



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41909 (13) C2

(51) 7 C07D333/60, A61K31/38

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ВИКОРИСТАННЯ КОМБІНАЦІЇ СПОЛУК ДЛЯ ІНГІБІРУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ, ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ

(21) 95073400

(22) 19 07 1995

(24) 15 10 2001

(31) 08/279,363

(32) 22 07 1994

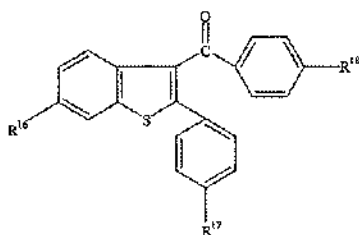
(33) US

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Блек Ларрі Джон, US, Калпінан Джордж Джо-
зеф, US

(73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, US

(56) US патент, № 4,230,862

(57) 1 Применение комбинации первого соедине-
ния, выбранного из 2-фенил-3-ароилбензо-
тиофенов, и второго соединения, представленного
бисфосфонатом, или их фармацевтически прием-
лемых солей и сольватов для ингибирования ос-
теопороза2 Применение по п 1, отличающееся тем, что
бисфосфонат выбирают из алендроната, помид-
роната, ризедроната, циклогептиламиномети-
ленбисфосфоната или 3-пиропидонил-1-гидрок-
сипропилиденбисфосфоната3 Применение по п 1, отличающееся тем, что
первое соединение представляет собой 2-фенил-
3-ароилбензо[б]тиофен формулыгде R¹⁶ представляет водород, гидроксигруппу или
C₁-C₅-алкоксигруппу, C₁-C₇-алканоилоксигруппу, C₃-
C₇-циклоалканоилоксигруппу, (C₁-C₆-алкокси)-C₁-C₇-
алканоилоксигруппу, замещенную или незамещен-
ную арилоксигруппу, или замещенную или неза-
мещенную арилоксикарбонилоксигруппу,R¹⁷ представляет водород, гидроксигруппу или C₁-
C₅-алкоксигруппу, адамантоилоксигруппу, хлор,
бром, C₁-C₇-алканоилоксигруппу, C₃-C₇-цик-
лоалканоилоксигруппу, (C₁-C₆-алкокси)-C₁-C₇-алка-
ноилоксигруппу, замещенную или незамещенную
арилоксигруппу, или замещенную или незаме-
щенную арилоксикарбонилоксигруппу,R¹⁸ представляет -O-CH₂-CH₂-X'-NR¹⁹R²⁰, где X' -
связь, или -CH₂-, R¹⁹ и R²⁰ независимо представ-
ляют C₁-C₄-алкил, или совместно с атомом азота,
к которому они присоединены, образуют пирроли-
динил, пиперидинил, гексаметилениминил или
морфолинил, или фармацевтически приемлемые
соли и сольваты этих соединений4 Применение по п 3, отличающееся тем, что 2-
фенил-3-ароилбензо[б]тиофен представляет со-
бой [6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-бензо[б]тиен-
3-ил][4-[2-(1-пиперидинил)этокси]фенил]метанон
или его фармацевтически приемлемые соли и
сольваты5 Применение по п 3, отличающееся тем, что 2-
фенил-3-ароилбензо[б]тиофен представляет со-
бой [6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-бензо[б]тиен-
3-ил][4-[2-(1-пирролидинил)этокси] фенил] ме-
танон или его фармацевтически приемлемые соли
и сольваты6 Фармацевтический препарат для ингибирования
остеопороза, отличающийся тем, что содержит
первое и второе соединения по любому из пп 1-5Изобретение относится к области медици-
ныПредставляющие в настоящее время об-
щественный интерес костные заболевания и на-
рушения включают постклимактерический осте-
пороз, старческий остеопороз, состояние больных,
длительное время подвергавшихся лечению кор-
тикостероидами, побочные явления при лечении
глюкокортикоидами и стероидами, лечение боль-ных, страдающих синдромом Кушинга, болезнь
Педжета, гонадальный дисплазмид, вокругостав-
ную эрозию при ревматоидном артрите, остео-
артрит, размягчение костей, остеомалацию, зло-
качественную гиперкальциемию, нарушение ос-
теогенеза, вследствие костных метастаз, пери-
одонтальную болезнь и гиперпаратиреоз Все пе-
речисленные болезни отличаются костными поте-
рями, возникающими в результате дисбаланса

между разрушением костей (костная резорбция) и образованием новых здоровых костей. Такой костный круговорот обычно продолжается всю жизнь и является механизмом, по которому происходит регенерация костей. Однако вышеуказанные состояния смещают равновесие в сторону костных потерь таким образом, что количество рассасываемых костей не восполняется в том же количестве новой костной тканью, в результате чего возникают потери костной ткани.

Одним из наиболее обычных костных нарушений является постклимактерический остеопороз. У женщин после менопаузы скорость костного круговорота возрастает, что приводит по мере уменьшения циркулирующего эстрогена к общим костным потерям. Скорость костного оборота отличается в зависимости от кости, и наиболее высока в местах с высоким содержанием трабекулярных костей, например, в позвоночнике и бедренной головке. Возможные костные потери в указанных местах сразу же после менопаузы составляют 4-5% в год. Возникающие потери костной массы и увеличение костных промежутков приводит к повышенному риску перелома, поскольку механическое единство кости быстро ухудшается.

В настоящее время в США зарегистрировано 20 миллионов человек с возникшим в результате остеопороза поддающимся обнаружению переломом позвоночника, и ежегодно отмечается 250000 случаев перелома бедра вследствие остеопороза. В последнем случае для 12% перелом приводит к смерти в течение первых двух лет, а 30% больных требуют домашнего ухода после перелома. Таким образом, костные нарушения отличаются заметным уровнем смертности, значительным ухудшением качества жизни для выживших и значительными финансовыми потерями для семьи.

По существу все вышеперечисленные заболевания отступают при лечении средствами, подавляющими костную резорбцию. Костная резорбция протекает за счет активности клеток, называемых остеокластами. Остеокласты уникальны по своей способности поглощать как минерал гидроксиапатит, так и органическую матрицу кости. В этом они несколько напоминают поглощающие клетки хряща, называемые хондрокластами. Именно по этой причине эффективные ингибиторы остеокластической костной резорбции способны также подавлять создаваемое клетками разрушение хряща, наблюдаемое при ревматоидном артрите и остеоартрите.

Лечение с целью подавления остеопороза включает применение эстрогенов. Четко показано, что эстрогены останавливают остеопороз, наблюдаемый после менопаузы, и ограничивают развитие остеопороза, однако общее состояние больного ухудшается из-за побочных эффектов, создаваемых эстрогеном. Такие побочные эффекты включают возобновление менструаций, мастодию, повышение риска рака матки и возможно повышение риска рака груди.

