



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76792 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/66 (2006.01)

A61K 47/34

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З РЕГУЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ СПОЛУК, ЩО СПРИЯЮТЬ РОСТУ КІСТОК, НАБІР ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ІМПЛАНТАТА У МІСЦІ ВВЕДЕННЯ**

1

2

(21) 20040504054

(22) 20.11.2002

(24) 15.09.2006

(86) PCT/IB02/04965, 20.11.2002

(31) 60/337,255

(32) 30.11.2001

(33) US

(46) 05.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

(72) Дюмон Франсіс, US, Корсмейер Річард Уілкер, US, Лі Мей, US, Паралкар Вішвас Мадхав, US, Данн Річард Лі, US, Джефферс Скотт Александр, US, Зоу Мінгсінг, US

(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

(56) US, A, 6 143 314, 07.11.2000

WO, A, 98/27962, 02.07.1998

WO, A, 95/28124, 26.10.1995

EP, A, 0 950 403, 20.10.1999

WO, A, 99/19300, 22.04.1999

WO, A, 98/28264, 02.07.1998

(57) 1. Фармацевтична композиція для утворення імплантата в місці введення пацієнту, яка містить:

(a) фармацевтично прийнятний, біорозкладний термопластичний полімер або співполімер полімолочної і гліколевої кислот (ПЛГК), що є нерозчинним у воді або рідинах тіла;

(b) біосумісний органічний розчинник N-метил-2-піролідон (НМП), що розчиняє термопластичний полімер, здатний диспергуватися у рідині тіла, є високо розчинним у воді і здатним розсіюватися з полімерної системи в оточуючу тканинну рідину, тоді як термопластичний полімер утворює імплантат; і

(c) терапевтично ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, яку вибирають з групи, що складається з:

(3-(((4-трет-бутил-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феноксі)-оцтової кислоти;

7-[(4-бутилбензил)-метансульфоніламіно]-гептанової кислоти; і

7-[[2-(3,5-дихлорфеноксі)-етил]-

метансульфоніламіно]гептанової кислоти.

2. Композиція за п.1, де сполука являє собою натрієву сіль (3-(((4-трет-бутил-бензил)-(піридин-3-

сульфоніл)-аміно)-метил)-феноксі)-оцтової кислоти або вільну (3-(((4-трет-бутил-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феноксі)-оцтову кислоту.

3. Композиція за п.2, де сполука являє собою ліофілізовану натрієву сіль (3-(((4-трет-бутил-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феноксі)-оцтової кислоти.

4. Композиція за п.2, де кількість сполуки коливається від близько 5 до близько 50 мгА/мл композиції.

5. Композиція за п.4, де кількість сполуки становить близько 5, 10 або 50 мгА/мл композиції.

6. Композиція за п.1, де співполімер має характеристичну в'язкість від близько 0,20 дл/м до близько 0,40 дл/м.

7. Композиція за п.1, де співвідношення молочної кислоти до гліколевої кислоти становить близько 1 до близько 1.

8. Композиція за п.1, де відсоткове співвідношення за масою ПЛГК до НМП у розчині становить від близько 30 % до близько 60 % ПЛГК до від близько 70 % до близько 40 % НМП.

9 Композиція за п.8, де відсоткове співвідношення за масою ПЛГК до НМП у розчині становить близько 50 % ПЛГК до близько 50 % НМП.

10. Фармацевтичний набір, придатний для утворення в місці введення біорозкладного імплантата в тілі пацієнта, що включає:

А) пристрій, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, яку вибирають з групи, що складається з:

(3-(((4-трет-бутил-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феноксі)-оцтової кислоти;

7-[(4-бутилбензил)-метансульфоніламіно]-гептанової кислоти; і

7-[[2-(3,5-дихлорфеноксі)-етил]-

метансульфоніламіно]-гептанової кислоти; і

В) пристрій, що містить текучу композицію біорозкладного, біосумісного, фармацевтично прийнятного термопластичного співполімеру полімолочної і гліколевої кислот (ПЛГК), що є нерозчинним у воді і рідинах тіла, і фармацевтично прийнятного

(13) C2

(11) 76792

(19) UA

розчинника N-метил-2-піролідону (НМП), здатного диспергуватися в місці введення в рідині тіла, і є висоководорозчинним, де концентрації співполімеру та розчинника в текучій композиції є ефективними для утворення імплантата в місці введення, коли текуча композиція контактує з рідиною тіла; С) де пристрої мають вихідний отвір для сполуки або текучої композиції, ежектор для виштовхування сполуки або текучої композиції через вихідний отвір і порожню трубку, що підходить до отвору; і де вміст обох пристроїв змішується разом безпосередньо перед доставкою вмісту пристрою, що містить суміш, у тіло пацієнта.

11. Спосіб одержання імплантата в місці введення у живому організмі, який включає стадії:

(а) розчинення нереакційноздатного, водонерозчинного біорозкладного співполімеру полімолочної і гліколевої кислот (ПЛГК) у біосумісному, висоководорозчинному органічному розчиннику N-метил-

2-піролідоні (НМП), здатному диспергуватися у рідині тіла в місці введення, для утворення рідкої композиції;

(b) додавання ефективної кількості сполуки до рідкої композиції з одержанням фармацевтичної композиції;

(c) вміщення фармацевтичної композиції в тіло; і

(d) розсіювання розчинника з одержанням твердого або гелеподібного імплантата, що вивільняє сполуку шляхом дифузії, ерозії або комбінації дифузії та ерозії, коли імплантат розпадається;

де сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вибирають з групи, що складається з

(3-(((4-трет-бутил-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феноксі)-оцтової кислоти;

7-[(4-бутилбензил)-метансульфоніламіно]-гептанової кислоти; і

7-[(2-(3,5-дихлорфеноксі)-етил)-метансульфоніламіно]-гептанової кислоти.

Даний винахід відноситься до поліпшеної системи для регульованого вивільнення сполук, що сприяють росту кісток, і до рідкої композиції для її одержання. Рідка композиція складається з термопластичного полімеру, сполуки, що сприяє росту кісток, та органічного розчинника. Рідка композиція здатна утворювати біорозкладну і/або біоеродовану мікропористу тверду полімерну матрицю. Така матриця є корисною як імплантат у пацієнтів (людей та тварин) для доставки сполук, що сприяють росту кісток, у кісткові тканини.

Біорозкладні полімери використовують у багатьох медичних областях, особливо, у пристроях доставки лікарських препаратів. Багато з біорозкладних полімерів, що використовуються, відносяться до термопластичних полімерів. Полімери, одержані з термопластичних смол, як правило, стають рідкими або м'якими при підвищеній температурі і повторно твердіють при охолодженні. Такий тип полімерів звичайно перетворюють у бажану структуру для застосування як шовного матеріалу, хірургічних скобок, скріпок, імплантатів та подібного, перед введенням в тіло. При введенні в тіло, такі полімери зберігають свою форму.

Для пристроїв доставки лікарських засобів, лікарський засіб звичайно вміщують у полімерну композицію, і йому надана бажана форма поза тілом. Такий твердий імплантат потім, як правило, поміщають у тіло людини, тварини, птаха або подібного, через розріз. Як альтернатива, маленькі окремі частинки, які складаються з таких полімерів, можуть бути введені в тіло шприцом. Переважно, однак, щоб визначені з цих полімерів могли бути введені за допомогою шприца у вигляді рідкої полімерної композиції.

Рідкі полімерні композиції для застосування як біорозкладних систем доставки ліків регульованого вивільнення [описані у патентній літературі, наприклад, патенти США №№ 4938763; 5077049; 5324519; 5632727; 5599552; 5702716; 5487897; 5660849; 5278201; 5198220; 5447725; 5242910;

5733950; 5739176; 5945115; 5744153; 5759563; 5660849; та 6143314].

