



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84046 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/40
A61K 31/56
A61P 19/10 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ, АСОЦІЙОВАНОГО ІЗ ТЕРАПІЄЮ ІНГІБІТОРАМИ АРОМАТАЗИ

1

(21) а200607823
(22) 11.01.2005
(24) 10.09.2008
(86) PCT/US2005/000803, 11.01.2005
(31) 60/536,035
(32) 13.01.2004
(33) US
(46) 10.09.2008, Бюл.№ 17, 2008 р.
(72) ДЖЕНКІНС САЙМОН Н., GB/US, КОММ БАРРІ С., US/US, БУДЕ ПОЛ, FR/US, ФРОСТ ФІЛІП, US/US, ШЕРМАН МЕТЬЮ Л., US/US
(73) УАЙЄТ
(56) WO 02/30355 A2, 18.04.2002
WO 03/105834 A1, 24.12.2003
(57) 1. Спосіб лікування або інгібування остеопору або остеопенії у ссавця, що отримує лікування інгібітором ароматази, яким є принаймні один, вибраний з екземестану, форместану, атаместану, фадрозолу, летрозолу, ворозолу і анастрозолу, причому вказаний спосіб включає забезпечення ссавцю ефективної кількості базедоксифену.
2. Спосіб за п.1, у якому базедоксифен забезпечують в комбінації з вказаним інгібітором ароматази.
3. Спосіб за п.1, у якому інгібітор ароматази являє собою летрозол або анастрозол.
4. Спосіб за будь-яким із пп.1-3, у якому базедоксифен або інгібітор ароматази чи обидва забезпечують у субтерапевтично ефективних кількостях.
5. Спосіб за будь-яким із пп.1-4, у якому базедоксифен являє собою базедоксифену ацетат.
6. Спосіб за будь-яким із пп.1-5, у якому ефективна кількість базедоксифену становить від приблизно 5 до приблизно 80мг на добу.
7. Спосіб за п.6, у якому ефективна кількість базедоксифену становить від приблизно 10 до приблизно 60мг на добу.

2

8. Спосіб за п.7, у якому ефективна кількість базедоксифену становить від приблизно 10 до приблизно 40мг на добу.
9. Спосіб за п.8, у якому ефективна кількість базедоксифену становить від приблизно 10 до приблизно 30 мг на добу.
10. Спосіб за п.8, у якому ефективна кількість базедоксифену становить від приблизно 20 до приблизно 40мг на добу.
11. Застосування базедоксифену для приготування лікарського засобу для застосування у лікуванні або інгібуванні остеопору або остеопенії у ссавця, що отримує лікування інгібітором ароматази, яким є принаймні один, вибраний з екземестану, форместану, атаместану, фадрозолу, летрозолу, ворозолу і анастрозолу.
12. Композиція, що містить від приблизно 5мг до приблизно 80мг базедоксифену та інгібітор ароматази для застосування у лікуванні або інгібуванні остеопору або остеопенії у ссавців.
13. Композиція за п.12, у якому ця композиція призначена для застосування в інгібуванні остеопору або остеопенії у ссавців.
14. Композиція за п.12, у якому композиція містить від приблизно 10 до приблизно 60мг базедоксифену.
15. Композиція за п.14, у якому композиція містить від приблизно 10 до приблизно 40мг базедоксифену.
16. Композиція за п.15, у якому композиція містить від приблизно 10 до приблизно 30мг базедоксифену.
17. Композиція за п.14, у якому композиція містить від приблизно 20 до приблизно 40мг базедоксифену.

Даний винахід стосується застосування базедоксифену (1-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бетил]-2-(4-гідрокси-феніл)-3-метил-1Н-індол-5-ол) при лікуванні або інгібуванні остеопору та остеопенії, асоційованих із терапією інгібіторами ароматази.

Інгібітори ароматази, такі як анастрозол та летрозол, часто застосовуються для ад'ювантної терапії раку молочної залози та для довготривалої профілактики раку молочної залози після лікування тамоксифеном. За своїм механізмом дії лікарські засоби цього класу індують або посилюють

(19) UA (11) 84046 (13) C2

дефіцит естрогенів в організмі, що розвивається у жінок в період постменопаузи. Дефіцит естрогенів, індукований інгібіторами ароматази, є необхідним для ефективного лікування естроген-залежного раку молочної залози, проте зумовлює виникнення побічних ефектів в інших тканинах, особливо у кістках. Інгібітори ароматази збільшують резорбцію кісток та, врешті решт, спричиняють розвиток остеопенії та остеопорозу. Цей факт був продемонстрований у клінічних дослідженнях, при цьому спостерігалось підвищення рівня біохімічних маркерів резорбції кісток, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що визначалося за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометри (DXA), та збільшення частоти переломів кісток, асоційованих із застосуванням інгібіторів ароматази. Зважаючи на те, що терапія інгібіторами ароматази признається на тривалий термін (багато років), постає необхідність у проведенні лікування з метою профілактики розвитку остеопенії та остеопорозу.