Или же для лечения больных остеопорозом применяют кальцитонин. Показано, что кальцитонин непосредственно подавляет резорбирующую активность остеокластов млекопитающих, и кальцитонин широко применяется в Италии и

Японии. Однако, кальцитонины из-за их высокой стоимости для многих недоступны, и, видимо, их эффективность недолговечна. Те остеокласты способны «увильнуть» от подавления кальцитонином резорбции путем разрегулирования рецепторов кальцитонина. Таким образом, имеющиеся клинические данные предполагают, что постоянное лечение кальцитонином может и не привести к долговременной эффективности в прекращении постклимактерических потерь кости. Продолжает оставаться представляющим огромный интерес поиск, направленный на новые способы лечения с целью подавления костных потерь.

Настоящим изобретением предлагаемый новый способ ингибирования остеопороза, состоящий в введении нуждающемуся в этом человеку первого соединения, выбранного из 1) триарилэтиленов, 2) 2,3-диарил-2Н-1-бензопиранов, 3) 1-аминоалкил-2-фенилиндолов, 4) 2-фенил-3-арилбензотиофенов, 5) 1-(замещенный)-2-арилдигидронафталинов или 6) бензофуранов, и второго соединения, представленного бисфосфонатом или его фармацевтически приемлемыми солями или сольватами.

Изобретение кроме того направлено на комбинированные фармацевтические препараты и соли.

Настоящее изобретение основано на открытии того, что комбинированное лечение человека, заключающееся во введении компонента из первой группы соединений, охарактеризованной выше, вместе с бисфосфонатами применимо для подавления костных потерь. Лечение может быть последовательным, совместным или одновременным, из которых два последних способа предпочтительны.

Общие химические термины, применяемые для обозначения соединений настоящего изобретения, имеют свои обычные значения. К примеру, «алкил» сам по себе или как часть другого заместителя означает алкильный радикал с прямой или разветвленной цепью и указанным числом атомов углерода, например метил, этил, пропил и изо-пропил и их высшие гомологи, а также изомеры там, где это указано.

Термин «алкоксигруппа» означает алкильную группу с указанным числом атомов углерода, связанную с родоначальным фрагментом атомом кислорода, например метокси-, этокси-, пропокси-, буюкси-, пентиокси- и гексилоксигруппа, а также структуры с разветвленной цепью, например изо-пропокси- и изобуюксигруппа.

Термин «замещенный алкил» включает алкил, замещенный одним или несколькими известными заместителями. В случае применения этого термина в связи с бисфосфонатами значения заместителей должны быть раскрыты.

Термин «C₁-C₇-алканойлоксигруппа» относится к группе -O-C(O)-R^a, где R^a представляет водород или C₁-C₆-алкил и включает формилокси-, ацетокси-, пропаноилокси-, бутаноилокси-, пентаноилокси-, гексаноилоксигруппу и т.п., и включает изомеры с разветвленной цепью, такие как, например 2,2-диметилпропаноилокси- и 3,3-диметилбутаноилоксигруппа.

Аналогично термин «C₄-C₇-циклоалканойлоксигруппа» относится к группе -O-C(O)-(C₃-C₆-

циклоалкил), где C₃-C₆-циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил

Термин «(C₁-C₆-алкокси)-C₁-C₇-алканоилоксигруппа» относится к группе —O-C(O)-R^o-O-(C₁-C₆-алкил), где R^o представляет связь — (C₁-C₆-алкоксикарбонилоксигруппу) или C₁-C₆-алкандиол, и включает, например метоксикарбонилокси-, этоксикарбонилокси-, пропоксикарбонилокси-, бутоксикарбонилокси-, метоксиацетокси-, метоксипропаноилокси-, метоксибутаноилокси-, метоксигексаноилокси-, этоксиацетокси-, этоксипропаноилокси-, этоксибутаноилокси-, этоксипентаноилокси-, этоксигексаноилокси-, пропоксиацетокси-, пропоксипропаноилокси-, пропоксибутаноилоксигруппу и т.п.

Термин «незамещенная или замещенная арилоксигруппа» означает группу —O-C(O)-арил, где арил представляет фенил, нафтил, тиенил, фурил, и каждая такая группа незамещена или монозамещена гидроксильной, галогеном, C₁-C₃-алкилом, C₁-C₃-алкоксигруппой

Термин «незамещенная или замещенная арилоксикарбонилоксигруппа» означает группу —O-C(O)-O-арил, где арил представляет фенил, нафтил, тиенил или фурил, и каждая такая группа незамещена или монозамещена гидроксильной, галогеном, C₁-C₃-алкилом или C₁-C₃-алкоксигруппой

Термин «галоген» относится к хлору, фтору, брому или йоду

Термин «ингибирование» в применяемом здесь значении включает свои общепринятые значения, в том числе предотвращение, препятствование, сдерживание и замедление, прекращение или обращение развития или тяжести, а также контроль и/или лечение уже возникших показателей. Настоящий способ включает как медико-терапевтические, так и профилактические методы по мере необходимости

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям соединений указанных типов, по существу нетоксичных для живых организмов. Типичные фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные реакцией соединения вышеуказанного типа с фармацевтически приемлемой минеральной или органической кислотой, или с фармацевтически приемлемым основанием щелочного металла или органическим основанием в зависимости от типа присутствующих в соединении заместителей

Примеры фармацевтически приемлемых минеральных кислот, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей, включают хлористоводородную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, фосфористую кислоту и т.п. Примеры фармацевтически приемлемых органических кислот, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей, включают алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, щавелевую кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, фенилзамещенные алкановые кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты и т.п. Таким образом, такие фармацевтически приемлемые соли,

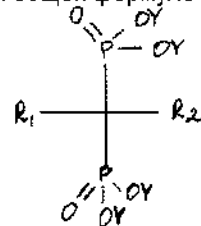
приготовленные из минеральных или органических кислот, включают гидрохлорид, гидробромид, нитрат, сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, гидройодид, гидрофторид, ацетат, пропионат, формат, оксалат, цитрат, лактат, п-толуолсульфонат, метансульфонат, малеат и т.п.

Многие соединения вышеприведенных типов, содержащие карбоксигруппу, карбонил, гидроксигруппу или сульфоксидную группу, могут быть превращены в фармацевтически приемлемую соль реакцией с фармацевтически приемлемым основанием щелочного металла или органическим основанием. Примеры фармацевтически приемлемых органических оснований, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей, включают аммиак, амины, например триэтанолламин, триэтиламин, этиламин и т.п. Примеры фармацевтически приемлемых оснований щелочных металлов включают соединения общей формулы MOZ, где M представляет атом щелочного металла, например натрий, калий или литий и Z представляет водород или C₁-C₄-алкил

Необходимо подчеркнуть, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли настоящего изобретения, решающей роли не играет, если только соль в целом будет фармацевтически приемлемой и если анионный или катионный фрагмент не придает соли нежелательных свойств

Кроме того некоторые соединения, указанные, как применимые в способах настоящего изобретения, могут образовывать сольваты с водой или обычными органическими растворителями. Подобные сольваты охватываются объемом настоящего изобретения

Класс соединений, известных под названием бисфосфонатов, включает соединения, содержащие фрагмент дифосфоновой кислоты, разделенный углеродной связью, и включающие самые разнообразные боковые цепи, обычно содержащие основную функцию. Соединения соответствуют следующей общей формуле



где Y₁, R₁ и R₂ могут быть представлены заместителями, определенными в патенте США 5,139,786 и EPO публикации 0416689A2, опубликованной 13 марта 1991 г.

