

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

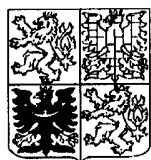
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3830-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05. 06. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/471111**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/08810**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/39141**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/445
A 61 K 31/38

(71) Přihlašovatel:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,
US;

(72) Původce:

Cullinan George Joseph, Trafalgar, IN, US;
Fontana Steven Anthony, Wilmington, NC,
US;
Fuchs-Young Robin Sharon Lee, Trafalgar,
IN, US;
Glasebrook Andrew Lawrence, Zionsville, IN,
US;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

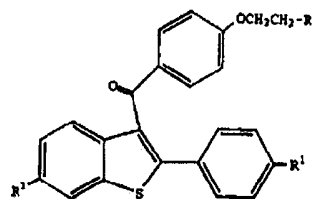
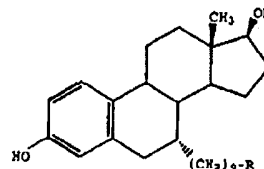
ztráty kostní hmoty. Vynález též poskytuje
farmaceutické prostředky vhodné k tomuto
účelu.

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití sloučenin k přípravě farmace-
utického prostředku pro minimalizaci
účinku ztráty kostní hmoty a farmace-
utický prostředek s obsahem těchto slou-
čenin**

(57) Anotace:

Toto řešení se týká použití sloučeniny obecné-
ho vzorce I, ve kterém R je $-\text{CH}_2\text{CON}/\text{CH}_3/-n-$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $-\text{SO}/\text{CH}_2/\text{CF}_2\text{CF}_3$
nebo farmaceuticky přijatelné soli této slouče-
niny, sloučeniny obecného vzorce II, ve kte-
rém každý R^1 je nezávisle na sobě $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-$
 $\text{O}/\text{C}_{1-4}\text{alkyl}/$, $-\text{OCO}/\text{C}_{1-6}\text{alkyl}/$ nebo $-$
 $\text{OSO}_2/\text{C}_{4-6}\text{alkyl}/$ a R^2 je 1-piperidylová sku-
pina, 1-pyrrolidinylová skupina, methyl-1-
pyrrolidinylová skupina, dimethyl-1-pyrroli-
dinylová skupina, 4-morfolinoskupina, di-
methylaminoskupina, diethylaminoskupina
nebo 1-hexamethyleniminoskupina nebo
farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny a
popřípadě kostního anabolika k přípravě
farmaceutického prostředku pro minimalizaci



CZ 3830-97 A3

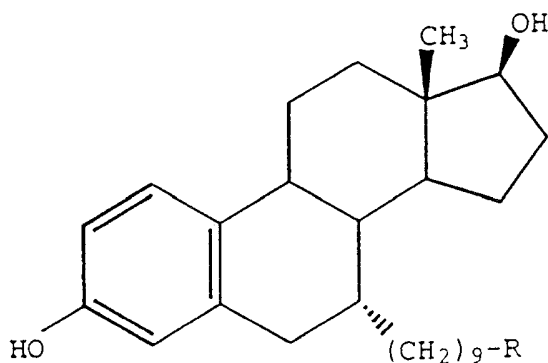
Použití sloučenin k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty a farmaceutický prostředek s obsahem těchto sloučenin

Oblast techniky

Tento vynález se týká použití dále popsaných sloučenin k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty a farmaceutického prostředku s obsahem takových sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

R je $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$

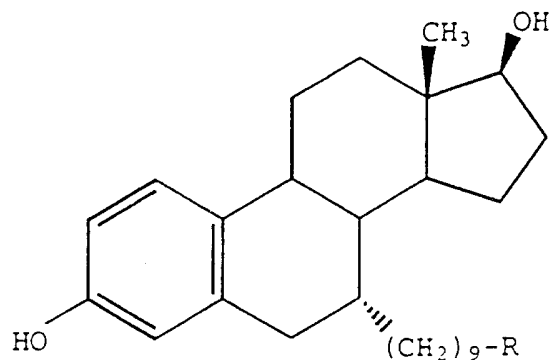
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl je v oboru známa jako ICI-164384 respektive ICI-182780 (viz například evropská patentová publikace č. 138 504 a US patent č. 4 659 516). D. P. McDonald a kol. (Steroid Receptor and Anti-Hormones Symposia, New York Acad. Sci., Dallas, TX, 20. až 23. srpna

