

міщеного до трьох заміників, вибраних з галогену, CF_3 , C_{1-4} алкілу, OR^f , $\text{S(O)}_k\text{R}^f$, COR^f , CO_2R^f , OH , NO_2 , $\text{N(R}^f)_2$, $\text{CO(NR}^f)_2$ і $\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$ або метилendioкс-си;

Q^1 , Q^2 , Q^3 і Q^4 незалежно представляють N або C- R^y , за умови, що не більш ніж один з Q^1 , Q^2 , Q^3 і Q^4 є N;

R^1 представляє H, C_{1-6} алкіл, Ar-C_{0-6} алкіл або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл;

R'' представляє R^1 , $-\text{C(O)R}^1$ або $-\text{C(O)OR}^1$;

R''' представляє H, C_{1-6} алкіл, Ar-C_{0-6} алкіл, Het-C_{0-6} алкілу або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл, галоген, CF_3 , OR^f , $\text{S(O)}_k\text{R}^f$, COR^f , NO_2 , $\text{N(R}^f)_2$, $\text{CO(NR}^f)_2$, $\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$;

R^v представляє H, галоген, $-\text{OR}^g$, $-\text{SR}^g$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^g\text{R}^k$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{S(O)}_r$, $-\text{CO}_2\text{R}^g$, $-\text{COR}^g$ або $-\text{CONR}^g_2$ або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений галогеном, $-\text{OR}^g$, $-\text{SR}^g$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^g\text{R}^k$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $\text{R}^f\text{S(O)}_r$, $-\text{CO}_2\text{R}^g$, $-\text{COR}^g$ або $-\text{CONR}^g_2$;

a дорівнює 0, 1 або 2;

b дорівнює 0, 1 або 2;

k дорівнює 0, 1 або 2;

m дорівнює 1 або 2;

г дорівнює 0, 1 або 2;

s дорівнює 0, 1 або 2;

u дорівнює 0 або 1 та

v дорівнює 0 або 1;

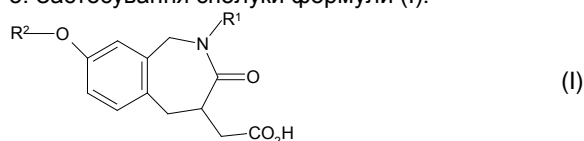
або її фармацевтично прийнятної солі.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою (S)-3-оксо-8-[3-(піридин-2-іламіно)-1-пропілокси]-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-4-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою (S)-8-[2-[6-(метиламіно)піридин-2-іл]-1-етокси]-3-оксо-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-4-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль.

4. Спосіб пригнічення утворення спайок, що включає введення суб'єкту, що цього потребує, ефективної кількості (S)-10,11-дигідро-3-[2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)-1-етокси]-5H-дibenzo[a,d]циклопентен-10-оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі.

5. Застосування сполуки формули (I):



де:

R^1 є R^7 , або A-C_{0-4} алкіл, A-C_{2-4} алкеніл, A-C_{2-4} алкініл, A-C_{3-4} оксоалкеніл, A-C_{3-4} оксоалкініл, A-C_{1-4} аміноалкіл, A-C_{3-4} аміноалкеніл, A-C_{3-4} аміноалкініл, необов'язково заміщений будь-якою доступною комбінацією з одного або більше з R^{10} або R^7 ;

A представляє H, C_{3-6} циклоалкіл, Het або Ar ;

R^7 представляє $-\text{COR}^8$, $-\text{COCR}^8_2$, $-\text{C(S)R}^8$, $-\text{S(O)}_m\text{OR}^8$, $-\text{S(O)}_m\text{NR}^8\text{R}''$, $-\text{PO(OR}^8)_1$, $-\text{PO(OR}^8)_2$, $-\text{NO}_2$ або тетразоліл;

кожний R^8 незалежно представляє $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}''$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$,

$-\text{NR}^8\text{OR}^8$ або $-\text{OCR}^8_2\text{CO(OR}^8)_1$;

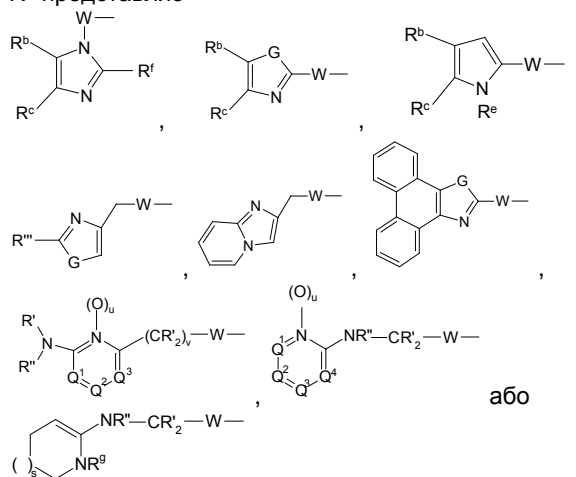
R^9 представляє $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{S(O)}_r\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_m\text{NR}^9_2$, $-\text{C(O)OR}^9$,

$-\text{C(O)NR}^9_2$ або $-\text{CO}_2\text{R}^9$,

R^{10} представляє H, галоген, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{S(O)}_r$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{CONR}^9_2$, A-C_{0-6} алкіл-, A-C_{1-6} оксоалкіл-, A-C_{2-6} алкеніл-, A-C_{2-6} алкініл-, A-C_{0-6} алкілокси-, A-C_{0-6} алкіламіно- або A-C_{0-6} алкіл- S(O)_r ;

R^{11} представляє R^9 , $-\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)NR}^9_2$, $-\text{C(O)OR}^9$, $-\text{S(O)}_m\text{R}$ або $-\text{S(O)}_m\text{NR}^9_2$;

R^2 представляє



W представляє $-(\text{CHR}^g)_a\text{-U-(CHR}^g)_b$;

U відсутнє або представляє CO , CR^g_2 , $\text{C(=CR}^g_2)$, S(O)_k , O , NR^g , CR^gOR^g , $\text{CR}^g(\text{OR}^k)\text{CR}^g_2$, $\text{CR}^g_2\text{CR}^g(\text{OR}^k)$, C(O)CR^g_2 , $\text{CR}^g_2\text{C(O)}$, CONR^g , NR^gCO , OC(O) , C(O)O , C(S)O , OC(S) , C(S)NR^g , $\text{NR}^g\text{C(S)}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^g$, $\text{NR}^g\text{S(O)}_2\text{N=N}$, NR^gNR^g , NR^gCR^g_2 , CR^g_2NR^g , CR^g_2O , OCR^g_2 , C=C або $\text{CR}^g=\text{CR}^g$;

