



УКРАЇНА

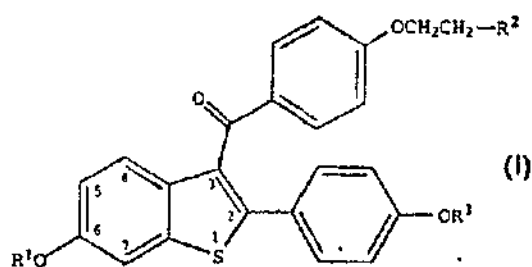
(19) UA (11) 26595 (13) C1
(51) A 61 K 31/38ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ПОЛЕГШЕННЯ ЗАГОЮВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ

1

2

- (21) 97020779
 (22) 21.08.95
 (24) 11.10.99
 (31) 08/294.130
 (32) 22.08.94
 (33) US
 (85) 22.03.97
 (86) PCT/US95/10618 (21.08.95)
 (46) 11.10.99. Бюл. № 6
 (56) Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. - К.: Здоров'я. - 1986. - С. 541-543.
 (72) Каллінан Джордж Джозеф (US), Сато Масахіко (US)
 (73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ (US)
 (57) 1. Способ облегчения заживления переломов, включающий введение эффективного количества лечебного средства, отличающийся тем, что в качестве активного начала в лечебном средстве используют соединение формулы



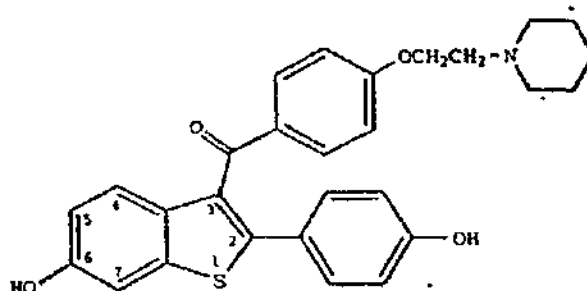
где R¹ и R² независимо являются водородом,
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{CH}_2-\text{C}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкил}) \text{ или } -\text{C-Ar} \end{array}$ или $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C-Ar} \end{array}$, где Ar является факультативно замещенным фенолом;

R² выбирают из группы, состоящей из пирролидино-группы, гексаметиленамино-группы и пиперидиновой группы; или его фармацевтически пригодную соль или сольваты.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение является хлороводородной солью соединения формулы (I)

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное введение препарата является профилактическим.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение является соединением формулы



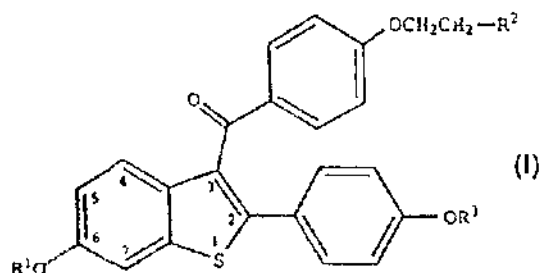
или его хлороводородной солью.

(19) UA (11) 26595 (13) C1

Приблизительно 20-25 млн женщин и все возрастающее число мужчин имеют выявляемые переломы позвоночника, при этом только в Америке дополнительно ежегодно сообщается о 250000 переломов костей тазобедренного сустава. Переломы последнего вида ассоциируются с 12% смертностью в течение первых двух лет и 30% пациентов нуждаются в домашнем медицинском уходе после перелома. Полагают, что из-за медленного или неполного лечения таких переломов костей экономическая и медицинская важность выздоровления увеличивается вследствие старения основного населения. Хотя существует несколько многообещающих способов терапии (бис-фосфонаты, Тамоксифен и др.), способствующих предупреждению остеопороза и снижению таким образом вероятности неизлечимых переломов, эти способы не показаны для лечения переломов.