1994) charakterizovali tyto steroidní sloučeniny jako antiestrogeny typu III a pozdější autoři je klasifikovali jako "čisté" antiestrogeny bez agonistického působení. Jako taková se sloučenina obecného vzorce I váže na estrogenový receptor (ER) s vysokou afinitou, čímž blokuje vazbu estrogeneru a jeho metabolitů. Také se ukazuje, že tato sloučenina inhibuje dimerizaci ER a usnadňuje cytoplasmatickou akumulaci ER vedoucí k rychlé degradaci s výslednou ztrátou imunodetekovatelné bílkoviny. V souladu s tím se tato sloučenina považuje za slibný léčebný prostředek mimo jiné při rakovině prsu [viz například A. Howell, Lancet, 345, 29-30 (1995)], endometrióze, děložních fibroidech a dalších onemocněních vyvolaných estrogeny.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou naneštěstí prosty estrogenní agonistické účinnosti a tím vyvolávají stav podobný stavu pozorovanému u postmenopausálních žen. Konkrétněji je tato sloučenina schopna vyvolávat ztrátu kostní hmoty, jako je tomu u osteoporózy. Vyvolávání postmenopausálního stavu a zejména ztráty kostní hmoty je jedním z nejvíce omezujících vedlejších účinků těchto sloučenin, jestliže se podávají u savců při onemocněních vyvolávaných estrogeny. Proto by možnost využití zřetelné antiestrogenní účinnosti sloučeniny obecného vzorce I při minimalizaci negativních vedlejších účinků spojených s užíváním těchto sloučenin s následným nebo současným podáváním jiné farmaceutické látky měla značný význam.

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce I

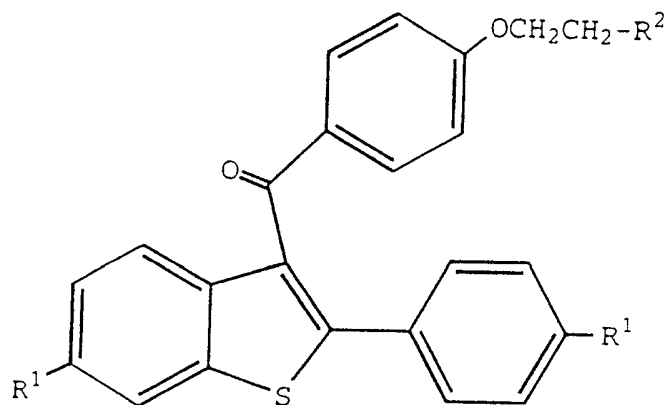


(I)

ve kterém

R znamená $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo
 $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$

nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, a
 sloučeniny obecného vzorce II



(II)

ve kterém

každý R^1 znamená nezávisle na sobě $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$,
 $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$, $-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ nebo $-\text{OSO}_2(\text{C}_4-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ a

R^2 znamená 1-piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou
 skupinu, methyl-1-pyrrolidinylovou skupinu, dimethyl-

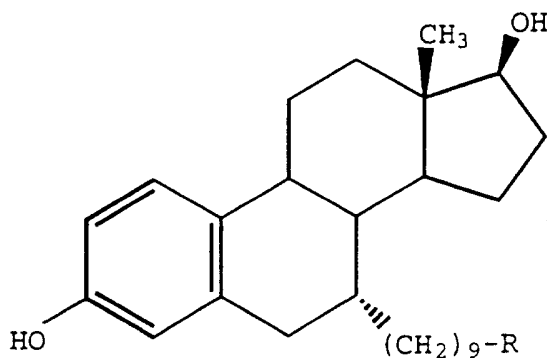
-1-pyrrolidinylovou skupinu, 4-morfolinoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu nebo 1-hexamethyleniminoskupinu,

nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty.