G представляє NR^e , S або O ;

R^g представляє H, C_{1-6} алкіл, Het-C_{0-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл або Ar-C_{0-6} алкіл;

R^k представляє R^g , $-\text{C(O)R}^g$ або $-\text{C(O)OR}^g$;

R^i представляє H, C_{1-6} алкіл, Het-C_{0-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл, Ar-C_{0-6} алкіл або C_{1-6} алкіл, заміщений від однієї до трьох груп, вибраних з галогену, CN , NR^g_2 , OR^g , SR^g , CO_2R^g і $\text{CON(R}^g)_2$;

R^f представляє H, C_{1-6} алкіл або Ar-C_{0-6} алкіл;

R^e представляє H, C_{1-6} алкіл, Ar-C_{0-6} алкіл, Het-C_{0-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл або $(\text{CH}_2)_k\text{CO}_2\text{R}^g$;

R^b і R^c незалежно вибрані з H, C_{1-6} алкілу, Ar-C_{0-6} алкілу, Het-C_{0-6} алкілу або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-6} алкілу, галогену, CF_3 , OR^f , $\text{S(O)}_k\text{R}^f$, COR^f , NO_2 , $\text{N(R}^f)_2$, $\text{CO(NR}^f)_2$, $\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$ або R^b і R^c об'єднані разом з утворенням п'яти- або шестичленного ароматичного або неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, необов'язково заміщеного до трьох заміників, вибраних з галогену, CF_3 , C_{1-4} алкілу, OR^f , $\text{S(O)}_k\text{R}^f$, COR^f , CO_2R^f , OH , NO_2 , $\text{N(R}^f)_2$, $\text{CO(NR}^f)_2$ і $\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$ або метилendioкс-си;

Q^1 , Q^2 , Q^3 і Q^4 незалежно представляють N або C- R^y , за умови, що не більш ніж один з Q^1 , Q^2 , Q^3 і Q^4 є N;

R^1 представляє H, C_{1-6} алкіл, Ar-C_{0-6} алкіл або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл;

R'' представляє R^1 , $-\text{C(O)R}^1$ або $-\text{C(O)OR}^1$;

R''' представляє H, C_{1-6} алкіл, Ar-C_{0-6} алкіл, Het-C_{0-6} алкілу або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл, галоген, CF_3 , OR^f , $\text{S(O)}_k\text{R}^f$, COR^f , NO_2 , $\text{N(R}^f)_2$, $\text{CO(NR}^f)_2$, $\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$;

R^y представляє Н, галоген, $-OR^g$, $-SR^g$, $-CN$, $-NR^gR^k$, $-NO_2$, $-CF_3$, $CF_3S(O)_r$, $-CO_2R^g$, $-COR^g$ або $-CONR^g_2$ або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений галогеном, $-OR^g$, $-SR^g$, $-CN$, $-NR^gR''$, $-NO_2$, $-CF_3$, $R'S(O)_r$, $-CO_2R^g$, $-COR^g$ або $-CONR^g_2$;

a дорівнює 0, 1 або 2;

b дорівнює 0, 1 або 2;

k дорівнює 0, 1 або 2;

m дорівнює 1 або 2;

r дорівнює 0, 1 або 2;

s дорівнює 0, 1 або 2;

u дорівнює 0 або 1 та

v дорівнює 0 або 1;

або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського препарату для пригнічення утворення спайок.

Даний винахід відноситься до використання антагоністів вітронектинових рецепторів для пригнічення утворення спайок.

Передумови створення винаходу

Інтегрини являють собою суперсімейство рецепторів клітинної адгезії, що зв'язують внутрішньоклітинні цитоскелетні елементи з екстраклітинними матриксними молекулами. Ці клітинні рецептори поверхневої адгезії включають $\alpha_v\beta_3$ (вітронектинові рецептори). Вітронектинові рецептори $\alpha_v\beta_3$ експресуються рядом клітин, включаючи ендотеліальні клітини, клітини гладких м'язів, остеокласти і пухлинні клітини, і таким чином, вони володіють рядом функцій. Рецептори $\alpha_v\beta_3$, що експресуються на мембрані клітин остеобластів, опосередковують адгезію остеокластів на кістковому матриксі, ключову стадію в процесі резорбції кістки. [Ross, et al., J. Biol. Chem., 1987, 262, 7703]. Рецептори $\alpha_v\beta_3$, що експресуються на клітинах гладких м'язів людської аорти, опосередковують їхню міграцію на неоінтиму - процес, що може приводити до рестенозу після кризьшкірної коронарної ангіопластики. [Brown, et al., Cardiovascular Res., 1994, 28, 1815]. Крім того, [Okada, et al., Am. J. Pathol., 1996, 149(1), 37], припускають, що $\alpha_v\beta_3$ відіграють роль у судинній інтеграції і реконструюванні після місцевої ішемії в області інфаркту.

Несподівано було виявлено, що антагоністи вітронектинових рецепторів були б придатні для пригнічення виникнення адгезії. Зокрема, сполуки даного винаходу придатні для лікування післяопераційних спайок.

Даний винахід представляє новий спосіб пригнічення утворення спайок у ссавця, зокрема, у людини, що включає введення суб'єкту, що потребує, ефективної кількості антагоніста вітронектинових рецепторів.

Даний винахід представляє терапевтичний спосіб пригнічення утворення спайок і спосіб лікування післяопераційних спайок. За даним способом використовується група антагоністів, які були отримані і яким надана оцінка як ефективним антагоністам вітронектинових рецепторів. Приклади придатних антагоністів вітронектинових рецепторів

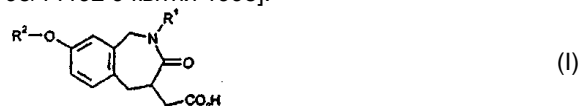
6. Застосування за пунктом 5, яке **відрізняється** тим, що сполукою є (S)-3-оксо-8-[3-(піридин-2-іламіно)-1-пропілокси]-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-4-оцтова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Застосування за пунктом 5, яке **відрізняється** тим, що сполукою є (S)-8-[2-[6-(метиламіно)піридин-2-іл]-1-етокси]-3-оксо-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-4-оцтова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Застосування (S)-10,11-дигідро-3-[2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)-1-етокси]-5H-дибензо[a,d]циклогептен-10-оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського засобу для пригнічення утворення спайок.