Базедоксифен - це селективний модулятор рецептору естрогенів (SERM-SERM), що виявляє тканинно-селективну активність агоністу до рецептору естрогенів щодо скелетних кісток та ліпідного метаболізму, проте в той же час не стимулює тканини матки та молочної залози. У доклінічних дослідженнях базедоксифен демонструє поліпшену компресійну міцність кісток та кращий гістоморфометричний профіль у порівнянні із ралоксифеном. Це підтверджується і результатами фази II клінічних досліджень, які показують, що базедоксифен знижує рівень біохімічних маркерів резорбції кісток.

Ці дані вказують на те, що базедоксифен потенційно демонструє: а) захист кісток при застосуванні у дозах нижчих, ніж SERM, які наявні на ринку у даний час, б) відсутність ефекту агоністу в матці, в) низький потенціал викликати вазомоторні припливи жару і г) покращання ліпідного профілю сироватки. Крім цього, результати досліджень також вказують на те, що базедоксифен інгібує проліферацію клітин раку молочної залози, яка стимулюється естрадіолом, що дає можливість припускати подібність механізму дії базедоксифену до інших SERM, що спроможні знижувати ризик розвитку раку молочної залози.

Даний винахід описує застосування базедоксифену у ссавців, що отримують терапію інгібіторами ароматази, для лікування або інгібування остеопорозу та остеопенії, зокрема, асоційованих із терапією інгібіторами ароматази. Даний винахід також забезпечує комбінацію базедоксифену та інгібітору ароматази, що підходять для застосування при лікуванні раку молочної залози, інгібуванні раку молочної залози у жінок, які перебувають в групі високого ризику, та для інгібування рецидиву раку молочної залози після початкової ремісії або видужання. Даний винахід також забезпечує продукт, що містить базедоксифен та інгібітор ароматази, у вигляді комбінованого препарату, що підходить для лікування або інгібування вищеописаних станів. Даний винахід також забезпечує композицію, що містить базедоксифен та інгібітор ароматази, для застосування у лікуванні або інгі-

буванні вищеописаних станів, причому застосовується ефективна для ссавця, що потребує лікування, кількість композиції. Крім того, даний винахід представляє шляхи введення базедоксифену після завершення терапії інгібіторами ароматази для мінімізації симптомів або побічних ефектів терапії інгібіторами ароматази.

У одному аспекті, даний винахід забезпечує способи лікування або інгібування остеопорозу чи остеопенії у ссавців, що отримують ароматазну терапію, які включають забезпечення ссавцям ефективних кількостей базедоксифену. У деяких варіантах втілення такого типу втілення базедоксифен являє собою базедоксифену ацетат. У деяких варіантах втілення базедоксифен забезпечують у комбінації з інгібітором ароматази. У деяких варіантах втілення базедоксифен або інгібітор ароматази або обоє забезпечують у субтерапевтично ефективних кількостях. У деяких варіантах втілення інгібітор ароматази вибирають із групи, що складається із екземестану, форместану, атаместану, фадрозолу, летрозолу, ворозолу і анастрозолу. У деяких варіантах втілення інгібітор ароматази вибирають із групи, що складається із летрозолу і анастрозолу.

У іншому аспекті, даний винахід забезпечує способи лікування або інгібування раку молочної залози у ссавців, що отримують ароматазну терапію, які включають забезпечення ссавцям ефективних кількостей базедоксифену. У деяких варіантах втілення такого типу базедоксифен - це базедоксифену ацетат. У деяких варіантах втілення базедоксифен застосовується у комбінації з інгібітором ароматази. У деяких варіантах втілення базедоксифен або інгібітор ароматази або комбінація цих двох речовин застосовуються у субтерапевтично ефективних кількостях. У деяких варіантах втілення інгібітор ароматази вибирають із групи, що складається із екземестану, форместану, атаместану, фадрозолу, летрозолу, ворозолу і анастрозолу. У деяких варіантах втілення інгібітор ароматази вибирають із групи, що складається із летрозолу і анастрозолу.

У додатковому аспекті, даний винахід забезпечує способи лікування або інгібування рецидиву раку молочної залози у ссавців, що цього потребують, які включають забезпечення ссавцям ефективних кількостей базедоксифену. У деяких варіантах втілення такого типу базедоксифен - це базедоксифену ацетат. У деяких варіантах втілення базедоксифен застосовується у комбінації з інгібітором ароматази. У деяких варіантах втілення базедоксифен або інгібітор ароматази або комбінація цих двох речовин застосовуються у субтерапевтично ефективних кількостях. У деяких варіантах втілення інгібітор ароматази вибирають із групи, що складається із екземестану, форместану, атаместану, фадрозолу, летрозолу, ворозолу і анастрозолу. У деяких варіантах втілення інгібітор ароматази вибирають із групи, що складається із летрозолу і анастрозолу.

У ще одному аспекті, даний винахід забезпечує способи лікування або інгібування раку молочної залози у жінок, що перебувають в групі високого ризику, які включають застосування жінкам

ефективних кількостей базедоксифену. У деяких варіантах втілення такого типу базедоксифен - це базедоксифену ацетат. У деяких варіантах втілення базедоксифен застосовується у комбінації з інгібітором ароматази. У деяких варіантах втілення базедоксифен або інгібітор ароматази або комбінація цих двох речовин застосовуються у субтерапевтично ефективних кількостях. У деяких варіантах втілення інгібітор ароматази вибирають із групи, що складається із екземестану, форместану, атаместану, фадрозолу, летрозолу, ворозолу і анастрозолу. У деяких варіантах втілення інгібітор ароматази вибирають із групи, що складається із летрозолу і анастрозолу.