Такі композиції вводять в тіло у рідкому фізичному стані, як правило, шприцом. Відразу як композиції потрапили в тіло вони перетворюються у тверді. Один тип полімерних композицій складається з нереакційноздатного термопластичного полімеру або співполімеру, розчиненого або диспергованого в органічному розчиннику. Такий полімерний розчин поміщають в тіло, де полімер перетворюється в гель або, осаджуючись, стає твердим при розсіюванні або дифузії розчинника в оточуючі тканини тіла. Також, поліпшені полімерні композиції, що утворюють тверду матрицю в місці введення, таким чином утворюючи імплантат для уповільненого вивільнення лікарського засобу протягом бажаного періоду часу, описані у патентній літературі.

Прикладом комерційно доступного продукту, в якому використовується така технологія, є продукт ATRIDOX™, що являє собою сублінгвальний продукт з регульованим вивільненням, що складається із змішувальної системи з двох шприців. Шприц А містить 450мг системи доставки ATRIGEL®, що є біоабсорбованою, рідкою полімерною композицією, яка складається з 36,7% полі(DL-лактиду) (ПЛА (PLA)), розчиненого в 63,3% N-метил-2-піролідоні (НМЛ (NMP)). Шприц В містить антибіотик доксицикліну хіклат, який еквівалентний 42,5мг доксицикліну.

[K.P. Andriano et al., Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.), 53: 36-43 (2000)], описують попередні дослідження in vivo остеогенного потенціалу кісткових морфогенетичних білків, що доставляються абсорбованою замазкоподібною полімерною матрицею. [R.L. Dunn et al., Portland Bone Symposium 1999, Oregon Health Sciences University, C.522-528] вивчали остеоіндуктивність кісткових морфогенетичних білків, що доставляються абсорбованою замазкоподібною матрицею.

Оптимальна регуляція швидкості вивільнення

визначених сполук, що сприяють кістковому росту, особливо визначених невеликих молекул, є нескінченною задачею для імплантатів уповільненого вивільнення, включаючи, але не обмежуючись рідкими композиціями. Відповідно, існує необхідність у рідкій композиції, в якій швидкість доставки визначених сполук, що сприяють росту кісток, може легше контролюватися, особливо для сполук, які вимагають уповільненого вивільнення протягом більш тривалого періоду часу.

Задачею даного винаходу є забезпечення поліпшених полімерних композицій, в яких швидкість вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, приведена до рівноваги зі швидкістю розкладу полімеру. Ще однією задачею даного винаходу є забезпечення поліпшених полімерних композицій, що утворюють імплантат в місці введення, який розкладається досить швидко, щоб не перешкоджати росту кістки у бажаному місці.

Даний винахід відноситься до:

Фармацевтичної композиції, здатної до формування в місці введення імплантату у пацієнтів, яка включає:

(а) фармацевтично прийнятний, біорозкладний термопластичний полімер або співполімер, який є нерозчинним у воді або рідинах тіла;

(b) біосумісний органічний розчинник, який розчиняє термопластичний полімер, є таким, що розподіляється в рідині тіла, є високо розчинним у воді і здатний розсіюватися з полімерної системи в оточуючу тканинну рідину, у результаті чого термопластичний полімер утворює імплантат; і

(с) терапевтично ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, яка вибирається з групи, що складається з:

(3-(((4-трет-бутил-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти;

7-[(4-бутилбензил)-метансульфоніламіно]-гептанової кислоти; і

7-[[2-(3,5-дихлорфенокси)-етил]-метансульфоніламіно]-гептанової кислоти.

Зокрема, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де композиція утворює імплантат з регульованим вивільненням в місці або біля місця введення. Також, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де композиція утворює імплантат в місці або біля місця перелому кістки, ушкодження кістки або дефекту кістки.

Зокрема, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де сполука являє собою натрієву сіль (3-(((4-трет-бутил-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти. Також, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де сполука являє собою вільну (3-(((4-трет-бутил-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтову кислоту.

Зокрема, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де кількість сполуки становить від близько 5 до близько 50мгА/мл композиції. Особливо, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де кількість сполуки становить близько 5, 10 або 50мгА/мл композиції.

Зокрема, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де полімер вибирають з групи, яка складається з полілактидів, полігліколідів та їх

співполімерів. Зокрема, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де співполімер має характеристичну в'язкість близько 0,20дл/г - близько 0,40дл/г. Зокрема, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де співполімер має характеристичну в'язкість близько 0,20дл/г.

Зокрема, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де співполімером є співполімер полімолочної та гліколевої кислот (ПЛГК (PLGH)). Зокрема, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де співвідношення молочної кислоти до гліколевої кислоти становить близько 1 до 1.

Зокрема, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де співполімером є співполімер полімолочної та гліколевої кислоти (ПЛГК), блокований на кінці поліетиленгліколем (ПЕГ (PEG)). Ще точніше, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де масовий % ПЕГ до ПЛГК становить від близько 3 до близько 5%.

Особливо, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де розчинником є М-метил-2-піролідон (НМП (NMP)). Особливо, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де співполімером є співполімер полімолочної та гліколевої кислот (ПЛГК) і де розчинником є N-метил-2-піролідон (НМП). Даний винахід відноситься до такої композиції, де відсоткове відношення по масі ПЛГК до НМП у розчині становить від близько 30% до близько 60% ПЛГК до від близько 70% до близько 40% НМП. Особливо, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де відсоткове відношення по масі ПЛГК до НМП у розчині вибирають з наступного: близько 37% ПЛГК до близько 63% НМП; близько 45% ПЛГК до близько 55% НМП; близько 50% ПЛГК до близько 50% НМП; і близько 55% ПЛГК до близько 45% НМП. І, нарешті, особливо, даний винахід відноситься до вищевказаної композиції, де відсоткове відношення ПЛГК до НМП у розчині становить близько 50% ПЛГК до близько 50% НМП.

Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтичного набору, для утворення на місці введення біорозкладного імплантату в тілі пацієнта, який включає:

А) пристрій, який містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, яку вибирають з групи, що складається з:

(3-(((4-трет-бутил-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти;

7-[(4-бутилбензил)-метансульфоніламіно]-гептанової кислоти; і 7-[[2-(3,5-дихлорфенокси)-етил]-метансульфоніламіно]-гептанової кислоти.

В) пристрій, який містить рідку композицію біорозкладного, біосумісного, фармацевтично прийнятного термопластичного полімеру, який є нерозчинним у воді або рідинах тіла, і фармацевтично прийнятного розчинника, який є таким, що розсіюється в місці введення в рідину тіла, і який є високо водорозчинним, де концентрації і формули полімеру та розчинника в рідкій композиції є ефективними для утворення імплантату в місці введення, коли рідка композиція контактує з рідиною тіла;

С) де пристрій має випускний отвір для сполу-

ки або рідкої композиції, ежектор для витиснення сполуки або рідкої композиції через випускний отвір і порожню трубку, що підходить до отвору; і де вміст двох пристроїв змішується безпосередньо перед доставкою вмісту пристрою, який містить суміш, в тіло пацієнта.

Особливо, даний винахід відноситься до вищевказаного фармацевтичного набору, де концентрації і формули полімеру та розчинника є ефективними для утворення щільно упакованого імплантату в тілі пацієнта.

Особливо, даний винахід відноситься до вищевказаного фармацевтичного набору, де полімер вибирають з групи, яка складається з полілактидів та їх співполімерів з гліколідом. Ще точніше, даний винахід відноситься до вищевказаного фармацевтичного набору, де співполімером є співполімер полімолочної та гліколевої кислот (ПЛГК). Ще точніше, даний винахід відноситься до вищевказаного фармацевтичного набору, де співвідношення молочної кислоти до гліколевої кислоти становить близько 1 до близько 1.

Особливо, даний винахід відноситься до вищевказаного фармацевтичного набору, де розчинником є N-метил-2-піролідон (НМП). Особливо, даний винахід відноситься до вищевказаного фармацевтичного набору, де сполука представлена у ліофілізованій формі.

