



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60367

(13) C2

(51) 7 A61K31/40, 38/29

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ СЕЛЕКТИВНИЙ МОДУЛЯТОР РЕЦЕПТОРА ЕСТРОГЕНУ ТА ГОРМОН ПАРАЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НА ЇЇ ОСНОВІ**

1

(21) 2000127244
(22) 26 05 1999
(24) 15 10 2003
(86) PCT/IB99/00949, 26 05 1999
(31) 60/089,479
(32) 16 08 1998
(33) US
(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р
(72) Ке Хуа Жу, US, Томпсон Девід Дуейн, US
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК, US
(56) WO 97 31640 A 04 05 1997
(57) 1 Фармацевтична композиція, що містить в ефективних кількостях
а) першу сполуку, де згаданою першою сполукою є (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтаген-2-ол або його фармацевтично прийнятна сіль, і
б) другу сполуку, де згаданою другою сполукою є паратиреоїдний гормон або його біологічно активний фрагмент
2 Фармацевтична композиція за пунктом 1, яка додатково містить фармацевтичний носій або розчинник
3 Фармацевтична композиція за пунктом 1, де згаданою першою сполукою є D-тарtrat (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтаген-2-олу і згаданою другою сполукою є паратиреоїдний гормон 1-34
4 Фармацевтична композиція за пунктом 1, де згаданою першою сполукою є D-тарtrat (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтаген-2-олу і згаданою другою сполукою є паратиреоїдний гормон 1-38
5 Спосіб лікування ссавця, що страждає від м'язово-скелетної крихкості, за яким згаданому ссавцю вводять фармацевтичну композицію за пунктом 1
6 Спосіб за пунктом 5, в якому згаданою першою сполукою є D-тарtrat (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтаген-2-олу і згаданою другою сполукою є паратиреоїдний гормон 1-34
7 Спосіб за пунктом 5, в якому згаданою першою сполукою є D-тарtrat (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтаген-2-олу і згаданою другою сполукою є паратиреоїдний гормон 1-38

2

8 Спосіб за пунктом 5, в якому згаданий ссавець страждає від остеопорозу
9 Спосіб за пунктом 5, в якому згаданий ссавець страждає від остеомії, дитячого ідіопатичного зменшення кісткової маси або зменшення кісткової маси, зв'язаної з періодонтитом
10 Спосіб за пунктом 5, в якому лікують перелом кістки, загоєння кістки після лицевої реконструкції, реконструкції верхньої або нижньої щелепи, індукують вертебральний синостоз або підсилюють подовження довгих кісток, підсилюють швидкість загоєння кісткового імплантату або підсилюють вrostання протезу
11 Спосіб за пунктом 10, в якому перелом кістки лікують у людини
12 Спосіб за пунктом 8, в якому остеопороз лікують у людини
13 Спосіб лікування ссавця, який страждає від м'язово-скелетної крихкості, за яким згаданому ссавцю вводять
а) першу сполуку, де згаданою першою сполукою є (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтаген-2-ол або його фармацевтично прийнятна сіль, і
б) другу сполуку, де згаданою другою сполукою є паратиреоїдний гормон або його біологічно активний фрагмент
14 Спосіб за пунктом 13, в якому першу сполуку і другу сполуку призначають в основному одночасно
15 Спосіб за пунктом 13, в якому другу сполуку призначають на період від приблизно трьох місяців до приблизно трьох років
16 Спосіб за пунктом 15, в якому призначають першу сполуку на період від приблизно трьох місяців до приблизно трьох років без призначення другої сполуки протягом періоду від приблизно трьох місяців до приблизно трьох років
17 Спосіб за пунктом 15, в якому призначають першу сполуку на період більший, ніж приблизно три роки без призначення другої сполуки протягом періоду більшим, ніж приблизно три роки
18 Спосіб за пунктом 13, в якому згаданий ссавець страждає від остеопорозу
19 Спосіб за пунктом 18, в якому згаданим ссавцем є людина

(13) C2

(11) 60367

(19) UA

20 Спосіб за пунктом 13, в якому згаданий сса-
вець страждає від остеотомії, дитячого ідіопатич-
ного зменшення кісткової маси або зменшення
кісткової маси, зв'язаної з періодонтитом

21 Спосіб за пунктом 13, в якому лікують перелом
кістки, загоєння кістки після лицевої реконструкції,
реконструкції верхньої або нижньої щелепи, інду-
кують вертебральний синостоз або підсилюють
подовження довгих кісток, підсилюють швидкість
загоєння кісткового імплантату або вrostання про-
тезу

22 Спосіб за пунктом 21, в якому перелом кістки
лікують у людини

23 Набір, що містить

а) (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-
етокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафта-
лен-2-ол або його фармацевтично прийнятну сіль і фарма-
цевтично прийнятний носій або розчинник в пер-
шій одиничній дозованій формі,