Způsob minimalizace ztráty kostní hmoty způsobené sloučeninou obecného vzorce I se tak dosahuje pomocí spolupodávání (současného či následného) kostního anabolika, zejména parathormonu (hormonu příštítných tělísek, PTH) (1-84) nebo (1-34), spolu s podáváním sloučeniny obecného vzorce II nebo bez podávání této sloučeniny.

Tento vynález dále poskytuje farmaceutické prostředky zahrnující sloučeninu obecného vzorce I a sloučeninu obecného vzorce II s kostním anabolikem či bez něho a sloučeniny obecného vzorce I plus kostního anabolika v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, zředující látkou nebo pomocnou látkou.

Sloučeniny obecného vzorce I



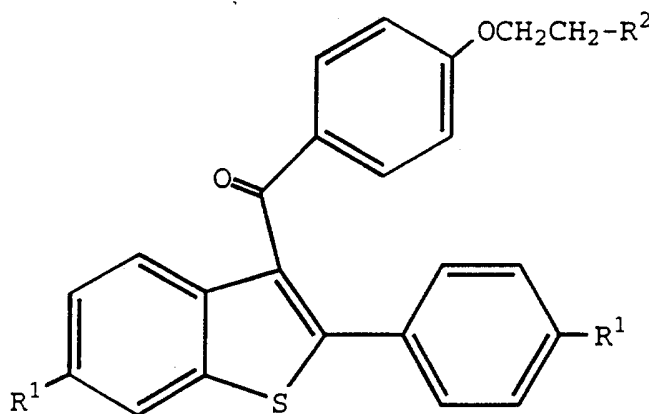
(I)

ve kterém

R je $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CH}_3$

nebo farmaceuticky přijatelná sůl těchto sloučenin jsou v oboru dobře známy a připravují se, jak popisuje J. Bowler v US patentu č. 4 659 516, který se zde uvádí jako odkaz. Preferuje se taková sloučenina obecného vzorce I, ve které R je $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CH}_3$ (ICI-182780).

Podobně sloučeniny obecného vzorce II



(II)

ve kterém

každý R^1 je nezávisle na sobě -H, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl),
-OCOC₆H₅, -OCO(C₁-C₆ alkyl) nebo -OSO₂(C₄-C₆ alkyl) a

R^2 je 1-piperidylová skupina, 1-pyrrolidinylová skupina, methyl-1-pyrrolidinylová skupina, dimethyl-1-pyrrolidinylová skupina, 4-morfolinoskupina, dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina nebo 1-hexamethyleniminoskupina,

nebo farmaceuticky přijatelná sůl těchto sloučenin, jsou v oboru dobře známy a mohou se připravit podle zavedených postupů, jako jsou postupy podrobně popsány v US patentech č. 4 133 814, 4 418 068 a 4 380 635, které se všechny uvádějí jako odkazy.

Sloučeninu obecného vzorce II, zejména raloxifen, ve kterém každý R^1 je -OH a R^2 je 1-piperidylová skupina, klasifikoval McDonald (citaci viz výše) jako antiestrogen typu II. Sloučeniny obecného vzorce II se v oboru také uznávají jako selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM) nebo tkáňově selektivní agonisty/antagonisty estrogenových receptorů. Jako takové se sloučeniny obecného vzorce II uznávají za nukleární regulační molekuly. Konkrétněji se ukázalo, že raloxifen váže receptory estrogenů a původně se prokázalo, že vykazuje antiestrogenní působení, neboť blokuje schopnost estrogenů aktivovat děložní tkáň a estrogen dependentní nádory. Raloxifen skutečně blokuje působení estrogenů v některých buňkách, avšak v jiných typech buněk aktivuje tytéž geny, které se aktivují estrogeny a vykazuje stejnou farmakologii. Jako antiestrogen typu II, SERM,

raloxifen a jeho výše definované analogy jako sloučeniny obecného vzorce II jsou tkáňově selektivními antiestrogeny se smíšenými agonistickými-antagonistickými vlastnostmi.