Додатковий аспект даного винаходу полягає у забезпеченні способів введення базедоксифену в організм свавілля після завершення курсу лікування інгібіторами ароматази з метою мінімізації симптомів або побічних ефектів терапії інгібіторами ароматази. У деяких варіантах втілення даного винаходу симптомом або побічними ефектами є остеопенія або остеопороз. У деяких варіантах втілення базедоксифен застосовується у субтерапевтично ефективних кількостях.

В контексті даного винаходу термін «базедоксифен» використовується у значенні базедоксифен (1-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)-бензил]-2-(4-гідрокси-феніл)-3-метил-1Н-індол-5-ол), чи його сіль, дозволена для використання у фармацевтиці, або проліки.

В контексті даного винаходу термін «лікування» означає лікування, зменшення або зміна в зворотному напрямку прогресування захворювання або розладу чи мінімізацію або зміна в зворотному напрямку одного чи більшої кількості симптомів чи побічних ефектів такого захворювання або розладу.

В контексті даного винаходу термін «забезпечення» щодо забезпечення комбінації базедоксифен-інгібітор ароматази означає або введення безпосередньо комбінації цих речовин або введення проліків, похідного чи аналога одного або обох компонентів комбінації, які утворюють ефективну кількість комбінації такого типу в організмі, а стосовно базедоксифену цей термін означає або введення безпосередньо базедоксифену або введення його проліків, похідного чи аналога, що утворить ефективну кількість цієї речовини в організмі.

В контексті даного винаходу під терміном «жінки, що перебувають в групі високого ризику» або «жінка, що перебувають в групі високого ризику» мається на увазі жінка не молодша 35 років з 5-річним прогнозованим ризиком раку молочної залози, що перевищує 1,67%, згідно розрахунків за моделлю Гейла (Gail Model [The Lancet, 355:18 (2000)]).

В контексті даного винаходу термін «субтерапевтично» означає нижче дози, що зазвичай використовується для лікування захворювання, тобто доза, нижча тієї, що потрібна для досягнення терапевтичного ефекту. При застосуванні для комбінованої терапії базедоксифеном та інгібітором ароматази, це може стосуватися синергічного ефекту між сполуками.

Ароматаза - це фермент, що перетворює андрогени на естрон. У подальшому естрон може перетворюватися в естрадіол, який пов'язаний із посиленням росту чи проліферації естроген-рецепторпозитивного раку. В контексті даного винаходу термін «інгібітор ароматази» означає сполуки або речовини, які інгібують активність ферменту ароматази. Зважаючи на це, мета застосування інгібіторів ароматази в хіміотерапії, як правило, полягає у зниженні рівня естрадіолу, що циркулює в крові, у тому, щоб врешті решт інгібувати ріст неоплазм, що є естроген-рецепторпозитивними або естроген-залежними. Існує два типи інгібіторів ароматази: стероїдні (тип I) і нестероїдні (тип II) інгібітори. До стероїдних інгібіторів ароматази належать екземестан, форместан, атаместан та подібні речовини. Прикладами нестероїдних інгібіторів ароматази є фадрозол, летрозол, ворозол, анастрозол та подібні сполуки.

Одержання базедоксифену та його солей, дозволених для використання у фармацевтиці, [описується в патенті США 5 998 402], що повністю приєднується до даного документу шляхом посилання. При введенні для лікування або призупинення розвитку певного захворювання або розладу, зрозуміло, що ефективне дозування може відрізнятися в залежності від того, наприклад, чи застосовується базедоксифен самостійно чи в комбінації з інгібітором ароматази, який конкретно інгібітор ароматази використовується, у разі його застосування, від шляху введення, стану, що лікується та його ступеня тяжкості, а також від різноманітних фізичних факторів, що стосуються індивідуальних особливостей кожного пацієнта. Ефективне введення базедоксифену в контексті цього винаходу може здійснюватися за будь-яким із багатьох існуючих режимів дозування, як наприклад, одноразова доза, повторна доза, комбінована терапія і лікарські форми із відстроченим або пролонгованим вивільненням діючих речовин. У клінічних дослідженнях вивчався базедоксифену ацетат із застосуванням доз, що складають 10, 20 і 40мг/день. На підставі результатів цих досліджень очікується, що дози в діапазоні приблизно від 1 до 80мг базедоксифену на добу забезпечуватимуть ефективну кількість в межах способів, описаних в даному винаході. Очікується, що заплановані добові дози відрізняються в залежності від шляху введення. Вибір відповідного шляху введення та лікарської форми для кожного конкретного пацієнта є очевидним для кваліфікованого фахівця в даній галузі. Такі визначення є рутинними для кваліфікованого фахівця в даній галузі [див. наприклад, «Принципи Гаррісона в медицині внутрішніх органів» (Harrison's Principles of Internal Medicine) (1998), під редакцією Anthony Fauci et al., 14 видання, опубліковано McGraw Hill].

