



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43389 (13) C2

(51) 7 A61K31/445, A61K31/382,
C07D333/52, A61P3/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ЗНИЖЕННЯ РІВНІВ КАЛЬЦІЮ У СИРОВАТЦІ

(21) 97074027

(22) 29 01 1996

(24) 17 12 2001

(31) 08/380 881

(32) 30 01 1995

(33) US

(86) PCT/US96/01406, 29 01 1996

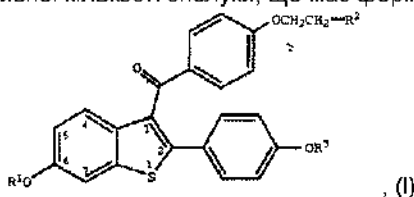
(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р.

(72) Босс С'юзен Маргарет, US, Дір Виллард Онглен, US

(73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, US.

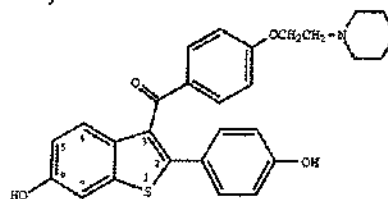
(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства - Минск - 1988 - ч. 1 - стр. 478-479

(57) 1. Спосіб зниження рівнів кальцію у сироватці, який включає введення людині, яка потребує цього, ефективної кількості сполуки, що має формулу



де R^1 та R^3 , незалежно, водень, $-CH_3$, $-C(=O)-(C_1-C_6$

алкіл) або $-C(=O)-Ag$, де Ag - факультативно заміщений феніл, R^2 вибирають з групи, до складу якої входять піропідин, гексаметипеніміно та піперидино, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадану сполукою є її хлористоводнева сіль.
3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадану сполукою є



або її хлористоводнева сіль.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадана людина страждає на гіперкальціємію.
5. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що згадана гіперкальціємія спричинена гіперпаратиреоїдизмом або пов'язана зі злоякісною пухлиною.

Кальцій є кількісно найбільшим і найважливішим з мінералів людського тіла. Кальцій, окрім того, є важливим катіоном у великій кількості біологічних функцій, наприклад, згортваності крові, підтримці нормального серцевого ритму та започаткуванню нейром'язової та метаболічної діяльності. Скелетна система є важливим резервуаром кальцію крові у цих процесах. У скелеті, у формі гідроксіапатиту, знаходиться більш ніж 99 відсотків кальцію тіла. Різні захворювання та метаболічні порушення можуть призвести до підвищення або зниження рівня кальцію у сироватці, провокуючи тим самим серйозні біохімічні та клінічні аномалії.

З-поміж факторів, контролюючих кальцієвий та кістковий метаболізм, найбільш важливими вважаються два поліпептидні гормони - паратиреоїдний гормон та кальцитонін. Паратиреоїдний

гормон (PTH) є 84-амінокислотним пептидом, який підвищує рівень кальцію у крові та резорбцію кісткової тканини. Кальцитонін є 32-амінокислотним поліпептидом, який знижує резорбцію кісткової тканини та рівень кальцію у крові. Кальцитонін продукується щитовидною залозою і, як припускають, на деяких додаткових її ділянках, у той час, як паратиреоїдний гормон продукується паратиреоїдними залозами. Напіврозпад кальцитоніну та паратиреоїдного гормону у людському тілі може вимірюватися хвилинами.

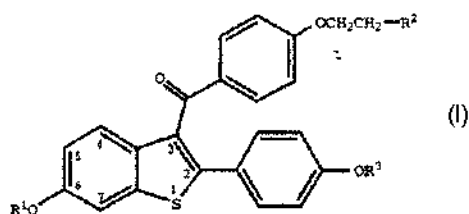
Гіперкальціємія визначається як надлишкова кількість кальцію у крові. Гіперкальціємія може бути наслідком різних численних клінічних станів, при яких у крові з'являються високі концентрації вільних іонів кальцію. До причин гіперкальціємії можуть належати, наприклад, гіперпаратиреоїдизм,

рак (з/без метастазів у кісткову тканину), гіпервітаміноз, саркоїдоз, тиреотоксикоз, нерухомість, а також, разом з іншим, ниркова недостатність

