

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046006**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.31

(21) Номер заявки
202192820

(22) Дата подачи заявки
2020.04.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/24* (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)

(54) **КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

(31) **2019112300**

(32) **2019.04.23**

(33) **RU**

(43) **2022.04.07**

(86) **PCT/RU2020/050078**

(87) **WO 2020/218950 2020.10.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**

(72) Изобретатель:

Владыкин Александр Львович (RU)

(74) Представитель:

**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов
А.С., Стукалова В.В., Коптева Т.В.,
Ясинский С.Я., Гавриков К.В. (RU)**

(56) **KR-A-20180093604
UA-U-65228**

GIBSON G.E. et al. Canalicular Bile Flow and Bromo sulfophthalein Transport Maximum: The Effect of a Bile Salt-Independent Choleric, Sc-2644. Gastroenterology, 1974, Vol. 66, No. 5, pp. 1046-1053, PMID: 4826989

SATOHI Hiroshi et al. A possible mechanism of choleric action of 3-(2,4,5-triethoxybenzoyl)-propionic acid (AA-149) in dogs. Eur J Pharmacol, 1978, Vol. 48, No. 1, pp. 125-132, DOI: 10.1016/0014-2999(78)90050-x

LEVINE Walter G. et al. Effect of Nafenopin (SU-13,437) on Liver Function: Mechanism of Choleric Effect. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1975, Vol. 290, No. 2-3, pp. 221-234, DOI: 10.1007/BF00510552

WO-A1-199921550

(57) Изобретение относится к области медицины, фармакологии и химико-фармацевтической промышленности, а именно к новой комбинации, содержащей в эффективных количествах тримебутин или его фармацевтически приемлемую соль с по меньшей мере одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфооксикумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту и их фармацевтически приемлемые соли. Изобретение является универсальным и эффективным средством для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта

B1**046006****046006
B1**

Настоящее изобретение относится к комбинации, содержащей в эффективных количествах тримебутин или его фармацевтически приемлемую соль с по меньшей мере одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, а также их фармацевтически приемлемые соли.

Такая комбинация применяется для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, включающих расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди (в т.ч. включая дискинезию желчного пузыря и желчевыводящих путей); расстройства функции пищевода; гастродуоденальные расстройства; расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой; расстройства функции кишечника (в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью); расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью, протекающие как самостоятельно, так и на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, острых и хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита; состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе (в т.ч. постхолецистэктомический синдром).

Функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта составляют значительную часть заболеваний в клинической практике. Они снижают качество жизни пациентов и наносят большой экономический ущерб обществу как по прямым показателям затрат на медицинское обслуживание и лечение, так и по непрямым показателям, включающим компенсацию временной нетрудоспособности.

Функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в соответствии с Римскими критериями IV) включают:

1) расстройства функции пищевода: функциональная загрудинная боль пищевода происхождения, функциональная изжога, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе (Globus), функциональная дисфагия;

2) гастродуоденальные расстройства: функциональная диспепсия, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагия, чрезмерная неспецифическая отрыжка;

3) расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой: хронический синдром тошноты и рвоты, синдром циклической рвоты, каннабиноидиндуцированный рвотный синдром, синдром руминации у взрослых;

4) расстройства функции кишечника: синдром раздраженного кишечника (СРК) (в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый), функциональный запор, функциональная диарея, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство, опиоидиндуцированный запор;

5) расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью: болевой абдоминальный синдром центрального генеза, опиоидиндуцированная гастроинтестинальная гипералгезия;

6) расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди: билиарная боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди, функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта возникают также на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита, острых и хронических форм панкреатита: острого панкреатита, идиопатического острого рекуррентного панкреатита, хронического панкреатита, а также состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе, в т.ч. постхолецистэктомического синдрома, панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

Большинство клинических вариантов функциональных расстройств ЖКТ, во всех его отделах, сопровождаются нарушением функции сфинктера Одди. Это обуславливает вклад нарушений функции сфинктера Одди в клиническую картину этих многообразных функциональных расстройств ЖКТ и подтверждает целесообразность фармакологического воздействия на уровне сфинктера Одди с целью лучшего достижения целей терапии (купирования боли, восстановления физиологического взаимодействия различных участков ЖКТ в разные фазы пищеварения) большого спектра функциональных расстройств ЖКТ [1].

Так, например, известно, что нарушение функции сфинктера Одди играет ключевую роль в функциональных заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта, включающих расстройства функции желчного пузыря, в т.ч. дискинезию желчного пузыря и желчевыводящих путей. Сам термин дискинезия желчевыводящих путей исторически использовался как общий термин, который включал как дискинезию сфинктера Одди, так и дискинезию желчного пузыря [2]. Впоследствии исследования на людях показали, что растяжение желчного пузыря и сфинктера Одди снижает сопротивление току желчи, уменьшая базальное давление, таким образом, способствуя оттоку желчи [1].

Кроме этого, нарушение функции сфинктера Одди напрямую связано с функциональными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, включающими расстройства функции пищевода, гастро-

дуоденальные расстройства, расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой, расстройства функции кишечника (в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью), расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью или протекающие самостоятельно [1].

Известно, что дуоденальная специфическая висцеральная гипералгезия и задержка опорожнения желудка, характерные для вышеуказанных расстройств, могут быть вовлечены в патогенез боли у пациентов с нарушением функции сфинктера Одди [3].

Кроме этого, растяжение желудка, характерное для функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, включающих расстройства функции пищевода, гастродуоденальных расстройств, расстройств, сопровождающихся тошнотой и рвотой, вызывает сокращение сфинктера Одди. Таким образом возникает сопротивление рефлюксу содержимого двенадцатиперстной кишки через сфинктер Одди. Это было идентифицировано как рефлекс пилори-сфинктера [1].

Расширение или введение разбавленной соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку человека, что характерно для функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, включающих гастродуоденальные расстройства, расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью, приводит к спазму сфинктера Одди [1]. Есть данные, которые свидетельствуют о том, что у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди типа III может иметься функциональный абдоминальный болевой синдром, связанный с висцеральной гиперчувствительностью [4].

Несколько исследований показали, что, хотя моторика сфинктера Одди отличается от подвижности двенадцатиперстной кишки, существует корреляция между ними, в частности коррелирует частота спайков потенциалов действия, возникающих на сфинктере Одди и в тонком кишечнике. Это подтверждает важность восстановления физиологической синхронизации процессов сокращения и расслабления сфинктера Одди и тонкого кишечника для реализации эффективного процесса пищеварения [5].

Пациенты с синдромом раздраженного кишечника (СРК) могут подвергаться повышенному риску дисфункции сфинктера Одди [2]. Также некоторые состояния, характерные для дисфункции сфинктера Одди, могут вызывать нарушения, включающие заболевания желчевыводящих путей и поджелудочной железы, синдром раздраженного кишечника, пептические заболевания, заболевания печени [5].

Есть исследования, которые показывают более высокую частоту депрессии, обсессивно-компульсивных расстройств и тревоги у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди III типа по сравнению с контрольной группой [2].

Помимо функциональных нарушений органов желудочно-кишечного тракта, развивающихся самостоятельно, есть ряд расстройств, включающих расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди, в т.ч. дискинезию желчного пузыря и желчевыводящих путей, которые развиваются на фоне органических заболеваний, затрагивающих билиарную систему, поджелудочную железу, печень, после оперативных вмешательств и инвазивных процедур на панкреатогепатобилиарной области. Такие функциональные расстройства сфинктера Одди вносят вклад в клиническую картину органических заболеваний и обуславливают возможность фармакологического воздействия на этом уровне при данных заболеваниях.

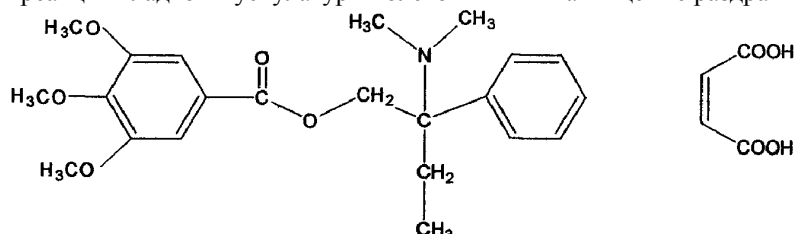
Известно, что дисфункция сфинктера Одди может быть связана с агенезом желчного пузыря, преоперационной желчнокаменной болезнью, литотрипсией желчного камня, трансплантацией печени и алкоголизмом [2].

Функция желчного пузыря, по-видимому, играет ключевую роль в механике сфинктера Одди, и пациенты без желчного пузыря, более вероятно, будут страдать от дисфункции сфинктера Одди [2]. Кроме того, сфинктер Одди участвует в регуляции секреции ферментов поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку. Любое нарушение в этом пути может вызвать периодическую боль в животе, кратковременное повышение печеночных ферментов, кратковременное повышение ферментов поджелудочной железы или панкреатит [6]. Связь между дисфункцией сфинктера Одди и панкреатитом в настоящее время хорошо известна. Было установлено, что основной причиной рецидивов острого панкреатита является дисфункция сфинктера Одди [7]. Собранные вместе данные безусловно, указывают на связь между дисфункцией сфинктера Одди и хроническим панкреатитом, свидетельствуя о том, что сфинктер Одди на определенном уровне является важным фактором в развитии острого панкреатита, включая панкреатит, который может быть отнесен к другой этиологии [8, 9, 10].

Существующая на данный момент медикаментозная терапия дисфункции сфинктера Одди оставляет желать лучшего. В целом, до настоящего времени медикаментозная терапия была ограничена побочными эффектами лекарств, неудобством длительной пероральной терапии и возможностью тахифилаксии. В настоящее время не выработан стандарт лечения дисфункции сфинктера Одди [10].

