obsahuje účinnou látku ve směsi s rostlinným olejem, parafinovým olejem nebo jinou vhodnou pomocnou látkou pro rektální želatinové tobolky, (iii) ve formě mikroklyzmatu připraveného k použití, nebo (iv) jako prostředek ve formě suchého mikroklyzmatu pro rekonstituci vhodným rozpouštědlem těsně před podáváním.

Tekuté přípravky pro orální podávání se mohou připravovat ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoků nebo suspenzí, které obsahují od 0,2 do 20 % hmotnostních účinné složky a zbytek se skládá z cukru nebo alkoholických cukrů a směsi ethanolu, vody, glycerolu, propylen-glykolu a polyethylenglykolu. Požaduje-li se, mohou tyto tekuté přípravky obsahovat barviva, ochucovadla, sacharin a karboxymethylcelulózu nebo jiná ztužovadla. Tekuté přípravky k perorálnímu podání se mohou také připravit ve formě suchého prášku pro rekonstituci vhodným rozpouštědlem těsně před použitím.

Roztoky pro parenterálnímu podávání se mohou připravit jako roztok sloučeniny podle tohoto vynálezu ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle, výhodněji v koncentraci od 0,1 do 10 % hmotnostních. Tyto roztoky mohou také obsahovat stabilizační přísady a/nebo puřovací činidla a dispendují se v jednotných dávkách v podobě ampulí nebo lahviček. Roztoky pro parenterální podávání se mohou také připravit jako suché přípravky pro rekonstituci vhodným rozpouštědlem těsně před použitím.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Materiály a metodika

Použili se dospělí psi labradorského retrívra obého pohlaví (5 psů, 3 feny) o hmotnosti 20 až 30 kg. Provedla se cervikální esofagostomie k umožnění intubace. Po období ke zotavení se psi použili při kontrolních zkouškách, dokud se nedosáhlo ustálené a spolehlivě kontrolované odpovědi. Psi se používali v dalších zkouškách, přičemž jim předem byly podávány agonisté receptorů GABA<sub>B</sub>, ale vždy se látky nechaly vyloučit v období nejméně dvou dnů, kdy se nepodávala žádná léčiva. Každá čtvrtá zkouška na každém psovi byla kontrolní zkouškou k zajištění stability a reprodukovatelnosti výsledků.

Zkoušky se započaly asi v 8 h dopoledne, kdy zvířata přibližně 17 h hladověla. Pes se umístil do Pavlovova stání, na které se předem nechal přivyknout. K zaznamenávání polykání se retrogradně do hltnu přes vyústění jícnu vsunul tenký silikonový katétr s distálním otvorem. Katétr se promýval vzduchem rychlostí přibližně 2 ml/min. Umístila se multiluminální soustava, takže se mohly zaznamenat tlaky v proximální části žaludku, dolním jícnovém svěrací (LES) a na čty-

řech místech v distálním jícnu. Soustava byla opatřena trubicí o délce 6 cm ke spolehlivému měření tlaku dolního jícnového svěrače (LES). Žaludeční kanál a kanál do dolního jícnového svěrače (LES) se propláchly destilovanou vodou zbavenou plynů rychlostí 0,45 ml/min a kanály vedoucí do jícnu rychlostí 0,1 ml/min. K zajištění optimálních podmínek perfuze se použila nepoddajná pneumohydraulická pumpa. Intraluminální tlaky se měřily zevními snímači tlaku. Signály se amplifikovaly a získaly použitím software LabWindows/CVI (verze 3.1). Kalibrace tlaku se prováděly při 0 Pa 0 mm Hg a 133,3 kPa 100 mm Hg s umístěním v multiluminální soustavě v úrovni mírně pod snímači tlaku. Pes byl polohován tak, aby se průměrný intragastrický tlak (i. g.) blížil asi 0 Pa (0 mm Hg). Antimonová pH-elektroda se umístila 3 cm nad horním okrajem dolního jícnového svěrače (LES) a signály se získaly způsobem popsáným výše. Analýza získaných signálů se provedla použitím software LabWindows.

Základní měření se provádělo nejméně po dobu 10 min a za 2 min se potom intravenózně podalo vehikulum (0,5 ml/kg, 0,9 % NaCl) nebo agonista receptorů GABA<sub>A</sub>. Deset minut po dokončení podávání se prostřednictvím multiluminální soustavy intragastricky podávala výživa rychlostí 100 ml/min (30 ml/kg). GABA se podávala jako kontinuální intravenózní infuze, která započala 10 min před podáním výživy a v některých případech se intragastricky podával R,S-naklofej 30 min před podáním výživy. Výživa obsahovala 10 % peptonu (hmotn./obj.) 5 % intralipidu (obj./obj.) a 5 % D-glukózy (hmotn./obj.) a prostřednictvím HCl se okyselila na hodnotu pH 3,0. Těsně po infúzi se rychlostí 40 ml/min vhněl vzduch až do naplnění celkové doby 90 min začínající při započítání infuze výživy. Pes se potom extuboval a provedlo se základní měření k ujištění, že se nevyskytla žádná odchylka.