Також, даний винахід відноситься до способу формування імплантату в місці введення, у живому тілі, який включає стадії:

(а) розчинення nereакційноздатного, водонерозчинного біорозкладного полімеру в біосумісному, високо водорозчинному органічному розчиннику, що є диспергованим у рідині тіла в місці введення, для одержання рідкої композиції;

(b) додавання ефективної кількості сполуки до рідкої композиції для одержання фармацевтичної композиції;

(c) вміщення фармацевтичної композиції в тіло; і

(d) забезпечення можливості для розчинника розсіюватися для одержання твердого або гелеподібного імплантату, який вивільняє сполуку шляхом дифузії, ерозії або комбінації дифузії та ерозії при біорозкладі імплантату;

де сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вибирають з групи, яка складається з:

(3-(((4-трет-бутил-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти;

7-[(4-бутилбензил)-метансульфоніламіно]-гептанової кислоти; і

7-[[2-(3,5-дихлорфенокси)-етил]-метансульфоніламіно]-гептанової кислоти;

де полімер вибирають з групи, яка складається з полілактидів та їх співполімерів з гліколідом; і де розчинником є N-метил-2-піролідон (НМП).

Зокрема даний винахід відноситься до вищевказаного способу, де співполімером є співполімер полімолочної та гліколевої кислот (ПЛГК). Особливо даний винахід відноситься до вищевказаного способу, що, крім того, включає доставку зазначеної рідини в місце введення за допомогою шприца. Зокрема даний винахід відноситься до вищевказаного способу, де імплантат формується в місці або

біля місця перелому кістки, дефекту кістки або ушкодження кістки тіла. Також даний винахід відноситься до біорозкладного імплантату для доставки лікарського препарату в тіло, одержаного відповідно до вищевказаного способу.

Крім того, даний винахід відноситься до набору для досягнення терапевтичного ефекту у ссавців, яким запропоновано суглобне введення інгредієнтів, позначених як (1) та (2) нижче, причому кожен інгредієнт утворює частину зазначеного набору, що включає в сполученні:

(1) терапевтично ефективну кількість активного інгредієнта, причому зазначений активний інгредієнт являє собою (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтову кислоту; 7-[(4-бутилбензил)-метансульфоніламіно]-гептанову кислоту; та 7-[[2-(3,5-дихлорфенокси)-етил]-метансульфоніламіно]-гептанову кислоту; або їх фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний носій або розчинник у першій стандартній лікарській формі;

(2) рідку композицію біорозкладного, біосумісного, фармацевтично прийнятного термопластичного полімеру, що є нерозчинним у воді або рідинах тіла і фармацевтично прийнятного, високо водорозчинного розчинника, що є таким, що розподіляється в місці введення в рідину тіла, де концентрації і формули полімеру та розчинника у композиції є ефективними для одержання імплантату в місці введення, коли зазначена композиція контактує з рідиною тіла; у другій стандартній лікарській формі; і

(3) спрямування для введення інгредієнтів (1) та (2) у такому ступені, щоб досягти бажаного терапевтичного ефекту.

Особливо, даний винахід відноситься до вищевказаного набору, де активним інгредієнтом є натрієва сіль (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти. Зокрема, даний винахід відноситься до вищевказаного набору, де активним інгредієнтом є вільна (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтова кислота.

Особливо, даний винахід відноситься до вищевказаного набору, де полімер вибирають з групи, яка складається з полілактидів, полігліколідів та їх співполімерів. Ще точніше, даний винахід відноситься до вищевказаного набору, де полімер вибирають з групи, яка складається з полілактидів та їх співполімерів з гліколідом. Ще точніше, даний винахід відноситься до вищевказаного набору, де співполімером є співполімер полімолочної та гліколевої кислот (ПЛГК). Зокрема, даний винахід відноситься до вищевказаного набору, де співвідношення молочної кислоти до гліколевої кислоти становить близько 1 до близько 1.

Особливо, даний винахід відноситься до вищевказаного набору, де розчинником є 4-метил-2-піролідон (НМП). Також, даний винахід відноситься до вищевказаного набору, де сполука представлена у ліофілізованій формі.

Даний винахід відноситься до полімерної системи для специфічних сполук, що сприяють росту кісток, способу терапевтичного лікування із застосуванням таких полімерних систем і попередника

таких полімерних систем, рідкої композиції.

Даний винахід відноситься до рідкої композиції, що забезпечує уповільнене вивільнення в локальному місці ін'єкції (наприклад, місці перелому кістки, місці дефекту кістки, місці ушкодження кістки) шляхом утворення біорозкладного твердого або гелеподібного імплантату. Зокрема, даний винахід відноситься до композиції та способу доставки сполуки, що сприяє росту кісток у пристрої доставки, основаному на біорозкладному полімері з повільним вивільненням, що переважно є ін'єкційним.

Полімерна система є мікропористою, твердою або гелеподібною матрицею біосумісного, біорозкладного термопластичного полімеру та сполуки, що сприяє росту кісток. Система за даним винаходом забезпечує оптимальний контроль швидкості та об'єму вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, з матриці. Рідка композиція містить органічний розчинник, біосумісний, біорозкладний термопластичний полімер та сполуку, що сприяє росту кісток.

Полімерна система утворюється шляхом нанесення рідкої композиції на одне з двох гелеутворюючих середовищ: а) рідину тіла, що знаходиться усередині тіла, і б) водне середовище, що знаходиться поза тілом. Після нанесення рідка композиція утворює гель або коагулює з утворенням полімерної системи. Введення рідкої композиції безпосередньо в тіло сприяє утворенню в місці введення полімерної системи. Зовнішнє додавання рідкої композиції до водного середовища сприяє утворенню полімерної системи поза тілом. Тверда полімерна система, що імплантується, формується поза тілом, і потім може бути хірургічно поміщена в тіло. В усіх варіантах втілення даного винаходу і застосуванні, полімерна система є практично нерозчинною у воді, водних розчинах та рідинах тіла.

Процес, за допомогою якого полімерна система утворюється, частково є відповідальним за створення швидкості і регулювання вивільнення. Взаємодію рідкої композиції з рідиною тіла в місці введення в тіло для коагулювання або гелеутворення композиції в полімерну систему, щонайменше, частково визначає бажаний профіль регульованого вивільнення, у вигляді функції зміни нижчезгаданих параметрів та компонентів. Прості комбінації даних компонентів без проходження через рідку композицію не дають формування профілю регульованого вивільнення даного винаходу. Коли рідка композиція контактує з рідиною тіла в місці введення, органічний розчинник дифундує в оточуюче середовище (рідини тіла) і полімер коагулює або утворює гель з одержанням твердої або гелеподібної матриці (полімерна система). Оскільки рідина тіла містить ліпофільні компоненти і динамічно тече навколо рідкої композиції, коагуляція або гелеутворення виявляється, коли органічний розчинник має розчинність у воді, що коливається від високо розчинного до нерозчинного.

Коли композицію за даним винаходом поміщають у тіло, вона утримується локально в місці перелому, дефекту або ушкодження. Одержана полімерна система може приймати форму пере-

лому кістки, дефекту або ушкодження, у яке композицію поміщають.

Полімерна система, що відповідає параметрам та умовам даного винаходу, може регулювати уповільнене вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, *in vivo*. Зокрема, швидкість та об'єм вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, з полімерної системи за даним винаходом регулюється у вузькому діапазоні швидкостей та кількостей. Таке регулювання досягається шляхом варіювання: (а) типу полімеру та молекулярної маси, (б) концентрації полімеру, (с) концентрації сполуки, що сприяє росту кісток, та (д) форми сполуки, що сприяє росту кісток. Переважно, швидкість та об'єм вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, з полімерної системи відповідно до даного винаходу, може регулюватися шляхом варіювання: (1) типу і молекулярної маси полімеру або полімерів, і/або (2) концентрації полімеру.