включають, але не обмежуються цим, наступні:

бензазепінові прості ефіри формули (I), що описані [в заявці PCT №PCT/US97/18001, зареєстрованій 1 жовтня 1997, опублікованій як WO 98/14192 9 квітня 1998]:



де:

R^1 є R^7 , або $A-C_{0-4}$ алкіл, $A-C_{2-4}$ алкеніл, $A-C_{2-4}$ алкініл, $A-C_{3-4}$ оксоалкеніл, $A-C_{3-4}$ оксоалкініл, $A-C_{1-4}$ аміноалкіл, $A-C_{3-4}$ аміноалкеніл, $A-C_{3-4}$ аміноалкініл, необов'язково заміщений будь-якою доступною комбінацією з одного або більше з R^{10} або R^7 ;

A представляє Н, C_{3-6} циклоалкіл, Het або Ar;

R^7 представляє $-COR^8$, $-COCR^8_2R^9$, $-C(S)R^8$, $-S(O)_mOR'$, $-S(O)_mNR'R''$, $-PO(OR')$, $-PO(OR')_2$, $-NO_2$ або тетразоліл;

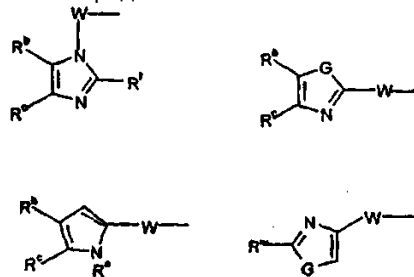
кожний R^8 незалежно представляє $-OR'$, $-NR'R''$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'OR'$ або $-OCR'_2CO(O)R'$;

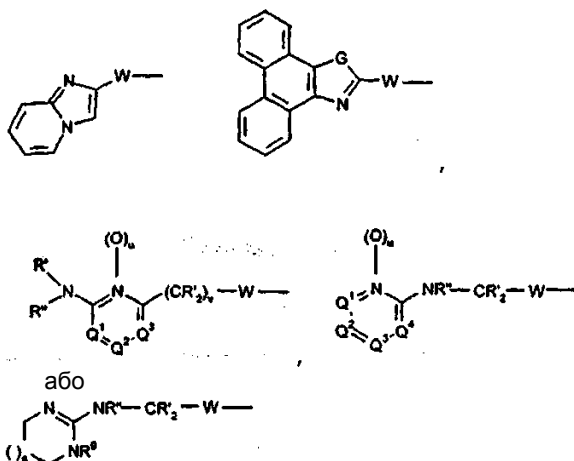
R^9 представляє $-OR'$, $-CN$, $-S(O)_rR'$, $-S(O)_mNR'_2$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'_2$ або $-CO_2R'$;

R^{10} представляє Н, галоген, $-OR^{11}$, $-CN$, $-NR'R^{11}$, $-NO_2$, $-CF_3$, $CF_3S(O)_r$, $-CO_2R'$, $-CONR'_2$, $A-C_{0-6}$ алкіл-, $A-C_{1-6}$ оксоалкіл-, $A-C_{2-6}$ алкеніл-, $A-C_{2-6}$ алкініл-, $A-C_{0-6}$ алкілокси-, $A-C_{0-6}$ алкіламіно- або $A-C_{0-6}$ алкіл-S(O) $_r$;

R^{11} представляє R' , $-C(O)R'$, $-C(O)NR'_2$, $-C(O)OR'$, $-S(O)_mR$ або $-S(O)_mNR'_2$;

R^2 представляє





W представляє $-(\text{CHR}^g)_a\text{-U-(CHR}^g)_b-$;

U відсутнє або представляє CO , CR^g_2 , $\text{C(=CR}^g_2)$, S(O)_k , O , NR^g , CR^gOR^g , $\text{CR}^g(\text{OR}^k)\text{CR}^g_2$, $\text{CR}^g_2\text{CR}^g(\text{OR}^k)$, C(O)CR^g_2 , CR^g_2CO , CONR^i , $\text{NR}^i\text{-CO}$, OC(O) , C(O)O , C(S)O , OC(S) , C(S)NR^g , $\text{NR}^g\text{C(S)}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^g$, $\text{NR}^g\text{S(O)}_2\text{N=N}$, NR^gNR^g , NR^gCR^g_2 , CR^g_2NR^g , CR^g_2O , OCR^g_2 , C=C або $\text{CR}^g=\text{CR}^g$;

G представляє NR^g , S або O;

R^g представляє H, C_{1-6} алкіл, Het- C_{0-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл або Ar- C_{0-6} алкіл;

R^k представляє R^g , $-\text{C(O)R}^g$ або $-\text{C(O)OR}^f$;

R^i представляє H, C_{1-6} алкіл, Het- C_{0-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл, Ar- C_{0-6} алкіл або C_{1-6} алкіл, заміщений від однієї до трьох груп, вибраних з галогену, CN, NR^g_2 , OR^g , SR^g , CO_2R^g і $\text{CON(R}^g)_2$;

R^f представляє H, C_{1-6} алкіл або Ar- C_{0-6} алкіл;

R^e представляє H, C_{1-6} алкіл, Ar- C_{0-6} алкіл, Het- C_{0-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл або $(\text{CH}_2)_k\text{CO}_2\text{R}^g$;

R^b і R^c незалежно вибрані з H, C_{1-6} алкілу, Ar- C_{0-6} алкілу, Het- C_{0-6} алкілу або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-6} алкілу, галогену, CF_3 , OR^f , $\text{S(O)}_k\text{R}^f$, COR^f , NO_2 , $\text{N(R}^f)_2$, $\text{CO(NR}^f)_2$, $\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$ або R^b і R^c об'єднані разом з утворенням п'яти- або шестичленного ароматичного або неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, необов'язково заміщеного до трьох заміників, вибраних з галогену, CF_3 , C_{1-6} алкілу, OR^f , $\text{S(O)}_k\text{R}^f$, COR^f , CO_2R^f , OH, NO_2 , $\text{N(R}^f)_2$, $\text{CO(NR}^f)_2$ і $\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$ або метилendioкси;