Во многих странах, начиная с 1969 г., для лечения функциональных расстройств кишечника, в основном при синдроме раздраженной кишки (СРК), применяется тримебутин. В России, в конце 2007 г., он был зарегистрирован под торговым названием Тримедат®. Эффективность тримебутина малеата в снижении абдоминальной боли была продемонстрирована в различных клинических исследованиях. Длительное время полагали, что влияние тримебутина малеата связано с его спазмолитической активностью и считали, что этот препарат действует наподобие миотропного спазмолитика мебеверина. Однако позднее были обнаружены новые данные, касающиеся механизма действия тримебутина малеата, нехарактерные для спазмолитических препаратов. В экспериментальных и клинических исследованиях было

показано модулирующее влияние тримебутина малеата на моторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое проявлялось в его нормализующих эффектах на гипо- и гиперкинетические нарушения моторики ЖКТ при терапевтической и хирургической патологии. Тримебутин оказывает значительное обезболивающее действие. При проведении экспериментальных исследований выяснилось, что тримебутин является агонистом опиатных рецепторов и его модулирующее влияние на моторику ЖКТ и обезболивающий эффект определяются благодаря неспецифическому действию этого препарата на все классы периферических опиатных рецепторов - μ , κ и δ . Действуя на энкефалинергическую систему кишечника, регулирует перистальтику ЖКТ. Действует на всем протяжении ЖКТ, снижает давление сфинктера пищевода, способствует опорожнению желудка и усилению перистальтики кишечника; способствует ответной реакции гладкой мускулатуры толстой кишки на пищевые раздражители.



2-(диметиламино)-2-фенилбутил-3,4,5-триметоксибензоата малеат (тримебутина малеат).

Основные показания, для которых применяют малеат тримебутина, включают синдром раздраженного кишечника и послеоперационную паралитическую кишечную непроходимость.

В основном тримебутин назначают перорально в виде различных твердых лекарственных форм, в том числе в виде таблеток, как быстрорастворяющихся, так и с замедленным действием. Поскольку тримебутин плохо растворим в воде, для повышения его биодоступности была получена и введена в клиническую практику его более растворимая соль - малеат.

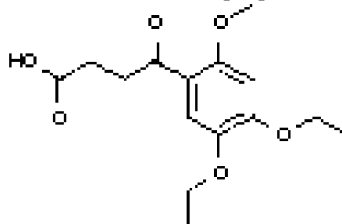
В патенте [11] были идентифицированы две различные полиморфные формы тримебутина 3-тиокарбамоилбензолсульфоната. Полиморф А был получен при кристаллизации из смеси ацетона и метанола, в то время как полиморф В был получен при кристаллизации из метанола. Полиморф В более стабилен термодинамически, чем полиморф А. Полиморф А плавится при температуре около 128°C, тогда как полиморф В плавится при температуре около 180°C. Также были идентифицированы три различных полиморфа *p*-толуолсульфоната тримебутина. Полиморфы А и В *p*-толуолсульфоната тримебутина получали путем кристаллизации из изопропилового спирта. Полиморф В был получен при кристаллизации из этанола. Полиморф С также получают из этанола. Полиморф С более стабилен термодинамически, чем полиморфы А и В. Полиморф А плавится при температуре около 123°C, полиморф В плавится при температуре около 142°C, а полиморф С плавится при температуре около 173°C.

Кристаллическая структура дималеата тримебутина описана в обзоре [12].

Синтез малеата тримебутина описан, например, в патенте [13], где малеат тримебутина получают реакцией основания тримебутина с малеиновой кислотой в воде при нагревании с последующей кристаллизацией.

Известна полиморфная форма тримебутина малеата с улучшенными свойствами, в частности более высокой скоростью растворения, повышенной стабильностью при хранении и низкой гигроскопичностью, имеющая на порошковой рентгеновской дифрактограмме характеристические пики при следующих углах 2θ , ° ($\pm 0,1^\circ$): 8,7; 11,6; 13,2; 15,3; 17,6; 20,1; 20,3; 20,8; 21,5; 23,4; 24,7; 25,4; 27,3; 27,9; 30,8; 34,7; 35,8; 39,1; 45,0 [14].

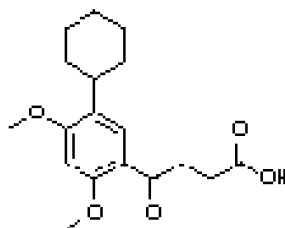
Тримебутин обладает некоторым спазмолитическим эффектом на уровне сфинктера Одди, но его эффект недостаточно выражен, поэтому обосновано потенцирование эффекта тримебутина препаратами с иным, холеретическим механизмом действия, которые обеспечивают релаксацию сфинктера Одди за счет увеличения механического давления желчи на него [15].



4-Оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил) масляная кислота (АА-149, трепибутон).

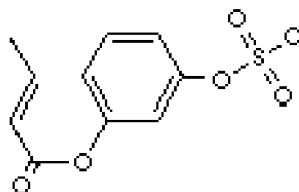
Трепибутон является новым соединением, которое оказывает выраженный спазмолитический эффект на желчевыводящие пути и обладает дозозависимым желчегонным действием, что показано на собаках, причем эффект достигается как при внутривенном, так и при энтеральном введении [16]. Теми же авторами было показано на наркотизированных собаках, что спазмолитическое действие трепибутон не опосредовано холинергическими и адренергическими рецепторами [16]. Недавние клинические исследо-

вания установили эффективность соединения как релаксанта гладкой мускулатуры желчных протоков без выраженных побочных эффектов.



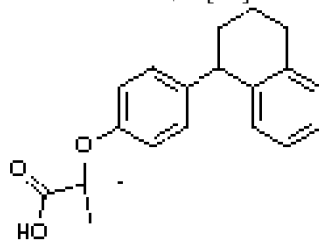
4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляная кислота, SC-2644.

SC-2644 является новым соединением, которое оказывает выраженное холеретическое действие за счет увеличения объема каналикулярной жидкости. По силе воздействия SC-2644 примерно в два раза эффективнее, чем эквимоллярное количество таурохолата, и обладает более длительным эффектом. Однако, механизм действия остается до конца не ясным, предполагается, что SC-2644 опосредует желчно-кислото-независимый тип секреции печеночной желчи [17].



4-Метил-7-сульфоокси-кумарин.

4-Метил-7-сульфоокси-кумарин является соединением, которое оказывает выраженное холеретическое действие за счет увеличения объема каналикулярной жидкости, вероятно, опосредованного активным переносом натрия в просвет печеночных канальцев [18].



2-Метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовая кислота (нафенопин, SU-13).

Нафенопин является новым соединением, которое оказывает выраженное холеретическое действие. При этом на моделях с изолированной перфузируемой печенью нафенопин не показывал желчегонного эффекта, в то время, как наблюдается значительное ингибирование транспорта анионов. Такая специфика действия может быть связана с механизмом, опосредованным усилением печеночного кровотока [19].

Недостатками известных средств, предназначенных для лечения ряда расстройств из группы функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, является недостаточная эффективность и отсутствие универсальных решений.

Задачей изобретения была разработка универсального средства, оказывающего более эффективное в сравнении с аналогами действие на все типы функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта за счет совместного обезболивающего и спазмолитического эффекта, сочетанного с желчегонной активностью, результатом чего является нормализация работы желудочно-кишечного тракта во всех его отделах.

Техническим результатом настоящего изобретения является повышение эффективности, расширение арсенала средств и универсальность предложенного решения для лечения группы функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта.

Поставленная задача решается и заявленный технический результат достигается созданием комбинации, содержащей в эффективных количествах тримебутин или его фармацевтически приемлемую соль с по меньшей мере одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, а также их фармацевтически приемлемые соли, предназначенной для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, включающих расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди (в т.ч. включая дискинезию желчного пузыря и желчевыводящих путей); расстройства функции пищевода; гастродуоденальные расстройства; расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой; расстройства функции кишечника (в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью); расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью, протекающие как

самостоятельно, так и на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, острых и хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита; состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе, (в т.ч. постхолецистэктомический синдром).

Список терминов и обозначений.

Термин "комбинация" используется в настоящем описании для обозначения фиксированной комбинации в форме одной единичной дозированной лекарственной формы (единицы дозирования), нефиксированной комбинации, или набора частей для комбинированного введения, где тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль и вещество, выбранное из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, а также их фармацевтически приемлемые соли могут вводиться одновременно, независимо в одно и то же время или по отдельности в пределах временных интервалов, которые позволяют участникам комбинации демонстрировать совместный, например, синергичный, эффект. Термин "фиксированная комбинация" означает, что терапевтические средства, например, тримебутин и вещество, выбранное из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, вводят пациенту одновременно в форме единого объекта или единичной дозированной лекарственной формы (единицы дозирования), например, в виде соли основания тримебутина и кислоты, выбранной из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, например, соль тримебутина и 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляной кислоты, соль тримебутина и 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляной кислоты, соль тримебутина и 4-метил-7-сульфоокси-кумарина или соль тримебутина и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовой кислоты. Термин "нефиксированная комбинация" или "набор частей" означает, что терапевтические средства, например, тримебутин и вещество, выбранное из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту вводят пациенту как отдельные объекты или единичной дозированной лекарственной формы (единицы дозирования), или одновременно, или параллельно, или последовательно без конкретных ограничений по времени, в течение которого такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух и более указанных терапевтических средств в организме пациента. Последнее также относится к "коктейльной" терапии, например, введению трех или более терапевтических средств.

Предлагаемая комбинация может быть, в том числе медленного, замедленного, контролируемого или пролонгированного высвобождения, что обеспечивает медленную, замедленную, контролируемую или пролонгированную доставку тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли и/или вещества, выбранного из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил) масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, а также их фармацевтически приемлемые соли в кровеносную систему человека путем, например, перорального введения.