Багато проявів гіперкальціємії не є специфічними для першопричини. Гранична гіперкальціємія веде до коми та смерті. Неврологічними проявами у менш тяжких випадках може бути сплутаність свідомості, летаргія, слабкість та гіперорефлексія. Гіперкальціємія може виявлятися скороченням інтервалу Q-T на електрокардіограмі. Аритмії спостерігаються рідко, однак є повідомлення про брадикардію та блокаду серця першого ступеню. Гостра гіперкальціємія може бути пов'язана зі значною артеріальною гіпертензією. До шлунково-кишкових проявів належать запори та анорексія, у тяжких випадках може спостерігатися нудота та блювання. Співіщає про гострий панкреатит у зв'язку з гіперкальціємією різного походження. Гіперкальціємія порушує діяльність антидіуретичного гормону, наслідком чого є поліурія та полідипсія. Оберненим спадом функціонування нирок, пов'язаним зі значною гіперкальціємією, є секретування та дія Активний метаболіт вітаміну D₃ 1,25(OH)₂D (дигідроксикальциферол), пригнічує як секретування, так і синтез PTH. Зниження рівня 1,25(OH)₂D є основним фактором, який сприяє підвищенню секретування PTH при нирковій недостатності.

Сьогочасним лікуванням гіперкальціємії є інтенсивна внутрішньовенозна гідратація з діурезом для виведення кальцію з організму пацієнта. Крім того, деколи, у поєднанні з подібною внутрішньовенозною гідратацією та діурезом для виведення кальцію з організму пацієнта, використовують глюкокортикоїди. До інших способів, які використовують для лікування гіперкальціємії, належать введення мітраміцину (хіміотерапевтичний засіб, безпосередньо токсичний для ракових клітин, який може знижувати рівні кальцію у плазмі), кальцитоніну (гормон щитовидної залози, який може пригнічувати резорбцію кісткової тканини і, таким чином, знижувати рівні кальцію у плазмі), етидронату (хімічна сполука, яка зв'язується з поверхнями фосфату кальцію і пригнічує резорбцію кристалів кістковою тканиною) та фосфату. Наслідки лікування за допомогою згаданих вище способів відносно недовготривалі і, як наслідок, у разі припинення лікування за будь-яким з згаданих вище способів, гіперкальціємія часто легко відновлюється.

Цей винахід надає спосіб зниження рівнів кальцію у сироватці і включає введення людині, яка потребує цього, ефективною кількістю сполуки формули I



де R¹ та R³, незалежно, водень, CH₃, -C(=O)-C₁-C₆ алкіл) або -C(=O)-Ar, де Ar -факультативно заміщений феніл,

R² вибирають з групи, до складу якої входять пропідино, гексаметиленіміно та піперидино, а також її фармацевтично прийнятних солей або сольватів

Цей винахід має відношення до відкриття, що полягає у тому, що визначена група 2-феніл-3-ароілбензотіофенів (бензотіофенів), наприклад, формули I, придатна для зниження рівня кальцію у сироватці. Цей винахід, як такий, надає також способи інгбування гіперкальціємії та її наслідків, і, зокрема, коли вона є спричинена гіперпаратирозидизмом або пов'язана зі злоякісною пухлиною.

Способи використання, які надаються цим винаходом, здійснюються шляхом введення людині, яка потребує цього, дози сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, ефективною для зниження рівнів кальцію у сироватці.

Термін «інгбування» включає своє загальноприйняте значення, яке включає передшкідження, запобігання, стримування, а також уповільнення, зупинку або повернення у зворотному напрямку. Цей спосіб включає як медико-терапевтичне, так і/або профілактичне введення у відповідності до потреби.

Термін «рівень кальцію у сироватці», який використовується у цьому описанні, означає рівень іонів кальцію, який виявляється у плазмі пацієнтів, і включає кальцій, котрий є зв'язаний з білками і не розповсюджується, а також кальцій, який розповсюджується і існує як у вільній іонізованій, так і у комплексній формах. Прийнятний спосіб визначення рівнів кальцію у плазмі розкривають Коннерті Г В (Connerly H V) та Бріггз А Р (Briggs A R), American Journal of Clinical Pathology, том 45, стор 290 (1986).

Ралоксіфен, сполука цього винаходу, яка є хлористоводневою сіллю сполуки формули I, де R¹ та R³ - водень, R² - 1-піперидиніл, є ядерною регуляторною молекулою. Було показано, що ралоксіфен зв'язується з рецептором естрогену і спочатку гадали, що ця молекула, функціонально та фармакологічно, відповідала антиестрогену у тому, що вона блокувала здатність естрогену активізувати ракові пухлини тканин матки, та естроген-залежні ракові пухлини молочних залоз. І дійсно, ралоксіфен таки блокує дію естрогену у деяких клітинах, однак у клітинах інших типів ралоксіфен активізує ті ж самі гени, що й естроген, і демонструє таку ж саму фармакологію, наприклад, остеопороз, гіперліпідемія. Внаслідок цього, ралоксіфен тепер мають за антиестроген зі змішаними властивостями агоністу-антагоністу. Специфічний профіль, який демонструє ралоксіфен і який відрізняється від профілю естрогену, обумовлено, як припускають тепер, специфічною активізацією та/або пригніченням функцій різних генів ралоксіфен-естрогенним рецепторним комплексом, у протилежність активізуванню та/або пригніченню генів естроген-естрогенним рецепторним комплексом. Таким чином, незважаючи на те, що ралоксіфен та естроген використовують за ті ж самі рецептори, фармакологічний наслідок регуляції генів ними двома не легко спрогнозувати і він є унікальним для кожного з них.