Přechodné ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR) bylo určeno těmito kritérii: rozdíl mezi tlaky dolního jícnového svěrače (LES) a intragastrickými (i. g.) tlaky byl menší než 266,6 kPa 2 mm Hg, trvání bylo delší než 0,5 s a ochabnutí nebylo vyvoláno primární peristaltikou (tj. signálem z hlitanu). Rychlost poklesu tlaku byla větší než 1333 kPa 10 mm Hg za s. Většina, ale ne všechny, přechodná ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR) by se také měly detekovat poslechem charakteristického zvuku ve vyústění jícnu (tj. říhání). Celkový počet přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR) se počítal po dobu prvních 45 min a po dobu celého experimentu (90 min). Účinek agonistů receptorů GABA<sub>B</sub> se vyjádřil vzhledem k individuálním kontrolním údajům (n větší než 5). Každý agonista se testoval na nejméně dvou různých psech.

### 35 Výsledky a diskuse

Přechodné ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR) nebylo nikdy přítomno ve stavu hladovění, ale vždy po infúzi výživy a vhnění vzduchu. Výskyt přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR) se mezi psy významně lišil, ale intraindividuální variabilita byla nízká.

Agonisté receptorů GABA<sub>B</sub> snižovali výskyt přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR) v závislosti na dávce. Inhibice za 45 min byla větší než hodnota vypočítaná pro celou dobu experimentu (90 min). Protože distenze žaludku je hlavním podnětem pro přechodné ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR), je při podávání inhibujících sloučenin z měření nepochybně nejvýznamnější hodnota za 45 min. Redukce přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR) vede ke zvýšení plynem indukované distenze žaludku a v důsledku toho k novému prahu. Tento rušivý efekt je méně vyjádřen na počátku experimentu (viz dále).

Inhibiční účinek agonistů receptorů GABA<sub>B</sub> na přechodná ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR) se zaznamenal při nepřítomnosti vedlejších účinků na chování s výjimkou vysoké dávky R,S-baklofenu, která indukovala určitou sedaci, jež zmizela přibližně hodinu po podání.

Při kontrolních zkouškách vzrostl intragastrický (i. g.) tlak z 0 asi na 533,2 kPa z( 0 asi na 4 mm Hg) během infuze výživy / vhnění vzduchu. Dávky agonistů receptorů GABA<sub>B</sub>, které poskytovaly téměř kompletní inhibici přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR), byly

doprovázeny větším přírůstkem intragastrického (i. g.) tlaku 1333 až 1732,9 kPa (10 až 13 mm Hg). Tyto vysoké intragastrické (i. g.) tlaky na konci experimentu příležitostně vyvolaly zvracení. To vyplývá z neschopnosti psů odplynit žaludek, je-li zrušeno přechodné ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR).

5

Výsledky (tabulka 1) ukazují, že agonisté receptorů GABA<sub>B</sub> snižují výskyt přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače po podání tekuté potravy s následným vhněním vzduchu. Není přítomen sekundární efekt na sedací nebo somnolenci. Usuzuje se, že sloučeniny s afinitou k receptorům GABA<sub>B</sub> mohou být užitečnými terapeutickými účinnými látkami při ošetřování gastroesofageální refluxní choroby.

10

Tabulka 1

Účinek různých agonistů receptorů GABA<sub>B</sub> na přechodná ochabnutí dolního jícnového svěrače (TLESR) u psa (průměrná hodnota ± směrodatná odchylka (SEM)). Všechny sloučeniny se podaly intravenózně, pokud není uvedeno jinak.

Sloučenina	Dávka mg/kg	% z kontrolního stanovení za 45 min	% z kontrol- ního stanovení za 90 min
R,S-baklofen	0,3	47 ± 6	66 ± 8
"	1,5	11 ± 6	43 ± 19
R,S-baklofen (intrastrické podávání)	1,5	12 ± 6	54 ± 12
R-baklofen	0,3	36 ± 10	40 ± 11
S-baklofen	1,5	76 ± 10	92 ± 10
kyselina (3-aminopropyl)- methylfosfinová	0,003	57 ± 12	76 ± 5
"	0,01	32 ± 8	39 ± 7
"	0,03	25 ± 4	50 ± 17
"	0,1	5 ± 5	33 ± 9
kyselina (3-amino-2(S)- hydroxypropyl)- methylfosfinová	0,03	53 ± 7	65 ± 10
"	0,3	0 ± 0	38 ± 6
GABA	1,8 <sup>1</sup>	62 ± 2	61 ± 3
"	5,4 <sup>1</sup>	57 ± 6	54 ± 10

Vysvětlivky k tabulce 1:

<sup>1</sup> podáváno jako intravenózní infuze v průběhu 100 min, tj. 10 min před a během stimulace výživou a vzduchem

## PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Použití agonisty receptorů GABA<sub>B</sub>, který je zvolen z jakékoli z těchto sloučenin:  
 kyselina 4-amino-3-(4-chlorfenyl)butanová (baklofen),  
 kyselina 4-amino-3-fenylbutanová,  
 kyselina 4-amino-3-hydroxybutanová,  
 kyselina 4-amino-3-(4-chlorfenyl)-3-hydroxyfenylbutanová,  
 10 kyselina 4-amino-3-(2-thienyl)butanová,  
 kyselina 4-amino-3-(5-chlor-2-thienyl)butanová,  
 kyselina 4-amino-3-(5-brom-2-thienyl)butanová,  
 kyselina 4-amino-3-(5-methyl-2-thienyl)butanová,  
 kyselina 4-amino-3-(2-imidazolyl)butanová,  
 15 kyselina 4-guanidino-3-(4-chlorfenyl)butanová,  
 3-amino-2-(4-chlorfenyl)-1-nitropropan,  
 kyselina (3-aminopropyl)fosfonová,  
 kyselina (4-amino-2-butyl)fosfonová,  
 kyselina (3-amino-2-methylpropyl)fosfonová,  
 20 kyselina (3-aminobutyl)fosfonová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-chlorfenyl)propyl]fosfonová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-chlorfenyl)-2-hydroxypropyl]fosfonová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-fluorfenyl)propyl]fosfonová,  
 kyselina (3-amino-2-fenylpropyl)fosfonová,  
 25 kyselina (3-amino-2-hydroxypropyl)fosfonová,  
 kyselina (E)-(3-amino-1-propenyl)fosfonová,  
 kyselina (3-amino-2-cyklohexylpropyl)fosfonová,  
 kyselina (3-amino-2-benzylpropyl)fosfonová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-methylfenyl)propyl]fosfonová,  
 30 kyselina [3-amino-2-(4-trifluormethylfenyl)propyl]fosfonová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-methoxyfenyl)propyl]fosfonová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-chlorfenyl)-2-hydroxypropyl]fosfonová,  
 kyselina (3-aminopropyl)methylfosfinová,  
 kyselina (3-amino-2-hydroxypropyl)methylfosfinová,  
 35 kyselina (3-aminopropyl)(difluormethyl)fosfinová,  
 kyselina (4-amino-2-butyl)methylfosfinová,  
 kyselina (3-amino-1-hydroxypropyl)methylfosfinová,  
 kyselina (3-amino-2-hydroxypropyl)(difluormethyl)fosfinová,  
 kyselina (E)-(3-amino-1-propenyl)methylfosfinová,  
 40 kyselina (3-amino-2-oxopropyl)methylfosfinová,  
 kyselina (3-aminopropyl)hydroxymethylfosfinová,  
 kyselina (5-amino-3-pentyl)methylfosfinová,  
 kyselina (4-amino-1,1,1-trifluor-2-butyl)methylfosfinová,  
 kyselina [3-amino-2-(4-chlorfenyl)propyl]sulfinová a  
 45 kyselina 3-aminopropylsulfinová,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo optického izomerů uvedeného agonisty receptorů GABA<sub>B</sub> pro výrobu léčiva pro inhibici přechodných ochabnutí dolního jícnového svěrače.

- 5    2.    Použití podle nároku 1 pro ošetřování gastroesofageální refluxní choroby.
3.    Použití podle nároku 1 pro ošetřování regurgitací u dětí.
- 10    4.    Použití podle jakéhokoli z nároků 1 až 3, kde uvedeným agonistou receptorů GABA<sub>B</sub> je kyselina 4-amino-3-(4-chlorfenyl)butanová (baklofen).
5.    Použití podle jakéhokoli z nároků 1 až 3, kde uvedeným agonistou receptorů GABA<sub>B</sub> je kyselina (3-aminopropyl)methylfosfinová.
- 15    6.    Použití podle jakéhokoli z nároků 1 až 3, kde uvedeným agonistou receptorů GABA<sub>B</sub> je kyselina (3-amino-2-hydroxypropyl)methylfosfinová.
7.    Použití podle jakéhokoli z nároků 1 až 3, kde uvedeným agonistou receptorů GABA<sub>B</sub> je kyselina [3-amino-2-(4-chlorfenyl)propyl]sulfinová.
- 20    8.    Použití podle jakéhokoli z nároků 1 až 3, kde uvedeným agonistou receptorů GABA<sub>B</sub> je kyselina (3-aminopropyl)(difluormethyl)fosfinová.
9.    Použití podle jakéhokoli z nároků 1 až 3, kde uvedeným agonistou receptorů GABA<sub>B</sub> je kyselina (3-amino-2-oxopropyl)methylfosfinová.
- 25    10.   Použití podle jakéhokoli z nároků 1 až 3, kde uvedeným agonistou receptorů GABA<sub>B</sub> je kyselina 4-amino-3-(5-chlor-2-thienyl)butanová.
- 30    11.   Použití podle jakéhokoli z nároků 1 až 3, kde uvedeným agonistou receptorů GABA<sub>B</sub> je kyselina (3-aminopropyl)fosfonová.

35

---

Konec dokumentu

---