Термин "фармацевтически приемлемый" определяется в настоящем описании как обозначающий соединения, в т.ч. соли, материалы, композиции и/или формы дозировки, которые являются, по результатам тщательной медицинской оценки, подходящими для контакта с тканями пациента без избыточной токсичности, аллергической реакции с раздражением и других создающих проблемы сложностей, в соответствии с целесообразным отношением польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" определяется в настоящем описании как означающий относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или приготовлены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные [20]. Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидро-

ксид магния, гидроксид цинка. Более предпочтительной фармацевтически приемлемой солью является гидрохлорид. Соли также включают соли основания тримебутина и кислоты, выбранной из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, например, соль тримебутина и 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляной кислоты, соль тримебутина и 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляной кислоты, соль тримебутина и 4-метил-7-сульфоокси-кумарина или соль тримебутина и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовой кислоты.

Термин "лечить", "лечащий" или "лечение" при использовании в настоящем описании включает лечение или схему лечения, смягчающие, сокращающие или облегчающие по меньшей мере один симптом у пациента или осуществляющие задержку развития нарушения. Например, лечение может заключаться в уменьшении одного или нескольких симптомов нарушения или полном устранении нарушения, входящего в группу функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. В пределах значений по настоящему изобретению, термин "лечение" также обозначает приостановку, задержку начала (т.е. период до клинического проявления нарушения) и/или снижение риска развития или ухудшения нарушения.

Термин "терапевтически эффективный" означает заметное улучшение по сравнению с исходным уровнем клинически наблюдаемых признаков и симптомов состояния, заболевания или нарушения, которые подвергались лечению терапевтическим средством.

Термин "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для обеспечения заметного улучшения по сравнению с исходным уровнем клинически наблюдаемых признаков и симптомов состояния, заболевания или нарушения, которые подвергались лечению терапевтическим средством.

Термин "фармацевтическая композиция" определяется в настоящем описании как означающий смесь или раствор, содержащий, по меньшей мере, одно терапевтическое средство, которое должно быть введено пациенту в целях предотвращения или лечения определенного заболевания или патологического состояния, поражающего пациента.

Термин "комбинированное введение" при использовании в настоящем описании определяется как охватывающий введение выбранных терапевтических средств одному пациенту, и предполагается, что он включает схемы лечения, в которых средства не обязательно вводятся одним и тем же путем введения или в одно и то же время.

Термины "пациент", "субъект" или "теплокровное животное" предназначены для включения животных. Примеры субъектов включают млекопитающих, например, людей, собак, коров, лошадей, свиней, овец, коз, кошек, мышей, кроликов, крыс и трансгенных не являющихся человеком животных. В определенных вариантах осуществления субъектом является человек, например, человек, страдающий, или имеющий риск стать страдающим, или потенциально способный стать страдающим функциональными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта. Особенно предпочтительно, чтобы пациент или теплокровное животное являлись человеком.

Термины "около" или "приблизительно" обычно означают нахождение в пределах 10%, более предпочтительно, в пределах 5% от заданного значения или диапазона.

"Активная фармацевтическая субстанция" (АФС) - любое вещество или смесь веществ синтетического или иного (биотехнологического, растительного, животного, микробного и прочего) происхождения, предназначенные для производства лекарственных средств, которые в процессе производства лекарственного средства (препарата) становятся активным ингредиентом этого лекарственного средства. Такие вещества предназначены для проявления фармакологической активности или другого прямого эффекта при диагностике, лечении, облегчении симптомов или профилактике болезни или для воздействия на структуру или функцию организма [21].

"Лекарственное средство (препарат)" - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей и других готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии и снятия симптомов функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта.

Лекарственные средства могут вводиться перорально или парентерально (например, внутривенно, подкожно, внутрибрюшинно или местно). Терапевтическая дозировка средства, содержащего активную фармацевтическую субстанцию или фармацевтическую композицию, которая содержит тримебутин или его фармацевтически приемлемую соль и вещество, выбранное из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, а также их фармацевтически приемлемые соли для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, по настоящему изобретению, у пациентов может корректироваться в зависимости от терапевтической эффективности и биодоступности активных ингредиентов в организме, скорости их обмена и выведения из

организма, а также в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания пациента.

В случае перорального введения любые формы, которые обычно используются, такие как пероральные твердые составы (например, таблетки, порошки, гранулы, капсулы, пилюли, пленки и тому подобное), пероральные жидкие составы (например, суспензия, эмульсия, эликсир, сироп, лимонад, спиртовой раствор, ароматическая вода, экстракт, отвар, настойка или тому подобное) и тому подобное могут быть получены в соответствии с обычным способом и введены субъекту. Таблетки могут представлять собой таблетки, покрытые сахарной оболочкой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки с пролонгированным действием, таблетки в форме пастилки, таблетки подъязычные, таблетки защечные, жевательные таблетки или таблетки, диспергируемые в полости рта. Порошки и гранулы могут быть сухими сиропами. Капсулы могут быть мягкими капсулами, микрокапсулами или капсулами с пролонгированным высвобождением.

Подходящие примеры препаратов пролонгированного высвобождения включают в себя полупроницаемые матриксы твердых гидрофобных полимеров, причем эти матриксы находятся в виде формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриксов пролонгированного высвобождения включают в себя полиэфиры, гидrogели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и γ -этил-L-глутамата, недеградируемый этилен-винилацетат, деградируемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPOT™ (инъецируемые микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и ацетата лейпролида) и поли-D(-)-3-гидроксимасляная кислота.

Лекарственная форма - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта. Лекарственные формы включают, например, таблетки, капсулы, суппозитории, раствор, мазь. Единичная дозированная лекарственная форма представляет собой, например, единичную таблетку, капсулу, суппозиторий, ампулу с раствором для инъекции, содержащую определенную дозу лекарственного средства.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение представляет собой комбинацию для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, содержащую в эффективных количествах тримебутин или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с по меньшей мере одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту и их фармацевтически приемлемые соли.

Более предпочтительной является комбинация для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную загрудинную боль пищевода происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительной является комбинация для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуоденальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

Более предпочтительной является комбинация для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой: хроническим синдромом тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированным рвотным синдромом и/или синдромом руминации у взрослых.

Более предпочтительной является комбинация для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью: синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндуцированный запор.

Более предпочтительной является комбинация для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью: болевым абдоминальным синдромом центрального генеза и/или опиоидиндуцированной гастроинтестинальной гипералгезией.

Более предпочтительной является комбинация для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди: билиарную боль, функ-

циональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Более предпочтительной является комбинация для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, острых и хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита и/или состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль предназначена для введения в дозе 10-1800 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль предназначена для введения в дозе 100-1500 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль предназначена для введения в дозе 100-1200 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль предназначена для введения в дозе 300-1200 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль предназначена для введения в дозе 300 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль предназначена для введения в дозе 600 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль предназначена для введения в дозе 900 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 10-1800 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 100-1500 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 100-1200 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 300-1200 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 300 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 600 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 900 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил) масляная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль содержится в эквивалентном количестве по основанию тримебутина.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил) масляная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль предназначена для введения в дозе 10-1800 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил) масляная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль предназначена для введения в дозе 100-1500 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил) масляная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль предназначена для введения в дозе 100-1200 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил) масляная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль предназначена для введения в дозе 300-1200 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил) масляная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль предназначена для введения в дозе 300 мг/сут.

бутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту предназначена для введения в дозе 600 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что соль основания тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту предназначена для введения в дозе 900 мг/сут.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что соль основания тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту содержится в количестве 10-1800 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что соль основания тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту содержится в количестве 100-1500 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что соль основания тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту содержится в количестве 100-1200 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что соль основания тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту содержится в количестве 300-1200 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что соль основания тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту содержится в количестве 300 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что соль основания тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту содержится в количестве 600 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, характеризующаяся тем, что соль основания тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту содержится в количестве 900 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является комбинация, где фармацевтически приемлемая соль тримебутина представляет собой малеат тримебутина.

Более предпочтительной является комбинация, где малеат тримебутина находится в полиморфной форме, характеризующейся наличием на порошковой рентгеновской дифрактограмме характеристических пиков при следующих углах 2θ , ° ($\pm 0,1^\circ$): 8,7; 11,6; 13,2; 15,3; 21,5; 23,4; 27,9; 30,8.

Настоящее изобретение также относится к активной фармацевтической субстанции (АФС) для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, содержащей комбинацию, представляющую собой любую из описанных выше.

Более предпочтительной является АФС, содержащая комбинацию, которая представляет собой комбинацию для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, содержащую в эффективных количествах тримебутинов в сочетании с по меньшей мере одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту.

Более предпочтительной является АФС для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную за грудиной боль пищевода происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или

функциональную дисфагию.

Более предпочтительной является АФС для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуоденальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

Более предпочтительной является АФС для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой: хроническим синдромом тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированным рвотным синдромом и/или синдромом руминации у взрослых.

Более предпочтительной является АФС для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью: синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндуцированный запор.

Более предпочтительной является АФС для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью: болевым абдоминальным синдромом центрального генеза и/или опиоидиндуцированной гастроинтестинальной гипералгезией.

Более предпочтительной является АФС для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди: билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Более предпочтительной является АФС для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, острых и хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита и/или состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что она предназначена для введения субъекту, предпочтительно в виде готовой лекарственной формы, в дозе 10-1800 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что она предназначена для введения субъекту, предпочтительно в виде готовой лекарственной формы, в дозе 100-1500 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что она предназначена для введения субъекту, предпочтительно в виде готовой лекарственной формы, в дозе 100-1200 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что она предназначена для введения субъекту, предпочтительно в виде готовой лекарственной формы, в дозе 300-1200 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что она предназначена для введения субъекту, предпочтительно в виде готовой лекарственной формы, в дозе 300 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что она предназначена для введения субъекту, предпочтительно в виде готовой лекарственной формы, в дозе 600 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что она предназначена для введения субъекту, предпочтительно в виде готовой лекарственной формы, в дозе 900 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 10-1800 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 100-1500 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

100-1500 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что соль тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, содержится в количестве 100-1200 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что соль тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, содержится в количестве 300-1200 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что соль тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, содержится в количестве 300 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что соль тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, содержится в количестве 600 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительной является АФС, характеризующаяся тем, что соль тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту, содержится в количестве 900 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Настоящее изобретение также относится к лекарственному средству для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта в виде таблеток или капсул, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, содержащее в терапевтически эффективном количестве комбинацию или АФС в любом из воплощений, описанных выше.