У цілому, лікарська форма зі сполукою готується зі звичайними наповнювачами, розрідни-

ками або носіями і пресується у вигляді таблеток або готується у вигляді еліксирів або розчинів для звичайного введення per os або введення внутрішньом'язовим або внутрішньовенозним шляхами. Сполука може вводитись черезшкірно, виготовлятися у вигляді дозованої лікарської форми уповільненого виділення тощо.

Сполуки, які використовуються у способах цього винаходу, можна утворювати у відповідності з розробленими способами, такими, наприклад, як описані у патентах США №№ 4133814, 4418068 та 4380835, всі з яких включені до цього опису як довідковий матеріал. У цілому, процес починають з бензо[в]тіофену, який має 6-гідроксильну групу та 2-(4-гідроксифеніл) групу. Вихідну сполуку захищають, ацилюють та позбавляють захисту, щоб утворити сполуки формули I.

Приклади утворення подібних сполук наведені у згаданих раніш патентах США.

Факультативно заміщений феніл то є феніл або феніл, заміщений один раз чи двічі C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_4 алкоксі, гідрокси, нітро, хлор, фтор або три(хлор або фтор) метил.

Сполуки, які використовують у способах цього винаходу, утворюють фармацевтично прийнятні солі та основні солі з різноманітними органічними та неорганічними кислотами та основами і до їх числа належать фізіологічно прийнятні солі, які часто використовують у фармацевтичній хімії. Такі солі також є частиною цього винаходу. До типових неорганічних кислот, які використовують для утворення таких солей, належать хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, азотна, сірчана, фосфорна, пірофосфорна тощо. Можна також використовувати солі, які є похідними органічних кислот, наприклад, аліфатичних моно- та дикарбоксильних кислот, феніл-заміщених алканових кислот, гідроксипанканових та гідроксипанкандіонових кислот, ароматичних кислот, аліфатичних та ароматичних сульфокислот. До таких фармацевтично прийнятних солей належать ацетат, фенілацетат, трифторацетат, акрилат, аскорбат, бензоат, хлорбензоат, динітробензоат, гідроксibenзоат, метоксibenзоат, метилбензоат, о-ацетоксibenзоат, нафталін-2-бензоат, бромід, ізобутират, фенілбутират, β-гідроксибутират, бутін-1,4-діоат, гексін-1,4-діоат, капрат, каприлат, хлорид, ціннат, цитрат, формат, фумарат, гліколят, гептаноат, піпурат, лактат, малат, малеат, гідроксималеат, малонат, манделат, мезилат, нікотинат, ізонікотинат, нітрат, оксалат, фталат, терафталат, фосфат, моногідрогенфосфат, дигідрогенфосфат, метафосфат, пірофосфат, пропіонат, пропіонат, фенілпропіонат, саліцилат, субацат, сукцинат, суберат, сульфат, бісульфат, піросульфат, сульфід, бісульфід, сульфонат, бензолсульфонат, p-бромфенілсульфонат, хлорбензолсульфонат, етансульфонат, 2-гідроксипанкансульфонат, метансульфонат, нафталін-1-сульфонат, нафталін-2-сульфонат, p-толуолсульфонат, ксилолсульфонат, тартрат тощо. Сіль, якій надається перевага, є хлористоводнева сіль.

Фармацевтично прийнятні кислі солі утворюють, звичайно, шляхом реакції сполуки формули I з еквімолярною або надлишковою кількістю кислоти. Реагенти, як правило, об'єднуються загальним розчинником, наприклад, диетилловим

ефіром або бензолом. Сіль, зазвичай, випадає у осад з розчину на протязі 1 год - 10 днів і може бути видалена за допомогою фільтрування або розчинник може бути видалений за допомогою звичайних засобів.

Основами, які звичайно використовують для утворення солей, є гідроксид амонію, гідроксиди лужних та лужноземельних металів, карбонати, а також аліфатичні та первинні, вторинні та третинні аміни, аліфатичні аміни. Особливо придатними основами для виготовлення солей є гідроксид амонію, карбонат калію, метиламін, диетиламін, етилендіамін та циклогексамін.