Показано, что фармакологически эти соединения замедляют или прекращают костную резорбцию подавлением (ингибированием) функционирования остеокластных клеток. Отдельные соединения этого типа в настоящее время проходят клинические испытания на предмет лечения постклимактерического остеопороза. Многие из этих соединений были испытаны в качестве средств лечения болезни Педжета и злокачест-

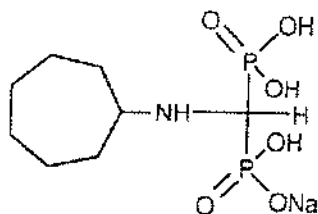
венной гиперкальциемии и некоторые из них одобрены для применения

Специалистам известны три различных поколения бисфосфонатов. К первому поколению обычно относят соединение этидронат. Данное соединение поступило в продажу, как лекарство для лечения болезни Педжета и злокачественной гиперкальциемии.

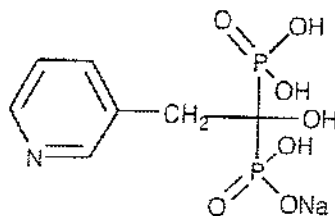
Ко второму поколению бисфосфонатов относят соединения клодронат и памидронат. Клодронат продается для лечения болезни Педжета и злокачественной гиперкальциемии. Памидронат, вероятно, в ближайшем будущем будет одобрен в некоторых Европейских странах для лечения остеопороза.

К третьему поколению бисфосфонатов относятся алендронат, резидронат и тилудронат, а также целый ряд менее известных соединений. Фармакологически эти соединения гораздо более эффективны и, как заявлено, отличаются незначительными побочными эффектами.

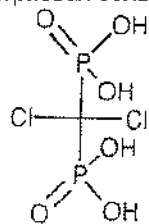
Некоторые бисфосфонаты имеют следующее строение



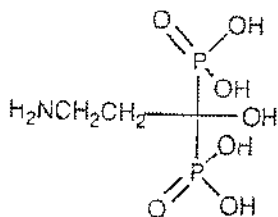
Циклопропиламинометиленбисфосфонат, натриевая соль



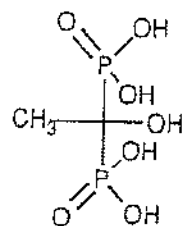
Ризедронат
3-пириденилметил-1-гидроксиметилен-бисфосфонат, натриевая соль



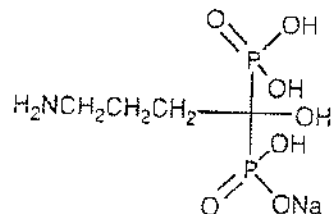
Клодронат
Дихлорметилен бисфосфонат



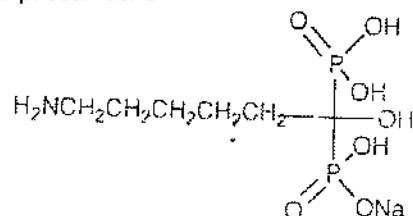
Памидронат
3-амино-1-гидроксипропилиденбисфосфонат



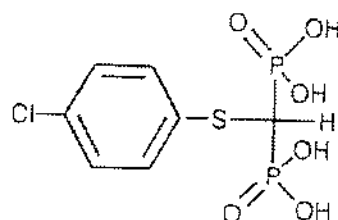
Этидронат
1-гидроксиэтилиден-бисфосфонат



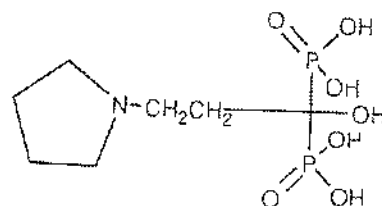
Алендронат
4-амино-1-гидроксипропилиденбисфосфонат, натриевая соль



6-амино-1-гидроксигексидиленбисфосфонат, натриевая соль



Тилудронат
4-Хлорфенилтиометиленбисфосфонат



3-пириденил-1-гидроксипропилиден-бисфосфонат

Предпочтительными являются алендронат, памидронат, ризедронат, циклогептаминометиленбисфосфонат и 3-пириденил-1-гидроксипропилиден-бисфосфонат и их соли и сольваты.

Бисфосфонаты, видимо, обладают активностью в качестве средств для лечения остеопороза, но в то же время для них характерны следующие побочные эффекты:

- 1) обладают способностью подавлять образование костной ткани, а также резорбцию,
- 2) плохо адсорбируются при пероральном приеме и, как известно, вызывают раздражение желудочно-кишечного тракта,
- 3) обладают чрезмерно длительным периодом полураспада в костях,

4) все они способны вызвать остеопороз и

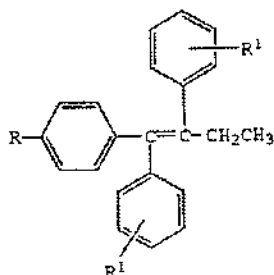
5) существуют сомнения относительно биомеханической прочности костей при введении бисфосфонатов

В целом, допускается, что эти соединения могут оказать большой эффект при лечении остеопороза, однако, возникает озабоченность в связи с их долговременными эффектами

Таким образом, совершенно очевидно, что больных остеопорозом следует подвергать минимальному воздействию этих соединений. Уменьшение воздействия при сохранении эффективности может быть достигнуто либо применением бисфосфонатов ограниченное время (циклически), либо повышением их эффективности включением другого противорезорбционного средства с иным механизмом действия

К соединениям первого типа, подлежащих смешиванию в лечебных целях с бисфосфонатами, относятся триарилэтилены. Эти соединения хорошо известны, они раскрыты и их получают способами, приведенными в патенте США № 4,536,516, патенте США № 2,914,563, Ogawa и др., Chem Pharm Bull 39(4), 911 (1991), которые во всей их полноте вводятся здесь в качестве ссылки. Примеры характерных соединений этого типа включают тамоксифен, кломифен, (Z)-4-[1-[4-[2-(диметиламино)этокси]-фенил]-2-(4-изопропил)фенил]-1-бутенил]фенилмонофосфат

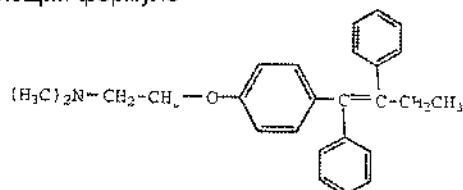
Триарилэтилены включают соединения, соответствующие формуле



I

где R представляет простую эфирную группу основного характера формулы $-\text{OC}_n\text{H}_{2n}\text{A}$, где $n=2,3$ или 4 и A представляет диалкиламиногруппу, в которой алкильные группы независимо содержат 1-4 атома углерода или циклическую структуру, выбранную из N-пиперидинила, N-пирролидинила, N-морфолинила и N-гексаметиламиногруппы, каждый R^1 независимо представляет водород, гидроксигруппу, галоген и метоксигруппу, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты

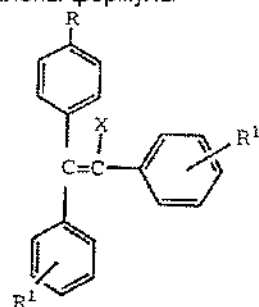
В патенте США 4,536,516 раскрыт триарилэтилен, названный тамоксифеном и соответствующий формуле



Ia

а также его фармацевтически приемлемые соли с кислотами и его сольваты, указаны способы синтеза этого соединения

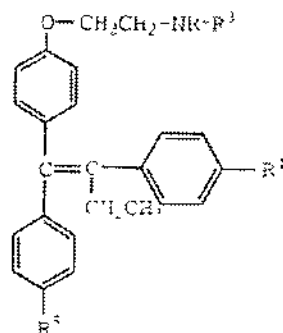
Аналогично, в патенте США 2,914,563 раскрыты триарилэтилены формулы



II

где R представляет простую эфирную группу основного характера формулы $-\text{OC}_n\text{H}_{2n}\text{A}$, где $n=2,3$ или 4 и A представляет диалкиламиногруппу, в которой алкильные группы независимо содержат 1-4 атома углерода, или циклическую структуру, например N-пиперидинил, N-пирролидинил или N-морфолинил. Группа $-\text{OC}_n\text{H}_{2n}\text{A}$ соединена с фенильным циклом в пара-положении относительно атома углерода, связанного с этиленовой группой. Каждый R^1 независимо представляет водород, гидроксигруппу, галоген или метоксигруппу, X – галоген, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты. В патенте указаны способы синтеза этих соединений

В работе Ogawa и др. (см. выше) раскрыты триарилэтилены формулы



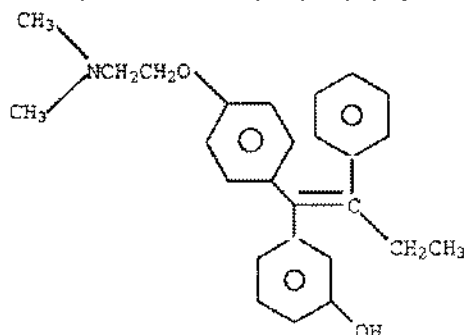
III

где R^2 и R^3 независимо выбирают из водорода и метила,

R^4 представляет изопропил, изопропен-2-ил, моно- или дигидроксиизопропил,

R^5 представляет гидроксигруппу или фосфат ($-\text{OPO}_3\text{H}_2$), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты. В статье указаны также способы синтеза этих соединений

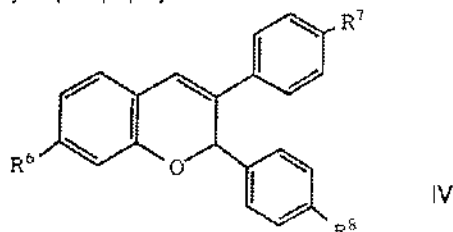
Кроме того, в патенте США 5,254,594 и ЕРО 054,168 раскрыт триарилэтилен под названием дропоксифен, соответствующий формуле



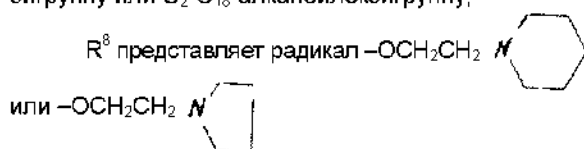
IIIb

Соединения второго типа включают 2,3-диарил-2Н-1-бензопираны. Эти соединения раскрыты и их синтезируют по методикам, приведенным в EP 470 310 A1 работе Sharma и др., J Med Chem, 33, 3210, 3216, 3222 (1990), которые во всей их полноте вводятся здесь в качестве ссылок. Примеры характерных соединений этого типа включают 2-/4-2-(1-пиперидинил)этоксифенил-/3-/4-гидроксифенил-/2Н-1-бензопиран, 2-/4-/2-(1-пиперидинил)этоксифенил-/3-фенил-7-метокси-2Н-1-бензопиран, 2-/4-/2-(1-пиперидинил)этоксифенил-/3-/4-гидроксифенил-/7-гидрокси-2Н-1-бензопиран.

В EP 470 310 A1 описаны бензопираны, соответствующие формуле



где R^6 и R^7 одинаковы или различны и представляют водород, гидроксигруппу, C_1 - C_{17} алкоксигруппу или C_2 - C_{18} -алканойлоксигруппу,

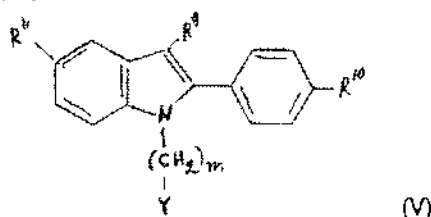


и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты

Приведен синтез этих бензопиранов

К соединениям третьего типа относятся 1-аминоалкил-2-фенилиндолы. Эти соединения раскрыты и их получают по методикам, приведенным в работе Von Angerer и др. J Med Chem 33, 2635 (1990), полное содержание которой вводится здесь в качестве ссылки.

Описанные в работе Von Angerer и др. (см. выше) 1-аминоалкил-2-фенилиндолы соответствуют формуле



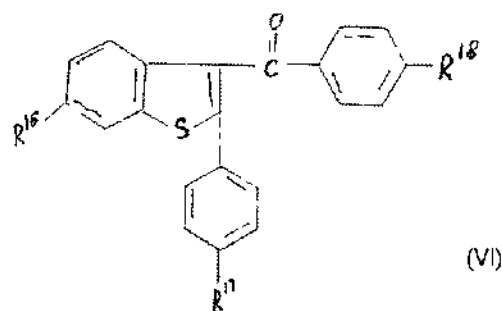
где R^9 представляет водород или метил, R^{10} и R^{11} представляют метокси- или гидроксигруппу, $m = 4-8$,

Y — группа $NR^{12}R^{13}$, где R^{12} и R^{13} независимо выбирают из водорода, метила и этила или один из R^{12} или R^{13} — водород, а другой — бензил, или совместно с атомом азота образуют пирролидинил, пиперидинил или морфолинил, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты. Специально указаны методики синтеза таких соединений или даются ссылки на их синтез.

Соединения четвертого типа включают 2-фенил-3-арилбензо(б)тиофены (Z-триарилпиро-

ноны). Эти соединения раскрыты и их получают по методикам, приведенным в патенте США № 4,133,814 патенте США № 4,418,068 и в работе Jones и др., J Med Chem 27, 1057-1066 (1984). Примеры характерных соединений этого типа включают ралоксифен /6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензо(б)тиен-3-ил-/4-/2-(1-пиперидинил)этоксифенилметанола гидрохлорид, ранее назывался кеоксифеном и /6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензо(б)тиен-3-ил-/4-/2-(1-пирролидинил)-этоксифенилметанола гидрохлорид.