Более предпочтительным является лекарственное средство, содержащее АФС или комбинацию, которая представляет собой комбинацию для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, содержащую в эффективных количествах тримебутин или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с по меньшей мере одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту и их фармацевтически приемлемые соли.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода: функциональную загрудинную боль пищевода происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуоденальные расстройства: функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастральной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой: хроническим синдромом тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированным рвотным синдромом и/или синдромом руминации у взрослых.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью: синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндуцированный запор.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминаль-

ной болью: болевым абдоминальным синдромом центрального генеза и/или опиоидиндуцированной гастроинтестинальной гипералгезией.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди: билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, острых и хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита и/или состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что оно предназначено для введения субъекту в дозе 10-1800 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что оно предназначено для введения субъекту в дозе 100-1500 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что оно предназначено для введения субъекту в дозе 100-1200 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что оно предназначено для введения субъекту в дозе 300-1200 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что оно предназначено для введения субъекту в дозе 300 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что оно предназначено для введения субъекту в дозе 600 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующаяся тем, что оно предназначено для введения субъекту в дозе 900 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 10-1800 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 100-1500 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 100-1200 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 300-1200 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 300 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 600 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 900 мг тримебутина или его фармацевтически приемлемой соли на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил) масляная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль содержится в эквивалентном количестве по основанию тримебутина.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что оно предназначено для введения субъекту в дозе 10-1800 мг 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил) масляной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в сутки.

кислоту, содержится в количестве 100-1200 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что соль тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту, содержится в количестве 300-1200 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что соль тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту, содержится в количестве 300 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что соль тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту, содержится в количестве 600 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительным является лекарственное средство, характеризующееся тем, что соль тримебутина с одним веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовую кислоту, содержится в количестве 900 мг на единичную дозированную лекарственную форму.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где фармацевтически приемлемая соль тримебутина представляет собой малеат тримебутина.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где малеат тримебутина находится в полиморфной форме, характеризующейся наличием на порошковой рентгеновской дифрактограмме характеристических пиков при следующих углах 2θ , ° ($\pm 0,1^\circ$): 8,7; 11,6; 13,2; 15,3; 21,5; 23,4; 27,9; 30,8.

Более предпочтительным является лекарственное средство, представляющее собой любое из описанных выше воплощений, характеризующееся тем, что таблетки или капсулы обладают пролонгированным профилем высвобождения.

Более предпочтительным является лекарственное средство, представляющее собой любое из описанных выше воплощений, характеризующееся тем, что таблетки или капсулы находятся в ретардированной лекарственной форме.

Представленные ниже примеры иллюстрируют, но не ограничивают изобретение.

Пример 1. Исследование воздействия комбинаций в модели восприятия висцеральной боли.

В следующем примере использовали крысиную модель восприятия висцеральной боли как доклиническую модель синдрома раздраженного кишечника.

В экспериментах использовали взрослых крыс линии Wistar, имеющих массу тела 200-250 грамм. Крыс содержали в терморегулируемых боксах (с температурой 21°C) с 12-часовым циклом дня и ночи и достаточным количеством воды и пищи.

Сто сорок (140) крыс линии Wistar случайным образом распределяли на двадцать восемь (28) равных по составу групп (N=5), отличающихся типом вводимого препарата и дозировкой. Сформированные группы крыс кратко описаны в табл. 1 ниже.

Исследование проводили для 5 препаратов (тримебутин, 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляная кислота (далее - соединение 1), 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляная кислота (далее - соединение 2), 4-метил-7-сульфоокси-кумарин (далее - соединение 3), 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)феноксипропионовая кислота (далее - соединение 4), каждый из которых вводили в 3 разных дозах, и для 4 комбинаций (тримебутин+соединение 1, тримебутин+соединение 2, тримебутин+соединение 3, тримебутин+соединение 4), каждую из которых также вводили в трех дозах. Контролем служила группа крыс, получающих только носитель (группа плацебо). Информация по дозировкам приведена в табл. 1 ниже. Все дозы приведены в пересчете на человека.

Таблица 1

Группы исследования, сформированные по типам вводимых препаратов и дозировок

(N=5 крыс в каждой группе)	только носитель	Тримебутин, мг/сут		
		10	300	1800
только носитель	группа №1 (плацебо)	группа №2	группа №3	группа №4
Соединение 1, мг/сут	10	группа №5	группа №9	
	300	группа №6		группа №10
	1800	группа №7		группа №8
Соединение 2, мг/сут	10	группа №11	группа №15	
	300	группа №12		группа №16
	1800	группа №13		группа №14
Соединение 3, мг/сут	10	группа №17	группа №21	
	300	группа №18		группа №22
	1800	группа №19		группа №20
Соединение 4, мг/сут	10	группа №23	группа №27	
	300	группа №24		группа №28
	1800	группа №25		группа №26

Пищу переставали давать за 12 ч до эксперимента. В день тестирования крысам однократно внутривентрикулярно вводили с помощью зонда исследуемый препарат, в соответствии с представленными в табл. 1 группами, после чего усыпляли эфирным наркозом и вводили интравентрикулярно латексный баллон длиной 2 см на глубину 2 см от края ануса, затем фиксировали его у основания хвоста. Баллон подключали через двухпросветную канюлю к датчику давления для непрерывного контроля ректального давления с помощью компьютера и к шприцу для надувания/опорожнения баллона. Затем крыс помещали в небольшую клетку (20×8×8 см) на возвышенной платформе из оргстекла и оставляли просыпаться и адаптироваться в течение 1 ч. После восстановления от наркоза животных подвергали процедуре колоноректального растяжения (CRD) и тестировали поведенческие реакции.

CRD продолжительностью 20 секунд выполняли каждые 5 мин, с шагом 0,4 мл, начиная с 0,4 мл до 1,6 мл воды, нагнетаемой в баллон. Для достижения точного измерения параметров эксперимент повторяли дважды для каждой интенсивности растяжения, данные для каждого животного усредняли для анализа.

Поведенческий ответ на CRD оценивали путем измерения абдоминального абстинентного рефлекса (AWR) с использованием полуколичественной оценки. AWR - это произвольный моторный рефлекс, сходный с висцеромоторным рефлексом, но он имеет большое преимущество, заключающееся в том, что, в отличие от последнего, не требуется абдоминальная хирургия для имплантации регистрирующих электродов и проводов в брюшную мышечную стенку, что может вызвать дополнительную сенсibilизацию.

Измерение AWR состояло из визуального наблюдения реакции животных на CRD и присвоения оценки AWR в соответствии с поведенческой шкалой [22], в которой:

- 0 - нет поведенческого ответа на CRD;
- 1 - соответствует короткому движению головы в начале стимула с последующей неподвижностью;
- 2 - соответствует легкой степени сокращения мышц брюшка, хотя крыса не поднимает брюшко с платформы;
- 3 - соответствует сильному сокращению мышц брюшка при подъеме брюшка с платформы;
- 4 - соответствует выраженному сокращению мышц брюшка с изгибанием тела и поднятием брюшка, тазовых структур и мошонки с платформы.

Все данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего, с размерами выборки 5 крыс на группу; статистическое сравнение данных проводили по парному t-критерию Стьюдента. Уровень значимости (значение p) менее 5% считался значимым (табл. 2-5).

В результате эксперимента показано, что комбинации тримебутина по настоящему изобретению статистически значимо ($p < 0,05$) более эффективны в снижении висцеральной боли в ответ на растяжение колоноректального канала. Таким образом, комбинации тримебутина по настоящему изобретению проявляют синергетический эффект при лечении боли в животе, связанной с различными воспалительными состояниями пищеварительного тракта, а также с функциональными желудочно-кишечными расстройствами, такими как синдром раздраженного кишечника, диспепсия и т.д., которые характеризуются повышенной висцеральной ноцицепцией.

Таблица 2

Влияние тримебутина и соединения 1, применяемых по-отдельности или в комбинации, в тесте висцеральной боли синдрома раздраженного кишечника

Лечение		Группа №	абдоминальный абстинентный рефлекс (AWR) после лечения, ± ст.отклонение			
Препарат	мг/сутки		Кол-во воды в баллоне, мл			
			0,4	0,8	1,2	1,6
Плацебо	-	1	0,2±0,2	1,9±0,1	3,6±0,2	4,0±0,2
Тримебутин	10	2	0,2±0,2	1,6±0,2	2,3±0,1	2,5±0,1
	300	3	0,2±0,2	1,5±0,1	2,1±0,1	2,4±0,2
	1800	4	0,2±0,2	1,4±0,2	1,9±0,1	2,1±0,1
+Соединение 1	10	5	0,2±0,2	1,7±0,1	2,3±0,1	2,6±0,2
	300	6	0,2±0,2	1,6±0,2	2,2±0,2	2,6±0,2
	1800	7	0,2±0,2	1,5±0,1	2,1±0,1	2,4±0,2
Тримебутин + Соединение 1	1800 + 1800	8	0,2±0,2	1,1±0,1	1,2±0,2*	1,2±0,2*
	10 + 10	9	0,2±0,2	1,3±0,1	1,6±0,2 [#]	1,7±0,1 [#]
	300 + 300	10	0,2±0,2	1,2±0,2	1,5±0,1 ^{\$}	1,6±0,2 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 1 (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 3

Влияние тримебутина и соединения 2, применяемых по-отдельности или в комбинации, в тесте висцеральной боли синдрома раздраженного кишечника