У деяких варіантах втілення комбінація базедоксифену та інгібітору ароматази вводиться згідно даного винаходу, де інгібітор ароматази - летрозол, та обидві речовини вводяться перорально. У деяких варіантах втілення такого типу початкова доза базедоксифену, що застосовується перорально, може складати приблизно від 5 до 80мг на

добу (у дні приймання), а початкова доза летрозолу, що вводиться перорально, може складати приблизно від 1 до 10мг на добу (у дні приймання). У деяких варіантах втілення такого типу початкова доза базедоксифену, що застосовується перорально, може складати приблизно від 10 до 60мг на добу (у дні приймання), а початкова доза летрозолу, що вводиться перорально, може складати приблизно від 1 до 10мг на добу (у дні приймання). У деяких варіантах втілення такого типу початкова доза базедоксифену, що застосовується перорально, може складати приблизно від 10 до 40мг на добу (у дні приймання), а початкова доза летрозолу, що вводиться перорально, може складати приблизно від 1 до 10мг на добу (у дні приймання). Крім цього, у деяких варіантах втілення такого типу початкова доза базедоксифену, що застосовується перорально, може складати приблизно від 10 до 30мг на добу (у дні приймання), а початкова доза летрозолу, що вводиться перорально, може складати приблизно від 1 до 10мг на добу (у дні приймання). У деяких варіантах втілення такого типу початкова доза базедоксифену, що застосовується перорально, може складати приблизно від 20 до 40мг на добу (у дні приймання), а початкова доза летрозолу, що вводиться перорально, може складати приблизно від 1 до 10мг на добу (у дні приймання).

У деяких варіантах втілення комбінація базедоксифену та інгібітору ароматази вводиться згідно даного винаходу, де інгібітор ароматази - анастрозол, та обидві речовини вводяться перорально. У деяких варіантах втілення такого типу початкова доза базедоксифену, що застосовується перорально, може складати приблизно від 5 до 80мг на добу (у дні приймання), а початкова доза анастрозолу, що вводиться перорально, може складати приблизно від 1 до 10мг на добу (у дні приймання). У деяких варіантах втілення такого типу початкова доза базедоксифену, що застосовується перорально, може складати приблизно від 10 до 60мг на добу (у дні приймання), а початкова доза анастрозолу, що вводиться перорально, може складати приблизно від 1 до 10мг на добу (у дні приймання). У деяких варіантах втілення такого типу початкова доза базедоксифену, що застосовується перорально, може складати приблизно від 10 до 40мг на добу (у дні приймання), а початкова доза анастрозолу, що вводиться перорально, може складати приблизно від 1 до 10мг на добу (у дні приймання). У деяких варіантах втілення такого типу початкова доза базедоксифену, що застосовується перорально, може складати приблизно від 10 до 30мг на добу (у дні приймання), а початкова доза анастрозолу, що вводиться перорально, може складати приблизно від 1 до 10мг на добу (у дні приймання).

У деяких варіантах втілення такого типу початкова доза базедоксифену, що застосовується перорально, може складати приблизно від 20 до 40мг на добу (у дні приймання), а початкова доза анастрозолу, що вводиться перорально, може складати приблизно від 1 до 10мг на добу (у дні приймання).

Інгібітори ароматази, зокрема зазначені у даному винаході, комерційно доступні або можуть бути отримані за методиками, відомими з літератури. Даний винахід не обмежується використанням певних вказаних інгібіторів ароматази; отримання інших інгібіторів ароматази буде очевидним для кваліфікованого фахівця в даній галузі на підставі літературних даних.

В контексті даного винаходу при комбінованій терапії препарати можуть застосовуватись одночасно або за ступінчастою схемою, коли базедоксифен приймають в інший час, ніж інгібітор ароматази. Ця різниця в часі між прийманнями двох лікарських засобів може коливатися від декількох хвилин, годин, днів, тижнів або більш тривалого проміжку часу. Зважаючи на це, термін «комбінована» не обов'язково означає застосування одночасно або у вигляді однієї дози, але і те, що кожен з компонентів може застосовуватись упродовж бажаного періоду лікування. Лікарські засоби можуть застосовуватись одним або різними шляхами. Наприклад, один компонент може прийматись перорально, тоді як інший вводиться парентерально, і такі комбінації можуть застосовуватись щодня, щотижня або навіть раз на місяць.