Q^1 , Q^2 , Q^3 і Q^4 незалежно представляють N або C-R^y , за умови, що не більш ніж один з Q^1 , Q^2 , Q^3 і Q^4 є N;

R^j представляє H, C_{1-6} алкіл, Ar- C_{0-6} алкіл або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл;

R^n представляє R^j , $-\text{C(O)R}^j$ або $-\text{C(O)OR}^j$;

R^m представляє H, C_{1-6} алкіл, Ar- C_{0-6} алкіл, Het- C_{0-6} алкіл або C_{3-6} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл, галоген, CF_3 , OR^f , $\text{S(O)}_k\text{R}^f$, COR^f , NO_2 , $\text{N(R}^f)_2$, $\text{CO(NR}^f)_2$, $\text{CH}_2\text{N(R}^f)_2$;

R^y представляє H, галоген, $-\text{OR}^g$, $-\text{SR}^g$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^g\text{R}^k$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{S(O)}_k$, $-\text{CO}_2\text{R}^g$, $-\text{COR}^g$ або $-\text{CONR}^g_2$ або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений галогеном, $-\text{OR}^g$, $-\text{SR}^g$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^g\text{R}^k$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $\text{R}^j\text{S(O)}_k$, $-\text{CO}_2\text{R}^g$, $-\text{COR}^g$ або $-\text{CONR}^g_2$;

a дорівнює 0, 1 або 2;

b дорівнює 0, 1 або 2;

k дорівнює 0, 1 або 2;

m дорівнює 1 або 2;

r дорівнює 0, 1 або 2;

s дорівнює 0, 1 або 2;

u дорівнює 0 або 1; та

v дорівнює 0 або 1;

або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Переважними сполуками формули (I), використаними за способом даного винаходу, є (S)-3-оксо-8-[3-(піридин-2-іламіно)-1-пропілокси]-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-4-оцтова кислота та (S)-8-[2-[6-(метиламіно)піридин-2-іл]-1-етокси]-3-оксо-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-4-оцтова кислота або їх фармацевтично прийнятні солі.

Додаткові приклади антагоністів вітронектинових рецепторів, використовуваних у способі за даним винаходом, включають антагоністи, описані в наступних документах: [заявка РСТ №PCT/US95/08306, зареєстрована 29 червня 1995, опублікована як WO 96/00730 11 січня 1996; заявка РСТ №PCT/US95/08146, зареєстрована 29 червня 1995, опублікована як WO 96/00574 11 січня 1996; заявка РСТ №PCT/US96/11108, зареєстрована 28 червня 1996, опублікована як WO 97/001540 16 січня 1997; заявка РСТ №PCT/US96/20748, зареєстрована 20 грудня 1996, опублікована як WO 97/24119, 10 липня 1997; заявка РСТ №PCT/US96/20744, зареєстрована 20 грудня 1996, опублікована як WO 97/24122 10 липня 1997; заявка РСТ №PCT/US96/20327, зареєстрована 20 грудня 1996, опублікована як WO 97/24124 10 липня 1997; заявка РСТ №PCT/US98/00490, зареєстрована 8 січня 1998, опублікована як WO 98/30542 16 липня 1998; заявка РСТ №PCT/US98/19466, зареєстрована 18 вересня 1998, опублікована як WO 99/15508 1 квітня 1999, і заявка РСТ №PCT/US99/28662, зареєстрована 3 грудня 1999, опублікована як WO 00/33838 15 червня 2000]. Переважною сполукою [в заявці РСТ WO 00/33838] є (S)-10,11-дигідро-3-[2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтирідин-2-іл)-1-етокси]-5H-дibenzo[a,d]циклогептен-10-оцтова кислота. Ця сполука придатна для способу даного винаходу.

Вищенаведений перелік антагоністів вітронектинових рецепторів для використання в способі даного винаходу був узятий з опублікованих патентних заявок. Посилання повинні бути зроблені на кожну патентну заявку в її повному описі, включаючи способи одержання описаних сполук, причому повний опис кожної патентної заявки включено сюди у вигляді посилання.

Відповідно до даного винаходу було виявлено, що введення антагоніста вітронектинових рецепторів хворому, що оперується, придушує або знижує утворення післяопераційних спайок.

Хірургічне втручання включає розріз тканин пацієнта, щоб здійснити лікування. Термін «адгезія», як він використаний тут, відноситься до спайки (склеювання), процесу злипання сполуки або двох поверхонь або частин. Повідомлялося, що розвиток спайок є головним джерелом післяопераційних ускладнень і смертності.

При терапевтичному використанні для пригнічення утворення спайок антагоніст вітронектино-

вих рецепторів включається в стандартні фармацевтичні композиції. Його можна вводити перорально, парентерально, ректально, трансдермально (крізь шкіру) або застосовувати місцево.

Фармацевтичні композиції з антагоністом вітронектинових рецепторів можуть бути виготовлені у вигляді розчинів або ліофілізованих порошків для парентерального введення. З порошків можуть бути відтворені лікарські форми додаванням придатного розчинника або іншого фармацевтично прийнятного носія перед використанням. Рідкий препарат може бути забуференим, ізотонічним водним розчином. Прикладами придатних розчинників є нормальний ізотонічний фізіологічний розчин, стандартний 5% розчин глюкози або буферний розчин ацетату натрію або амонію. Такий препарат особливо придатний для парентерального введення, але може також використовуватися для перорального введення або може міститися у відміреній дозі інгалятора або розпилювача для вдихання. Може бути бажано додавати допоміжні речовини, такі як полівінілпіролідон, желатин, гідроксицелюлоза, камедь акації, поліетиленгліколь, маніт, хлорид натрію або цитрат натрію.