б) паратиреоїдний гормон або його біологічно ак-
тивний фрагмент і фармацевтично прийнятний
носій або розчинник в другій одиничній дозованій
формі, і

в) контейнер

24 Набір, за пунктом 23, в якому згадана перша
одинична дозована форма містить D-тарtrat (-)-
цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)феніл)-
5,6,7,8-тетрагідронафта-лен-2-олу і згадана друга
одинична дозована форма містить паратиреоїдний
гормон 1-34

25 Набір, за пунктом 23, в якому згадана перша
одинична дозована форма містить D-тарtrat (-)-
цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)феніл)-
5,6,7,8-тетрагідронафта-лен-2-олу і згадана друга
одинична дозована форма містить паратиреоїдний
гормон 1-38

Цей винахід стосується фармацевтичної ком-
бінації селективного модулятора рецептору естро-
гену (SMPE) та паратиреоїдного гормону (ПТГ) або
його біологічно активних фрагментів, що стиму-
люють утворення кісткової маси, підвищують кіст-
кову масу та підсилюють дію ПТГ по відновленню
кісток. Винахід також стосується набору, що міс-
тить такі комбінації та використання таких комбі-
націй для лікування м'язово-скелетної крихкості,
включаючи остеопороз, переломи, викликані ос-
теопорозом, зменшення кісткової маси, крихкість і
їм подібні, у ссавців, включаючи людей. Зокрема,
цей винахід стосується комбінації (-)-цис-6-феніл-
5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-
тетрагідронафта-лен-2-олу або його фармацевтич-
не прийнятної солі і паратиреоїдного гормону або
його біологічно активного фрагменту і використан-
ня таких комбінацій для лікування м'язово-
скелетної крихкості, включаючи остеопороз, пере-
ломи, викликані остеопорозом, зменшення кістко-
вої маси, крихкість і їм подібні, у ссавців, включаю-
чи людей.

Остеопороз є системним скелетним захворю-
ванням, що характеризується зменшенням кістко-
вої маси та пошкодженням кісткової тканини, що
призводить до крихкості кісток і зростання імовір-
ності переломів. У США від цієї хвороби страждає
більше 25 млн людей, що призводить до більше,
ніж 13 млн переломів на рік, включаючи 500000
переломів спини, 250000 переломів стегна та
240000 переломів зап'ястка, кожен рік. Перелом
стегна є найбільш тяжким, оскільки 5-20% хворих
помирають протягом першого року та 50% запи-
шаються каліками.

Люди похилого віку мають підвищений ризик
до остеопорозу, і проблемою є значне підвищення
кількості людей похилого віку серед популяції.
Прогнозують, що у всьому світі кількість переломів
зросте в три рази за наступні 80 років, а ще одне
дослідження передбачає, що в 2050 році кількість
переломів сягне 4,5 мільйонів.

Хоча чоловіки та жінки є чутливими до м'язо-

во-скелетної крихкості, включаючи остеопороз,
жінки мають підвищений ризик до остеопорозу, ніж
чоловіки. У жінок відбувається різке зростання
втрати кісткової маси протягом менопаузи. Іншими
факторами, що впливають на імовірність захворю-
вання є паління, вживання алкоголю, малорухли-
вий спосіб життя та мала кількість кальцію в їжі.

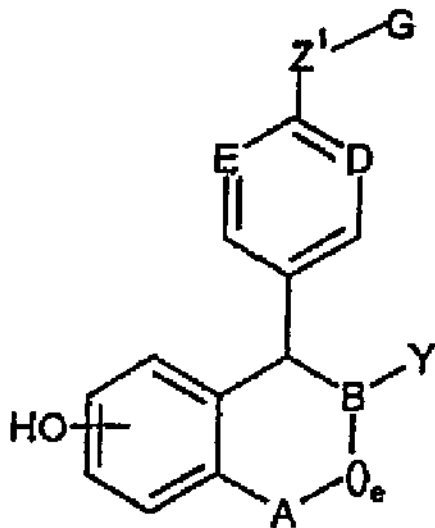
Естроген є агентом вибору у профілактиці ос-
теопорозу або постменопаузної втрати кісткової
маси у жінок. Крім цього, Black, et al у EP
0605193A1 описують, що естроген, особливо, коли
приймається орально, знижує рівень ліпопротеїнів
низької щільності (LDL) у плазмі та підвищує рі-
вень ліпопротеїнів високої щільності (HDL's). Дов-
готривала терапія естрогеном, однак, приводить
до різних розладів, включаючи підвищений ризик
раку матки, раку ендометрію та можливо, раку
молочної залози, що спричиняє відмову від такого
лікування або епізодичне вживання протягом ко-
роткого періоду. Хоча ризик ендометріального
раку можна зменшити шляхом використання кон-
курентів прогестерону, однак підвищений ризик
раку молочної залози зберігається при викорис-
танні естрогенів. Нещодавно запропоновані тера-
певтичні режими, направлені на зниження ризику
раку, такі як комбінації прогестерону та естрогену
викликають у пацієнтів крововиливи. До того ж
комбінація прогестерону з естрогеном здається
зменшує гіполіпідемічний ефект естрогену. Суттєві
небажані побічні ефекти, пов'язані з естрогенною
терапією, сприяють необхідності розвитку альтер-
нативної терапії остеопорозу, що мають бажані
ефекти на LDL у сироватці, але не викликають
небажаних побічних ефектів.