Показано, что эстрогены улучшают качество лечения переломов конечностей (Bolander и др. 38th Annual Meeting Orthopedic Research Society, 1992). Следовательно, эстрогензаместительная терапия могла бы быть способом терапии для заживления переломов, как и в случае постклимактерического остеопороза. Однако, пациенты относительно редко соглашались на эстрогенную терапию вследствие побочных эффектов, включая возобновление менструаций, мастодинию, повышенный риск рака матки, повышенный ощутимый риск рака молочной железы и сопутствующее использование прогестинов. Кроме того, мужчины возражают против применения лечения эстрогенами. Ясно, что существует потребность в терапии, которая была бы благотворной для пациентов, страдающих от переломов костей, и которая повышала бы количество пациентов, согласных на это лечение.

Данное изобретение обеспечивает способы, способствующие лечению костей и заживлению переломов, отличающиеся тем, что включают введение нуждающемуся в этом человеку эффективного количества соединения формулы (I),



где R¹ и R³ независимо представляют водород,

$\begin{matrix} \text{O} & & \text{O} \\ || & & || \\ -\text{CH}_2- & \text{C} & -(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкил}) \text{ или } -\text{C}-\text{Ar}, \end{matrix}$ где Ar является произвольно замещенным фенилом;

R² выбирают из группы, состоящей из пирролидиновой гексаметилениминовой и пиперидиновой групп; и его фармацевтически пригодных солей и сольватов.

Данное изобретение касается открытия, что выбранная группа 2-фенил-3-ароилбензотиофенов (бензотиофенов) формулы (I) полезна как способствующая лечению костей и заживлению переломов. Ралоксифен и выбранные аналоги являются ядерными регуляторами, которые наряду с эстрогенами участвуют в определенных физиологических действиях, в частности, в гомеостазе костей, но по существу не оказывают воздействия на матку и молочные железы, как эстрогены. Кроме того, ралоксифен по сравнению с эстрогенами обладает значительно меньшим потенциалом феминизации мужчин. Лечение и профилактику до хирургического вмешательства, необходимого или вызванного повреждением кости, проводят путем введения нуждающемуся в этом человеку дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически пригодной соли или сольвата, которые эффективно способствуют лечению костей и заживлению переломов.

Ралоксифен является предпочтительным соединением данного изобретения и представляет собой соль - гидрохлорид соединения формулы (I), где R¹ и R³ представляют водород, а R² является 1-пиперидином.

Обычно по крайней мере одно соединение формулы (I) объединяют в препаративной форме с обычными наполнителями, разбавителями или носителями, прессуют в таблетки или готовят эликсиры или растворы для удобного перорального применения, или внутримышечного, или внутривенного введения. Соединения можно применять трансдермально и готовить препаративные формы в виде препаратов с отсроченным высвобождением активного компонента и подобных.

Соединения, использованные в способах настоящего изобретения, можно получить известными способами, подробно описанными в Патентах США № 4133814, 4418068 и 4380635, каждый из которых включен в описание в качестве ссылки. Обычно исходят из бензо[b]тиофена, имеющего 6-гидроксильную группу и 2-(4-гидроксифенильную) группу. В исходное сое-

динение вводят защиту, ацилируют и снимают защиту, получая соединения формулы (I). Примеры получения таких соединений даны в указанных выше патентах США. Выражение "необязательно замещенный фенил" включает фенил или фенил, имеющий один или два заместителя — C_1-C_6 алкил, C_1-C_4 алкоксил, гидроксил, нитро-группу, хлор, фтор или три(хлор или фтор)метил.