Альтернативно, антагоніст вітронектинових рецепторів може бути інкапсульований, таблетований або перетворений у емульсію або сироп для перорального введення. Фармацевтично прийнятні тверді або рідкі носії можуть бути додані для поліпшення якості або стабілізації композиції або для полегшення виготовлення композиції. Тверді носії включають крохмаль, лактозу, дигідрат сульфату кальцію, білу глину, стеарат магнію або стеаринову кислоту, тальк, пектин, камедь акації, агар або желатин. Рідкі носії включають сироп, арахісову олію, маслинову олію, фізіологічний розчин і воду. Носій може також включати матеріал для тривалого вивільнення, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, окремо або з воском. Кількість твердого носія змінюється, але переважно, буде знаходитися між приблизно 20 мг і приблизно 1 г на дозований елемент. Фармацевтичні препарати виготовляють, впливаючи звичайними методами фармації, включаючи подрібнювання, змішування, гранулювання і пресування, коли необхідно, для таблеткових форм; або подрібнювання, змішування і заповнення для форм у вигляді твердих желатинових капсул. Коли використовуються рідкий носій, препарат буде у формі сиропу, еліксиру, емульсії або водній або неводній суспензії. Такий рідкий препарат можна вводити безпосередньо р.о. або заповнювати ним м'які желатинові капсули.

Для ректального введення сполуки даного винаходу можуть також бути поєднані з допоміжними речовинами, такими як олія какао, гліцерин, желатин або поліетиленгліколи, та формуватися у супозиторії.

Дану сполуку вводять пацієнту або перорально, або парентерально таким чином, щоб концентрація була достатньою для того, щоб бути ефективною. Фармацевтичну композицію, що містить дану сполуку, вводять перорально в дозі між приблизно 0,1 і приблизно 50 мг/кг способом, який узгоджується зі станом і особливостями пацієнта. Переважна доза для перорального прийому по-

винна складати від приблизно 0,5 до приблизно 20 мг/кг. Для терапії гострого періоду переважно парентеральне введення. Внутрішньовенне введення пептиду в 5% розчині глюкози в воді або нормальному фізіологічному розчині, або подібному препараті з придатними допоміжними речовинами є найбільш ефективним, хоча також придатна внутрішньом'язова навантажувальна ін'єкція. Звичайно доза для парентерального введення буде складати від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/кг; переважно, знаходиться між 0,1 і 20 мг/кг. Дані сполуки вводять від одного до чотирьох разів на день при такому рівні, щоб досягти загальної добової дози, рівної від приблизно 0,4 до приблизно 400 мг/кг/добу. Точний рівень і спосіб, при яких вводять дані сполуки легко визначить кожний фахівець у даній галузі шляхом порівняння рівня речовини в крові з концентрацією, необхідною для того, щоб одержати терапевтичний ефект.

Ніяких неприйнятних токсикологічних ефектів не очікується, коли епросартан вводять відповідно до даного винаходу.

Матеріали і методи

Сполуки даного винаходу випробовують на відомих моделях утворення спайок. Ці системи для іспитів включають модель утворення спайок на бічній стінці кроликів, що описана [в Rogers, et al., J. Invest. Surg., 9: 388-391 (1996) і Rogers, et al., Fertility and Surgery, 69 (3): 403-408 (1998)]; модель утворення спайок у пацюків, що описана [в Harris, et al., Surgery, 117: 663-669 (1995)]; і модель на кроликах, використовувану для вивчення запобігання спайок після лапароскопії. Також для випробовування використання даних пригнічуючих вітронектин сполук як інгібіторів утворення спайок можна використовувати модель на маткових рогах кроликів. Деталі експериментів і результати з використанням даної моделі докладно описані нижче.

МЕТОДИКА

Тварини: Новозеландські білі кролики, 2,4-2,7 кг, були закуплені і витримані в карантині протягом, щонайменше, 2 днів перед використанням. Кроликів по випадковій вибірці розділяли на відповідну контрольну групу і групу, що одержує лікування (див., схеми експериментів, нижче). Кроликів утримували при циклі світло: темрява 12:12 з їжею і водою, що доступні за бажанням. Кожна група, що одержує лікування, у всіх дослідженнях складалася з 8-10 тварин.

Матеріали: Шовними матеріалами, що використовували для того, щоб зашити черевну порожнину і шкіру, були 4-0 вікрилова нитка (Ethicon, Somerville, NJ). Сполука 1 являє собою (S)-3-оксо-8-[3-(піридин-2-іламіно)-1-пропілокси]-2-(2,2,2-трифторетил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-4-оцтову кислоту.

Модель спайок: Тварини, що одержували сполуку 1 або носій відповідно до плану експерименту (нижче). Кролики, що одержували плацебо при хірургічному втручанні, одержували дві дози носія перорально. Кроликам робили анестезію сумішшю 55 мг/кг кетаміну гідрохлориду і 5 мг/кг ромпуну внутрішньом'язово. Після підготовки до стерильного хірургічного втручання виконували лапаротомію по середній лінії. Маткові роги тимчасово виводи-

ли назовні і травмували шляхом вискоблювання серозної поверхні за допомогою марлі доти, поки не виникала крапкова кровотеча. Ішемію обох маткових рогів викликали шляхом припинення колатерального кровопостачання. Залишкове кровопостачання маткових рогів відбувалося по висхідних гілках матково-вагінального кровопостачання міометрію. Розріз м'язів і шкіри по середній лінії зашивали.

Через 7 або 14 днів кроликів забивали та оцінювали, спайки на місці і за загальним станом кролика. Конкретно, визначали відсоток площі рогів, спаяних з різними органами. Крім того, оцінювали міцність спайок, використовуючи наступну систему:

0= спайки відсутні

1= слабкі, спайки, що легко розсікаються

2= помірні спайки; не розсікаються, не ушкоджують орган

3= щільні спайки; не розсікаються, ушкоджують орган при видаленні

Загальну оцінку, в якій враховували усі вищевведені дані, застосовували до кожного кролика. Використовували наступну систему оцінок:

0,5+ Легені, плівкові тазові спайки, що захоплюють тільки один орган, звичайно тільки 1 або 2 невеликі спайки.

1,0+ Легені, плівкові спайки, непротижні, хоча злегка більш протижні, чим при 0,5.

1,5+ Спайки злегка більш щільні і більш протижні, чим при оцінці 1.

2,0+ Більш щільні спайки, небагато більш протижні, маткові роги звичайно мають спайки як з кишечником, так і з сечовим міхуром.

2,5+ Те ж, що і при 2, за винятком того, що спайки звичайно є не плівковими в будь-якому місці і більш протижними.