Лечение		Группа №	абдоминальный абстинентный рефлекс (AWR) после лечения, ± ст.отклонение			
Препарат	мг/сутки		Кол-во воды в баллоне, мл			
			0,4	0,8	1,2	1,6
Плацебо	-	1	0,2±0,2	1,9±0,1	3,6±0,2	4,0±0,2
Тримебутин	10	2	0,2±0,2	1,6±0,2	2,3±0,1	2,5±0,1
	300	3	0,2±0,2	1,5±0,1	2,1±0,1	2,4±0,2
	1800	4	0,2±0,2	1,4±0,2	1,9±0,1	2,1±0,1
+Соединение 2	10	11	0,2±0,2	1,9±0,1	3,6±0,2	4,0±0,2
	300	12	0,2±0,2	1,8±0,2	3,6±0,2	4,0±0,2
	1800	13	0,2±0,2	1,8±0,2	3,5±0,1	3,8±0,2
Тримебутин + Соединение 2	1800 + 1800	14	0,2±0,2	1,2±0,2	1,3±0,1*	1,4±0,2*
	10 + 10	15	0,2±0,2	1,4±0,2	1,7±0,1 [#]	1,9±0,1 [#]
	300 + 300	16	0,2±0,2	1,3±0,1	1,5±0,1 ^{\$}	1,7±0,1 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 2 (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 4

Влияние тримебутина и соединения 3, применяемых по-отдельности или в комбинации, в тесте висцеральной боли синдрома раздраженного кишечника

Лечение		Группа №	абдоминальный абстинентный рефлекс (AWR) после лечения, ± ст.отклонение			
Препарат	мг/сутки		Кол-во воды в баллоне, мл			
			0,4	0,8	1,2	1,6
Плацебо	-	1	0,2±0,2	1,9±0,1	3,6±0,2	4,0±0,2
Тримебутин	10	2	0,2±0,2	1,6±0,2	2,3±0,1	2,5±0,1
	300	3	0,2±0,2	1,5±0,1	2,1±0,1	2,4±0,2
	1800	4	0,2±0,2	1,4±0,2	1,9±0,1	2,1±0,1
+Соединение 3	10	17	0,2±0,2	1,9±0,1	3,6±0,2	4,0±0,2
	300	18	0,2±0,2	1,8±0,2	3,6±0,2	4,0±0,2
	1800	19	0,2±0,2	1,8±0,2	3,5±0,1	3,8±0,2
Тримебутин + Соединение 3	1800 + 1800	20	0,2±0,2	1,2±0,2	1,3±0,1*	1,4±0,2*
	10 + 10	21	0,2±0,2	1,4±0,2	1,7±0,1 [#]	1,9±0,1 [#]
	300 + 300	22	0,2±0,2	1,3±0,1	1,5±0,1 ^{\$}	1,7±0,1 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 3 (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 5

Влияние тримебутина и соединения 4, применяемых по-отдельности или в комбинации, в тесте висцеральной боли синдрома раздраженного кишечника

Лечение		Группа №	абдоминальный абстинентный рефлекс (AWR) после лечения, ± ст.отклонение			
Препарат	мг/сутки		Кол-во воды в баллоне, мл			
			0,4	0,8	1,2	1,6
Плацебо	-	1	0,2±0,2	1,9±0,1	3,6±0,2	4,0±0,2
Тримебутин	10	2	0,2±0,2	1,6±0,2	2,3±0,1	2,5±0,1
	300	3	0,2±0,2	1,5±0,1	2,1±0,1	2,4±0,2
	1800	4	0,2±0,2	1,4±0,2	1,9±0,1	2,1±0,1
+Соединение 4	10	23	0,2±0,2	1,9±0,1	3,6±0,2	4,0±0,2
	300	24	0,2±0,2	1,8±0,2	3,5±0,1	3,9±0,1
	1800	25	0,2±0,2	1,8±0,2	3,4±0,2	3,8±0,2
Тримебутин + Соединение 4	1800 + 1800	26	0,2±0,2	1,2±0,2	1,3±0,1*	1,4±0,2*
	10 + 10	27	0,2±0,2	1,4±0,2	1,7±0,1 [#]	1,9±0,1 [#]
	300 + 300	28	0,2±0,2	1,3±0,1	1,5±0,1 ^{\$}	1,7±0,1 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 4 (уровень значимости $p < 0,05$).

Пример 2. Исследование воздействия комбинаций тримебутина на желчегонный эффект.

В экспериментах использовали взрослых крыс линии Sprague-Dowley, имеющих массу тела 250-300 грамм. Крыс содержали в терморегулируемых боксах (с температурой 21°C) с 12-часовым циклом дня и ночи и достаточным количеством воды и пищи.

Сто сорок (140) крыс линии Sprague-Dowley случайным образом распределяли на двадцать восемь (28) равных по составу групп (N=5), отличающихся типом вводимого препарата и дозировкой. Сформированные группы крыс и дозы аналогичны описанным в табл. 1. Все дозы приведены в пересчете на человека.

Исследование проводили для 5 препаратов (тримебутин, соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4), каждый из которых вводили в 3 разных дозах, и для 4 комбинаций (тримебутин+соединение 1, тримебутин+соединение 2, тримебутин+соединение 3, тримебутин+соединение 4), каждую из которых также вводили в трех дозах. Контролем служила группа крыс, получающих только носитель (группа плацебо).

Пищу переставали давать за 24 ч до эксперимента. Животным однократно внутрижелудочно вводили с помощью зонда исследуемый препарат за час до операции, в соответствии с представленными в табл. 1 группами, затем анестезировали пентобарбиталом натрия в дозе 30 мг/кг. Низкую дозу, обычно 10 мг/кг, дополнительно вводили по мере необходимости для поддержания соответствующего уровня состояния анестезии. После того, как животное было зафиксировано в положении на спине и интубировано в трахею, общий желчный проток и желчный пузырь обнажали после лапаротомии. После перевязки пузырного протока желчного пузыря полиэтиленовую трубку соответствующего размера (PE 10-200) вводили в общий желчный проток через небольшой разрез в концевой части для сбора желчи. Температуру тела животных поддерживали постоянной в течение всего эксперимента с помощью нагревательной лампы [23].

Объем желчи, выделяемый в течение каждого 30-минутного периода, измеряли и собирали в пробирку, содержащую 0,5 мл жидкого парафина, чтобы предотвратить контакт с воздухом. Внутрижелудочное введение комбинаций тримебутина по настоящему изобретению приводило к дозозависимому синергетическому увеличению потока желчи (табл. 6-9). Пик увеличения желчи получали в течение первого периода 30 мин. Эффект комбинаций тримебутина при этом статистически значимо ($p < 0,05$) выражен сильнее и сохранялся дольше, чем при монотерапии.

Таблица 6

Влияние тримебутина и соединения 1, применяемых по-отдельности или в комбинации, на желчегонный эффект

Лечение		Группа №	Увеличение потока желчи, %		
			± ст.отклонение		
Препарат	мг/сутки		время, мин		
			0	30	60
Плацебо	-	1	0	0	0
Тримебутин	10	2	4±1	26±1	14±1
	300	3	4±1	27±1	21±1
	1800	4	6±1	34±1	24±1
Соединение 1	10	5	4±1	28±1	20±1
	300	6	4±1	32±1	24±1
	1800	7	7±1	40±1	34±1
Тримебутин + Соединение 1	1800 + 1800	8	15±1*	58±1*	50±1*
	10 + 10	9	13±1 [#]	36±1 [#]	30±1 [#]
	300 + 300	10	17±1 ^{\$}	44±1 ^{\$}	38±1 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутина + соединение 1 (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 7

Влияние тримебутина и соединения 2, применяемых по-отдельности или в комбинации, на желчегонный эффект

Лечение		Группа №	Увеличение потока жёлчи, % ± ст.отклонение		
Препарат	мг/сутки		время, мин		
			0	30	60
Плацебо	-	1	0	0	0
Тримебутин	10	2	4±1	26±1	14±1
	300	3	4±1	27±1	21±1
	1800	4	6±1	34±1	24±1
+Соединение 2	10	11	7±1	32±1	24±1
	300	12	8±1	36±1	28±1
	1800	13	10±1	42±1	36±1
Тримебутин +Соединение 2	1800 + 1800	14	25±1*	68±1*	62±1*
	10 + 10	15	19±1 [#]	48±1 [#]	40±1 [#]
	300 + 300	16	23±1 [§]	54±1 [§]	50±1 [§]

*, #, § - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 2 (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 8

Влияние тримебутина и соединения 3, применяемых по-отдельности или в комбинации, на желчегонный эффект

Лечение		Группа №	Увеличение потока жёлчи, % ± ст.отклонение		
Препарат	мг/сутки		время, мин		
			0	30	60
Плацебо	-	1	0	0	0
Тримебутин	10	2	4±1	26±1	14±1
	300	3	4±1	27±1	21±1
	1800	4	6±1	34±1	24±1
+Соединение 3	10	17	7±1	33±1	24±1
	300	18	8±1	37±1	29±1
	1800	19	10±1	44±1	38±1
Тримебутин +Соединение 3	1800 + 1800	20	25±1*	67±1*	61±1*
	10 + 10	21	18±1 [#]	46±1 [#]	39±1 [#]
	300 + 300	22	22±1 [§]	53±1 [§]	48±1 [§]

*, #, § - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 3 (уровень значимости $p < 0,05$).

Влияние тримебутина и соединения 4, применяемых по-отдельности или в комбинации, на желчегонный эффект

Лечение		Группа №	Увеличение потока жёлчи, %		
			± ст.отклонение		
Препарат	мг/сутки		время, мин		
			0	30	60
Плацебо	-	1	0	0	0
Тримебутин	10	2	4±1	26±1	14±1
	300	3	4±1	27±1	21±1
	1800	4	6±1	34±1	24±1
Соединение 4	10	23	7±1	35±1	28±1
	300	24	8±1	39±1	31±1
	1800	25	10±1	46±1	39±1
Тримебутин + Соединение 4	1800 + 1800	26	26±1*	71±1*	65±1*
	10 + 10	27	19±1 [#]	52±1 [#]	45±1 [#]
	300 + 300	28	23±1 [§]	59±1 [§]	53±1 [§]

*, #, § - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 4 (уровень значимости $p < 0,05$).