Соединения, использованные в способах данного изобретения, образуют фармацевтически пригодные соли присоединения кислот и оснований с большим количеством различных органических и неорганических кислот и оснований и включают физиологически пригодные соли, которые часто используют в фармацевтической химии. Такие соли также являются частью данного изобретения. Типичные неорганические кислоты, используемые для образования подобных солей, включают соляную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, серную, фосфорную, фосфорноватую и подобные кислоты. Можно также использовать соли, производные таких органических кислот как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты и гидроксиалкановые дикарбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты. Таким образом, такие фармацевтически пригодные соли включают ацетат, фенилацетат, трифторацетат, акрилат, аскорбат, бензоат, хлорбензоат, динитробензоат, гидроксибензоат, метоксибензоат, метилбензоат, о-ацетоксибензоат, нафталин-2-бензоат, бромид, изобутират, фенилбутират, β -гидроксibuтират, бутин-1,4-диоат, гексин-1,4-диоат, капрат (соль каприновой кислоты), каприлат (соль каприловой кислоты), хлорид, циннамат, цитрат, формиат, фумарат, гликолат (соль гликолевой кислоты), гептаноат, гиппурат (соль гиппуровой кислоты), лактат, малат (соль яблочной кислоты), малеат, гидроксималеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, никотинат, изоникотинат, нитрат, оксалат, фталат, терефталат, фосфат, кислый фосфат, дикислый фосфат, метафосфат, пирофосфат, пропионат, пропионат, фенилпропионат, салицилат, себакат (соль себакиновой кислоты), сукцинат, суберат (соль пробковой кислоты), сульфат, бисульфат, пиросульфат, сульфит, бисульфит, сульфонат, бензолсульфонат, п-бромфенилсульфонат, хлорбензолсульфонат, этансульфонат, 2-

гидроксиэтансульфонат, метансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, п-толуолсульфонат, ксилолсульфонат, тартрат и подобные. Предпочтительными являются соли соляной кислоты.

Фармацевтически пригодные соли присоединения кислот обычно получают путем реакции соединения формулы (I) с эквимольным количеством или избытком кислоты. Как правило, реагенты объединяют в общем растворителе, таком — как диэтиловый эфир или бензол. Соль обычно осаждают из раствора в течение периода времени от 1 ч до 10 дней, и ее можно выделить посредством фильтрации или отогнать растворитель общеизвестными способами.

Основания, обычно используемые для получения солей, включают гидроксид аммония и гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов, карбонаты, наряду с алифатическими первичными, вторичными и третичными аминами, алифатическими диаминами. Особо полезные в получении солей присоединения основания включают гидроксид аммония, карбонат калия, метиламин, диэтиламин, этилендиамин и циклогексилламин.

Фармацевтически пригодные соли обычно характеризуются повышенной растворимостью по сравнению с соединениями, от которых они происходят, и, таким образом, часто являются более подходящими для составления препаративных форм в виде жидкостей или эмульсий.

Фармацевтические препаративные формы можно готовить посредством известных технологических процедур. Например, эти соединения можно смешивать с общеизвестными наполнителями, разбавителями или носителями, формовать таблетки, капсулы, суспензии, порошки и подобное. Примеры наполнителей, разбавителей и носителей, подходящих для таких препаративных форм, включают следующие материалы: наполнители и сухие разбавители, такие как крахмал, сахара, маннит и кремниевые производные; связующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон; увлажняющие агенты, такие как глицерин; разрыхляющие агенты, такие как карбонат кальция и бикарбонат натрия; агенты для замедления растворения, такие как парафин; ускорители ре- сорбции, такие как соединения четвертич-

ного аммония; поверхностно-активные агенты, такие как цетиловый спирт, моностеарат глицерина; адсорбирующие носители, такие как каолин и бентонит; и смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция и магния и твердые полиэтиленгликоли.

Эти соединения также могут входить в состав эликсиров или растворов для перорального применения или растворов, подходящих для парентерального введения, например, внутримышечного, подкожного или внутривенного введения. Кроме того, эти соединения хорошо подходят для таких препаративных форм как лекарственные формы с отсроченным высвобождением активного компонента и подобные. Препаративные формы можно составить таким образом, что они высвобождают активный ингредиент только или предпочтительно в конкретной части кишечного тракта, возможно, через какой-либо период времени. Покрытия, оболочки и защитные матрицы могут быть сделаны, например, из полимерных веществ или восков.