Композиції для перорального застосування, що містять діючі речовини, зазначені в даному винаході, можуть включати стандартні лікарські форми для перорального приймання, в тому числі таблетки, капсули, лікарські форми, призначені для смокання, пастилки, льодяники та рідкі лікарські форми для перорального застосування, суспензії або розчини. Капсули можуть містити суміш діючих(ої) речовин(и) з інертними допоміжними речовинами, такими як дозволені для застосування у фармацевтиці крохмалі (наприклад, кукурудзяний, картопляний або із тапіоки), цукри, штучні підсолоджувачі, порошкоподібні целюлози, як наприклад, кристалічна і мікрокристалічна целюлоза, мука, желатин, смоли і т.д. таблетовані лікарські форми можуть вироблятися за стандартними методами компресування, вологої грануляції або сухої грануляції з використанням дозволених для застосування у фармацевтиці розріджувачів, зв'язуючих речовин, ліубрикантів, дезінтегрантів, модифікаторів поверхні (включаючи поверхнево-активні речовини), суспендуючих або стабілізуючих засобів, включаючи магнію стеарат, стеаринову кислоту, тальк, натрію лаурилсульфат, целюлозу мікрокристалічну, кальцію карбоксиметилцелюлозу, полівінілпіролідон, желатин, альгінову кислоту, аравійську камедь, ксантанову смолу, натрію цитрат, комплексні силікати, кальцію карбонат, гліцин, декстрин, сахарозу, сорбітом, кальцію гідрофосфат, кальцію сульфат, лактозу, каолін, манітол, натрію хлорид, тальк, сухі крохмалі та порошковий цукор, проте не обмежуючись цими сполуками. Перевага надається неіонним та аніонним модифікаторам поверхні. Приклади модифікаторів поверхні включають полуксамер 188, бензалконію хлорид, кальцію стеарат, цетостеариловий спирт, цетомакрогловий емульгуючий віск, естери сорбіту, колоїдний силіцію діоксид, фосфати, натрію додецилсульфат, магнію алюмосилікат та триетаноламін. В

якості лікарських форм для перорального застосування у даному винаході можуть застосовуватися стандартні лікарські форми із відстроченим або пролонгованим вивільненням діючих речовин з метою модифікації всмоктування активного(их) компоненту(ів). Композиція для перорального застосування може також включати введення діючої речовини у воді або фруктових соках, що містять у разі необхідності відповідні солюбілізатори або емульгатори.

У деяких випадках бажано вводити активні компоненти безпосередньо у дихальні шляхи у вигляді аерозолі.

Сполуки також можуть вводиться парентерально або інтраперитоніально. Розчини або суспензії цих діючих речовин у вигляді вільної основи або дозволеної для застосування у фармацевтиці солі можуть бути приготовані у воді, змішаної відповідно з поверхнево-активною речовиною, такою як наприклад гідроксипропілцелюлоза. Дисперговані розчини можуть також бути приготовані у гліцерині, рідких поліетиленгліколях та їх сумішах в оліях. За стандартних умов зберігання та використання препарати такого типу містять консервант з метою запобігання росту мікроорганізмів.

До лікарських форм для ін'єкцій належать стерильні водні розчини або дисперсії та стерильні порошки для екстратеппорального приготування стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій. В усіх випадках лікарська форма повинна бути стерильною та рідкою, щоб легко проходити крізь шприц. Вона повинна бути стабільною упродовж виробництва та зберігання, та необхідно попередити контамінацію мікроорганізмами, такими як бактерії і гриби. Носій може бути розчинником або середовищем диспергування, що містить, наприклад, воду, етанол, високомолекулярні спирти (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь та рідкий поліетиленгліколь), їх відповідні суміші та рослинні олії.

В контексті даного винаходу вважається, що до трансдермальних лікарських форм наїскаї лікарські форми, шлях введення діючої речовини для яких відбувається через поверхню тіла та підшкірні тканини, включаючи епітеліальні тканини та слизові оболонки. Такий шлях введення може здійснюватися з використанням представлених сполук або їх солей, дозволених для застосування у фармацевтиці, в лосьйонах, кремах, пінках, пластирах, суспензіях, розчинах та супозиторіях (ректальних і вагінальних).

Трансдермальний шлях введення може здійснюватися шляхом використання трансдермального пластиря, що містить діючу речовину та носій, інертний по відношенню до активного компоненту, та є нетоксичним для шкіри і дає можливість здійснювати вивільнення діючої речовини через шкіру для системної абсорбції у кровотоці. Носій може бути представлений у вигляді крему і мазі, паст, гелей або оклюзійних пристроїв. Креми та мазі можуть представляти собою в'язкі рідкі або напівтверді емульсії типу «масло в воді» або «вода в маслі». Також підходять паста, що складаються із абсорбуючих порошоків, диспергованих у вазеліні або гідрофільному вазеліні, що містить діючу ре-

човину. Для вивільнення діючої речовини у системний кровоток може застосовуватися низка оклюзійних пристроїв, як наприклад, напівпроникна мембрана, яка накриває резервуар, що містить діючу речовину з носієм або без нього, чи матриця, що містить діючу речовину. Інші типи оклюзійних пристроїв описані в літературі.

Супозиторії можуть вироблятися із традиційних матеріалів, включаючи масло какао з додаванням восків (або без них) для модифікації температури топлення супозиторіїв, та гліцерин. Можуть також застосовуватися водорозчинні основи для супозиторіїв, такі як поліетиленгліколі з різною молекулярною масою.