I když sloučeniny obecného vzorce I a II obecně soutěží o stejné receptory a využívají je, farmakologický výsledek podávání těchto rozdílných látek se nesnadno předpovídá a je pro každou látku rozdílný.

Kostní anabolika jsou takové látky, které podle znalosti v oboru přispívají k výstavbě kosti zvyšováním tvorby bílkoviny kostní matrice. Taková anabolika například zahrnují různé formy parathormonu (PTH), jako je přírodní PTH (1-84), PTH (1-34), jeho analogy a podobně, které se připravují pomocí dobře známých postupů.

Pojem "ztráta kostní hmoty", jak se zde používá, znamená snížení denzity kostního minerálu spongiózní kosti, což bývá často vedlejším účinkem podávání sloučeniny obecného vzorce I savcům a termín "minimalizovat" a jeho odvozeniny znamenají úplnou nebo částečnou inhibici a/nebo opravu ztráty kostní hmoty vyvolané podáváním sloučeniny obecného vzorce I.

Použití podle tohoto vynálezu může být přizpůsobeno pro daný účel, aby působilo proti ztrátě kostní hmoty vyvolané podáváním sloučeniny obecného vzorce I. Například jestliže se započne nejprve s podáváním sloučeniny obecného vzorce I, zejména při akutní léčbě, dává se přednost spolupodávání sloučeniny obecného vzorce II, zejména hydrochloridu raloxifenu působící proti možné ztrátě kostní hmoty. Když slouží podávání sloučeniny obecného vzorce I pro léčbu chronického onemocnění (například při endometrióze nebo při adjuvantní nádorové terapii po chirurgickém výkonu), lze

spolupodávat sloučeninu obecného vzorce II, výhodně hydrochlorid raloxifenu a anabolikum, zejména PTH (1-84) nebo PTH (1-34), v době zahájení léčby sloučeninou obecného vzorce I a po dobu celého průběhu léčby. Avšak jestliže se sloučenina obecného vzorce I podává při chronickém onemocnění bez spolupodávání sloučeniny obecného vzorce II, je možno spolupodávat kostní anabolikum současně s více kurzy léčby sloučeninou obecného vzorce I nebo po nich. Konkrétní způsob, který by optimalizoval minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty vyvolané podáváním sloučeniny obecného vzorce I je proto určován trváním léčebného kurzu sloučeniny obecného vzorce I a tím, kdy se započne s podáváním sloučeniny obecného vzorce II a/nebo kostního anabolika vzhledem k zahájení léčby sloučeninou vzorce I. V podstatě je nejvhodnější, aby ošetřující lékař určil, zda má být podávána sloučenina obecného vzorce II a/nebo kostní anabolikum a zda má být podávání takových látek současné nebo následné vzhledem k podávání sloučeniny obecného vzorce I.

Při následném podávání se použijí sloučeniny obecných vzorců I a II a kostní anabolikum k přípravě farmaceutického prostředku způsoby, které jsou známe tomu, kdo má běžnou zkušenost v oboru.

Při současném podávání sloučenin obecných vzorců I a II a kostního anabolika mohou být farmaceutické prostředky připraveny pomocí výše uvedených známých způsobů a podávány je jako oddělené složky. Alternativně se mohou kombinovat s vytvořením farmaceutického prostředku podle tohoto vynálezu, který zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, sloučeninu obecného vzorce II nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a popřípadě též kostní anabolikum v kombinaci s farmaceuticky

přijatelným nosičem, zředující látkou nebo pomocnou látkou.