Фармацевтично прийнятні солі, як правило, мають підвищену розчинність у порівнянні зі сполуками, похідними котрих вони є, і, внаслідок цього, вони частіше є більш придатні для таких лікарських форм, як рідини та емульсії.

Фармацевтичні лікарські форми можна виготовляти способами, знаними у цій галузі. Наприклад, лікарські форми з цими сполуками можна готувати зі звичайними наповнювачами, розрідниками або носіями у формі таблеток, капсул, суспензій, порошків тощо. Прикладами наповнювачів, розрідників та носіїв, придатних для таких лікарських форм, є наповнювачі та заміники - крохмаль, цукри, манітол та похідні кременю, в'язучі речовини - карбоксиметилцелюлоза та інші похідні целюлози, альбуміни, желатина та полівінілпіролідон, зволожуючі речовини - гліцерин, подрібники - карбонат кальцію та бікарбонат натрію, речовини для уповільнення розчинення - парафін, прискорювачі всмоктування - четвертинні сполуки амонію, поверхнево-активні речовини - цетиловий спирт, моностеарат гліцерину, адсорбтивні носії - каолін та бентоніт, змащувальні речовини - тальк, стеарат кальцію або магнію та тверді поліетилгліколи.

Сполуки можуть входити також до складу лікарських форм, наприклад, еліксирів або розчинів для звичайного перорального введення або розчинів, придатних для парентерального введення, наприклад, внутрішньом'язовим, підшкірним або внутрішньовенозним шляхами. У додаток до цього, сполуки добре придатні для таких лікарських форм, як дозовані лікарські форми уповільненого виділення тощо. Лікарські форми можна виготовляти таким чином, що вони виділяють активний інгредієнт виключно або переважно у визначеній частині кишково-шлункового тракту, можливо, впродовж визначеного часу. Покриття, оболонки або закисні матриці можна виготовляти, наприклад, з полімерних субстанцій або смол.

Конкретна доза сполуки формули I, необхідна для зниження рівнів кальцію у сироватці відповідно до цього винаходу, та схема прийому будуть залежати від тяжкості стану, шляху введення та пов'язаних факторів, що буде вирішуватися лікарем. У цілому, прийняті та ефективні денні дози складають, приблизно, від 0,1 до 1000 мг/день, більш типово, приблизно, від 50 до 600 мг/день. Діапазон, якому надається перевага, складає від 200 до 600 мг/день. Такі дози будуть вводитися суб'єкту, який потребує цього, від одного до трьох разів на день, або частіше, у залежності від потреби, на протязі часу, необхідного для ефективного зниження рівня кальцію у сироватці пацієнта.

Перевага, як правило, надається введенню сполуки формули I у формулі кислоти солі, що є звичайним при введенні фармацевтичного засобу, до складу якого входить основна група, наприклад, піперидинове кільце. Таку сполуку вигідно також вводити пероральним шляхом. Для подібних цілей доступними є подальші пероральні дозовані форми.

Лікарські форми

У наведених нижче лікарських формах «активний інгредієнт» означає сполуку формули I.

Лікарська форма 1 Желатинові капсули

Тверді желатинові капсули виготовляють з використанням наступного

| Інгредієнт | Кількість (мг/капсулу) |
|-------------------------------------|------------------------|
| Ралоксифен | 0,1–1000 |
| Крохмаль, державна фармакопея | 0–650 |
| Рухлива крохмальна пудра | 0–650 |
| Силіконова рідина, 350 сантистоксів | 0–15 |

Інгредієнти змішують, пропускають через сито № 45 (0,353 мм) і засипають у тверді желатинові капсули.

До прикладів виготовлених специфічних капсульованих лікарських форм ралоксифену належать наведені далі.

Лікарська форма 2 Ралоксифенова капсула

| Інгредієнт | Кількість (мг/капсулу) |
|-------------------------------------|------------------------|
| Ралоксифен | 1 |
| Крохмаль, державна фармакопея | 112 |
| Рухлива крохмальна пудра | 225,3 |
| Силіконова рідина, 350 сантистоксів | 1,7 |

Лікарська форма 3 Ралоксифенова капсула

| Інгредієнт | Кількість (мг/капсулу) |
|-------------------------------------|------------------------|
| Ралоксифен | 5 |
| Крохмаль, державна фармакопея | 108 |
| Рухлива крохмальна пудра | 225,3 |
| Силіконова рідина, 350 сантистоксів | 1,7 |