2-фенил-3-арилбензо(б)тиофены, примеры которых приведены в патенте США № 4,133,814, соответствуют формуле



где R^{16} представляет водород, гидроксигруппу, C_1 - C_5 -алкоксигруппу, C_1 - C_7 -алканойлоксигруппу, C_3 - C_7 -циклоалканойлоксигруппу, $(C_1$ - C_6 -алкокси)- C_1 - C_7 -алканойлоксигруппу, замещенную или незамещенную арилоксигруппу или замещенную или незамещенную арилоксикарбониллоксигруппу,

R^{17} представляет водород, гидроксигруппу, C_1 - C_5 -алкоксигруппу, адамантоилоксигруппу, хлор, бром, C_1 - C_7 -алканойлоксигруппу, C_3 - C_7 -циклоалканойлоксигруппу, $(C_1$ - C_6 -алкокси)- C_1 - C_7 -алканойлоксигруппу, замещенную или незамещенную арилоксигруппу или замещенную или незамещенную арилоксикарбониллоксигруппу,

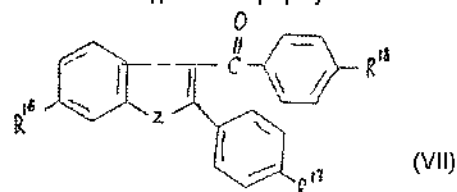
R^{18} — группа $-O-CH_2-CH_2-X'-NR^{19}R^{20}$, X' — связь или CH_2 ,

R^{19} и R^{20} независимо представляют C_1 - C_4 -алкил или совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, пиперидинил, гесаметилениминил или морфолинил, и их фармацевтически приемлемым солям с кислотами и сольватам.

Способы синтеза этих соединений раскрыты в патенте США 4,133,814. Ралоксифен и его получение описаны в патенте США 4,418,068.

К соединениям пятого типа принадлежат 1-замещенный-2-арилдигидронафталины. Эти соединения раскрыты и их получают способами по патентам США №№ 4,400,543, 4,323,707, 4,230,862 и 3,274,213. Примеры характерных соединений этого типа включают нафоксиден и триоксифен.

Примеры 1-замещенных-2-арилдигидронафталинов приведены в патенте США 4,230,862, в котором описаны соединения формулы



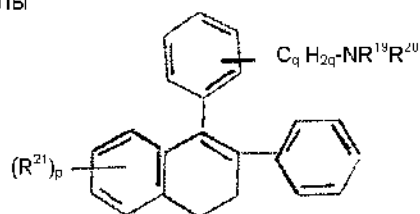
где Z представляет $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 R^{16} представляет водород, гидроксигруппу или C_1-C_5 -алкоксигруппу,

R^{17} представляет водород, гидроксигруппу или C_1-C_5 -алкоксигруппу, C_1-C_5 -ацилоксигруппу, C_1-C_5 -алкоксикарбонилксигруппу, бензипоксигруппу, адамантоилксигруппу, хлор или бром,

R^{18} представляет C_1-C_5 -алкоксигруппу или $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, R^{19} и R^{20} независимо представляют C_1-C_4 -алкил или совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, пиперидинил, гексаметилениминогруппу или морфолинил, а также их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и сольваты

Способы синтеза этих соединений раскрыты в патенте США 4,230,862

Примеры 1-замещенный-2-арилдигидронафталинов приведены также в патенте США 3,274,213, в котором описаны соединения формулы



VIII

где R^{19} и R^{20} представляют C_1-C_8 -алкил или совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный насыщенный гетероциклический радикал, выбранный из пирролидинила, 2-метилпирролидинила, 2,2-диметилпирролидинила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 2,4-диметилпиперазинила, морфолинила, пиперидинила, 2-метилпиперидинила, 3-метилпиперидинила, гексаметилениминила, гомопиперазинила и гомоморфолинила,

$q = 2-6$,

$p = 1-4$,

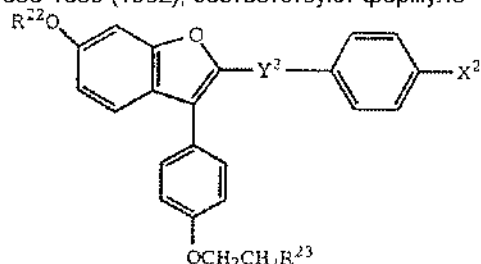
$\text{R}^{21} = \text{C}_1-\text{C}_8$ -алкоксигруппа,

а также фармацевтически приемлемые соли и сольваты этих соединений

В патенте указаны способы синтеза этих соединений

Соединения шестого типа включают 2-(заместитель)-3-арилбензофураны. Эти соединения раскрыты и их получают по методикам, приведенным в работе Тео и др., J Med Chem 35, 1330-1339

2-замещенный-3-арилбензофураны, описанные в работе Тео и др., J Med Chem 35, 1330-1339 (1992), соответствуют формуле



где $\text{X}^2 =$ галоген,

$\text{Y}_2 =$ связь или $-\text{CH}_2-$,

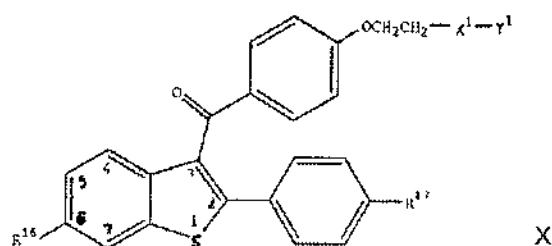
IX

$\text{R}^{22} =$ водород или метил,

$\text{R}^{23} =$ группа $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, где R^{19} и R^{20} независимо представляют C_1-C_4 -алкил или совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, пиперидинил, гексаметилениминил и морфолинил, а также фармацевтически приемлемые соли и сольваты этих соединений

В работе раскрыты также способы синтеза этих соединений

К предпочтительному типу соединений, применимых в способах настоящего изобретения, относятся бензотиофены. Более предпочтительны бензотиофены формулы



где $\text{X}^1 =$ связь или $-\text{CH}_2-$,

R^{16} представляют гидроксил, метоксигруппу, C_1-C_7 -алканойлоксигруппу, C_3-C_7 -циклоалканойлоксигруппу, (C_1-C_6) -алкокси- C_1-C_7 -алканойлоксигруппу, замещенную или незамещенную ароилоксигруппу или замещенную или незамещенную арилоксикарбонилксигруппу,

R^{17} представляет водород, гидроксил, хлор, бром, метоксигруппу, C_1-C_7 -алканойлоксигруппу, C_3-C_7 -циклоалканойлоксигруппу, (C_1-C_6) -алкокси- C_1-C_7 -алканойлоксигруппу, замещенную или незамещенную ароилоксигруппу или замещенную или незамещенную арилоксикарбонилксигруппу,

Y^1 представляет гетероцикл, выбранный из группы, включающей пирролидинил, пиперидинил или гексаметилениминил, а также фармацевтически приемлемые соли и сольваты этих соединений. Особенно рекомендуется ралоксифен и его пирролидиниловый аналог