Більш переважно, регулювання досягається шляхом варіювання молекулярної маси полімеру. У переважних варіантах втілення винаходу, швидкість вивільнення підвищується при зменшенні молекулярної маси полімеру.

Спосіб за даним винаходом ґрунтується на терапевтичному ефекті регульованого вивільнення в місці введення сполуки, що сприяє росту кісток, з полімерної системи. Імплантацію рідкої композиції роблять в місці або біля місця перелому кісток, дефекту кісток або ушкодження кісток тіла пацієнта, якому необхідно терапевтичне лікування. Наприклад, вона може бути імплантована у тріщину кістки таким чином, що вона пристосовується та адаптується до форми тріщини. Переважно, її імплантують у м'які тканини, такі як м'язи або жир, в місці або біля місця перелому кістки, дефекту або ушкодження. Композицію можна вводити в місце імплантування за допомогою будь-якого придатного способу нанесення рідкої композиції, як, наприклад, за допомогою шприца, голки, канюлі або катетера. Полімерна система, заздалегідь сформована як імплантат, може вводитися за допомогою відомих хірургічних технологій.

Даний винахід відноситься до полімерної системи для регульованої доставки сполуки, що сприяє росту кісток, рідкої композиції для одержання такої системи, і способу застосування такої системи у терапевтичному лікуванні. Полімерна система за даним винаходом є корисною в тому, що нею можна керувати та регулювати кількість виділюваної сполуки, що сприяє росту кісток, і швидкість, з якою вона вивільняється *in vivo*.

Даний винахід відноситься до ін'єкційної, рідкої композиції, що відноситься до уповільненого вивільнення в локальному місці ін'єкції (наприклад, місці перелому кістки, місці дефекту кістки, місці ушкодження кістки) шляхом формування біорозкладного твердого або гелеподібного депо, матриці або імплантату.

Зокрема, даний винахід відноситься до композиції та способу доставки сполуки, що сприяє росту кісток у біорозкладній, основаній на полімері системі доставки з уповільненим вивільненням.

Основана на полімері система доставки містить сполуку, що сприяє росту кісток, розчинену або дисперговану у розчині або дисперсії біорозк-

ладного термопластичного полімеру в органічному розчиннику. При ін'єкції рідкої композиції, органічний розчинник дифундує з місця ін'єкції, сприяючи осадженню або гелеутворенню полімеру; у такий спосіб захоплюючи сполуку у депо уповільненого вивільнення. Згодом сполука вивільняється шляхом дифузії з і розмивання полімерної матриці. Полімерна матриця повільно руйнується шляхом гідролізу і, зрештою, зникає з місця введення. Молекулярна маса та концентрація полімеру може регулювати вивільнення сполуки *in vivo*, так само як швидкість деградації матриці.

Основа на полімері система доставки за даним винаходом забезпечує уповільнене вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, *in vivo* протягом тривалого періоду часу з мінімальним або зниженим піком, що є ефективним для активізації росту кісток у пацієнта, який потребує цього. Великий викид сполуки призводить до поганої місцевої переносимості через локальні ефекти сполуки (наприклад, подразнення) і мінімізує кількість сполуки, доступної для ефективного застосування. Перевагами композицій за даним винаходом є те, що вони мінімізують або зменшують вихідний викид, але ще і доставляють сполуку на ефективному рівні протягом тривалого періоду часу при однократній місцевій ін'єкції.

Полімерну систему одержують шляхом контакту рідкої композиції з желеутворюючим середовищем з коагуляцією або гелеутворенням композиції у тверду мікропористу полімерну матрицю або гелеподібну полімерну матрицю. Рідка композиція містить термопластичний полімер або співполімер у комбінації з придатним розчинником. Полімери або співполімери, що утворюють речовину матриці, є головним чином нерозчинними, переважно цілком нерозчинними у воді або рідинах тіла. Нерозчинність речовини матриці дозволяє їй функціонувати як єдина ділянка регульованого вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток. Полімери або співполімери також є біосумісними та біорозкладними і/або біоеродованими в тілі тварини, наприклад, ссавця. Біорозклад дозволяє пацієнту метаболізувати полімерну матрицю, так що вона може бути виділена пацієнтом без необхідності додаткового хірургічного втручання для її видалення. Через те, що рідка композиція і полімерна система усередині тіла є біосумісними, процес введення і присутність полімерної системи в тілі не викликає істотного подразнення або некрозу в місці імплантації. Композицію за даним винаходом вводять у вигляді рідкої композиції безпосередньо у тканини тіла, наприклад, м'які тканини в місці або біля місця дефекту кістки або місця перелому кістки, де імплантат полімерної системи утворюється в місці введення.

Термін «пацієнт» означає тварину, таку як людина, домашню тварину, таку як собака, кішка і кінь, і рогату худобу, таку як велика рогата худоба, свині і вівці. Особливо переважними пацієнтами є ссавці, включаючи ссавців як чоловічої статі, так і жіночої, ще більш переважно, люди.

Сполуками, що сприяють росту кісток, є такі сполуки: (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтова кислота, включаючи вільну кислоту та її фармацевтично

прийнятні солі, такі як натрієва сіль. Дана сполука і її фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані відповідно до технологій синтезу, описаних в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 99/19300, що включена у даний опис як посилання.

7-[(4-бутилбензил)-метансульфоніламіно]-гептанова кислота та її фармацевтично прийнятні солі. Дана сполука та її фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані відповідно до технологій синтезу, [описаних в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 98/28264], що включена у даний опис як посилання.

7-[(2-(3,5-дихлорфенокси)-етил)-метансульфоніламіно]-гептанова кислота та її фармацевтично прийнятні солі. Дана сполука та її фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані відповідно до технологій синтезу, описаних в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 98/28264, що включена в даний опис як посилання.

Три вищевказаних сполуки є такими, що здатні активізувати ріст і виживаність кісткових клітин та тканин, або підвищувати активність функціонуючих кісткових клітин та тканин і кісткового мозку, і подібних.

Придатні термопластичні полімери для включення у тверду матрицю полімерної системи регульованого вивільнення є твердими, фармацевтично сумісними та біорозкладними при клітинному впливі і/або впливі рідини тіла. Приклади відповідних термопластичних полімерів включають поліефіри діолів та дикарбонових кислот або гідроксикарбонових кислот, таких як полілактиди, полігліколіди та їх співполімери. Більш переважно полімер є співполімером полімолочної та гліколевої кислот (скороченої ПЛГК), що при гідролізі утворює молочну та гліколеву кислоту. Викид вивільнення даного співполімеру може бути мінімізований ще і шляхом додавання поліетиленгліколю (ПЕГ) з утворенням ПЛГК, блокованої на кінці ПЕГ.

Переважними речовинами для застосування у даному винаході є полілактиди, полігліколіди та їх співполімери. Дані полімери можуть застосовуватися для користі у полімерній системі частково тому, що вони виявляють прекрасну біосумісність. Вони сприяють невеликому, якщо це має місце, подразненню тканини, запаленню, некрозу або токсичності. У присутності води, дані полімери утворюють молочну та гліколеву кислоти, відповідно, які легко метаболізуються в тілі. Полілактиди також можуть включати мономер гліколіду для посилення деградації одержаного полімеру. Дані полімери також можна використовувати для поліпшення полімерної системи за даним винаходом, тому що вони ефективно регулюють швидкість вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, з полімерної системи і, тому що вони призводять до місцевої затримки сполуки, що сприяє росту кісток в місці перелому кістки, дефекту або ушкодження. Дані полімери також є переважними тому, що вони розпадаються досить швидко з місця перелому кістки, дефекту або ушкодження, так що не перешкоджають росту кістки в місці перелому кістки, дефекту або ушкодження.