Пример 3. Исследование воздействия комбинаций тримебутина в неинвазивной экспериментальной модели острого панкреатита.

Исследование проводили на взрослых самцах крыс линии Wistar, имеющих массу тела 200-250 граммов. Крыс содержали в терморегулируемых боксах (с температурой 21°C) с 12-часовым циклом дня и ночи и достаточным количеством воды и пищи.

Сто сорок (140) крыс линии Wistar случайным образом распределяли на двадцать восемь (28) равных по составу групп (N=5), отличающихся типом вводимого препарата и дозировкой. Сформированные группы крыс и информация по дозировкам кратко описаны в табл. 1 выше. Все дозы приведены в пересчете на человека.

Исследование проводили для 5 препаратов (тримебутин, соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4), каждый из которых вводили в 3 разных дозах, и для 4 комбинаций (тримебутин+соединение 1, тримебутин+соединение 2, тримебутин+соединение 3, тримебутин+соединение 4), каждую из которых также вводили в трех дозах. Контролем служила группа крыс, получающих только носитель (группа плацебо).

Острый панкреатит индуцировали введением дибутилоловодихлорида (DBTC, 8 мг/кг, внутривенно). Острый интерстициальный панкреатит, вызванный DBTC у крыс, напоминает человеческую форму этого заболевания, проявляющуюся в активации ферментов и структурных изменений ацинарных клеток в начальном процессе. Патогенетически острый панкреатит, вызванный DBTC, представляет собой двоякий процесс с билиарным и гематогенным компонентом, фокусирующийся на повреждении ацинарных клеток и всей поджелудочной железы. Ключевым событием для индукции этого панкреатита является цитотоксическое действие DBTC на эпителий желчных протоков, вызванное быстрым выделением высоких концентраций оловоорганических соединений в желчь [24].

Заболению давали возможность развиваться в течение трех дней. На четвертый день животным однократно внутрижелудочно вводили с помощью зонда исследуемый препарат за час до начала тестирования, в соответствии с представленными в табл. 1 группами. Затем животных помещали в приподнятую над землей акриловую камеру (15×15×15 см) с проволочной сеткой на дне. Перед началом тестирования животных оставляли в камере на 5-10 мин для адаптации. Далее брюшную область животного стимулировали калиброванными филаментами (или нитями) фон Фрея (BIOSEB, США). Филаменты представляли собой набор из 10 стандартных пластиковых нитей, увеличивающихся в диаметре. Жесткость нитей, выражаемая как минимальное усилие необходимое для сгибания волоска, возрастала при такой калибровке логарифмически с крайними значениями от 0,6 до 26 грамм. У каждой крысы поочередно порог чувствительности определяли в трех повторах (всего 6 прикладываний с интервалом в 10 секунд для ка-

ждого филамента; интервал между последовательным прикладыванием разных филаментов составлял 2 мин) как усилие, необходимое для сгибания волоска, и удержания волоска в таком положении 6-8 с.

Положительную реакцию регистрировали если у животного проявлялось любое из следующего: сильное отрывание брюшной области от нити, облизывание/царапание брюшной области или вокализация.

Результаты этого исследования демонстрируют статистически значимое ($p < 0,05$) синергетическое уменьшение боли в ответ на стимуляцию филаментами фон Фрея при введении комбинаций тримебутина по настоящему изобретению в сравнении с монотерапией (табл. 10-13).

Таблица 10

Влияние тримебутина и соединения 1, применяемых по-отдельности или в комбинации, на болевой эффект в модели острого панкреатита

Лечение		Группа №	Выраженность механической аллодинии, г ± ст.отклонение
Препарат	мг/сутки		
Плацебо	-	1	4,8±0,2
Тримебутин	10	2	10,5±1,0
	300	3	12,0±0,5
	1800	4	13,5 ±0,5
Соединение 1	10	5	10,5±0,5
	300	6	12,5±1,0
	1800	7	13,6±1,2
Тримебутин +	1800 + 1800	8	24,8±1,2*
Соединение 1	10 + 10	9	20,0±1,0 [#]
	300 + 300	10	21,2±1,1 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 1 (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 11

Влияние тримебутина и соединения 2, применяемых по-отдельности или в комбинации, на болевой эффект в модели острого панкреатита

Лечение		Группа №	Выраженность механической аллодинии, г ± ст.отклонение
Препарат	мг/сутки		
Плацебо	-	1	4,8±0,2
Тримебутин	10	2	10,5±1,0
	300	3	12,0±0,5
	1800	4	13,5 ±0,5
Соединение 2	10	11	9,5±1,0
	300	12	10,2±0,4
	1800	13	11,8±1,2
Тримебутин +	1800 + 1800	14	21,8±1,4*
Соединение 2	10 + 10	15	17,2±0,6 [#]
	300 + 300	16	18,8±1,2 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 2 (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 12

Влияние тримебутина и соединения 3, применяемых по-отдельности или в комбинации, на болевой эффект в модели острого панкреатита

Лечение		Группа	Выраженность механической аллодинии, г
Препарат	мг/сутки	№	± ст. отклонение
Плацебо	-	1	4,8±0,2
Тримебутин	10	2	10,5±1,0
	300	3	12,0±0,5
	1800	4	13,5 ±0,5
Соединение 3	10	17	9,9±1,1
	300	18	10,4±0,4
	1800	19	12,0±1,0
Тримебутин +	1800 + 1800	20	22,2±1,1*
Соединение 3	10 + 10	21	17,5±1,5 [#]
	300 + 300	22	19,0±1,0 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 3 (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 13

Влияние тримебутина и соединения 4, применяемых по-отдельности или в комбинации, на болевой эффект в модели острого панкреатита

Лечение		Группа	Выраженность механической аллодинии, г
Препарат	мг/сутки	№	± ст. отклонение
Плацебо	-	1	4,8±0,2
Тримебутин	10	2	10,5±1,0
	300	3	12,0±0,5
	1800	4	13,5 ±0,5
Соединение 4	10	23	9,9±1,2
	300	24	10,5±0,5
	1800	25	11,9±1,1
Тримебутин +	1800 + 1800	26	22,5±1,5*
Соединение 4	10 + 10	27	17,7±0,9 [#]
	300 + 300	28	19,0±1,0 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 4 (уровень значимости $p < 0,05$).

Пример 4. Исследование воздействия комбинаций тримебутина на спазмолитический эффект.

Спазмолитическое действие комбинаций тримебутина по настоящему изобретению на желчные пути было исследовано на собаках под наркозом. Исследование проводили на беспородных собаках обоего пола, имеющих массу тела 6-10 кг. Сто сорок (140) животных случайным образом распределяли на двадцать восемь (28) равных по составу групп (N=5), отличающихся типом вводимого препарата и дозировкой. Сформированные группы животных и информация по дозировкам соответственно описаны в табл. 1 выше. Все дозы приведены в пересчете на человека.

Исследование проводили для 5 препаратов (Тримебутин, соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4), каждый из которых вводили в 3 разных дозах, и для 4 комбинаций (тримебутин+соединение 1, тримебутин+соединение 2, тримебутин+соединение 3, тримебутин+соединение 4), каждую из которых также вводили в трех дозах. Контролем служила группа собак, получающих только носитель (группа плацебо).

Перед экспериментом собаки голодали 24 ч. Животным однократно внутривенно вводили с помощью зонда исследуемый препарат за час до операции, в соответствии с представленными в табл. 1 группами, после чего животных анестезировали пентобарбиталом натрия (30 мг/кг, в/в) с последующими дополнительными инъекциями 10 мг/кг каждые 2 ч. После того, как животное было зафиксировано в положении на спине и трахеотомизировано для интубации трахеи, общий желчный проток, желчный пузырь и часть двенадцатиперстной кишки были обнажены лапаротомией.

Во всех экспериментах параметры, описанные ниже, были записаны на полиграфе одновременно с давлением бедренной артерии, которое регистрировали с помощью датчика давления, соединенного со стеклянной канюлей в бедренной артерии.

Стеклянную канюлю вводили в общий желчный проток как можно ближе к холедоходуоденальному соединению (CDJ). Через эту канюлю CDJ перфузировали физиологическим раствором, нагретым до 37°C при постоянном давлении или постоянной скорости потока. Перфузату позволяли вытекать из двенадцатиперстной кишки через виниловую трубку. Перфузионный поток из флакона в общий желчный проток регистрировался счетчиком капель, помещенным между резервуаром и канюлей. Либо перфузию проводили с постоянной скоростью с помощью инфузионного насоса. В каждом эксперименте подбирали подходящую скорость перфузии в диапазоне 0,5-2,0 мл/мин. Давление перфузии непрерывно регистрировали с помощью датчика давления, помещенного между насосом и канюлей [25].

После удаления желчи из желчного пузыря латексный баллон вводили в желчный пузырь через небольшой разрез на дне и заполняли теплой водой. Давление желчного пузыря доводили до приблизительно 35 см H₂O (водяного столба) для анализа расслабляющего эффекта. Давление в желчном пузыре регистрировали с помощью датчика давления.

Внутрижелудочное введение комбинаций тримебутина по настоящему изобретению приводило к снижению сопротивления при прохождении через холедоходуоденальное соединение и снижению давления желчного пузыря, а также к увеличению потока желчи. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что комбинации тримебутина по настоящему изобретению высвобождали желчные пути и подавляли спазм (табл. 14-17).