Нещодавно, для лікування остеопорозу були
запропоновані деякі селективні модулятори реце-
птору естрогену. Вони описані (Osteoporosis Con-
ference Scrip No 1812/13 April 16/20, 1993, p 29),
рапоксифен, 6-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-3-[4-(2-
піролідинетокси)бензоіл]бензо[б]тіофен, що їмтє
сприятливу активність естрогенів на масу та ліпі-
ди, подібну естрогені, але має мінімальний сти-

мулюючий ефект на матку [Black, L J et al, Raloxifene (LY139481 Hei) Prevents Bone Loss and Reduces Serum Cholesterol Without Causing Uterine Hypertrophy in Ovariectomized Rats, J Clin Invest, 1994, 93 63-69 and Delmas, P D et al, Effects of Raloxifene on Bone Mineral Density, Serum Cholesterol Concentration, and Uterine Endometrium in Postmenopausal Women, New England Journal of Medicine, 1997, 337 1641-1647]

Агенти, такі як дролоксифен, патент US 5254595, запобігають втраті кісткової маси і таким чином зменшують ризик переломів без побічних ефектів викликаних естрогеном. Однак, естроген та естрогенові агоністи окремо ймовірно тільки зменшують ризик переломів приблизно на 50%, залишаючи приблизно 50% жінок з остеопенією, що мають ризик переломів на фоні остеопорозу.

В зазначеному патенті US 5254595, що включений сюди для посилення, описується СМРЕ сполука формули



де значення замісників вказані тут далі (-)-Цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ол є орально активним, високо потенційним (СМРЕ), який попереджає зменшення маси кісток, зменшує загальний рівень холестеролу в сироватці і не проявляє естрогенподібного стимулюючого ефекту на матку оварієктомізованих пацієнтів

Tang та інші, Restoring and Maintaining Bone in Osteogenic Female Rat Skeleton I Changes in Bone Mass and Structure J Bone Mineral Research 7 (9), p1093-1104, 1992 розкривається дані концепції втрати, регенерації і підтримки (ВРП), практичний підхід для реверсії існуючого остеопорозу. Концепція ВРП використовує анаболічні агенти, щоб відновити масу кістки і архітектуру (+ фаза) і потім переходять до агенту з установленою здатністю підтримати масу кістки, для підтримування нової кістки (+/- фаза). Вивчення пацієнтів до яких використовували PGE₂ та ризедронат, біфосфонат, показало, що більша частина нового губчастого та кіркового шарів кістки індукуються PGE₂ і ефект може триматись протягом принаймні 60 днів після переривання PGE₂ призначення ризедронату.

Відомо, що гормон парациотовидної залози стимулює утворення кісток і відновлює кісткову

масу скелету пацієнта внаслідок остеопенії. Зменшення кісткової маси і зв'язаності підвищувалося при спільному лікуванні ПТГ і естрадіоном порівняно з використанням окремо ПТГ на оварієктомізованих (OVX) пацієнтах (Shen et al, Effects of Reciprocal Treatment with Estrogen and Estrogen plus Parathyroid Hormone on Bone Structure and Strength in Ovariectomized Rats, J Clinical Investigation 1995, 96 2331-2338). Shen et al, також повідомляють дані для спільного і/або послідовного використання антирезорбційних агентів та анаболічних агентів при лікуванні остеопорозу.

Короткий зміст винаходу

Цей винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає

першу сполуку, згадану першою сполукою є (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ол або його фармацевтичне прийнятна сіль,

другу сполуку, згадану другою сполукою є паратіроїдний гормон або його біологічно активний фрагмент

Цей винахід в подальшому стосується фармацевтичної композиції, як описано у попередньому параграфі, що додатково включає фармацевтичний носій або розріджувач. Цей винахід також стосується фармацевтичної композиції, як описано в будь-якому із перших двох параграфів цього розділу, в якій згадану першою сполукою є D-тарtrat

(-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-олу і згадану другою сполукою є паратіроїдний гормон 1-34

Цей винахід також стосується фармацевтичної композиції, як описано в будь-якому із перших двох параграфів цього розділу, в якій згадану першою сполукою є D-тарtrat (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-олу і згадану другою сполукою є паратіроїдний гормон 1-38

Цей винахід надалі стосується способу, позначеного як Спосіб А, способу лікування ссавця, що страждає м'язово-скелетною крихістю, що включає призначення згаданому ссавцеві фармацевтичної композиції, як вказано в будь-якому з перших чотирьох параграфів цього розділу