Розчинність або змішуваність термопластичного полімеру з органічним розчинником компози-

ції буде варіюватися відповідно до факторів, таких як кристалічність, гідрофільність, здатність зв'язування водню і молекулярна маса полімеру. Отже, молекулярна маса та концентрація полімеру у розчиннику є відрегульованими для досягнення бажаної змішуваності, так само як бажаної швидкості вивільнення вміщеної сполуки, що сприяє росту кісток.

Відповідно до застосування даного винаходу, рідка композиція термопластичного полімеру, розчинника та сполуки, що сприяє росту кісток, є стабільною рідкою композицією. У даному винаході переважно одержують гомогенний розчин сполуки, що сприяє росту кісток в органічному розчиннику. Термопластичний полімер значною мірою розчиняється в органічному розчиннику. При вміщенні рідкої композиції в тіло, розчинник розсіюється, і полімер твердіє або загущується з утворенням полімерної системи, що містить сполуку, що сприяє росту кісток у твердій або гелеподібній полімерній матриці.

Тоді як не було наміру обмежити даний винахід специфічним механізмом дії, було виявлено, що молекулярна маса полімеру, застосовуваного у даному винаході, чітко впливає на швидкість вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток і швидкість деградації полімеру в місці перелому кістки, дефекту або uszkodження, доти, доки рідка композиція застосовується як проміжний продукт.

Для визначених переважних полімерів для застосування у даному винаході, встановлено, що молекулярна маса полімеру або співполімеру повинна знаходитися у діапазоні від близько 0,2 до близько 0,4 характеристичної в'язкості (Х.В. у децилітрах/г) для ефективного уповільненого вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток. Типова швидкість вивільнення вміщеної сполуки, що сприяє росту кісток, має місце при Х.В. близько 0,2 (близько 8000 - близько 16000 молекулярна маса) або близько 0,3 (близько 23000 - близько 45000 молекулярна маса) але може варіюватися у залежності від окремих компонентів композиції. Для більшості систем, є переважним встановити молекулярну масу полімеру до близько 0,2 Х.В. для ефективного уповільненого вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток. Одиницею виміру молекулярної маси є дальтони.

Для полі(DL-лактидної) або полімерної системи на основі співполімеру лактиду та гліколіду, бажаний діапазон молекулярної маси становить близько 0,2 до близько 0,4 Х.В., з найбільш переважною Х.В. близько 0,2. Молекулярна маса полімеру може варіюватися будь-яким з множини способів. Вибір способу, як правило, визначається типом полімерної композиції. Переважні полімери для застосування у даному винаході є комерційно доступними.

Високо переважними термопластичними полімерами для застосування у даному винаході є такі: ПЛГК співполімер зі співвідношенням молочної та гліколевої кислоти 1:1 з характеристичною в'язкістю близько 0,2дл/м (комерційно доступний від Boehringer Ingelheim як Copolymer RESOMER® RG 502 Н) (молекулярна маса близько 12000); ПЛГК співполімер зі співвідношенням молочної та гліколевої кислоти 1:1 з характеристичною в'язкіс-

тю близько 0,3дл/м (комерційно доступний від Boehringer Ingelheim як Copolymer RESOMER® RG 504 Н) (молекулярна маса близько 37000); ПЛГК співполімер зі співвідношенням молочної та гліколевої кислоти 1:1 з характеристичною в'язкістю близько 0,4дл/м (комерційно доступний від Boehringer Ingelheim як Copolymer RESOMER® RG 504 Н) (молекулярна маса близько 47000); і ПЛГК співполімер, блокований на кінці поліетиленгліколем (ПЕГ) - зі співвідношенням молочної та гліколевої кислоти 1:1 з характеристичною в'язкістю близько 0,79дл/м (комерційно доступний від Boehringer Ingelheim як PLG-PEG) (молекулярна маса близько 52000).

Шляхом відповідного вибору молекулярної маси полімеру та в'язкості, швидкість та об'єм вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, за даним винаходом з полімерної системи може варіюватися від дуже швидкої до дуже повільної. Наприклад, відповідно до даного винаходу, швидкість вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, натрієвої солі (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, може бути уповільнена для одержання практично повного вивільнення сполуки протягом близько семи днів. При застосуванні полімеру з більшою в'язкістю відповідно до даного винаходу, період часу може бути збільшений до близько чотирнадцяти днів. Бажана швидкість вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, залежить від декількох факторів, таких як вид тварини, до якої застосовується лікування, так само як специфічний стан, який лікують.

Концентрація полімеру в системі також може змінюватися для встановлення швидкості вивільнення включеної сполуки, що сприяє росту кісток. Було виявлено, що, чим більше розбавлена концентрація полімеру, тим легше сполука, що сприяє росту кісток, може вивільнятися. Даний ефект може застосовуватися в комбінації з іншими способами для більш ефективного регулювання вивільнення включеної сполуки, що сприяє росту кісток, як потребується. Наприклад, шляхом регуляції концентрації полімеру та сполуки, що сприяє росту кісток, при бажанні, може бути одержаний широкий діапазон швидкостей вивільнення.

Розчинники, застосовувані у термопластичних композиціях за даним винаходом, переважно є фармацевтично прийнятними, біосумісними і розсіюються в рідині тіла в місці введення, так, що вони можуть бути класифіковані як такі, що мають розчинність у воді, яка змінюється від високорозчинної до нерозчинної. Переважно, вони викликають відносно невелике, якщо це має місце, подразнення тканини або некроз в місці ін'єкції та імплантації. Переважно, розчинник може мати, щонайменше, мінімальний ступінь розчинності у воді. Коли органічний розчинник є нерозчинним у воді, або мінімально розчинним у воді, розчинник повільно розсіюється з рідкої полімерної композиції. Результатом є імплантат, що протягом періоду свого існування може містити кількість, що змінюється, залишкового розчинника. Особливо переважно, щоб органічний розчинник мав помірну або високу розчинність у воді, так, щоб він легко розсіювався з полімерної композиції в рідині тіла.

Найбільш переважно, розчинник розсіюється швидко з полімерної композиції так, щоб швидко сформувати твердий імплантат. Супроводжуваний розсіюванням розчинника, термопластичний полімер коагулюється або утворює гель, перетворюючись у тверду полімерну систему. Переважно, коли термопластичний полімер коагулюється, розсіювання розчинника викликає утворення пор у полімерній системі. У результаті, рідка композиція, що містить термопластичний полімер, розчинник і сполука, що сприяє росту кісток, утворює пористу тверду полімерну систему. Також, коли розчинник злегка розчинний у воді або нерозчинний у воді, розсіювання розчинника може призводити до утворення твердого пористого імплантату, або якщо деяка кількість розчинника залишається в імплантаті, результатом може бути утворення гелеподібного імплантату, що має небагато пор або не має їх.

Придатні розчинники включають рідкі органічні сполуки, що відповідають вищезгаданим критеріям. Переважний розчинник для застосування у даному винаході являє собою 14-метил-2-піролідон (НМП) через, щонайменше, частково, його сольватуючої здатності та його біосумісності.

Розчинники для рідких композицій термопластичних полімерів за даним винаходом вибирають по сумісності і відповідній розчинності полімеру та розчинника. Термопластичні полімери з більш низькою молекулярною масою в нормі легше розчиняються у розчинниках, ніж полімери з високою молекулярною масою. У результаті, концентрація термопластичного полімеру, розчиненого у різних розчинниках, розрізняється в залежності від типу полімеру та його молекулярної маси. Навпаки термопластичні полімери з більш високою молекулярною масою мають тенденцію коагулювати, утворювати гель або твердіють швидше, ніж термопластичні полімери з дуже низькою молекулярною масою. Більше того, полімери з більш високою молекулярною масою мають тенденцію утворювати більш високу в'язкість розчину, ніж матеріали з низькою молекулярною масою. Отже, для більшої ефективності ін'єкції, на додачу до хорошої швидкості вивільнення, регулюють молекулярну масу та концентрацію полімеру в розчиннику.