Таблица 14

Влияние тримебутина и соединения 1, применяемых по-отдельности или в комбинации, на спазмолитический эффект

Лечение		Группа №	Давление желчного пузыря, мм водяного столба		
			± ст.отклонение		
Препарат	мг/сутки		время, мин		
			0	30	60
Плацебо	-	1	35,0±0,5	35,0±0,5	35,0±0,5
Тримебутин	10	2	35,0±0,5	30,0±0,5	31,0±0,5
	300	3	35,0±0,5	29,5±0,5	30,9±0,3
	1800	4	35,0±0,5	23,1±0,7	23,5±0,5
+Соединение 1	10	5	35,0±0,5	28,5±0,5	29,5±0,5
	300	6	35,0±0,5	27,6±0,3	28,4±0,2
	1800	7	35,0±0,5	21,3±0,3	21,5±0,5
Тримебутин +Соединение 1	1800 + 1800	8	35,0±0,5*	17,2±0,4*	18,0±0,5*
	10 + 10	9	35,0±0,5 [#]	22,5±0,5 [#]	23,4±0,6 [#]
	300 + 300	10	35,0±0,5 ^{\$}	21,4±0,3 ^{\$}	22,5±0,5 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутина + соединение 1 (уровень значимости p<0,05).

Таблица 15

Влияние тримебутина и соединения 2, применяемых по-отдельности или в комбинации, на спазмолитический эффект

Лечение		Группа №	Давление жёлчного пузыря, мм водяного столба ± ст.отклонение		
Препарат	мг/сутки		время, мин		
			0	30	60
Плацебо	-	1	35,0±0,5	35,0±0,5	35,0±0,5
Тримебутин	10	2	35,0±0,5	30,0±0,5	31,0±0,5
	300	3	35,0±0,5	29,5±0,5	30,9±0,3
	1800	4	35,0±0,5	23,1±0,7	23,5±0,5
+Соединение 2	10	11	35,0±0,5	31,0±0,5	32,4±0,6
	300	12	35,0±0,5	30,5±0,5	31,8±0,6
	1800	13	35,0±0,5	26,5±0,5	27,5±0,5
Тримебутин +Соединение 2	1800 + 1800	14	35,0±0,5*	20,5±0,5*	21,5±0,5*
	10 + 10	15	35,0±0,5 [#]	25,4±0,6 [#]	26,6±0,4 [#]
	300 + 300	16	35,0±0,5 ^{\$}	24,3±0,3 ^{\$}	25,5±0,5 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 2 (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 16

Влияние тримебутина и соединения 3, применяемых по-отдельности или в комбинации, на спазмолитический эффект

Лечение		Группа №	Давление жёлчного пузыря, мм водяного столба ± ст.отклонение		
Препарат	мг/сутки		время, мин		
Плацебо	-	1	35,0±0,5	35,0±0,5	35,0±0,5
Тримебутин	10	2	35,0±0,5	30,0±0,5	31,0±0,5
	300	3	35,0±0,5	29,5±0,5	30,9±0,3
	1800	4	35,0±0,5	23,1±0,7	23,5±0,5
+Соединение 3	10	17	35,0±0,5	31,2±0,8	32,6±0,6
	300	18	35,0±0,5	30,7±0,3	32,1±0,3
	1800	19	35,0±0,5	26,8±0,4	27,6±0,6
Тримебутин +Соединение 3	1800 + 1800	20	35,0±0,5*	20,7±0,3*	21,5±0,5*
	10 + 10	21	35,0±0,5 [#]	25,6±0,6 [#]	26,8±0,4 [#]
	300 + 300	22	35,0±0,5 ^{\$}	24,5±0,5 ^{\$}	25,8±0,2 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 3 (уровень значимости $p < 0,05$).

Влияние тримебутина и соединения 4, применяемых по-отдельности или в комбинации, на спазмолитический эффект

Лечение		Группа №	Давление жёлчного пузыря, мм водяного столба ± ст.отклонение		
			время, мин		
Препарат	мг/ сутки		0	30	60
Плацебо	-	1	35,0±0,5	35,0±0,5	35,0±0,5
Тримебутин	10	2	35,0±0,5	30,0±0,5	31,0±0,5
	300	3	35,0±0,5	29,5±0,5	30,9±0,3
	1800	4	35,0±0,5	28,1±0,7	29,0±0,5
Соединение 4	10	23	35,0±0,5	30,9±0,3	32,0±0,5
	300	24	35,0±0,5	30,3±0,3	31,4±0,6
	1800	25	35,0±0,5	26,2±0,4	27,3±0,6
Тримебутин + Соединение 4	1800 + 1800	26 [^]	35,0±0,5 [*]	20,4±0,6 [*]	21,3±0,3 [*]
	10 + 10	27 [^]	35,0±0,5 [#]	25,2±0,3 [#]	26,2±0,4 [#]
	300 + 300	28 [^]	35,0±0,5 ^{\$}	24,0±0,5 ^{\$}	25,1±0,7 ^{\$}

^{*}, [#], ^{\$} - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутина + соединение 4 (уровень значимости $p < 0,05$).

Пример 5. Исследование воздействия комбинаций тримебутина на функцию сфинктера Одди.

Исследование влияния комбинаций тримебутина по настоящему изобретению на функционирование сфинктера Одди было исследовано на собаках под наркозом. Исследование проводили на беспородных собаках обоего пола, имеющих массу тела 6-10 кг. Сто сорок (140) животных случайным образом распределяли на двадцать восемь (28) равных по составу групп ($N=5$), отличающихся типом вводимого препарата и дозировкой. Сформированные группы животных и информация по дозировкам соответственно описаны в табл. 1 выше. Все дозы приведены в пересчете на человека.

Исследование проводили для 5 препаратов (тримебутин, соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4), каждый из которых вводили в 3 разных дозах, и для 4 комбинаций (тримебутин+соединение 1, тримебутин+соединение 2, тримебутин+соединение 3, тримебутин+соединение 4), каждую из которых также вводили в трех дозах. Контролем служила группа крыс, получающих только носитель (группа плацебо).

Животным однократно внутрижелудочно вводили с помощью зонда исследуемый препарат за час до манометрии сфинктера Одди (СОМ), в соответствии с представленными в табл. 1 группами.

Затем выполняли СОМ у голодных собак, перенесших холецистэктомия и установку модифицированных канюль Томаса двенадцатиперстной кишки, центрированных напротив жёлчного сосочка.

После осторожного обнажения сосочка манометрический катетер глубоко вводили в общий желчный проток. Билиарный катетер медленно выводили через сфинктер до тех пор, пока зона высокого давления (HPZ) не была обнаружена путем мониторинга отслеживания давления, после чего положение фиксировали на время всего исследования. Измеряли давление и частоту сокращений сфинктера Одди.

Результаты этого исследования демонстрируют статистически значимую (уровень значимости $p < 0,05$) релаксацию сфинктера Одди с одновременным снижением частоты его сокращений при внутрижелудочном введении комбинаций тримебутина по настоящему изобретению в сравнении с монотерапией (табл. 18). Комбинации тримебутина по настоящему изобретению демонстрируют синергетический снижение базальной активности сфинктера Одди [26].

Таблица 18

Влияние тримебутина и соединения 1, применяемых по-отдельности или в комбинации, на функцию сфинктера Одди

Лечение		Группа №	Давление в сфинктере, мм.рт.ст. ± ст.отклонение	Частота фазовых волн, мин ⁻¹ ± ст.отклонение
Препарат	мг/ сутки			
Плацебо	-	1	35,0±0,5	6,0±0,1
Тримебутин	10	2	23,1±0,5	4,3±0,1
	300	3	21,0±0,5	4,0±0,1
	1800	4	15,5±0,5	3,0±0,1
+Соединение 1	10	5	20,7±0,5	4,0±0,1
	300	6	18,9±0,5	3,7±0,1
	1800	7	12,5±0,5	2,5±0,1
Тримебутин +Соединение 1	1800 + 1800	8	9,5±0,5*	1,9±0,1*
	10 + 10	9	13,5±0,5 [#]	3,5±0,1 [#]
	300 + 300	10	11,2±0,5 ^{\$}	3,0±0,1 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 1 (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 19

Влияние тримебутина и соединения 2, применяемых по-отдельности или в комбинации, на функцию сфинктера Одди

Лечение		Группа №	Давление в сфинктере, мм.рт.ст. ± ст.отклонение	Частота фазовых волн, мин ⁻¹ ± ст.отклонение
Препарат	мг/ сутки			
Плацебо	-	1	35,0±0,5	6,0±0,1
Тримебутин	10	2	23,1±0,5	4,3±0,1
	300	3	21,0±0,5	4,0±0,1
	1800	4	15,5±0,5	3,0±0,1
+Соединение 2	10	11	25,5±0,5	4,6±0,1
	300	12	23,5±0,5	4,3±0,1
	1800	13	18,0±0,5	3,4±0,1
Тримебутин +Соединение 2	1800 + 1800	14 [#]	12,2±0,5*	2,1±0,1*
	10 + 10	15	17,5±0,5 [#]	3,9±0,1 [#]
	300 + 300	16	16,5±0,5 ^{\$}	3,5±0,1 ^{\$}

*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 2 (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 20

Влияние и соединения 3, применяемых по-отдельности или в комбинации, на функцию сфинктера Одди

Лечение		Группа №	Давление в сфинктере, мм.рт.ст. ± ст.отклонение	Частота фазовых волн, мин ⁻¹ ± ст.отклонение
Препарат	мг/ сутки			
Плацебо		1	35,0±0,5	6,0±0,1
Тримебутин	10	2	23,1±0,5	4,3±0,1
	300	3	21,0±0,5	4,0±0,1
	1800	4	15,5±0,5	3,0±0,1
+Соединение 3	10	11	26,5±0,5	4,8±0,1
	300	12	24,3±0,5	4,5±0,1
	1800	13	18,5±0,5	3,6±0,1
Тримебутин +Соединение 3	1800 + 1800	14	12,5±0,5*	2,2±0,1*
	10 + 10	15	19,2±0,5 [#]	4,0±0,1 [#]
	300 + 300	16	18,5±0,5 [§]	3,5±0,1 [§]

*, #, § - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 2 (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 21

Влияние и соединения 4, применяемых по-отдельности или в комбинации, на функцию сфинктера Одди

Лечение		Группа №	Давление в сфинктере, мм.рт.ст. ± ст.отклонение	Частота фазовых волн, мин ⁻¹ ± ст.отклонение
Препарат	мг/ сутки			
Плацебо		1	35,0±0,5	6,0±0,1
Тримебутин	10	2	23,1±0,5	4,3±0,1
	300	3	21,0±0,5	4,0±0,1
	1800	4	15,5±0,5	3,0±0,1
+Соединение 4	10	23	28,0±0,5	5,0±0,1
	300	24	25,5±0,5	4,8±0,1
	1800	25	20,2±0,5	3,8±0,1
Тримебутин +Соединение 4	1800 + 1800	26	13,0±0,5*	2,3±0,1*
	10 + 10	27	19,6±0,5 [#]	4,0±0,1 [#]
	300 + 300	28	18,8±0,5 [§]	3,6±0,1 [§]

*, #, § - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации тримебутин + соединение 4 (уровень значимости $p < 0,05$).