Конкретная дозировка соединения формулы I, необходимая для того, чтобы способствовать лечению костей и заживлению переломов, согласно данному изобретению будет зависеть от тяжести состояния, способа введения лекарства и сопутствующих факторов, что определяется лечащим врачом. Обычно допустимые и эффективные суточные дозы составляют примерно от 0,1 до 1000 мг/день и чаще примерно до 50 до 200 мг/день. Такие дозы вводят нуждающемуся в этом пациенту от одного до примерно трех раз в день или, при необходимости, чаще и в течение периода времени, необходимого для эффективного лечения пациента.

Обычно предпочтительно применять соединения формулы I в виде соли при соединениях кислоты, как это делают обычно при введении фармацевтических препаратов, имеющих основные группы, такие как пиперидиновое кольцо. Для таких целей имеются следующие лекарственные формы для орального приема.

Препаративные формы

В представленных далее препаративных формах выражение "активный ингредиент" обозначает соединение формулы (I).

Препаративная форма 1: желатиновые капсулы.

Готовят твердые желатиновые капсулы, используя следующие вещества:

Ингредиент	Количество, мг/капсула
Активный ингредиент	0,1-1000
Крахмал, NF	0-650
Текущий порошок крахмала	0-650
Силиконовая жидкость, 350 cSt	0-15

Ингредиенты смешивают, просеивают через сито № 45 меш (США) и наполняют смесью твердые желатиновые капсулы.

Ниже представлены примеры полученных специфических капсул ралоксифена:

Препаративная форма 2: капсула Ралоксифена

Ингредиент	Количество, мг/капсула
Ралоксифен	1
Крахмал, NF	112
Текущий порошок крахмала	225,3
Силиконовая жидкость, 350 cSt	1,7

Препаративная форма 3: капсула Ралоксифена

Ингредиент	Количество, мг/капсула
Ралоксифен	5
Крахмал, NF	108
Текущий порошок крахмала	225,3
Силиконовая жидкость, 350 cSt	1,7

Препаративная форма 4: капсула Ралоксифена

Ингредиент	Количество, мг/капсула
Ралоксифен	10
Крахмал, NF	103
Текущий порошок крахмала	225,3
Силиконовая жидкость, 350 cSt	1,7

Препаративная форма 5: капсула Ралоксифен

Ингредиент	Количество, мг/капсула
Ралоксифен	50
Крахмал, NF	150
Текущий порошок крахмала	397
Силиконовая жидкость, 350 cSt	3,0

Указанные выше препаративные формы можно изменять в соответствии с диапазоном приемлемых вариаций.

Получают препаративную форму в виде таблетки, используя приведенные ниже ингредиенты:

Препаративная форма 6: таблетки

Ингредиент	Количество, мг/таблетку
Активный ингредиент	0,1-1000
Целлюлоза микрокристаллическая	0-650
Диоксид кремния, тонкодисперсн.	0-650
Стеариновая кислота	0-15

Компоненты смешивают и прессуют, получая таблетки.

Таблетки, каждая из которых содержит 0,1-1000 мг активного ингредиента, получают следующим способом:

Препаративная форма 7: таблетки

Ингредиент	Количество, мг/таблетку
Активный ингредиент	0,1-1000
Крахмал	45
Целлюлоза микрокристаллическая	35
Поливинилпирролидон (в виде 10% водного раствора)	4
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу просеивают через сито № 45 меш (США) и тщательно перемешивают. С полученным порошком смешивают раствор поливинилпирролидона и затем пропускают смесь через сито № 14 меш (США). Полученные таким образом гранулы сушат при 50-60°C и пропускают через сито № 18 меш (США). Натрийкарбокси-

метилцеллюлозу, стеарат магния и тальк сначала просеивают через сито № 60 меш (США), и потом добавляют к гранулам, которые после смешивания прессуют на специальной машине, получая таблетки.