При утворенні полімерної системи з рідкої композиції, сполука, що сприяє росту кісток, стає вміщеною у полімерну матрицю. Після введення рідкої композиції для утворення в місці введення полімерної системи, сполука, що сприяє росту кісток, вивільняється з матриці в оточуючі тканини або рідини шляхом механізмів дифузії та деградації полімеру. Керування даними механізмами також може впливати на вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, у середовище з регульованою швидкістю. Наприклад, полімерна матриця може бути створена так, щоб розкладатися, після того як ефективна і/або достатня кількість сполуки, що сприяє росту кісток, вивільнена з матриці. Отже, вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, з матриці, може бути змінено шляхом, наприклад, розчинності сполуки, що сприяє росту кісток, у воді, розподілом сполуки, що сприяє росту кісток, у матриці або розміром, формою, нарізністю, роз-

чинністю та здатністю до біодеградації полімерної матриці, серед інших факторів. Вивільнення сполуки, що сприяє росту кісток, з матриці регулюють щодо його власної швидкості шляхом варіювання молекулярної маси полімеру для одержання бажаної тривалості і швидкості вивільнення.

Полімерна система створена таким чином, щоб містити сполуку, що сприяє росту кісток, у кількості, ефективній для забезпечення бажаного біологічного, фізіологічного і/або терапевтичного ефекту. Зокрема, полімерна система за даним винаходом створена таким чином, щоб містити сполуку, що сприяє росту кісток, у кількості, ефективній для стимуляції росту і виживаності кісткових клітин та тканин, і/або посилення активності функціонуючих кісткових клітин та тканин і кісткового мозку і подібного.

«Терапевтично ефективна кількість» сполуки, що сприяє росту кісток, включена у полімерну композицію за даним винаходом, залежить від множини факторів, таких як бажаний профіль вивільнення, концентрація сполуки, що сприяє росту кісток, необхідна для бажаного біологічного ефекту та період часу, протягом якого сполуку, що сприяє росту кісток, необхідно вивільняти для бажаного лікування. Зрештою, ця кількість визначається лікарем або ветеринаром пацієнта людини або тварини, що застосовує свій досвід і знання при призначенні відповідного типу і кількості сполуки, що сприяє росту кісток, для забезпечення лікування пацієнта. Звичайно не існує критичної верхньої межі кількості сполуки, що сприяє росту кісток, включеної в розчин полімеру. Єдиним обмеженням є фізичне обмеження для сприятливого введення, тобто сполука, що сприяє росту кісток, не повинна бути присутньою у такій високій концентрації, щоб в'язкість розчину або дисперсії була занадто високою для ін'єкції. Нижня межа сполуки, що сприяє росту кісток, вміщеної в полімерну систему, у типовому випадку залежить тільки від активності сполуки, що сприяє росту кісток, та періоду часу, необхідного для лікування.

Переважно, терапевтично ефективна кількість лікування росту кісток сполуки, що сприяє росту кісток, за даним винаходом варіюється від близько 0,001 до близько 100мг/кг/день, з особливо переважною кількістю від близько 0,01 до близько 10мг/кг/день.

Введення рідкої композиції за даним винаходом, зрештою, виконується у відповідності зі знаннями та методом професіонала з охорони здоров'я, що обслуговує пацієнта, такого як терапевт, або якщо доречно, доктор ветеринарії. Вибір визначеної композиції залежить від стану, що піддається лікуванню, і такий вибір повинний бути зроблений професіоналом з охорони здоров'я, що обслуговує пацієнта. Наприклад, у твердих тканинах, таких як кістка, полімер, що розсмоктується, який містить сполуку, що сприяє росту кісток, підтримує ріст нових кісткових клітин. Такі нові кісткові клітини згодом заміщають полімер, що розпадається.

Наприклад, переважна форма дозування сполуки, що сприяє росту кісток, (3-((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, являє собою

ліофільну натрієву сіль, відновлену розчином ПЛГК у НМЛ перед введенням. Форма дозування, що складається з ліофілізованої сполуки в одному шприці (шприц А) та розчину ПЛГК у НМП у другому шприці (шприц В) відома як А/В система для відновлення. Вміст обох шприців змішується разом безпосередньо перед доставкою дози в місце або біля місця перелому. Після розведення, вміст переноситься у градуйований дозуючий шприц для доставки. Форми дозування, що вводяться, є розчином і призводять до дисперсії сполуки з ПЛГК у НМП із бажаною стійкістю, наприклад, 5 і 50мгА/мл (мгА/мл відноситься до вільно-кислотного еквівалента форми сполуки - натрієвої солі). Форма дозування є парентеральною (наприклад, підшкірною, внутрішньом'язовою або внутрішньомозковою) ін'єкцією уповільненого вивільнення для місцевого введення. Така сполука в полімерній матриці уповільненого вивільнення (депо ін'єкція) створене для введення в місце або біля ділянки перелому або дефекту або ушкодження кістки, і не призначено для внутрішньовенного введення. Для забезпечення адекватної стабільності при збереженні може застосовуватися форма дозування двошприцева система (А/В), як описано вище, переважно зі сполукою у формі натрієвої солі. Однофазна композиція переважно зі сполукою у формі вільної кислоти, є переважно альтернативною композицією. Ґрунтуючись на стабільності сполуки та полімеру, стерильна фільтрація сполуки та опромінення полімерного розчину може бути переважним для виробництва стабільного стерильного продукту. В одному варіанті втілення винаходу форма дозування може бути зроблена та упакована у вигляді окремих алюмінієвих пакетів, що містять шприци, наповнені ліофільною формою сполуки в одному пакеті та полімерному розчині в іншому пакеті. Контейнери для доставки, системи та способи ліофілізації сполук, що сприяють росту кісток, за даним винаходом для одержання фармацевтичних композицій і наборів [описані у міжнародній патентній заявці, WO01/73363, опублікованій 4 жовтня 2001 року], що включена в даний опис як посилання.

Приклади

Наступні приклади надані для демонстрації даного винаходу. Такі приклади не повинні розглядатися як обмежувальний діапазон винаходу, тому що дані та інші еквівалентні варіанти втілення винаходу є очевидними у світлі даного розкриття та формули винаходу.

Приклад А

Для одержання форми дозування, з концентрацією 5 і 50мгА/мл, застосовували наступні комбінації А) та В) шприців з ліофілізатом та полімером, відповідно:

А) 5мгА/мл (при розведенні) (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, композиції натрієвої солі:

Лікарський засіб шприца А містить 4мгА ліофілізованої натрієвої солі в 1,25мл штирового шприца без поділок; і

Розчинник шприца В, який містить 0,8мл 50% RG502H/50% розчину НМЛ у 1,25мл охоплюючого шприца без поділок.

В) 50мгА/мл (після розведення) (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, композиція натрієвої солі:

Лікарський засіб шприца А містить 40мгА ліофілізованої натрієвої солі в 1,25мл штирового В-D шприца (товстого) без поділок; і

Розчинник шприца В, який містить 0,8мл 50% RG502H/50% розчину НМЛ у 1,25мл охоплюючого шприца (тонкого) без поділок.

МгА відноситься до вільно-кислотного еквівалента сполуки у формі натрієвої солі;

Відсоткові вмісти, що застосовуються у даних прикладах, основані на масі зазначених інгредієнтів;

RG502H являє собою ПЛГК співполімер зі співвідношенням молочної та гліколевої кислоти 1:1 з характеристичною в'язкістю 0,2дл/м, що є комерційно доступним наприклад, від Boehringer Ingelheim у вигляді Copolymer RESOMER® RG502H.

Приклад 1

50% RG502H/50% НМЛ з 5мгА/мл натрієвої солі (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, змішаний А/В (автоклаований розчин полімеру, ліофілізована сполука).