В объем изобретения включены продукты, полученные образованием соли, предпочтительно состоящие из одной молекулы кислотного бисфосфоната и одной молекулы соединения основного характера из первой группы. Предпочтительные соли включают ралоксифен/алендронат, ралоксифен/памидронат, ралоксифен/ризедронат, ралоксифен/циклогептиламинометилиденбисфосфонат и ралоксифен/3-пиропиденил-1-гидросипропилиден-бисфосфонат

Соединения, используемые в способе настоящего изобретения, эффективны в широком интервале дозировок. К примеру, дозировки соединений первой группы в день будут, как правило, охватываться интервалом 0,01-1000 мг/кг массы тела. При лечении взрослого человека рекомендуется интервал 10-600 мг/день единственной или раздельными дозами. Количество бисфосфоната охватывается интервалом 5-400 мг/день. Однако, необходимо указать, что количество соединений, вводимых на практике, будет определяться лечащим врачом в свете соответствующих обстоятельств, в том числе подлежащей лечению

болезни, выбора вводимого соединения, возраста, веса и реакции конкретного больного, тяжести симптомов болезни и выбранного пути введения. Таким образом, вышеприведенные интервалы дозирования ни в коей мере не предназначены для ограничения объема изобретения. Хотя настоящие соединения рекомендуются вводить перорально, соединения могут быть также введены различными другими путями, например чрескожно, подкожно, через нос, внутримышечно и внутривенно.

Хотя соединения могут быть введены непосредственно, тем не менее соединения рекомендуются применять в виде фармацевтического препарата, содержащего фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель и соединение изобретения. Такие препараты будут содержать 0,01-99% активных соединений.

При изготовлении препаратов настоящего изобретения активные компоненты обычно смешивают с по меньшей мере одним носителем или разбавляют по меньшей мере одним носителем, или заключают в носитель, который может иметь вид капсулы, саше, бумажного или иного контейнера. Если носитель служит разбавителем, это может быть твердое, полужидкое или жидкое вещество, выполняющее роль носителя, наполнителя или среды для активного компонента. Таким образом, препараты могут иметь вид таблеток, гранул, пилюль, порошков, саше, каше, эликсиров, эмульсий, растворов, сиропов, суспензий, аэрозолей (в твердой форме или в жидкой среде), твердых и мягких желатиновых капсул.

Примеры приемлемых носителей, разбавителей и наполнителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, камедь акации, фосфат кальция, альгинаты, жидкий парафин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, трагакант, желатин, сироп, метилцеллюлозу, метил- и пропилгидроксibenзоаты, растительные масла, например, оливковое масло, инъектируемые органические эфиры, например, этилолеат, тапэк, стеарат магния, воду и минеральные масла. Препараты могут также включать смазывающие средства, смазки, эмульгирующие и суспендирующие средства, консерванты, подслащивающие средства, ароматизаторы, стабилизаторы или вкусовые добавки. Препараты изобретения для применения по известным специалистам методикам могут быть изготовлены в такой форме, которая обеспечит быстрое, замедленное или отложенное выделение активного компонента после введения больному.

Для приема перорально соединения могут быть смешаны с носителями и разбавителями и формованы в таблетки или могут быть заключены в желатиновые капсулы.

Композиции рекомендуют изготавливать в единичных дозированных формах, при этом каждая единичная доза содержит 1-500 мг, более обычно 5-300 мг активного компонента. Термин «единичная дозированная форма» относится к физически дискретной единице, пригодной для введения человеку и другим млекопитающим в виде единичной дозировки, при этом каждая единица содержит заданное количество активного

вещества, рассчитанное на создание целевого лечебного действия, в смеси с приемлемым фармацевтическим носителем, разбавителем или наполнителем.

Если более конкретно, то в объеме настоящего изобретения рассматриваются три различных базовых препарата.

1) Отдельные, вводимые совместно дозированные препараты. Такой препарат состоит из каждого, приготовленного отдельно лекарственного средства для парентерального или перорального введения, полученного хорошо известными специалистами методами, в частности, способами, указанными для каждого соединения в цитированных ссылках. Поскольку два отдельных препарата вводят совместно, каждый препарат, особенно для приема перорально, должен иметь опознавательную окраску или каким-то иным образом помечен для легкой идентификации, чтобы не вводить в заблуждение ни больного, ни лечащего врача. В связи с тем, что концепция настоящего изобретения заключается в минимальном воздействии на больного большими дозами дисфосфоната при максимальной эффективности, рассматриваемые методики применения настоящего изобретения требуют кратковременного или циклического использования бисфосфоната и непрерывного применения соединения первой группы.

2) Препараты единой смеси. Один из путей избежать возможной путаницы, позволяющим применять лекарственные средства различной силы, заключается в смешивании двух активных компонентов в простую смесь в форме, хорошо известной специалистам. Больной может принимать оранжевые таблетки, содержащие, например 50 мг ралоксифена и 25 мг ризедроната, один раз в день в течение двух недель с последующим прекращающимся приемом голубых таблеток, содержащих 50 мг ралоксифена.

3) Препараты единственной молярно определенной соли. Такой препарат, в котором каждое лекарственное средство является противоионом для другого, содержит соль определенного химического состава. Этим улучшается консистенция и однородность препарата и возможно абсорбция бисфосфоната при пероральном приеме.

Поскольку существуют большие опасения, касающиеся побочных эффектов при лечении бисфосфонатами, длительное, непрерывное применение бисфосфоната не рекомендуется с применением более приемлемого циклического режима. Пример такой циклической методики приводится в связи с применением бисфосфонатов для лечения болезни Педжета и особенно для лечения остеопороза в работе Watts NB и др. The New England J of Medicine 323(2), стр. 73-79.

Для более полной иллюстрации операций настоящего изобретения даются следующие примеры препаратов. Примеры приводятся лишь с целью иллюстрации, и не предназначены для ограничения объема изобретения. В препаратах может быть использовано в качестве активного компонента любое из вышеуказанных соединений.