Лікарська форма 4 Ралоксифенова капсула

| Інгредієнт | Кількість (мг/капсулу) |
|-------------------------------------|------------------------|
| Ралоксифен | 10 |
| Крохмаль, державна фармакопея | 103 |
| Рухлива крохмальна пудра | 225,3 |
| Силіконова рідина, 350 сантистоксів | 1,7 |

Лікарська форма 5 Ралоксифенова капсула

| Інгредієнт | Кількість (мг/капсулу) |
|-------------------------------------|------------------------|
| Ралоксифен | 50 |
| Крохмаль, державна фармакопея | 150 |
| Рухлива крохмальна пудра | 397 |
| Силіконова рідина, 350 сантистоксів | 3,0 |

Специфічні вищенаведені лікарські форми можуть змінюватися у відповідності з розумними передбаченими варіаціями.

Таблетовану лікарську форму виготовляють з використанням інгредієнтів, наведених далі.

Лікарська форма 6 Таблетки

| Інгредієнт | Кількість (мг/капсулу) |
|------------------------------|------------------------|
| Ралоксифен | 0,1–1000 |
| Целюлоза, мікрокристалічна | 0–650 |
| Діоксид кременю, фумігований | 0–650 |
| Стеаринова кислота | 0–15 |

Компоненти змішують і пресують до утворення таблеток.

У альтернативному варіанті, таблетки, до складу кожної з яких входить 0,1–1000 мг активного інгредієнту, готуються таким шляхом.

Лікарська форма 7 Таблетки

| Інгредієнт | Кількість (мг/капсулу) |
|----------------------------------------------------|------------------------|
| Активний інгредієнт | 0,1–1000 |
| Крохмаль | 45 |
| Целюлоза, мікрокристалічна | 35 |
| Полівінілпірролідон (у вигляді 10% розчину у воді) | 4 |
| Натрійкарбоксиметильована целюлоза | 4,5 |
| Стеарат магнію | 0,5 |
| Тальк | 1 |

Активний інгредієнт, крохмаль та целюлозу пропускають через сито № 45 (0,355 мм) і ретельно перемішують. Розчин полівінілпірролідону змішують з отриманими порошками, які після цього пропускають через сито № 14 (1,41 мм). Утворені гранули висушують при 50-60°C і пропускають через сито № 18 (1,00 мм). Натрійкарбоксиметильований крохмаль, стеарат магнію та тальк, які пе-

ред тим було пропущено через сито № 60 (0,248 мм), додають до гранул, які, після перемішування, пресують на таблетковій машині до утворення таблеток.

Суспензія, до складу кожної з котрих входить 0,1-1000 мг медикаменту на 5 мл дозу, виготовляють таким чином.

Лікарська форма 8. Суспензія

| Інгредієнт | Кількість (мг/5 мл) |
|------------------------------------|---------------------|
| Активний інгредієнт | 0,1-1000 мг |
| Натрійкарбоксиметильована целюлоза | 50 мг |
| Сироп | 1,25 мг |
| Розчин бензойної кислоти | 0,10 мл |
| Коригент | За потребою |
| Барвник | За потребою |
| Дистильована вода | до 5 мл (решта) |

Медикамент пропускають через сито № 45 (0,353 мм) і змішують з натрійкарбоксиметильованою целюлозою та сиропом до утворення однорідної пасти. Розчин бензойної кислоти, коригент та барвник розводять у деякій кількості води і додають з перемішуванням. Після цього додають достатню кількість води до отримання потрібного об'єму.

Методика випробування

У експерименті 1 двісті п'ятдесят одну (251) здорову жінку у постклімактеричному періоді розподілили у одну з чотирьох груп.

Група 1 - Ралоксіфен HCl, 200 мг/день,
Група 2 - Ралоксіфен HCl, 600 мг/день,
Група 3 - Премарин, 0,625 мг/день, або
Група 4 - Плацебо

У експерименті 2 167 здорових жінок у постклімактеричному періоді довільно розподілили в одну з чотирьох груп.

Група 1 - Плацебо,
Група 2 - Ралоксіфен HCl, 200 мг/день,
Група 3 - Ралоксіфен HCl, 50 мг/день, або
Група 4 - Ралоксіфен HCl, 10 мг/день

Період введення у експериментах становив 8 тижнів. Клінічна лабораторна оцінка безпечності у обох експериментах включала клінічний аналіз крові та визначення біохімічних показників на вихідному рівні (тиждень 0) та при кожному зворотньому відвідуванні (тижні 2, 4 та 8). Після завершення експериментів їх дані було піддано статистичній обробці. Придатність сполук винаходу демонструється впливом, який вони виявляють по відношенню до рівнів кальцію у сироватці при їх використанні у згаданих вище експериментах.

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

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

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