3,0+ Більш щільні спайки, чим при 2, більш протижні, обидва роги спаяні з кишечником і сечовим міхуром, можливий деякий рух матки.

3,5+ Те ж, що і при 3, але спайки злегка більш протижні і більш щільні.

4,0+ Тверді спайки, обидва роги спаяні з кишечником і сечовим міхуром, неможливо рухати матку без розриву спайок.

Кроликів оцінювали два незалежних спостерігачі, що не знали про попереднє лікування тварини. Якщо існувала розбіжність у відношенні оцінки, що дана по окремій тварині, давалася більш висока оцінка.

Статистичний аналіз: Міцність і загальні оцінки аналізували за допомогою аналізу за порядком оцінки та аналізу розбіжності рядів оцінок. Площа у відсотках рогів, зв'язаних з іншими органами, порівнювали за критерієм Стьюдента.

Плани експериментів:

Дві навантажувальні дози, рівні 60мг/кг сполуки 1, отримували оперовані перорально перед хірургічним втручанням. Наприкінці цієї процедури тварини одержували або нічого (хірургічний контроль), або 12мл плацебо (10% КМЦ), або одну з двох доз (1мг/мл або 0,1мг/мл) сполуки 1 у місце хірургічного ушкодження.

Вивчення місцевої доставки: за допомогою осмотичного міні-насоса - первісне оцінне дослідження. Доза: 0,1 та 1,0мМ (10мкл/год. протягом 7 днів). Сполуку 1 вводили локально на місце ушкодження матки за допомогою мініосмотичного насоса Альзета (Alzet). Поліетиленовий катетер (поліетиленова трубка Clay Adams PE-60 БД 0,76мм (0,030") НД 1,22мм (0,048")) вводили в черевну порожнину і пришивали до бічної стінки за допомогою 5-0 Ethilon відразу після ушкодження матки. Потім катетер приєднували до насоса і розріз м'язів по середній лінії закривали навколо катетера. Насос заповнювали 0,1 або 1,0мМ сполуки 1 (поставляється зі швидкістю 10мкл/год. протягом 7 днів) і поміщали в підшкірний простір. Носій, використаний для введення ліків, являв собою 8% циклодекстрин для високої дози і 0,8% для низької дози. Восьмивідсотковий циклодекстрин використовували в мініннасосах, імплантованих контрольним тваринам. Тварин забивали на 7 день для оцінки спайок.

Вивчення при пероральному введенні: Перед хірургічним втручанням кролики одержували дві навантажувальні дози сполуки 1 (60мг/кг, 5мг/мл у 0,1N NaOH) перорально за 24 і 48 годин перед хірургічним втручанням. Безпосередньо перед операцією кролики одержували одну додаткову дозу 60мг/кг. Потім тварини одержували 60мг/кг сполуки 1 щодня до розкриття трупа на 14 день після хірургічного втручання на матці. Контрольні кролики одержували носій у тому ж режимі.

Вивчення при пероральному прийомі і місцевому застосуванні: Дві навантажувальні дози сполуки 1 (60мг/кг, р/о) вводили перорально перед операцією. Після операції вводили 12мл в'язкого розчину, що містить SB 267268 (1 або 0,1мг/мл у 10% КМЦ) на місце хірургічного втручання перед закриттям рани. Кролики, що одержували плацебо при хірургічному втручанні, одержували дві дози носія перорально з наступним введенням 12мл плацебо (10% КМЦ), на місце хірургічного втручання. Контролі хірургічного втручання не отримували лікування перед операцією або після операції. Тварин забивали на 7 день і 14 день.

РЕЗУЛЬТАТИ:

ПРИКЛАД ДАНИХ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ ПО ВИВЧЕННЮ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ + ЗАСТОСУВАННЯ ГЕЛЮ СПОЛУКИ 1

Таблиця 1

Дані по контрольним тваринам, час розтину через 2 тижні

| % порушеного спайками рога | | | | | | | | |
|----------------------------|---------------|----------|----------|----------|---------------|----------|----------|----------|
| Правий ріг | | | | | Лівий ріг | | | |
| Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Лівий | Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Правий | В цілому |
| 40(2) | 10(1) | 30(2) | 30(2) | 40(2) | 10(1) | 50(3) | 30(2) | 3,5 |
| - | 50(2) | 40(2) | 50(2) | - | 50(2) | 30(2) | 50(2) | 3,0 |
| - | 40(3) | 50(2) | 50(2) | - | 40(3) | 50(2) | 50(2) | 3,5 |
| 30(1) | 70(1) | 30(1) | 30(1) | 30(1) | 70(1) | 30(1) | 30(1) | 3,0 |
| 40(1) | - | 50(2) | 20(1) | 40(1) | - | 50(2) | 20(1) | 2,5 |
| 40(2) | - | 30(1) | 20(1) | 40(2) | - | 40(1) | 20(1) | 2,5 |
| 30(1) | 40(1) | 30(1) | 30(2) | 30(1) | 40(1) | 30(1) | 30(2) | 3,0 |
| 10(1) | 30(1) | 30(1) | 40(1) | 10(1) | 30(1) | 50(1) | 40(2) | 2,5 |
| 40(2) | 30(1) | 40(1) | 50(1) | 40(2) | 30(1) | 40(1) | 50(1) | 3,0 |
| 20(1) | 30(1) | 40(2) | 50(2) | 20(1) | 30(1) | 60(1) | 50(2) | 3,0 |
| 25,0±5,2 | 30,0±7,0 | 37,0±2,6 | 37,0±4,0 | 25,0±5,2 | 30,0±7,0 | 43,0±3,4 | 37,0±4,0 | 66,5±2,8 |