Список литературы.

1. Toouli J., Sphincter of Oddi: Function, dysfunction, and its management, 2009, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v.24, is.3, pp.:S57-S62;
2. Afghani E. et al., Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction, 2017, *Frontiers in Nutrition*, v.4, is.1, pp.:1-9;
3. Kalaitzakis E. et al., Management of patients with biliary sphincter of Oddi disorder without sphincter of Oddi manometry, 2010, *BMC Gastroenterology*, v.10, is.124, pp.:1-8;
4. Baishideng Publishing Group Inc., Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed, 2015, *World J. Gastroenterol.*, v.21, is.19, pp.:5755-5761;
5. Coelho J.C.U. et al., Motility of Oddi's sphincter: recent developments and clinical applications, 1996, *The American J. of Surgery*, v.172, pp.:48-51;
6. Din S.A. et al., Sphincter of Oddi Dysfunction: A Perplexing Presentation, 2016, *Case Rep. Gastroenterol.*, v.10, pp.:714-719;
7. Toouli J., The sphincter of Oddi and acute pancreatitis – revisited, 2003, *Taylor&Francis health sciences*, v.5, is.3, pp.142-145;
8. Byrne M.F. et al., Sphincter of Oddi dysfunction and pancreatitis, 2007, *World J. Gastroenterol.*, v.13, is.47, pp.:6333-6343;
9. Testoni P.A. et al., Sphincter of Oddi dysfunction and bile duct microlithiasis in acute idiopathic pancreatitis, 2008, *World J. Gastroenterol.*, v.14, is.7, pp.:1023-1026;
10. Bistriz L. et al., Sphincter of Oddi dysfunction: managing the patient with chronic biliary pain, 2006, *World J. Gastroenterol.*, v.12, is.24, pp.:3793-3802;
11. WO 2013/134869 (GICARE PHARMA INC.), 19.09.2013;
12. Coquerel G. et al., Limits of the co-crystal concept and beyond, *RSC Drug Discovery Series*, 2012, v.16, pp.:300-317;
13. GB 1342547 A (JOUVEINAL SA), 03.01.1974;
14. RU 2017140269 A (ООО «Валента-Интеллект»), 20.11.2017;
15. Aptalis Pharma Canada, Inc., 02.11.2011, Modulon product monograph;

16. Satoh, H., Kanno, M. and Maki, Y., A possible mechanism of choleric action of 3-(2,4,5-triethoxybenzoyl) propionic acid (AA-149) in dogs, *Europ. J. Pharmacol.*, 1978, v.48, pp.:125-132;
17. Gibson G.E. et al., Canalicular bile flow and bromosulphophthalein transport maximum: the effect of a bile salt-independent choleric, SC-2644, *Gastroenterology*, 1974, v.66, no.5, pp.:1046-1053;
18. Tanayama S. and Kanai Y., Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats, *Japan. J. Pharmacol.*, 1977, v.27, pp.:71-78;
19. Meijer D.K.F., Bognacki J. and Levine W.G., Effect of Nafenopin (SU- 13,437) on liver function, influence on the hepatic transport of organic anions, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1975, v.290, pp.:235-250;
20. Berge S.M., et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm. Sci.*, 1977, v.66, pp.: 1-19;
21. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств;
22. Al-Chaer, E.D. et al., A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development, *Gastroenterology*, 2000, v.119, pp.:1276-1285;
23. Satoh H. Et al., A possible mechanism of choleric action of 3-(2,4,5-triethoxybenzoyl)-propionic acid (AA-149) in dogs, *Europ. J. of Pharmacol.*, 1978, v.48, pp.:125-132;
24. Merkord J. et al., The course of pancreatic fibrosis induced by dibutyltin dichloride (DBTC), *Ann. NY Acad. Sci.*, 1999, v.880, pp.:231-237;
25. Hiroshi et al. Biliary spasmolytic action of 3-(2,4,5-triethoxybenzoyl)propionic acid (aa-149) in dogs, *Europ. J. of Pharm.*, 1978, v.48, pp.:309-317;
26. Satoh H. et al., Relaxing action of trepibutone (AA-149), *Japan. J. Pharmacol.*, 1981, v.31, pp.:587-592.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, содержащая в эффективных количествах тримебутин или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с веществом, выбранным из группы, включающей 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту, 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту, 4-метил-7-сульфоокси-кумарин, 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Комбинация по п.1, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции пищевода.

3. Комбинация по п.2, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную загрудинную боль пищевода происхождения, функциональную изжогу, гиперсенситивный пищевод, ком в пищеводе, глобус и/или функциональную дисфагию.

4. Комбинация по п.1, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой гастродуоденальные расстройства.

5. Комбинация по п.4, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром эпигастриальной боли, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, аэрофагию и/или чрезмерную неспецифическую отрыжку.

6. Комбинация по п.1, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой.

7. Комбинация по п.6, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой хронический синдром тошноты и рвоты, синдромом циклической рвоты, каннабиноидиндуцированный рвотный синдром и/или синдром руминации у взрослых.

8. Комбинация по п.1, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции кишечника.

9. Комбинация по п.8, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта

представляют собой расстройства функции кишечника, в т.ч. сопровождающиеся висцеральной гиперчувствительностью.

10. Комбинация по п.9, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой синдром раздраженного кишечника (СРК), в том числе СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, СРК, смешанный вариант, СРК неклассифицируемый, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное вздутие живота, неспецифическое функциональное кишечное расстройство и/или опиоидиндуцированный запор.

11. Комбинация по п.1, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью.

12. Комбинация по п.11, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой болевым абдоминальным синдромом центрального генеза и/или опиоидиндуцированной гастроинтестинальной гипералгезией.

13. Комбинация по п.1, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди.

14. Комбинация по п.13, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой билиарную боль, функциональные расстройства желчного пузыря, функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди и/или функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

15. Комбинация по п.1, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне желчнокаменной болезни, холецистита, холангита, холестатических заболеваний печени различного генеза, острых и хронических форм панкреатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита.

16. Комбинация по п.1, где функциональные заболевания органов желудочно-кишечного тракта представляют собой протекающие как самостоятельно, так и на фоне состояний после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях, поджелудочной железе в т.ч. постхолецистэктомического синдрома.

17. Комбинация по п.1, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 10-1800 мг на единицу дозирования.

18. Комбинация по п.17, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 100-1500 мг на единицу дозирования.

19. Комбинация по п.18, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 100-1200 мг на единицу дозирования.

20. Комбинация по п.19, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 300-1200 мг на единицу дозирования.

21. Комбинация по п.20, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 300 мг на единицу дозирования.

22. Комбинация по п.20, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 600 мг на единицу дозирования.

23. Комбинация по п.20, характеризующаяся тем, что тримебутин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве 900 мг на единицу дозирования.

24. Комбинация по пп.17-23, характеризующаяся тем, что 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил) масляная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль содержится в эквимолярном количестве по основанию тримебутина.

25. Комбинация по пп.17-23, характеризующаяся тем, что 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль содержится в эквимолярном количестве по основанию тримебутина.

26. Комбинация по пп.17-23, характеризующаяся тем, что 4-метил-7-сульфоокси-кумарин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в эквимолярном количестве по основанию тримебутина.

27. Комбинация по пп.17-23, характеризующаяся тем, что 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль содержится в эквимолярном количестве по основанию тримебутина.

28. Комбинация по пп.1-27, где фармацевтически приемлемая соль тримебутина представляет собой малеат тримебутина.

29. Комбинация по п.28, где малеат тримебутина находится в полиморфной форме, характеризующейся наличием на порошковой рентгеновской дифрактограмме характеристических пиков при следующих углах 2θ , ° ($\pm 0,1^\circ$): 8,7; 11,6; 13,2; 15,3; 21,5; 23,4; 27,9; 30,8.

30. Комбинация для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, содержащая в эффективных количествах тримебутин и 4-оксо-4-(2,4,5-триэтоксифенил)масляную кислоту или их фармацевтически приемлемые соли.

31. Комбинация для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, содержащая в эффективных количествах тримебутин и 4-(5-циклогексил-2,4-диметоксифенил)-4-оксо-масляную кислоту или их фармацевтически приемлемые соли.

32. Комбинация для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, содержащая в эффективных количествах тримебутин и 4-метил-7-сульфоокси-кумарин или их фармацевтически приемлемые соли.

33. Комбинация для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, содержащая в эффективных количествах тримебутин и 2-метил-2-[4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенокси]пропионовую кислоту или их фармацевтически приемлемые соли.

34. Лекарственное средство для лечения функциональных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта в виде таблеток или капсул, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, содержащее в терапевтически эффективном количестве комбинацию по любому из пп.1-33.

35. Лекарственное средство по п.34, характеризующееся тем, что таблетки или капсулы обладают пролонгированным профилем высвобождения.

36. Лекарственное средство по п.35, характеризующееся тем, что таблетки или капсулы находятся в ретардированной лекарственной форме.