Переважає спосіб, в межах Способу А, позначений як Спосіб В, в якому згаданий ссавець страждає на остеопороз

Другим переважним способом, в межах Способу А, позначеного як Спосіб С, в якому згаданий ссавець страждає на остеомієлітом, дитяче ідіопатичне зменшення кісткової маси або втрату кісткової маси, що пов'язана з періодонтитом

Цей винахід надалі стосується способу, позначеного як Спосіб А', способу лікування ссавця, що страждає м'язово-скелетною крихістю, що включає призначення згаданому ссавцю

а першої сполуки, згадану першою сполукою є (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ол або його фармацевтичне прийнятна сіль

б другої сполуки, згадану другою сполукою є паратіроїдний гормон або його біологічно активний фрагмент

Цей винахід особливо стосується Способу А¹,

в якому першу сполуку та другу сполуку признають, в основному, одночасно

Цей винахід також особливо стосується Способу А¹, позначеного як Спосіб D, у якому другу сполуку признають на протязі часу від приблизно трьох місяців до приблизно трьох років

Цей винахід більш особливо стосується Способу D, який супроводжується призначенням першої сполуки протягом часу від приблизно трьох місяців до приблизно трьох років, без призначення другої сполуки протягом часу від приблизно трьох місяців до приблизно трьох років

Цей винахід також більш особливо стосується Способу D, який супроводжується призначенням першої сполуки протягом часу більшим, ніж приблизно три роки, без призначення другої сполуки протягом часу більшим ніж три роки

Цей винахід також стосується способу, позначеного як Спосіб E, для лікування ссавця, що страждає м'язово-скелетною крихкістю, що включає призначення згаданому ссавцеві терапевтично ефективної кількості композиції, що описана в будь-якому з перших трьох параграфів цього розділу

Переважаючим способом в межах Способу E є загоєння кістки після лицьової реконструкції, викликаної реконструкції верхньої щелепи або нижньої щелепи, викликаного вертебрального синостою, викликаного подовження довгих кісток, швидкості загоєння нарощуваної кістки, або викликаного давнім переломом або вrostанням протезу

У всіх способах цього винаходу, переважно, що ссавцем є людина або супутні тварини Термін "супутні тварини" стосується свійських тварин або інших тварин, таких як, але не обмежується, велика рогата худоба, вівці, хори, свині, коні, домашня птиця, риба, кролі, кози, собаки, коти і їм подібні Зокрема, переважними супутніми тваринами є собаки і коти

У всіх способах цього винаходу, особливо переважно, що ссавцем є людина Цей винахід також стосується набору для лікування ссавця, що страждає м'язово-скелетною крихкістю, що включає

(-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ол або його фармацевтично прийнятну його сіль і фармацевтичне прийнятний носій або розчинник в першій одиничній дозованій формі,

паратироїдний гормон або його біологічно активний фрагмент і фармацевтично прийнятний носій або розчинник другий одиничний дозований форми, і в контейнер

Цей винахід особливо стосується набору, як описано у попередньому параграфі, в якому згадана перша лікарська форма включає (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-олу D-тарtrat і згадана друга лікарська форма включає паратироїдний гормон 1-34

Цей винахід особливо стосується набору, як описано у попередньому параграфі, в якому згадана перша лікарська форма включає (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-олу D-тарtrat і згадана друга лікарська форма включає паратироїдний го-

рмон 1-36

В усіх композиціях, способах і наборах цього винаходу, особливо переважно, що використовується D-винна сіль (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-олу

Вираз "стан, який характеризується низькою кістковою масою" відноситься до стану, коли рівень кісткової маси є нижчим, порівняно з нормальною, як визначено у стандартах ВОЗ "Оцінка ризику переломів та застосування скринінгу для постменопаузного остеопорозу (1994), Доповідь наукової групи ВОЗ ВОЗ Технічна серія 843" Дитячий ідіопатичний та первинний остеопороз також включений Включені у лікування остеопорозу у даному винаході є профілактика або ослаблення довготривалих ускладнень, таких як викривлення хребта, зменшення росту, протезування хірургія, попередження розпаду функції простати Також, включені підвищення загоєння переломів та успішне приживлення кісткового трансплантату Також, включені захворювання періодонту та зниження маси альвеолярної кістки

Вираз "стан, який характеризується низькою кістковою масою" також стосується ссавців для яких відомо, що вони мають суттєво вищу, ніж середню можливість розвитку таких захворювань, як зазначено вище, включаючи остеопороз, (наприклад, жінки у постменопаузі, чоловіки віком більше 60 років, та пацієнти, що лікувались ліками, що спричиняють остеопороз, як побічний ефект (такі як глюкокортикоїди)