Таблиця 2

Дані по контрольній тварині, що одержувала плацебо, час розтину через 2 тижні

| % порушеного спайками рога | | | | | | | | |
|----------------------------|---------------|----------|----------|----------|---------------|----------|----------|----------|
| Правий ріг | | | | | Лівий ріг | | | |
| Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Лівий | Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Правий | В цілому |
| 30(2) | 50(1) | 40(2) | 40(2) | 30(2) | 50(1) | 40(3) | 40(2) | 3,5 |
| 30(1) | 10(1) | 40(2) | 30(1) | 30(1) | 10(1) | 20(1) | 30(1) | 2,0 |
| - | 30(1) | 10(1) | 30(1) | - | 30(1) | - | 30(1) | 1,5 |
| - | 20(1) | - | 10(1) | - | 20(1) | 20(1) | 10(1) | 1,5 |
| 40(1) | 40(1) | - | 40(2) | 40(1) | 40(1) | 40(2) | 40(2) | 3,0 |
| - | 50(1) | 10(1) | 30(1) | - | 50(1) | 30(1) | 30(1) | 2,0 |
| 30(1) | 20(1) | 30(1) | 40(2) | 30(1) | 20(1) | 10(1) | 40(2) | 2,5 |
| 40(1) | 10(1) | - | 30(1) | 40(1) | 10(1) | 10(1) | 30(1) | 2,0 |
| - | - | 30(1) | 30(1) | - | - | 40(1) | 30(1) | 1,5 |
| - | 40(1) | 40(1) | 40(1) | - | 40(1) | - | 40(1) | 2,0 |
| 17,0±5,8 | 27,0±5,6 | 20,0±5,6 | 32,0±2,9 | 17,0±5,8 | 27,0±5,6 | 21,0±5,0 | 32,0±2,9 | 45,2±5,9 |

Таблиця 3

Дані по тваринах, що одержували лікування, 1мг/мл сполуки 1, час розтину через 2 тижні

| % порушеного спайками рога | | | | | | | | |
|----------------------------|---------------|----------|---------|----------|---------------|----------|---------|----------|
| Правий ріг | | | | | Лівий ріг | | | |
| Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Лівий | Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Правий | В цілому |
| 10(2) | 10(1) | - | - | - | - | - | - | 0,5 |
| 30(1) | - | 40(1) | - | 30(1) | - | 40(1) | - | 2,0 |
| - | - | 30(1) | - | - | - | 30(1) | - | 1,0 |
| 10(1) | - | 20(1) | - | - | - | 20(1) | - | 1,0 |
| 30(2) | - | 30(2) | 30(2) | 30(2) | - | 30(2) | 30(2) | 2,5 |
| - | - | - | - | 30(1) | - | 10(1) | - | 1,0 |
| 10(1) | 10(1) | 10(1) | - | 10(1) | - | - | - | 1,0 |
| - | - | - | - | 40(2) | 20(2) | 10(2) | - | 1,5 |
| 10(1) | 20(1) | - | - | - | 20(1) | 20(1) | - | 1,0 |
| 30(1) | - | - | 20(1) | 30(1) | - | 20(1) | 20(1) | 1,5 |
| 13,0±4,0 | 4,0±2,2 | 13,0±5,0 | 5,0±3,4 | 17,0±5,2 | 4,0±2,7 | 18,0±4,2 | 5,0±3,4 | 21,2±5,5 |

Таблиця 4

Дані по тваринах, що одержували лікування, 0,1мг/мл сполуки 1, час розтину через 2 тижні

| % порушеного спайками рога | | | | | | | | |
|----------------------------|---------------|----------|----------|----------|---------------|----------|----------|----------|
| Правий ріг | | | | | Лівий ріг | | | |
| Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Лівий | Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Правий | В цілому |
| 20(1) | 50(1) | 30(2) | 10(1) | 20(1) | 50(1) | 30(2) | 10(1) | 2,5 |
| - | - | - | 40(1) | - | - | 20(1) | 40(1) | 1,5 |
| 10(1) | - | 30(1) | 30(2) | 10(1) | - | 30(1) | 30(2) | 2,5 |
| - | - | 40(1) | 30(1) | - | - | 40(1) | 30(1) | 1,5 |
| - | 10(1) | 30(2) | 30(2) | 10(1) | 10(1) | 30(2) | 30(2) | 2,0 |
| 10(1) | 10(1) | 10(1) | 40(1) | - | 10(1) | - | 40(1) | 2,0 |
| 20(1) | - | - | - | 20(1) | - | 20(1) | - | 1,0 |
| - | 10(1) | - | - | - | - | 10(1) | - | 0,5 |
| 40(1) | - | - | 20(1) | 40(1) | - | 20(1) | 20(1) | 1,5 |
| - | 10(1) | 20(1) | 10(1) | - | - | 20(1) | 10(1) | 1,0 |
| 10,0±4,2 | 9,0±4,8 | 16,0±5,0 | 21,0±4,8 | 10,0±4,2 | 7,0±5,0 | 22,0±3,6 | 21,0±4,8 | 30,2±6,2 |

Таблиця 5

Дані по контрольній тварині, час розтину через 1 тиждень

| % порушеного спайками рога | | | | | | | | |
|----------------------------|---------------|----------|----------|----------|---------------|----------|----------|----------|
| Правий ріг | | | | | Лівий ріг | | | |
| Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Лівий | Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Правий | В цілому |
| 50(1) | 30(1) | 30(1) | 40(1) | 50(1) | 30(1) | 30(1) | 40(1) | 3,0 |
| 50(1) | 30(2) | 60(1) | 50(1) | 50(1) | 30(2) | 60(1) | 50(1) | 3,5 |
| 40(1) | 20(1) | 40(1) | 50(1) | 40(1) | 20(1) | 40(1) | 50(1) | 3,0 |
| 50(2) | 10(1) | 40(1) | 30(2) | 50(2) | 10(1) | 30(2) | 30(2) | 3,5 |
| 20(1) | 30(1) | 30(1) | 40(1) | 20(1) | 30(1) | 40(2) | 40(1) | 3,0 |
| 30(1) | 40(2) | 40(1) | 40(1) | 30(1) | 40(2) | 40(1) | 40(1) | 3,0 |
| 30(1) | 40(1) | 40(1) | 40(1) | 30(1) | 40(1) | 30(1) | 40(1) | 2,5 |
| 50(2) | - | 30(1) | 40(2) | 50(2) | - | 50(1) | 40(2) | 3,0 |
| - | 40(1) | 50(1) | 40(2) | - | 40(1) | 50(1) | 40(2) | 3,0 |
| 30(2) | 30(1) | 50(2) | 40(2) | 30(2) | 30(1) | 50(2) | 40(2) | 3,0 |
| 35,0±5,2 | 27,0±4,2 | 41,0±3,1 | 41,0±1,8 | 35,0±5,2 | 27,0±4,2 | 42,0±3,3 | 41,0±1,8 | 69,1±2,1 |