Tento vynález též poskytuje farmaceutický prostředek zahrnující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a kostní anabolikum v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, zředující látkou nebo pomocnou látkou.

Výhodné sloučeniny obecných vzorců I a II a kostní anabolika pro farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu jsou stejné jako ty, kterým se dává přednost při použití podle tohoto vynálezu.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou být připraveny v jednotkových dávkových formách pro parenterální, transdermální, rektální, nasální, intravenózní nebo perorální podávání pomocí běžných a dobře známých postupů. Takové prostředky zahrnující účinnou složku z každé požadované skupiny se smíchají s nosičem, zředí nosičem nebo uzavřou v nosiči, který může být ve formě tobolky, sáčku, papíru nebo jiného obalu. Když nosič slouží jako zředující látka, může být pevným, polopevným nebo kapalným materiálem, který působí jako vehikulum, pomocná látka nebo prostředí pro účinnou složku. Proto mohou být prostředky podle tohoto vynálezu ve formě tablet, pilulek, prášků, pastilek, sáčků, měkkých a tvrdých želatinových tobolek, sterilních roztoků pro injekční podávání a sterilně balených prášků. Termín "aktivní složka", jak se zde používá, se vztahuje k příslušné sloučenině obecného vzorce I nebo k její farmaceuticky přijatelné soli a sloučenině obecného vzorce II nebo její farmaceuticky přijatelné soli a ke kostnímu anaboliku používanému v farmaceutickém prostředku podle tohoto vynálezu.

15.04.98

Navíc se farmaceutické látky z daného prostředku dobře hodí pro formulace, jako jsou dávkové formy s retardovaným uvolňováním a podobně. Tyto prostředky se mohou vytvořit takovým způsobem, že uvolňují účinnou složku pouze nebo přednostně v určitém fyziologickém místě, výhodně po prodloužené časové období. Obaly ve formě potahu a ochranné matrice se mohou například zhotovit z polymerních látek nebo vosků.

Konkrétněji se mohou farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu, která postupně uvolňují například účinné množství sloučeniny obecného vzorce I s následným uvolňováním účinného množství sloučeniny obecného vzorce II a/nebo kostního anabolika, vytvořit jako implantovaná pomůcka. Taková implantovaná pomůcka by se skládala z vnějšího rychle degradovatelného polymeru, jako je vosk o nízké molekulové hmotnosti impregnovaný sloučeninou vzorce I. Vnitřní kužel by byl vytvořen pomalu degradovatelným polymerem, jako je vosk o vysoké molekulové hmotnosti impregnovaný sloučeninou obecného vzorce II a/nebo kostním anabolikem.

Rozsah tohoto vynálezu rovněž zahrnuje farmaceutické prostředky pro transdermální dodávku farmaceutických látek používaných ve způsobech, které se zde popisují. Příprava takových prostředků je dobře známa pro toho, kdo má běžnou zkušenost v oboru.

Některé příklady vhodných nosičů, pomocných látek a zředujících látek zahrnují laktózu, dextrózu, sacharózu, sorbitol, mannitol, škroby, akáciovou klovatinu, fosforečnan vápenatý, algináty, křemičitan vápenatý, mikrokrystallickou celulózu, polyvinylpyrrolidon, celulózu, tragant, želatinu,

sirup, methylcelulózu, methyl- a propylhydroxybenzoát, mastek, stearát hořečnatý, vodu a minerální olej. Tyto prostředky mohou navíc zahrnovat maziva, látky zajišťující smáčení, emulgační a suspenzační látky, konzervační látky, sladidla nebo příchutě. Prostředky mohou být formulovány tak, aby poskytovaly rychlé, dlouhodobé nebo pozdržené uvolňování aktivní složky (složek) po podání nemocnému s použitím postupů, které jsou v oboru dobře známy. Pro perorální podávání může být sloučenina, případně včetně sloučeniny druhé složky, smíchána s nosiči a zředujícími látkami tvarovanými do tablet nebo uzavřenými v želatinových tobolkách. Směsi se mohou alternativně rozpouštět v kapalinách, jako je 10% roztok glukózy, izotonický fyziologický roztok, sterilní voda či podobně a podávat intravenózně nebo v injekci.