У випадку базедоксифену до твердих лікарських форм, як наприклад таблеток, вкритих оболонкою, або капсул, що застосовуються в даному винаході, належать описані діючі речовини в комбінації з носієм або системою допоміжних речовин, що містить компоненти:

a) наповнювач та дезінтегрант, що складають приблизно від 5% до 82% за масою від маси лікарської форми, бажано приблизно від 30% до 80% від маси лікарської форми, з яких приблизно від 4% до 40% за масою від маси в цілому складають один або більше дезінтегрантів, дозволених для застосування у фармацевтиці;

b) довільно, змочуючий компонент, що становить приблизно від 0,2% до 5% за масою від маси лікарської форми, та обирається з групи, що складається із натрію лаурилсульфату, поліоксетиленових естерів сорбіту і жирних кислот, поліоксетиленових алкілестерів, естерів сорбіту і жирних кислот, поліетиленгліколей, поліоксетиленових похідних рицинової олії, докзату натрію, сполук четвертинного амонію, естерів цукрів і жирних кислот та гліцеридів жирних кислот;

c) лубрикант, що становить приблизно від 0,2% до 10% за масою від маси лікарської форми, та обирається з групи, що складається із магнію стеарату чи стератів інших металів (наприклад, кальцію стеарату або цинку стеарату), естерів жирних кислот (наприклад, натрію стеарилфумарат), жирних кислот (наприклад, стеаринової кислоти), жирних спиртів, гліцеринбегенату, нафтопродуктів, парафінів, гідрогенізованих рослинних олій, лейцину, поліетиленгліколей, лаурилсульфатів металів і натрію хлориду; і

d) довільно, глідант, що становить приблизно від 0,1% до 10% за масою від маси лікарської форми, та обирається зі сполук, відомих у даній галузі, в тому числі з групи, що складається із силіцію діоксиду, стеаратів металів, кальцію силікату або лаурилсульфатів металів.

Незважаючи на те, що вищеописані лікарські форми можуть застосовуватись у вигляді не вкритих оболонкою або некапсульованих твердих форм, у деяких варіантах втілення даного винаходу лікарська форма вкрита оболонкою або інкапсульована. На вибір, лікарська форма може бути вкрита плівковою оболонкою, що становить наприклад, приблизно від 0,3% до 8% за вагою від складу лікарської форми в цілому. Плівкові оболонки, що придатні для застосування з зазначеними лікарськими формами, відомі в даній галузі та, як

правило, складаються із полімера (зазвичай на основі похідних целюлози), барвника і пластифікатора. З метою надати плівковій оболонці певних характеристик в її склад можуть бути включені додаткові інгредієнти, як наприклад змочуючі компоненти, цукри, ароматизатори, олії та лібриканти. Зазначені суміші компонентів можуть також комбінуватись і оброблятись у вигляді твердої лікарської форми, після чого поміщатись у капсулу, наприклад желатинову капсулу.

Вищенаведений компонент-наповнювач може представляти собою наповнювачі або зв'язуючі компоненти, відомі в даній галузі для твердих лікарських форм для перорального застосування. Наповнювачі або зв'язуючі компоненти, дозволені для застосування у фармацевтиці, можуть обиратись із низки сполук, відомих в даній галузі, як наприклад лактоза, мікрокристалічна целюлоза, сахароза, манітол, кальцію фосфат, кальцію карбонат, порошкоподібна целюлоза, Мальто декстрин, сорбіт, крохмаль або ксиліт, проте не обмежується цими речовинами.

У комбінації з або замість сполук, перелічених вище для компонента-наповнювача в представлених лікарських формах можуть застосовуватись дезінтегранти. Дезінтегранти такого типу можуть обиратись із низки сполук, відомих в даній галузі, включаючи желатинізований крохмаль і натрію гліколят крохмальний. До інших дезінтегрантів, які можуть застосовуватись, належать натрію кроскармеллоза, кросповідон, крохмаль, альгінова кислота, натрію альгінат, глиноземи (наприклад, "veegum" або ксантанова смола), целюлозні пластівці, іонообмінні смоли або шипучі компоненти, як наприклад, компоненти із застосуванням харчових кислот (таких як лимонна, винна, яблучна, фумарова, молочна, адипінова, аскорбінова, аспарагінова, глутамінова та янтарна кислоти) і карбонатів лужних та лужноземельних металів і амонію (таких як натрію бікарбонат, кальцію карбонат, магнію карбонат, калію карбонат, амонію карбонат і т.д.). Дезінтегрант(и), що застосовується тут, буде становити приблизно від 4% до 40% за масою від маси лікарської форми, бажано приблизно від 15% до 35%, найбільш бажано приблизно від 20% до 35%. Деякі компоненти можуть виконувати кілька функцій у складі лікарських форм, описаних у даному винаході, діючи, наприклад, і як наповнювач, і як дезінтегрант. Компонент такого типу може вважатись наповнювачем-дезінтегрантом і виконувати одну функцію в певній лікарській формі, хоча його властивості надають можливість здійснювати кілька функцій.

Зазначені лікарські форми і носій або системи допоміжних речовин можуть також містити антиоксидант або суміш антиоксидантів, наприклад, аскорбінову кислоту. Можуть застосовуватись інші антиоксиданти, зокрема, натрію аскорбат і аскорбілпальмітат, що можуть використовуватись у комбінації з певною кількістю аскорбінової кислоти. У деяких варіантах втілення даного винаходу кількість антиоксиданту(ів) становить приблизно від 0,5% до 15% за масою. У деяких варіантах втілення даного винаходу кількість антиоксидантів становить приблизно від 0,5% до 5% за масою.