Таблиця 6

Дані по контрольній тварині, що одержувала плацебо, час розтину через 1 тиждень

| % порушеного спайками рога | | | | | | | | |
|----------------------------|---------------|----------|----------|----------|---------------|----------|----------|----------|
| Правий ріг | | | | | Лівий ріг | | | |
| Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Лівий | Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Правий | В цілому |
| - | 30(1) | 40(1) | 20(1) | - | 30(1) | 40(1) | 20(1) | 2,0 |
| 20(1) | 30(1) | 40(1) | 30(1) | 20(1) | 30(1) | 40(1) | 30(1) | 2,5 |
| 20(1) | 30(1) | 30(1) | 40(1) | 20(1) | 30(1) | 20(1) | 40(1) | 2,0 |
| 60(1) | - | 30(1) | 30(1) | 60(1) | - | 30(1) | 30(1) | 3,0 |
| - | 40(2) | 30(1) | 10(1) | - | 40(2) | 50(1) | 10(1) | 2,5 |
| 20(1) | 10(1) | 10(1) | 20(1) | 20(1) | 10(1) | 30(1) | 20(1) | 2,0 |
| - | - | 30(1) | 30(1) | - | - | 30(1) | 30(1) | 1,5 |
| - | 20(1) | 40(2) | 50(1) | - | 20(1) | 40(2) | 50(1) | 2,5 |
| 40(1) | 20(1) | 40(2) | 30(2) | 40(1) | 20(1) | - | 30(2) | 2,5 |
| 30(1) | 10(1) | 30(1) | 20(1) | 30(1) | 10(1) | 30(1) | 20(1) | 2,0 |
| 19,0±6,4 | 19,0±4,3 | 32,0±2,9 | 28,0±3,6 | 19,0±6,4 | 19,0±4,3 | 31,0±4,3 | 28,0±3,6 | 48,7±3,9 |

Таблиця 7

Дані по тваринах, що одержувала лікування, 1мг/мл сполуки 1, час розтину через 1 тиждень

% порушеного спайками рога

| Правий ріг | | | | | Лівий ріг | | | |
|------------|---------------|----------|----------|----------|---------------|----------|----------|----------|
| Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Лівий | Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Правий | В цілому |
| 30(1) | - | 40(1) | - | 30(1) | - | 40(1) | - | 2,0 |
| - | 10(1) | 10(1) | 30(1) | 20(1) | - | - | 30(1) | 1,5 |
| 30(1) | - | - | 30(1) | 30(1) | - | 30(1) | 30(1) | 1,5 |
| 30(1) | - | - | - | 30(1) | - | 20(1) | - | 1,0 |
| - | - | 20(1) | 20(1) | - | - | 20(1) | 20(1) | 1,0 |
| 10(1) | - | - | - | - | - | 30(1) | - | 0,5 |
| 20(1) | 10(1) | - | 10(1) | - | - | 30(1) | 10(1) | 1,5 |
| 30(1) | - | 20(1) | 30(1) | 30(1) | - | - | 30(1) | 1,5 |
| 20(1) | 10(1) | - | 20(2) | 20(1) | - | 10(1) | 20(2) | 1,5 |
| 20(1) | - | 10(1) | 10(1) | 20(1) | - | - | 10(1) | 1,0 |
| 19,0±3,8 | 3,0±1,5 | 10,0±4,2 | 15,0±4,0 | 18,0±4,2 | 0,00±0,00 | 18,0±4,7 | 15,0±4,0 | 21,3±3,9 |

Таблиця 8

Дані по тваринах, що одержувала лікування, 0,1мг/мл сполуки 1, час розтину через 2 тижні

% порушеного спайками рога

| Правий ріг | | | | | Лівий ріг | | | |
|------------|---------------|----------|----------|----------|---------------|----------|----------|----------|
| Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Лівий | Кишечник | Сечовий міхур | Сам ріг | Правий | В цілому |
| - | - | 10(1) | - | 30(1) | - | 40(1) | - | 1,5 |
| - | 20(1) | - | 20(1) | - | 20(1) | 30(1) | 20(1) | 1,5 |
| 10(1) | - | 10(1) | 30(1) | - | - | - | 30(1) | 1,0 |
| 40(1) | 30(1) | 30(1) | - | 40(1) | 30(1) | 30(1) | - | 2,0 |
| 30(1) | 10(1) | - | 10(1) | 30(1) | 10(1) | 30(1) | 10(1) | 1,5 |
| 10(1) | 10(1) | 10(1) | 40(1) | 10(1) | 10(1) | - | 40(1) | 1,5 |
| 30(1) | - | 10(1) | 30(1) | 30(1) | - | 50(1) | 30(1) | 2,0 |
| - | - | 30(1) | - | - | - | 20(1) | - | 1,0 |
| - | - | 10(1) | 20(1) | - | - | - | 20(1) | 0,5 |
| 10(1) | - | - | - | 10(1) | - | 30(1) | - | 0,5 |
| 13,0±4,7 | 7,0±3,4 | 11,0±3,5 | 15,0±4,8 | 15,0±5,0 | 7,0±3,4 | 23,0±5,6 | 15,0±4,8 | 22,0±4,8 |

Таблиця 9

Узагальнення даних з появию спайок

| Група | # ділянки без спайок | % ділянок без спайок |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| Контроль, 2 тижня | 8 | 10,0 |
| Плацебо, 2 тижня | 17 | 21,25 |
| 1мг/мл сполуки 1 | 45 | 56,25 |
| 0,1мг/мл сполуки 1 | 31 | 38,75 |
| Контроль, 1 тиждень | 4 | 5,0 |
| Плацебо, 1 тиждень | 13 | 16,25 |
| 1мг/мл сполуки 1 | 36 | 45,0 |
| 0,1мг/мл сполуки 1 | 34 | 42,5 |

Повинно бути зрозуміло, що даний винахід не обмежується ілюстративним здійсненням, представленим вище, і права зберігаються у відношенні ілюстративного втілення і всіх модифікацій, що входять в обсяг наступної формули винаходу.

Різні посилання на журнали, патенти й інші публікації, що процитовані тут, представляють стан даної галузі технології і включені сюди у вигляді посилання, як наведені повністю.