Přednostně se prostředky formulují do jednotkové dávkové formy, přičemž každá dávka obsahuje od zhruba 1 do zhruba 500 mg, nejčastěji od zhruba 5 do zhruba 300 mg aktivní složky (složek). Termín "jednotková dávková forma" se vztahuje k fyzikálně odděleným jednotkám vhodným jako jednotkové dávky pro humánní subjekt, kde každá jednotka obsahuje předem určené množství aktivních složek vypočítaných tak, aby poskytly žádaný léčebný účinek, ve spojení s požadovaným farmaceuticky přijatelným nosičem. Pojmem "farmaceuticky přijatelný" se míní nosič, zředující látka nebo pomocná látka, která musí být přijatelná spolu s ostatními složkami prostředku a nesmí být škodlivá pro příjemce.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady formulací a prostředků slouží

15.04.99

pouze pro ilustraci a nemají omezovat rozsah použití tohoto vynálezu.

Formulace/Prostředky

Formulace 1: Želatinové tobolky

Tvrdé želatinové tobolky se připraví s použitím těchto složek:

Složka	Množství (mg/tobolka)
sloučenina obecného vzorce I	0,1 - 1000
škrob, NF	0 - 650
škrob, prášek schopný tečení	0 - 650
kapalný silikon, $3,50 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	0 - 15

Formulace 2: Raloxifenová tobolka

Složka	Množství (mg/tobolka)
raloxifen HCl	10
škrob, NF	103
škrob, prášek schopný tečení	225,3
kapalný silikon, $3,50 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	1,7

Formulace 3: Raloxifenová tobolka

15.04.98

Složka	Množství (mg/tobolka)
raloxifen HCl	50
škrob, NF	150
škrob, prášek schopný tečení	397
kapalný silikon, $3,50 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	3,0

Tyto specifické formulace se mohou měnit v souladu se zajištěním rozumných odchylek.

Formulace ve formě tablet se připraví s použitím těchto složek:

Formulace 4: Tablety

Složka	Množství (mg/tableta)
sloučenina obecného vzorce I	2,5 - 1000
mikrokrystalická celulóza	200 - 650
oxid křemičitý, odkuřovaný	10 - 650
kyselina stearová	5 - 15

Složky se mísí a lisují do tvaru tablet.

Alternativně se připraví tablety, z nichž každá obsahuje 25 až 1000 mg sloučeniny obecného vzorce I, tímto způsobem:

Formulace 5: Tablety

Složka	Množství (mg/tableta)
sloučenina obecného vzorce I	25 - 1000
škrob	45
mikrokrystalická celulóza	35
polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve vodě)	4
natriumkarboxymethylcelulóza	4,5
stearát hořečnatý	0,5
mastek	1

Sloučenina obecného vzorce I, škrob a celulóza se ponechají projít sítem s rozměrem částice 0,314 mm (No. 45 mesh U.S. sieve) a důkladně promíchají. Roztok polyvinylpyrrolidonu se promíchá s výslednými prášky, které se potom ponechají projít sítem s rozměrem částice 1,168 mm (No. 14 mesh U.S. sieve). Takto připravené granule se suší při teplotě 50 až 60 °C a nechají projít sítem s rozměrem částice 0,912 (No. 18 mesh U.S. sieve). Natriumkarboxymethylcelulóza, stearát hořečnatý a mastek, které se předtím nechaly projít sítem s rozměrem částice 0,246 mm (No. 60 mesh U.S. sieve), se potom přidají ke granulím, které se po promíchání lisují na tabletovacím stroji pro získání tablet.