До лікарських форм, описаних у даному винаході, належать лікарські форми, що містять фармацевтично ефективну кількість діючої речовини і носій або систему допоміжних речовин, що включає в себе:

а) наповнювач та дезінтегрант, що складають приблизно від 50% до 87% лікарської форми, з яких приблизно від 4% до 40% лікарської форми складають один або більше дезінтегрантів;

б) змочуючий компонент, що становить приблизно від 0,5% до 2,7% лікарської форми;

с) лібриканти, що становить приблизно від 0,2% до 5,5% лікарської форми; і

д) глідант, що становить приблизно від 0,1% до 5,5% лікарської форми.

Вищезазначені відсотки означають відсотки за масою від загальної маси перелічених від пункту а) до д) компонентів. Вищезазначені лікарські форми можуть також додатково містити компонент-антиоксидант, наприклад, аскорбінову кислоту, в концентрації приблизно від 0,5% до 5,5% за масою від маси лікарської форми. Лікарська форма може міститись в капсулі, що дозволена для застосування у фармацевтиці, як наприклад, гелева капсула, або може бути вкрита плівковою оболонкою, що становить приблизно від 0,3% до 8% за масою від маси лікарської форми.

Даний винахід також включає фармацевтичний носій або системи допоміжних речовин, що застосовуються у складі лікарських форм, що використовують у якості активного компонента одну або більшу кількість описаних сполук або, як зазначено в даному винаході, їх сіль, що дозволена для застосування у фармацевтиці. Фармацевтичний носій або системи допоміжних речовин такого типу включають у себе, за вагою:

а) наповнювач та дезінтегрант, що складають приблизно від 54% до 80% лікарської форми, причому дезінтегрант(и) становить приблизно від 4% до 40% за масою від лікарської форми в цілому;

б) змочуючий компонент, що становить приблизно від 0,55% до 2,5% лікарської форми;

с) лібриканти, що становить приблизно від 0,2% до 5,5% лікарської форми; і

д) глідант, що становить приблизно від 0,1% до 5,0% лікарської форми.

У деяких варіантах втілення вищезазначених носій або системи допоміжних речовин можуть також додатково містити компонент-антиоксидант, наприклад аскорбінову кислоту, в концентрації приблизно від 0,1% до 5,0% за масою.

До носія або систем допоміжних речовин, описаних у даному винаході, належать ті, що включають у себе:

а) наповнювач та дезінтегрант, як описано вище, що становить приблизно від 50% до 87% лікарської форми, причому дезінтегрант(и) становить приблизно від 25% до 35% лікарської форми за масою;

б) змочуючий компонент, що становить приблизно від 0,55% до 2,7% лікарської форми;

с) лібриканти, що становить приблизно від 0,2% до 5,5% лікарської форми;

д) глідант, що становить приблизно від 0,1% до 5,5% лікарської форми; і

е) компонент-антиоксидант, наприклад, аскорбінову кислоту, в концентрації приблизно від 0,1%

до 5,5% за масою.
Приклади

Приклад 1

Базедоксифену ацетат - лікарські форми із швидким вивільненням

Інгредієнт	не містить аскорбінової кислоти	із вмістом аскорбінової кислоти
Базедоксифену ацетат, мікронізований*	10,00	10,00
Лактоза, NF, "fast flow"	33,10	31,60
Целюлоза мікрокристалічна, NF(AvicelPH10I)	25,00	25,00
Крохмаль 1500	20,00	20,00
Натрію лаурилсульфат, NF	1,50	1,50
Натрію гліколят крохмальний	10,00	10,00
Аскорбінова кислота, USP	-	1,5
Силоїд (Syloid) 244 FP	0,15	0,15
Магнію стеарат	0,25	0,25

*Кількість речовини розраховується, виходячи із фактичної дії базедоксифену як вільної основи. Відповідна корекція здійснюється за допомогою лактози

Склад лікарської форми, наведений вище в таблиці 1, був приготовлений шляхом додавання частки допоміжних речовин на стадії грануляції, а частка компонентів також додавалась на кінцевій стадії змішування у вигляді сухих порошоків. Профіль розчинення, створений для цих лікарських форм, показав практично 90% вивільнення діючої речовини через 30 хвилин. Таким чином, унікальна комбінація дезінтергантів та розчинних розріджувачів на додаток до введення у склад гранульованих і порошкоподібних твердих форм забезпечує якнайшвидше вивільнення діючої речовини.

Волога грануляція компонентів лікарської форми, описаних у таблиці 1, може проводитися шляхом змішування діючої речовини та аскорбінової кислоти з порцією лактози, целюлози мікрокристалічної, крохмалю желатинізованого та натрію гліколяту крохмального. Натрію лаурилсульфат є розчинною у воді сполукою і застосовується для

грануляції суміші порошоків у мішалці з високоінтенсивним змішуванням. Гранулят висушують у сушильці з псевдорозрідженим шаром, щоб вміст води складав 2-3%. Розмір часток висушеного гранулята контролюють шляхом пропускання крізь млинок, обладнаний ножовими лопастями та використання сита з 20 або 30 отворами. Силіцію діоксид та залишки лактози, целюлози мікрокристалічної, крохмалю желатинізованого та натрію гліколяту крохмального змішують з перемеленим гранулятом у барабанній мішалці. Кінцеву суміш готують шляхом додавання магнію стеарату у барабанну мішалку та змішування. Таблетування проводять на ротаційному таблеточному пресі з використанням відповідного обладнання. Покриття оболонкою здійснюють у стандартних ємностях для покриття оболонкою і шляхом нанесення суспензії для досягнення відповідної плівкової оболонки.