Препарат 1

Твердые желатиновые капсулы получают использованием следующих компонентов

	Кол-во на капсулу	Концентрация в % (мас.)
Активный компонент-(ы)	250 мг	55
Высушенный крахмал	220 мг	43
Стеарат магния	10 мг	2
	480 мг	100

Вышеуказанные компоненты смешивают и полученной смесью в количестве 460 мг заполняют твердые желатиновые капсулы

Препарат 2
Капсулы, каждая из которых содержит 20 мг лекарства, получают следующим образом

	Кол-во на капсулу	Концентрация в % (мас.)
Активный компонент-(ы)	20 мг	10,0
Крахмал	89 мг	44,5
Микрокристаллическая целлюлоза	89 мг	44,5
Стеарат магния	2мг	1,0
	200 мг	100,0

Активный компонент-(ы) , целлюлозу, крахмал и стеарат магния, пропускают через сито № 45 меш (стандарт США), после чего смесью заполняют твердые желатиновые капсулы

Препарат 3
Капсулы, каждая из которых содержит 100 мг активного компонента-(ов), получают следующим образом

	Кол-во на капсулу	Концентрация в % (мас.)
Активный компонент-(ы)	100 мг	29,0
Моноолеат полиоксиэтиленсорбита	50 мг	0,02
Порошок крахмала	250 мг	71,0
	350,05 мг	100,02

Указанные компоненты тщательно смешивают и полученной смесью заполняют пустые желатиновые капсулы

Препарат 4

Таблетки, каждая из которых содержит 100 мг активного компонента-(ов) получают следующим образом

	Кол-во на таблетку	Концентрация в % (мас.)
Активный компонент-(ы)	10 мг	10,0
Крахмал	45 мг	45,0
Микрокристаллическая целлюлоза	35 мг	35,0
Поливинилпирролидон (в виде 10%-ного водного раствора)	4 мг	4,0
Натрийкарбоксиэтилкрахмал	4,5 мг	4,5
Стеарат магния	0,5 мг	0,5
Тальк	1 мг	1,0
	100,0 мг	100,0

Активный компонент-(ы) пропускают через сито № 45 меш (стандарт США) и тщательно смешивают. Полученную смесь смешивают с раствором поливинилпирролидона, после чего пропускают через сито № 14 меш (стандарт США). Полученные в результате гранулы сушат при 50-60°C и пропускают через сито № 18 меш (стандарт США). К гранулам добавляют натрийкарбоксиметилкрахмал, стеарат магния и тальк, предварительно про-

пущенные через сито № 60 меш (стандарт США), после чего гранулы после перемешивания прессуют в таблетировающей машине с получением таблеток массой 100 мг

Препарат 5

Использованием нижеприведенных компонентов может быть получен таблетированный препарат

	Кол-во на таблетку	Концентрация в % (мас.)
Активный компонент-(ы)	250 мг	38,0
Микрокристаллическая целлюлоза	400 мг	60,0
Диоксид кремния плавленный	10 мг	1,5
Стеариновая кислота	5 мг	0,5
	665 мг	100,0

Компоненты смешивают и прессуют в таблетки массой 665 мг каждая

Препарат 6

Суспензии, содержащие 5 мг лекарства на дозу в 40 мл, получают следующим образом

	На 5 мл суспензии
Активный компонент-(ы)	5 мг
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	50 мг
Сироп	1,25 мл
Раствор бензойной кислоты	0,10 мл
Корригент	ск необ
Краситель	ск необ
Вода	ск необ до 5 мл

Лекарство пропускают через сито № 45 меш (стандарт США) и после смешивания с карбоксиметилцеллюлозой натрия и сиропом получают однородную пасту. Раствор бензойной кислоты, корригента и красителя смешивают с некоторым количеством воды и добавляют при пере-

мешивании. Затем добавляют воду до требуемого объема

Препарат 7

Получают аэрозольный раствор, содержащий следующие компоненты

	Концентрация в % (мас.)
Активный компонент-(ы)	0,25
Этанол	29,75
Пропеллент 22 (хлордифторметан)	70,00
	100,00

Активный компонент-(ы) смешивают с этанолом, смесь добавляют к части пропелланта 22, охлаждают до -30°C и переносят в заполняющее устройство. В контейнер из нержавеющей стали подают необходимое количество и разбавляют остальным количеством пропелланта. Затем на контейнер устанавливают клапан

Ниже приводится пример получения соли бисфосфоната с соединением из группы 1

Комбинированная соль (2-(4-гидроксибензил)-6-гидроксибензо-(в)-тиен-3-ил//4-/2-(1-пиперидинил)этокси/фенилметанона и 4-амино-1-гидросибутил-1,1-бисфосфоната

В 25 мл EtOH растворяют 2,37 г (2-(4-гидроксибензил)-6-гидроксибензо/b/тиен-3-ил//2-(1-

пиперидинил)этоксифенил-метанона (0,005 моля)

В 25 мл воды растворяют 1,36 г 4-амино-1-гидроксипентил-1,1-бисфосфоната мононатриевую соль (0,005 моля) и к раствору добавляют 5 мл 1N HCl. Реакционную смесь испаряют до смолообразного белого вещества и снова растворяют в 10 мл воды. Полученный водный раствор добавляют к вышеуказанному раствору в EtOH. Для растворения всех компонентов реакционную смесь нагревают один час на водяной бане. Реакционную смесь испаряют до белого аморфного порошка и сушат в вакууме при комнатной температуре 24 часа.

Соединение получено с выходом 3,6 г в виде белого аморфного порошка

MC = m/e = 780 (M-1)

474 (ралоксифен, основание + 1)

309 (бисфосфонат-NaCl + 1)

ЭА выч. C 49,21, H 5,16, N 3,59, найдено C 41,8, H 5,06, N 3,57

Ниже приводится модель постклимактерического остеопороза, которую применяют для изучения влияния различных методов лечения на плотность бедренной кости

Самки крыс в возрасте семидесяти пяти дней линии Спрэг Довли (весом 225-275 г) получены от Чарльз Ривер Лабораториз (Портаг, МИ). Крыс размещают группами по 3 особи и допускают к пище (содержание кальция примерно 1%) и воде ad libitum. Температуру в помещении поддерживают на уровне $22,2 \pm 1,7^\circ\text{C}$ при относительной влажности 40%. Фотопериод в помещении 12 часов света и 12 часов темноты.

Через неделю после пребывания крыс под анестезией (44 мг/кг кетамина и 5 мг/кг ксипазина (Батлер, Индианаполис, ИН) внутримышечно) подвергают овариэктомии (двусторонней). Введение носителя или указанного соединения осуществляют либо в день хирургического вмешательства после восстановления от анестезии, либо спустя 35 дней после операции.

Пероральные дозы вводят через желудочный зонд в 0,5 мл 1% карбоксиметилцеллюлозе.

Вес тела определяют в момент операции и еженедельно в ходе эксперимента, и дозировки изменяют в соответствии с изменением веса тела. Получающие носитель овариэктомизированные крысы (ovex) и неовариэктомизированные крысы (интактные) исследуются параллельно с каждой экспериментальной группой, служа отрицательным и положительным контролем.

Крысы обрабатываются ежедневно в течение 35 (6 крыс на обрабатываемую группу), после чего крыс умертвляют обезглавливанием на 36-ой день. Промежуток времени в 35 дней достаточно для максимального уменьшения плотности кости, определяемой нижеописанным способом. В момент умерщвления матку удаляют, освобождают от посторонней ткани и перед определением веса влажной матки с целью подтверждения дефицита эстрогена, связанного с овариэктомией, жидкое содержимое матки удаляют. В качестве реакции на овариэктомию снижение веса матки обычно составляет около 75%. Матку затем помещают в 10% нейтральный буферный формалин для последующих гистологических исследований.