Суспензии, каждая из которых содержит 0,1-1000 мг активного ингредиента на дозу в 5 мл, получают следующим способом:

Препаративная форма 8: таблетки

Ингредиент	Количество, мг/5 мл
Активный ингредиент	0,1-1000 мг
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	50 мг
Сироп	1,25 мг
Раствор бензойной кислоты	0,10 мл
Корригент	По усмотрению
Краситель	По усмотрению
Очищенная вода	5 мл

Активный ингредиент просеивают через сито № 45 меш (США) и смешивают с натрийкарбоксиметилцеллюлозой и сиропом, получая однородную пасту. Раствор бензойной кислоты, корригент и краситель разбавляют некоторым количеством воды и добавляют при перемешивании. Затем добавляют достаточное количество воды для получения необходимого объема.

Исследования.

Исследование 1. Шестимесячных неоплодотворенных самок крыс Sprague-Dawley (Harlan, IN), весящих около 270 г, подвергают циклическому воздействию света/темноты при 22°C при доступе к пище по желанию (TD 89222 с 0,5% Са и 0,4% Р, Teklad, Madison WI) и воде. В многочисленных группах крыс, за исключением SHAM-контрольных, производят двустороннюю овариэктомию в 6 месячном возрасте. Крыс группируют по 9 животных в каждой группе, и в течение 28 дней ежедневно вводят оральным способом препараты: 1) контроль - симуляция обработки (SHAM); 2) контроль с проведенной

овариэктомией (OVX); 3) OVX, обработанные соединением формулы (I). Проводят продольное сканирование проксимальных большеберцовых костей для подтверждения вызванного оvariэктомией повреждения кости и эффективности лечения. На многочисленных группах крыс проведено продольное исследование, к концу исследования получили около 200 крыс на группу.

На 28 день после оvariэктомии в обоих случаях в бедра вставляют штифты и одно бедро ломают, как описано в работе Bonparens и др., 1984, J. Orthopaedic Research 2:97-101. Поперечный перелом сравнивают с контролем со штифтом рентгеновским способом и продолжают ежедневное введение крысам лекарства еще в течение 42 дней. На 1-14 день после перелома отбирают пробу костной мозоли и собирают клетки культуры для тестирования РНК с целью изучения эффектов лечения по экспрессии специфических генов посредством Нозерн-анализа. На 70 день после оvariэктомии оставшихся крыс умерщвляют и отбирают сыроворотку для анализа на холестерин, матку для подтверждения эффективности оvariэктомии, оба бедра и противоположную большеберцовую кость для анализа на массу кости способом QCT. Оба бедра, сломанное и противоположное исследуют рентгеновским способом и проверяют биомеханически посредством торсионного анализа, исследуя влияние лечения на заживление перелома по срав-

нению с противоположным контрольным бедром. Окончательно определенные данные включают эффекты лечения на экспрессию гена рецептора TGF- β и эстрогена, рентгеновское исследование переломов, измерения массы кости в продольном и поперечном сечении и биомеханический анализ на перелом.

Исследование 2. Для клинического исследования выбирают от пяти до пятидесяти женщин. Женщины имеют такие повреждения костей как перелом, который вначале лечили общеизвестным способом, то есть, установкой кости на место, фиксированием или посредством хирургического вмешательства. При исследовании имеют контрольную плацебо-группу, т.е., женщин делят на две группы, в одной из которых принимают соединение формулы I в качестве активного ингредиента, а в другой принимают плацебо. Женщины в тестируемой группе принимают от 50 мг до 200 мг лекарства в день. Такую терапию продолжают в течение 1-6 мес

Производят точные записи, касающиеся состояния заживления переломов. Сравнивают результаты лечения пациентов двух групп, а также результаты лечения каждого пациента сравнивают с данными, полученными до начала исследования.

Положительный эффект по крайней мере в одном исследовании из описанных выше иллюстрирует полезность соединения формулы [1].

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М. Самборська

Замовлення 517

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101