Приклад 2

Модифікований склад лікарської форми із базедоксифену ацетатом

Інгредієнт	5% гранулят
Базедоксифену ацетат, мікронізований ^a	5,00
Лактоза, NF	41,00
Целюлоза мікрокристалічна, NF	35,00
Крохмаль желатинізований, NF	10,00
Натрію лаурилсульфат, NF	1,50
I-Аскорбінова кислота, USP	1,50
Натрію гліколят крохмальний, NF	5,50
Магнію стеарат, NF	0,50
Вода очищена, USP ^b	qs

^aКількість речовини розраховується, виходячи із фактичної дії базедоксифену як вільної основи. Відповідна корекція здійснюється за допомогою лактози.

^bВикористовується в процесі виробництва, проте відсутня у складі кінцевого продукту.

Приклад 3

Базедоксифену ацетат при 5% грануляті

Носій або систему допоміжних речовин для приготування грануляту, що містить приблизно від 2 до 8% за вагою однієї з діючих речовин, описаних в даному винаході, наприклад, приблизно 5%, можна приготувати використовуючи носій або допоміжні речовини у відсотках за масою; лактозу приблизно від 32% до 38%, целюлозу мікрокристалічну приблизно від 32% до 38%, крохмаль желатинізований приблизно від 12% до 16%, аскорбінову кислоту приблизно від 1% до 2%, натрію лаурилсульфат приблизно від 1% до 2%, натрію гліколят крохмальний приблизно від 4% до 8%, силіцію діоксид приблизно від 0,1% до 0,2% і магнію стеарат приблизно від 0,3% до 0,7%.

Лікарська форма, описана в даному винаході, з використанням базедоксифену в якості активного інгредієнту при 5% грануляті була приготована із застосуванням зазначених нижче компонентів у вигляді грануляту і у сухому вигляді.

№ п/п	Інгредієнти	Мг/од.
У вигляді грануляту:		
1	Базедоксифену ацетат	5,00
2	Лактоза, NF	26,60
3	Целюлоза мікрокристалічна, NF	25,00
4	Крохмаль желатинізований, NF	10,00
5	Аскорбінова кислота, USP	1,50
6	Натрію лаурилсульфат, NF	1,50
7	Натрію гліколят крохмальний, NF	4,00
8	Вода очищена, USP	q.s.
		73,60
У сухому вигляді:		
9	Лактоза, NF, "fast flow"	9,75
10	Целюлоза мікрокристалічна, NF	10,00
11	Крохмаль желатинізований, NF	4,00
12	Натрію гліколят крохмальний, NF	2,00
13	Силіцію діоксид, NF	0,15
14	Магнію стеарат, NF	0,50
		100,00

Плівкова оболонка Білий Опадрай I (White Opadry I) (YS-1-18027-A) наноситься після таблетування на таблетки наступним чином:

доза базедоксифену	маса таблетки, мг	мг плівкової оболонки, що наноситься на таблетку
5мг	100	6,0
10мг	200	8,0
20мг	400	3,0

Приклад 4 Базедоксифен при терапії остеопенії чи остеопорозу

Комбінація інгібітору ароматази та базедоксифену може застосовуватись щодня для терапії мишей, щурів та мавп. Шлях введення обох сполук, що входять до цієї комбінації, може бути підшкірним, інтраперитоніальним або пероральним упродовж періоду від 2 тижнів до одного року. Мінеральна щільність кісткової тканини може визначатися за допомогою стандартних методів, наприклад, двоенергетичною рентгенівською абсорбціометрією [Wickman, S. Et al. J. Clin. Endocrin. & Metab. 88(8):3785-3793 (2003); Vanderschueren, D. et al. Endocrin. 138(8):2310-2307(1997)]. Маса матки може визначатися згідно способу, [описаному Schieweck, K. et al. в J. Steroid Biochem. Moі. Biol. 44(4-6):633-6 (1993)]. Зниження маси матки є позитивним контролем, що вказує на функціональну активність ароматази. Поліпшення, пов'язані із зменшенням втрати маси кісткової тканини, після супутнього лікування базедоксифеном показує, що

базедоксифен є ефективним для лікування станів, пов'язаних із втратою маси кісткової тканини, завдяки підтримці маси кісткової тканини за відсутності стимуляції тканин матки та молочної залози.

Різні зміни і/або модифікації до аспектів або варіантів втілення даного винаходу будуть очевидними для кваліфікованих фахівців у даній галузі, і зміни і/або модифікації такого типу можуть бути здійснені без відхилення від контексту даного винаходу. Зважаючи на це, вважається, що формула винаходу охоплює всі еквівалентні варіації такого типу, що потрапляють у контекст або область застосування даного винаходу. Кожне посилання, процитоване в даній заявці, включаючи посилання на літературу, книги, патенти та заявки на патенти, приєднуються до даного документу повністю шляхом надання посилання. В даній заявці стверджується про пріоритетну перевагу [Попередньої Заявки США Сер.№60/5366 035, поданої 01/13/04], що приєднується до даного документу повністю шляхом надання посилання.