Фахівцям у цій галузі повинно бути зрозуміло, що термін кісткова маса відноситься до кісткової маси на одиницю площини, котра інкопи (хоча не зовсім коректно) позначається, як мінеральна щільність кістки

Вираз "біологічно активний фрагмент" який використовується тут і в пунктах формули, стосується частини материнського протеїну, який має активність описану в дослідженні Приклад Один, нижче

Вираз "м'язово-скелетна крихкість" відноситься до станів, коли суб'єкт має низьку кісткову масу і/або низьку м'язову масу, і включає такі захворювання, розпади і стани, такі як але не обмежуються, станами, які характеризуються низькою кістковою масою, остеопорозом, станами, що характеризуються низькою масою м'язів, остеотомією, дитяча ідіопатична низька кісткова маса, низька кісткова маса, пов'язана з періодонтитом, загоєння кісток обличчя після реконструкції, реконструкція щелеп, реконструкція нижньої щелепи та переломи В подальшому, м'язово-скелетна крихкість включає такі стани, як взаємодія між новопрікріпленим протезом та кісткою, що потребує проростання

Термін "лікування", що використовується тут включає зцілення, попередження (наприклад, профілактику) та паліативне лікування

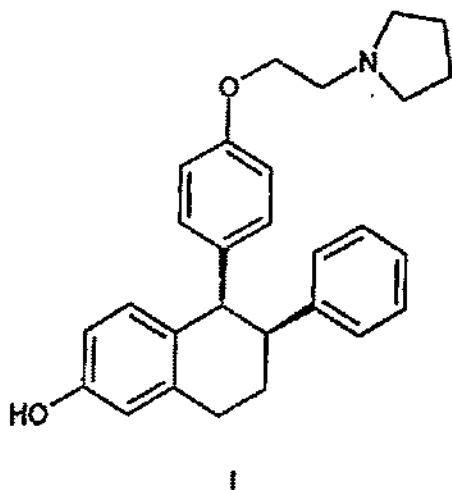
Введений позитивний або негативний знак, що використовується тут у номенклатурному найменуванні стосується повернутої стереоізомером площини поляризованого світла

Композиції цього винаходу можуть включати підрати сполук, що тут використовуються

Фармацевтичні композиції та способи цього винаходу показують більшу швидкість і вищі значення приросту кісткової маси, ніж досягається тими ж самими дозами (-)-цис-6-феніл-5-[4-(2-піролідин-1-тетоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-олу], окремо, як описано вище або паратіроїдного гормону або його біологічно активного фрагменту, окремо, як описано вище. Таким чином, комбінації сполук цього винаходу підвищують кісткову масу та м'язову масу, зменшують кількість переломів у більшому ступені, ніж досягається при використанні кожного агента окремо. Цей винахід робить суттєвий вклад у дану галузь забезпечуючи композиції і способи, для підвищення та збереження кісткової маси і, як результат попереджають, затримують і/або відновлюють масу втрачених кісток та пов'язаних з цим кістковими розладами.

Інші властивості та переваги будуть очевидні з детального опису і пунктів формули, котрі розкривають винахід.

Першою сполукою цього винаходу є (-)-цис-6-феніл-5-[4-(2-піролідин-1-ілетоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ол] або його фармацевтичне прийнятна сіль, яка має структуру Формули I.



(-)-Цис-6-феніл-5-[4-(2-піролідин-1-ілетоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ол] та його фармацевтичне прийнятні солі одержують, як описано в патенті США 5552412, який згаданий вище.

(-)-Цис-6-феніл-5-[4-(2-піролідин-1-ілетоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-олу] D-тарtrat одержують, як описано в попередньому параграфі або, альтернативно, як описано в міжнародній заявці на патент з номером публікації WO 97/16434, що належить Сполученим Штатам і що наведена тут в якості посилання.

Другою сполукою цього винаходу є паратіроїдний гормон (Сігма Кемікал Компані, 3050 Спрюс Стріт, Сент Луїс, Міссурі, 63103, дивіться каталог і посилання в ньому) або його біологічно активний фрагмент, такий як одержаний від Сігма Кемікал Компані, 3050 Спрюс Стріт, Сент Луїс, Міссурі, 63103, дивіться каталог і посилання в ньому. Особливо переважним паратіроїдним гормоном є паратіроїдний гормон 1-34, який може бути одержаний від Сігма Кемікал Компані, адреса приведена

вище. Іншим особливо переважним паратіроїдним гормоном є паратіроїдний гормон 1-38, який може бути одержаний від Сігма Кемікал Компані, адреса приведена вище.

Крім того, коли сполуки або їх фармацевтичне прийнятні солі використовуються в композиціях або способах цього винаходу у формі підратів або сольватів, такі підрати або сольвати також знаходяться в межах цього винаходу.