Suspenze obsahující každá 25 až 1000 mg léku na dávku 5 ml se připraví takto:

16.04.93

Formulace 6: Suspenze

Složka	Množství (mg/5 ml)
sloučenina obecného vzorce I	25 - 1000 mg
natriumkarboxymethylcelulóza	50 mg
sirup	1,25 mg
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
příchuť	podle potřeby
barvivo	podle potřeby
čištěná voda	do 5 ml

Lék se nechá projít sítem s rozměrem částice 0,314 mm (No. 45 mesh U.S. sieve) a promíchá se s natriumkarboxymethylcelulózou a sirupem pro vytvoření hladké pasty. Roztok kyseliny benzoové, příchuť a barvivo se zředí malým množstvím vody a přidá za míchání. Poté se přidá dostatečné množství vody k získání požadovaného objemu.

Prostředek 1: Roztok pro intravenózní podávání

Složka	Množství
sloučenina obecného vzorce I	50 mg
sloučenina obecného vzorce II	50 mg
izotonický fyziologický roztok	1000 ml

Prostředek 2: Roztok pro intravenózní podávání

Složka	Množství
sloučenina obecného vzorce I	50 mg
PTH (1-84) nebo (1-34)	0,1 - 1000 mg
izotonický fyziologický roztok	1000 ml

Prostředek 3: Roztok pro intravenózní podávání

Složka	Množství
sloučenina obecného vzorce I	50 mg
sloučenina obecného vzorce II	50 mg
PTH (1-84) nebo (1-34)	0,1 - 1000 mg
izotonický fyziologický roztok	1000 ml

Zvláštní dávka sloučeniny obecného vzorce II, zejména raloxifenu, se spolupodáváním kostního anabolika nebo bez něj, zejména PTH (1-84) nebo (1-34), požadované k minimalizaci ztráty kostní hmoty způsobené sloučeninou obecného vzorce I podle tohoto vynálezu bude záviset na závažnosti stavu, způsobu podávání a příbuzných faktorů, o kterých rozhodne ošetřující lékař.

Obecně jsou přijímané a účinné denní dávky sloučeniny obecného vzorce II od zhruba 0,1 mg do zhruba 1000 mg/den, nejčastěji od zhruba 50 mg do zhruba 250 mg/den. Takové dávky se podávají savci, který potřebuje léčbu, jedenkrát až třikrát denně nebo častěji podle potřeby pro účinnou léčbu

při dané indikaci. Obvykle se dává přednost podávání sloučeniny obecného vzorce II ve formě některé adiční soli s kyselinou, zejména orální cestou.

Výhodné dávky, způsoby podávání a frekvence podávání sloučeniny vzorce I a kostního anabolika jsou dobře zavedeny a známy pro toho, kdo má běžnou zkušenost v oboru.

Zkušební postupy

Ztráta kostní hmoty I

V literatuře se dostatečně uznává, že model ovariektomizované krysy je rozumným modelem pro studování ztráty kostní hmoty, zejména osteopénie pozorované při stavech s nedostatkem estrogenů, jako je postmenopausální osteoporóza [viz například T. J. Wronski a kol., Cells Mater Supp., 1, 69-74 (1991)]. V tomto modelu sloučeniny obecného vzorce I, zejména sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R je $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, nesnižuje hmotnost kosti při podávání v dávce od 0,03 do 10 mg/kg perorálně. Jelikož ztráta kostní hmoty pozorovaná v tomto modelu odráží ztrátu kostní hmoty vyvolanou podáním sloučeniny obecného vzorce I, podání sloučeniny obecného vzorce II s kostním anabolikem nebo bez něj nebo spolupodávání kostního anabolika bez sloučeniny obecného vzorce II dokazují účinnost podaných sloučenin pro minimalizaci ztráty kostní hmoty vyvolané sloučeninou obecného vzorce I.