Приклад 2

50% RG502H/50% НМЛ з 10мгА/мл натрієвої солі (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, змішаний А/В (опромінений розчин полімеру, ліофілізована сполука).

Приклад 3

50% RG502H/50% НМЛ з 50мгА/мл натрієвої солі (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, змішаний А/В (опромінений розчин полімеру, ліофілізована сполука).

Приклад 4

47% RG502H/3% ПЛГ-ПЕГ/50% НМЛ з 50мгА/мл натрієвої солі (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, монофазний.

Приклад 5

47% RG503H/3% ПЛГ-ПЕГ/50% НМП з 50мгА/мл натрієвої солі (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, монофазний.

Приклад 6

45% RG504H/55% НМЛ з 50мгА/мл натрієвої солі (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, монофазний.

Приклад 7

37% RG503H/63% НМЛ з 50мгА/мл натрієвої солі (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, змішаний А/В (автоклаований розчин полімеру, ліофілізована сполука)

Приклад 8

37% RG503H/63% НМЛ з 50мгА/мл натрієвої солі (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, змішаний А/В

22 (опромінений розчин полімеру, ліофілізова-

на сполука)

Приклад 9

50% RG502H/50% НМЛ з 5мгА/мл (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, монофазний.

Оцінка сполук, що тестуються, у композиціях з регульованим вивільненням.

I. Модель поперечного перелому стегнової кістки щура

Використовували щурів-самців лінії Sprague-Dawley у віці 3-4 місяців. Тварин анестезували кетаміном та силасином у дозах 100 та 10мг/кг, відповідно. Задню кінцівку кожного щура голили та очищали. Надріз 1см робили збоку від колінної чашечки і розкривали стегновий виросток. Дріт Кишнера (0,045" у діаметрі) проводили у внутрішньомозковий канал через міжвиросткову частину, що служила для внутрішньої стабілізації. Надріз у м'язі закривали Vicryl® і шкірний надріз закривали скріпками для ран з нержавіючої сталі. Середню частину діяфіза закріпленої кінцівки ламали за допомогою триточкового згинального пристрою, якому надається рух вагою, що падає. Щурам дозволяли повністю ходити при опорі і не обмежували активність після пробудження від анестезії. Агенти, що тестуються, вводили в різні дні після хірургічного втручання, шляхом підшкірної ін'єкції в місце перелому. Тварин умертвляли на різні дні після лікування, і стегові кістки використовували для дослідження. Загоєння перелому оцінювали з використанням рентгенографії, гістоморфометрії та біомеханічного тесту [дивися, наприклад, F. Bonnarens and T.A. Einhorn, «Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone», *Journal of Orthopaedic Research* 2: 97-101 (1984)].

II. Протокол дослідження та результати в моделі перелому стегнової кістки у щурів

Щурам-самцям лінії Sprague-Dawley у віці 3-4 місяців робили перелом правої стегнової кістки. Щурам контрольної групи вводили відповідний розчинник. Щури групи лікування одержували однократну дозу сполуки, що тестується, в композиції з регульованим вивільненням за даним винаходом шляхом підшкірної ін'єкції в місце перелому відразу ж після хірургічного втручання. Концентрація лікарського препарату становила 50мг/мл, об'єм ін'єкції становив 300мкл, загальна доза становила 15мг/щура. Тварин умертвляли на 21 день і застосовували стегові кістки для рентгенологічного дослідження. Стегнові кістки, які лікували сполукою, що тестується, мали великі і більш щільні кісткові мозолі, ніж такі, які лікували розчинником, відповідно до рентгенографічної оцінки. Ці дані показують, що сполука, що тестується, стимулює утворення кісткових мозолів і може бути ефективною для поліпшення загоєння перелому.

Далі представлені деякі приклади полімерних композицій, що показали позитивні результати в моделі перелому стегнової кістки у щурів:

50% RG502H/50% НМЛ з 50мгА/мл натрієвої солі (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, змішаний А/В (опромінений розчин полімеру, ліофілізована сполука)

47% RG502H/3% ПЛГ-ПЕГ/50% НМЛ з 50мгА/мл натрієвої солі (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, монофазний.

47% RG503H/3% ПЛГ-ПЕГ/50% НМЛ з 50мгА/мл натрієвої солі (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти, монофазний.

МгА відноситься до вільно-кислотного еквівалента сполуки у формі натрієвої солі;

RG502H являє собою ПЛГК співполімер зі співвідношенням молочної та гліколевої кислоти 1:1 з характеристичною в'язкістю 0,3дл/мг, що є комерційно доступним наприклад, від Boehringer Ingelheim у вигляді Copolymer RESOMER® RG502H.

RG503H являє собою ПЛГК співполімер зі співвідношенням молочної та гліколевої кислоти 1:1 з характеристичною в'язкістю 0,3дл/мг, що є комерційно доступним наприклад, від Boehringer Ingelheim у вигляді Copolymer RESOMER® RG503H.

III. Модель періостальної ін'єкції у щурів

Використовували щурів-самців лінії Sprague-Dawley у віці 3 тижнів. Щурів анестезували шляхом інгаляції ізофлурану (2-3 хвилини) у провідниковій камері, розташованій у газоуловлювачі. Праву задню кінцівку кожного щура голили та очищали. Для місцевої ін'єкції застосовували голку 25 G з прикріпленим шприцом Гамільтона, заздалегідь наповненим розчином, що тестується. Робили ін'єкцію розчином у піднадкістковий простір передньої, у середній частині діяфіза, ділянки стегнової кістки в об'ємі 5-10мкл у різні дні. На 15 день щурів умертвляли і використовували стегові кістки для аналізу. [Дивися, наприклад, M.E. Joyce, A.B. Roberts, M.B. Sporn and M. Bolander, «Transforming growth factor-β and the initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur», *The Journal of Cell Biology* 110:2195-2207(1990).]

IV. Протокол дослідження та результати моделі періостальної ін'єкції щурам

На перший день у праві стегові кістки щурів лінії Sprague-Dawley вводили однократну ін'єкцію розчинника або сполуки, що тестується, в полімерний композиції. Сполукою, що тестується, була натрієва сіль 3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти. На 15 день усіх щурів умертвляли і збирали для аналізу праві стегові кістки. Надкісткову індукцію кістки оцінювали із застосуванням рентгенографії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометри (ДЕРА (DEXA)). Рентгенографія показала утворення нової кістки, розташованої в передньому відділі правої стегнової кістки, яку лікували сполукою, що тестується. Мінеральна щільність кістки (МПК (ВМС)) ділянки ін'єкції стегнової кістки (ділянка між меншим вертлюгом та серединою стегна), оцінена за допомогою ДЕРА вірогідно підвищувалася у щурів, яких лікували, сполукою, що тестується, у порівнянні з такими, яких лікували розчинником (дивися деякі приклади таких композицій, перелічені в таблиці А нижче.)