Фармацевтичні композиції і способи цього винаходу адаптуються до терапевтичного використання в якості агентів, що або активізують цикл кістки, або запобігають резорбції кістки, або підвищують рівень формування кісток у ссавців, особливо у людей. Оскільки ці функції близько пов'язані з розвитком остеопорозу та кістковими розладами, цими комбінаціями, на підставі їхньої дії на кістки попереджають, затримують, повертають або обертають остеопороз.

Корисність композицій і способів представлення винаходу в якості медичних агентів при лікуванні м'язово-скелетної крихкості (наприклад, станів, що характеризуються низькою кістковою масою або низькою м'язовою масою, включаючи остеопороз) у ссавців (наприклад, людей) демонструється активністю сполук цього винаходу в стандартних випробуваннях, як описано в американському патенті № 5552412. Далі, доказ корисності комбінації розкрито в Прикладі Один нижче. Такі випробування також забезпечують засоби, за допомогою яких активність сполук цього винаходу, може бути порівняна між собою, та з активністю інших відомих сполук. Результати цих порівнянь використовуються для визначення рівнів дозування для ссавців, включаючи людей, для лікування таких хвороб.

Призначення сполук цього винаходу, може бути здійснено будь-яким способом, що доставляє сполуку композиції цього винаходу системно та/або місцево. Ці способи включають оральний шлях, парентеральний, інтрадуоденальний шляхи і т.ін. Взагалі, сполуки цього винаходу, призначаються орально, але парентеральне введення (наприклад, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, трансдермальне, підшкірне або інтрамедулярне) може бути використане, наприклад, коли оральне введення неприйнятне для миттєвих цілей або, коли пацієнт нездатний ковтати препарат. Дві різні сполуки цього винаходу, можуть бути призначені одночасно або послідовно в будь-якому порядку, або в одній фармацевтичній композиції, що включає першу сполуку, яка описана вище і другу сполуку, яка описана вище в фармацевтичне прийнятному носії або розріджувачі.

У будь-якому випадку кількість і час призначення сполук буде, звичайно, залежати від предмета лікування, серйозності стану, способу введення та рішення лікаря. Таким чином, пацієнти відрізняються один від одного, дози встановлені нижче є нормою і лікар може підбирати дози препарату, щоб досягати дії (наприклад, збільшення маси кістки), що лікар розглядає відповідним для кожного пацієнта. В розгляді ступеня бажаної дії, лікар повинний балансувати рядом чинників типу стартовий рівень маси кістки, вік пацієнта, присутність існуючої раніше хвороби, також як і присут-

ність інших хвороб (наприклад, серцево-судинних). Наприклад, призначення (-)-цис-6-феніл-5-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]-5,6,7,8-тетрагідронафтаген-2-олу може бути корисним при серцево-судинній патології, особливо для жінок у постменопаузі. Наступні параграфи забезпечують переважні діапазони дозування для різних компонентів цього винаходу.

Ефективна доза для (-)-цис-6-феніл-5-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]-5,6,7,8-тетрагідронафтаген-2-олу знаходиться в інтервалі від 0,0001 до 100мг/кг/день, переважно від 0,001 до 10мг/кг/день.

Ефективна доза для паратироїдного гормону знаходиться в інтервалі від 0,0001 до 100мг/кг/день, переважно від 0,01 до 5мг/кг/день.

Коли тартрат або інша фармацевтична прийнятна сіль будь-якої вищезгаданої сполуки використовується в цьому винаході, фахівець в цій галузі буде здатний обчислити ефективну кількість дози, розраховуючи молекулярну вагу солі і враховуючи прості стехіометричні коефіцієнти. Коли біологічно активний фрагмент паратироїдного гормону використовується в цьому винаході, фахівець в цій галузі буде здатний обчислити ефективну кількість дози, порівнюючи активність паратироїдного гормону і його біологічно активних фрагментів в дослідженні описаному в Прикладі, дивіться далі.

Сполуки представленого винаходу взагалі призначаються у формі фармацевтичної композиції, що включає, принаймні, одну із сполук або її фармацевтичне прийнятну сіль цього винаходу разом із фармацевтичним прийнятним розчинником або розріджувачем. Таким чином, сполуки і їх фармацевтичне прийнятні солі цього винаходу можуть бути призначені окремо або разом у будь-якій загальноживаній оральній, парентеральній або трансдермальній лікарській формі. Коли призначають окремо, введення іншої сполуки або її фармацевтичне прийнятної солі у цьому винаході слідує наступним.

Для орального призначення фармацевтична композиція може бути у формі розчинів, суспензій, таблеток, пілюль, капсул, порошків, і їм подібних. Таблетки, що містять різні ексципієнти, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію і фосфат кальцію, використовуються поряд із різними дезінтеграторами, такими як крохмаль і, переважно, картопляний або тапіоковий крохмаль і деяким комплексом силікатів, разом із зв'язуючими агентами, такими як полівінілпіролідон, сахароза, желатин і акація. Додатково, для цілей таблетування є корисними змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію, тальк. Тверді композиції подібного типу також використовуються в якості наповнювача в твердих та м'яких желатинових капсулах, переважними матеріалами у цьому аспекті є лактоза або молочний цукор, також як високомолекулярні поліетиленгліколи. Коли для орального призначення бажані водні суспензії і/або еліксири, сполуки або їх фармацевтичне прийнятні солі цього винаходу можуть бути об'єднані із різними підсопіджуючими агентами, смаковими агентами, барвниками, емульгаторами і/або суспендуючими агентами, також як і з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різними їх комбі-

націями.