Правое бедро удаляют и подвергают сканированию у дистального метафиза проксимально области ростовой пластины применением системы анализа серой шкалы, получаемой на цифровом рентгеновском аппарате системы Николет NXR-1200 с реальным временным рентгеновским изображением. Дополнительный анализ изображения осуществляют с помощью приставки N1H Имейдж (1,45). Относительную плотность кости анализируют в нижней части серой шкалы (т.е. в интервале наивысшей плотности с проявлением активности).

Одна из основных концепций, связанная с применением ралоксифена и бисфосфоната для лечения остеопороза, заключается в ограничении воздействия на больного побочных эффектов, создаваемых бисфосфонатами. Нами проведены дополнительные исследования по применению смесей бисфосфонатов с другими лекарственными средствами гормонального действия, цель которых была выявить, является ли ралоксифен уникальным при его использовании в этом качестве. Приведенные ниже данные показывают, что ралоксифен при его применении в сочетании с алендронатом оказывает совсем другое, более выгодное действие.

Таблица 1. Алендронат (ALN) смешивают с провера (синтетический прогестин) и смесь испытывают на модели постклимактерического остеопороза с овариэктомизированными крысами (ovex) длительностью 5 недель. Как видно из таблицы, две дозы провера (1 и 10 мг/кг) и ALN при 0,1 мг/кг не создают защиты от костных потерь. Для создания защиты необходима большая доза ALN (1 мг/кг), хотя сам провера в дозе 10 мг/кг оказывает защитное действие. В этом отличие от комбинации ралоксифена (RAL) и ALN (93-11), при которой низкие дозы RAL (0,1 мг/кг) и ALN (0,1 мг/кг) создают такую же защиту от костных потерь. При больших дозах любого из соединений, вводимых в комбинации, вклад провера, видимо, незначителен.

Таблица 2. Алендронат смешивают с этилэстрадиолом (EE_2 , синтетический эстроген), и полученные результаты аналогичны результатам для комбинации ралоксифена и алендроната за исключением того, что общая защита комбинации ралоксифена и алендроната более высока. И вновь, с учетом концепции ограничения воздействия алендроната EE_2 в дозах 30 и 100 мкг/кг и алендронат в дозе 0,1 мг/кг не способны обеспечить полной защиты от костных потерь, если сравнивать с интактными контрольными крысами. Для достижения такого уровня активности доза алендроната должна быть повышена. И напротив, как видно из таблицы 3, может быть достигнута по существу полная защита применением ралоксифена в дозе 1 мг/кг и алендроната в дозе 0,1 мг/кг.

В заключение следует отметить, что каждое из четырех испытанных средств способно обеспечить определенный уровень защиты от костных потерь при их применении по отдельности. Алендронат и провера показали наименьший эффект взаимодействия. EE_2 и ралоксифен плюс алендронат создают эффект взаимодействия. Однако, наибольший защитный эффект от костных потерь обнаружен для комбинации ралоксифена с аленд-

ронатом при самом низком воздействии возможных нежелательных побочных эффектов от применения алендроната

(Необходимо отметить, что при рассмотрении прилагаемых биологических данных видна хорошая противорезорбционная активность комбинации 0,1 мг/кг алендроната и 0,1 мг/кг ралоксифена, хотя по

отдельности каждое соединение неактивно. Молярное отношение двух соединений 1:2 (ралоксифен/алендронат) в данном испытании. Очень вероятно, что соль с молярным отношением 1:1, вводимая в несколько более высокой дозе, будет эффективна, в то время как два соединения, если их вводить отдельно, могут и не быть эффективны.)

Таблица 1

Рентгеноскопия, напряжение/контрастн.		47KV/4.5C	
Группа	Доза	Интервал	±Погр.
		0-50	
Интактные		58 81*	±7 55
Овех контроль	CDX PO ¹⁾	19 85	±6 27
АЛН	0,1 мг/кг PO CDX	37 47	±7 08
АЛН	1 мг/кг PO CDX	73 79*	±7 73
Провера	1 мг/кг PO CDX	30 10	±5 61
Провера	10 мг/кг PO CDX	64 16*	±6 78
АЛН + Провера	0,1 мг/кг + 1 мг/кг PO CDX	35 46	±4 85
АЛН + Провера	0,1 мг/кг + 10 мг/кг PO CDX	38 89	±9 67
АЛН + Провера	1 мг/кг + 10 мг/кг PO CDX	100 81*	±4 43
АЛН + Провера	1 мг/кг + 10 мг/кг PO CDX	105 87*	±2 92
РАЛ	1 мг/кг PO CDX	56 67*	±10 25
ЕЕ2	100 мкг/кг PO CDX	51 29*	±6 07

х Р<= 0,5, два размытых критерия Стюдента для необ данных

¹⁾PO – перорально и далее в таблицах

mg – мг,

kg – кг,

μg – мкг

Таблица 2

Рентгеноскопия, напряжение/контрастн.		47KV/4.5C	
Группа	Доза	Интервал	±Погр.
		0-50	
Интактные		84 40*	±7 70
Овех контроль	CDX PO ¹⁾	34 24	±7 53
АЛН	0,1 мг/кг PO CDX	39 47	±2 39
АЛН	1 мг/кг PO CDX	65 60*	±3 71
ЕЕ2	100 μg/кг PO CDX	61 09*	±6 72
ЕЕ2	30 μg/кг PO CDX	50 87	±7 89
АЛН+ЕЕ2	0,1 мг/кг + 30 μg/кг PO CDX	57 82*	±5 86
АЛН+ ЕЕ2 ^{xx}	0,1 мг/кг + 100 μg/кг PO CDX	51 14	±11 09
АЛН+ЕЕ2	1 мг/кг + 30 μg/кг PO CDX	86 93*	±4 71
АЛН+ ЕЕ2	1 мг/кг + 100 μg/кг PO CDX	97 54*	±3 37
РАЛ	1 мг/кг PO CDX	80 98*	±5 25

х Р<= 0,5, два размытых критерия Стюдента для необ данных

xx 1/5

¹⁾PO – перорально

Таблица 3

Рентгеноскопия, напряжение/контрастностью		47KV/4.5C	
Группа	Доза	Интервал	±Погр.
		0-60	
Интактные		71 72*	±5 66
Овех контроль	CDX PO ¹⁾	31 49	±7 27
АЛН	0,1 мг/кг PO CDX	47 25	±6 15
АЛН	1 мг/кг PO CDX	78 61*	±7 26
РАЛ	0,1 мг/кг PO CDX	36 76	±6 36
РАЛ	1 мг/кг PO CDX	40 37	±3 27
РАЛ+ АЛН	0,1 мг/кг + 0,1 мг/кг PO CDX	59 41*	±9 12
РАЛ+ АЛН	0,1 мг/кг + 1 мг/кг PO CDX	104 58*	±7 97
РАЛ+ АЛН	1 мг/кг + 0,1 мг/кг PO CDX	67 21*	±6 77
РАЛ+ АЛН	1 мг/кг + мг/кг PO CDX	95 62*	±4 02
ЕЕ2	100 мкг/кг PO CDX	62 88*	±11 34
х Р<= 0,5, два размытых критерия Стюдента для необ данных			

¹⁾ PO - перорально

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