Таблиця А

| Композиція | Навантаження лікарським препаратом (мгА/мл) | Рентгенологічна ефективність (позитивно/загальне) | МПК (% підвищення vs Розч) |
|--|---|---|----------------------------|
| 47% 50:50 ПЛГК (RG502H Grade) +3% ПЛГ-ПЕГ (XB=0,79дл/г)/50% НМЛ | 0 | 0/10 | |
| 37% ПЛГК (RG503H Grade)/63% НМЛ | 0 | 0/10 | |
| 47% 50:50 ПЛГК (RG502H Grade) +3% ПЛГ-ПЕГ (XB=0,79дл/г)/50% НМЛ | 50 | 9/10 | +21 |
| 47% 50:50 ПЛГК (RG503H Grade) +3% ПЛГ-ПЕГ (XB=0,79дл/г) /50% НМЛ | 50 | 9/10 | +23 |
| 45% 50:50 ПЛГК (RG504H Grade)/55% НМЛ | 50 | 10/10 | +19 |
| 45% 50:50 ПЛГК (RG502H Grade) /5% ПЛГ-ПЕГ/50% НМЛ | 50 | 8/9 | +26 |
| 50% 50:50 ПЛГК (RG502H Grade)/50% НМЛ | 50 | 5/9 | +19 |
| 37% 50:50 ПЛГК (RG503H Grade)/63% НМЛ | 50 | 7/9 | +15 |
| 45% 50:50 ПЛГК (RG502H Grade)/5% ПЛГ-ПЕГ/50% НМЛ | 5 | 9/10 | +18 |
| 47% ПЛГК (RG503H Grade) +3% ПЛГ-ПЕГ/50% НМЛ | 5 | 6/8 | +18 |

Ефективність сполуки, що тестується, в матричній композиції уповільненого вивільнення у собак

Модель сегментарного дефекту

Застосовували модель сегментарного дефекту літтьової кістки для оцінки ефективності однократної дози сполуки, що тестується, (яка являє собою натрієву сіль 3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти в композиції ПЛГК (50% 50:50 ПЛГК (RG502H Grade)/50% НМЛ). Протокол був модифікований у такий спосіб: у тварин під загальною анестезією, підготовляли передню лапу та обкладали стерильною тканиною. Робили боковий розріз приблизно 10 см у довжину та оголювали літтьову кістку екстранадкістково. Окістя надрізали і зсували до проксимальної та дистальної частини розрізу. Потім робили 1,5 см сегментарний дефект у середній частині літтьової кістки із застосуванням маятникової пилки. Променеву кістку та міжкісткову мембрану, що залишилася, залишали інтактними. Місце дефекту зрошували фізіологічним розчином для видалення уламків кістки. Потім це місце заповнювали сполукою, що тестується, в матричній композиції уповільненого вивільнення, як описано вище. Собак поділяли на такі групи.

Таблиця 1

| Групи | Лікування |
|-------|--|
| A | 1мл носія |
| B | 50мг сполуки, що тестується (1мл композиції 50мг/мл) |
| C | 10мг сполуки, що тестується (1мл композиції 10мг/мл) |
| D | 10мг сполуки, що тестується (0,2мл композиції 50мг/мл) |

Рентгенограми передніх лап одержували відразу ж після хірургічного втручання і через кожні два тижні після, до закінчення дослідження. Рентгенограми класифікували за шкалою від 0 до 6 (таблиця 2)

Таблиця 2

Класифікаційна шкала рентгенограм

| | |
|--------|--|
| Клас 0 | Немає змін у порівнянні з негайними післяопераційними проявами |
| Клас 1 | Сліди рентгеноконтрастної речовини в дефектах |
| Клас 2 | Пластивчаста рентгеноконтрастність із плямами кальцифікації і без покриття дефекту |

| | |
|--------|--|
| Клас 3 | Дефект покритий, щонайменше, в одній точці речовиною з неоднорідною рентгеноконтрастністю |
| Клас 4 | Дефект покритий з центральної та бокової сторін речовиною з неоднорідною рентгеноконтрастністю, обрізані кінці кори залишаються видимими |
| Клас 5 | Те ж, що і клас 3, щонайменше, один з кіркових шарів неясний за рахунок нової кістки |
| Клас 6 | Дефект покритий однорідною новою кісткою, обрізані кіркові кінці не видимі |

Було виявлено, що однократне введення сполуки, що тестується, в матричній композиції з уповільненим вивільненням індукує повне закриття у собак, що знаходяться в групах В, С та D. Заново утворена кістка зворотно ремодельовує форму та розмір у вигляді контралатеральної кістки до 24 тижня. Навіть через 24 тижні літтьові кістки, які лікували розчинником, не виявляли ознак загоєння, що оцінювали по рентгенографії.

Схожі результати були одержані, коли собак лікували 10мг сполуки, що тестується, з концентрацією 50мг/мл (0,2мл кінцевого об'єму) або 1мл композиції з концентрацією 10мг/мл (групи С та D). В цілому близько 70-75% тварин, яких лікували, вилікувалися в порівнянні з відсутністю такого для контрольних тварин, яких лікували розчинником (таблиця 3).

Таблиця 3

Результати моделі сегментарного дефекту у собак

| Групи | Рентгенографічний клас | Повністю відновлені /кількість собак |
|-------|--|--------------------------------------|
| A | Дуже погане загоєння. Рентгенографічний клас від 0 до 1 | 0/8 |
| B | Рентгенографічний клас від 5 до 6 для двох собак. Для двох інших від 1 до 2 | 2/4 |
| C | Клас від 5 до 6 для 9 собак. Клас 1-2 для одного собаки. Два собаки не відповідали | 9/12 |
| D | Клас від 5 до 6. Один собака не відповідав | 3/4 |

Коли сполуку, що тестується (50мг/мл), досліджували у вищевказаній моделі в композиції, що містить 50% 50:50 ПЛГК (RG503H Grade)/50% НМЛ, вона погано працювала. Зрошення досягали у деяких собак, але воно було відкладене в порівнянні із собаками, яких лікували композицією, що містить RG502H Grade ПЛГК.

Модель остеотомії великогомілкової кістки у собак

Нормальне загоєння перелому звичайно являє собою біологічно оптимальний процес загоєння, у результаті виявлення прискорення загоєння у доклінічних моделях, які швидко загоюються, є як тяжким, так і перспективним. Сполуку, що тестується (якою була натрієва сіль (3-(((4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтової кислоти), у композиції ПЛГК (50% 50:50 ПЛГК (RG502H Grade)/50% НМЛ) вивчали для визначення її ефекту у відношенні прискорення загоєння у моделі остеотомії, що швидко загоюється, у собак. Посилення загоєння у даній моделі підтримує можливість застосування сполуки, що тестується, для загоєння нормальних переломів у людей, тому що у людей переломи загоюються більш повільно.

Для дослідження застосовували самців гончих собак 12±3кг, у віці 14 місяців. Собак поділяли на чотири групи по три-чотири тварини у кожній.

Таблиця 4

| Групи | Лікування |
|-------|--|
| A | Без лікування |
| B | 0,5мл носія |
| C | 5мг сполуки, що тестується (0,5мл композиції з концентрацією 10мг/мл) |
| D | 25мг сполуки, що тестується (0,5мл композиції з концентрацією 50мг/мл) |

У тварин під загальною анестезією готували передню лапу та обкладали стерильною тканиною. Робили боковий розріз приблизно 4см у довжину. Проводили хірургічну остеотомію у дистальній частині великогомілкової кістки собаки з

використанням пилки Джильї. Дефект стабілізували з застосуванням АО пластини. Малоомілкової кістка та міжкісткова мембрана, що залишилися, залишалися інтактними, і місце дефекту зрошували фізіологічним розчином для видалення кісткових уламків. Потім ділянку заповнювали носієм, як описано вище. Після хірургічного втручання тваринам дозволяли повне навантаження на ногу, і воду і їжу у вільному режимі. Рентгенограми передніх лап одержували відразу ж після хірургічного втручання і кожні два тижні до закінчення дослідження. Рентгенограми класифікували за шкалою від 0 до 6.

Таблиця 5

Результати дослідження
остеотомії великогомілкової кістки у собак

| Групи | Оцінка рентгенограми | Загоєння /кількість собак |
|-------|----------------------|---------------------------|
| A | Між 2 і 3 | 0/3 |
| B | Між 2 і 3 | 0/3 |
| C | Між 4 і 5 | 4/4 |
| D | Між 4 і 5 | 3/4 |

Ні в одній з чотирьох собак не загоїлася ділянка дефекту протягом періоду часу 8 тижнів у групах A та B. Цей період часу вибрали для закінчення дослідження для одержання розходжень між групами тварин, яких лікували. У чотирьох з чотирьох тварин було показано достовірне загоєння протягом періоду у 8 тижнів у групі C. У групі D, одна тварина виявилася не-відповідачем, однак в інших трьох було показане достовірне загоєння (таблиця 5).