Для цілей парентерального введення можуть бути використані розчини у кунжутному або арахісовому маслі або у водному розчині пропіленгліколю, також як і стерильні водні розчини відповідних водорозчинних солей. Такі водні розчини можуть бути прийнятні забуферені, у разі потреби, і рідкий розчинник ізотонований достатньою кількістю солі або глюкози. Ці водні розчини особливо прийнятні для внутрішньовенних, внутрішньом'язових, підшкірних та інтраперитонеальних ін'єкцій. У цьому зв'язку, стерильні водні середовища є легко доступними використовуючи стандартні методи, добре відомі фахівцю у цій галузі.

З метою трансдермального (наприклад, місцевого) призначення, розводять стерильні водні або частково водні розчини (звичайно до концентрації приблизно від 0,1% до 5%), одержуючи подібні до вищезгаданих парентеральні розчини.

Способи одержання різних фармацевтичних композицій із деякою кількістю кожного активного інгредієнту відомі, або будуть очевидні в світлі цього опису для будь-якого фахівця в цій галузі. Наприклад, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack, Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1990).

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть містити 0,1%-95% комбінацій сполук або їх фармацевтичне прийнятних солей цього винаходу, переважно 1%-70%. В будь-якому випадку, композиції або рецептури, що призначаються містять таку кількість сполук або їх фармацевтичне прийнятних солей, що ефективна для лікування хвороб/станів у суб'єкті, що піддається лікуванню.

Оскільки представлений винахід стосується лікування з використанням комбінації двох активних інгредієнтів, що можуть призначатися окремо, винахід також стосується окремих фармацевтичних композицій у формі комплексу (набору). Комплекс (набір) включає дві, окремі фармацевтичні композиції.

(-)-цис-6-феніл-5-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]-5,6,7,8-тетрагідронафтаген-2-ол або його фармацевтичне прийнятна сіль і паратироїдний гормон або його біологічно активний фрагмент. Комплекс (набір) включає контейнер, що містить окремі композиції, такі як окремі пляшечки або окремі фольгові пакети, однак, окремі композиції можуть також міститися усередині одного нерозділеного контейнера. Звичайно комплекс включає інструкції з прийому окремих компонентів. Форма комплексу особливо вигідна, коли окремі компоненти, переважно, призначаються в різних дозованих формах (наприклад, оральних і парентеральних), і у різних інтервалах доз, або, коли підбір індивідуальних компонентів комбінації бажаний за розпорядженням лікаря.

Прикладом такого комплексу (набору) є так називаний блістер-пакет. Блістер-пакети відомі в виробництві упакування і широко використовуються для пакування фармацевтичних одиничних дозованих форм (таблетки, капсули і їм подібні). Блістер-пакети взагалі складаються із листа відносно жорсткого матеріалу, покритого фольгою переважно прозорим пластичним матеріалом. Під час процесу пакування на пластиковій плівці формуються заглиблення. Заглиблення мають розмір і

форму таблетки або капсули, що будуть упаковані. Потім, таблетки або капсули поміщують у заглиблення, і лист відносно жорсткого матеріалу покривають пластиковою плівкою фольги з протилежного боку на якому були сформовані заглиблення. В результаті, таблетки або капсули запечатані в заглибленнях між пластиковою плівкою і листом. Переважно міцність листа така, щоб таблетки або капсули могли б бути видалені з блистер-пакета вручну, застосовуючи тиск на поглибленнях, за допомогою чого в листі в місці поглиблення утворюється отвір. Таблетка або капсула може потім бути видалена через згаданий отвір.

Багато забезпечити наявність пам'ятки на картці вставці, наприклад, у формі чисел навпроти таблеток або капсул, де нумерація б відповідала дням режиму, в які таблетки або капсули, призначені таким чином, потрібно приймати. Інший приклад такої пам'ятки - календар, надрукований на картці, наприклад, у такий спосіб "Перший Тиждень, Понеділок, Вівторок, Другий Тиждень, Понеділок, Вівторок, " і т.д. Інші різновиди пам'яток будуть легко очевидні. "Добова доза" може бути у вигляді однієї таблетки або капсули або декількох пілюль або капсул, що потрібно прийняти протягом дня. Також, добова доза СМРЕ може складатися з однієї таблетки або капсули, у той час як добова доза паратироїдного гормону або його біологічно активного фрагменту може складатися з декількох таблеток або капсул. Пам'ятка повинна відображати це.

В іншому специфічному втіленні винахід фармацевт навмисно розділяє добові дози по одній в порядку їхнього наміченого призначення. Переважно, фармацевт забезпечує пам'яткою, щоб далі полегшити відповідність з режимом. Прикладом такої пам'ятки є механічний лічильник, що вказує кількість щоденних доз, що були розподілені. Інший приклад такої пам'ятки є мікрочип, що живиться від батарейки з рідкокристалічним індикатором або аудіо сигналом нагадування, наприклад, що оголошує дані останньої добової дози, що була прийнята та/або нагадує, коли повинна бути прийнята наступна доза.

Приклад

Пацієнтів жіночої статі S-D (Harlan), що були симульовано прооперовані або оварієктомізовані (OVX) (n=42) у віці 6,5 місяців. Через 60 днів після хірургічного втручання дев'ять симульовано прооперованих пацієнтів і сім OVX пацієнтів умертвляли для контролю, в той час як інші OVX пацієнти лікувались або ПТГ (40мкг/кг/день шляхом підшкірної ін'єкції 0,1% розчину в бичачій сироватці (BCA)), (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)-феніл)-5,5,7,8-тетрагідронафтаден-2-ол (0,1мг/кг/день орально в 5% етанол/вода) або в комбінації обох (40мкг/кг/день шляхом підшкірної ін'єкції паратироїдного гормону і 0,1мг/кг/день орально (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)-феніл)-5,5,7,8-тетрагідронафтаден-2-ол протягом 60 днів. Усім пацієнтам були зроблені підшкірні ін'єкції 10мг/кг кальцелу (Sigma Chemical, St Louis, MO) на 12 і 2 дні перед аутопсією. Об'єм трабекулярної кістки (ОТК, %), відсоток міченого периметру (МП, %), відсоток периметру остеокласту (ПО, %), кількість остеокласту на мм поверхні кістки (ОК) і швидкість

утворення кістки/об'єм кістки (ШУК/ОК, %) визначали використовуючи стандартну статичну і динамічну гістоморфометричну техніку проксимальної стегнової метафізи (Parfitt A M et al, Bone histomorphometry Standardization of nomenclature, symbols, and units, J Bone Miner Res 2 595-610, 1997). Початкове максимальне навантаження і жорсткість дистальної стегнової метафізальної трабекулярної кістки визначали згідно до відомого тесту вдавлювання (Meng, X W et al, Temporal expression of the anabolic action of PTH in cancellous bone of ovariectomized rats, J Bone Miner Res 11 421-429, 1996).

OVX пацієнти через 60 днів показали значне зменшення ОТК (-61%), початкового максимального навантаження (-73%) і жорсткості (-70%), і значне підвищення МП (+78%), ПО (+100%), ОК (+76%) і ШУК/ОК (+127%) порівняно з контрольними. Лікування ПТГ відновлює ОТК і початкове максимальне навантаження і жорсткість до рівня, що вищий контрольного шляхом підвищення інтенсивності процесу утворення кісток і зменшення резорпції кісток.

(-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтаден-2-ол значно зменшує і інтенсивності процесу утворення кісток і резорпції кісток і в незначній мірі збільшує ОТК (+9%) і початкове максимальне навантаження (+82%), порівняно контрольними OVX. Спільне використання ПТГ і (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтаден-2-олу значно підвищувало ОТК (+24%) і початкове максимальне навантаження (+86%) внаслідок зменшення більшої резорпції кісток по відношенню до утворення кісток, порівняно з лікуванням одним ПТГ і ОТК, і початкове максимальне навантаження значно підвищуються при комбінованому лікуванні порівняно з контрольною групою. Спостерігається значне зменшення загального вмісту холестеролу у сироватці у пацієнтів, що лікували (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтаден-2-олом, в той же самий час зафіксована незначна зміна цього показника при використанні окремо ПТГ коли порівнювали з контрольними OVX.

Ці дані показують, що комбіноване лікування з використанням ПТГ і (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтаден-2-олу відновлює кісткову масу і міцність кісток при стійкій остеопенії, у OVX пацієнтів, і підвищує об'єм екстра губчастої кістки при проксимальній великій гомілкової кістки і дистальному стегні цих пацієнтів. (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтаден-2-ол підсилює ефект відновлення кістки викликаний ПТГ шляхом збільшення інгібування кісткової резорпції по відношенню до формування кісток. Ці результати ясно показують синергетичний ефект при комбінованому лікуванні анаболічним агентом, таким як ПТГ і (-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-ілетокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтаден-2-олом стійкої остеопенії скелету моделі тварини з зменшення маси кісток в період постменопаузи.

Повинно бути зрозуміло, що винахід не обмежується окремими втіленнями описаними тут, але що різні зміни і модифікації можуть бути зроблені в дусі і рамках цієї нової концепції, як визначено

наступними пунктами формули винаходу