Ztráta kostní hmoty II

Ukázalo se, že sloučeniny obecného vzorce I vyvolávají ztrátu kostní hmoty u normálních krysích samic [viz například

A. Gallagher, Endocrinology, 133(6), 2787-2791 (1993)]. Za podmínek tohoto pokusu, kdy nastává ztráta kostní hmoty, minimalizuje spolupodávání sloučeniny obecného vzorce II s kostním anabolikem nebo bez něj nebo kostního anabolika bez sloučeniny obecného vzorce II tuto ztrátu kostní hmoty.

Ztráta kostní hmoty III

S použitím ovariektomizovaného modelu popsaného v případě ztráty kostní hmoty I střídavý rozpis podávání sloučeniny obecného vzorce I následovaného podáváním sloučeniny obecného vzorce II s kostním anabolikem nebo bez něho nebo následovaného podáváním kostního anabolika bez sloučeniny obecného vzorce II dokazuje schopnost sloučenin obecného vzorce II a kostních anabolik minimalizovat ztrátu kostní hmoty vyvolanou podáváním sloučeniny obecného vzorce I. V tomto modelu se používají jako kontroly krysy léčené pouze sloučeninou obecného vzorce I. Doba trvání této studie může být až 6 měsíců nebo více.

Ztráta kostní hmoty IV

U normálních krysíh samic může být ztráta kostní hmoty vyvolána sloučeninou obecného vzorce I. Cyklický režim léčby střídavě sloučeninou obecného vzorce I a sloučeninou obecného vzorce II minimalizuje ztrátu kostní hmoty vyvolanou sloučeninou obecného vzorce I při srovnání s kontrolní skupinou, která byla nepřetržitě léčena sloučeninou obecného vzorce II. Konkrétně se volí tři skupiny zvířat. První skupina zahrnuje neléčená kontrolní zvířata. Druhá skupina dostává subkutánní dávku sloučeniny obecného vzorce I v olejové suspenzi každých 21 dnů po dobu 6 měsíců. Třetí skupina dostává léčbu se střídavým rozpisem, která zahrnuje

podávání sloučeniny obecného vzorce I následované po 21 dnech podáváním denní dávky sloučeniny obecného vzorce II po dobu 14 dnů. Tento rozpis bude opakován po dobu šesti měsíců. Na konci pokusu se určí denzita kostního minerálu metodou DEXA (analýza pomocí rentgenového záření s dvojí energií) prokazující účinek spolupodávané sloučeniny obecného vzorce II na ztrátu kostní hmoty.

Ztráta kostní hmoty V

Pro tuto studii se zvolí dvacet až padesát žen s diagnostikovanou estrogen dependentní rakovinou prsu. Tyto ženy mohou být pre- nebo postmenopausální, vykazují stav podle klasifikace WHO nižšího stupně než 2 a jejich předpokládaná doba života je větší než jeden rok. Dále u těchto žen může a nemusí předcházet chirurgický zásah a neměly by být léčeny tamoxifenem či jinými protirakovinovými chemoterapeutickými prostředky.

Tyto nemocné se na počátku vyhodnotí ohledně jejich stavu rakoviny pomocí postupů známých v oboru (viz například A. Howell, výše a tam uvedené odkazy). Navíc se pacientky hodnotí ohledně stavu kosti a monitorování denzity kostního minerálu na základě DEXA, vápníku v moči, kreatininu, hydroxyprolinu a pyridinoliného zesíťení.

Pacientky se léčí na rakovinu měsíčními injekcemi olejové suspenze 100 až 250 mg sloučeniny obecného vzorce I. Během měsíčních návštěv u ošetřujícího lékaře se vyhodnocuje denzita kostního minerálu a výše uvedené kostní markery. Buď ihned nebo v době, kdy ztráta kostní hmoty dosáhne 10 % nebo 20 % výchozí hodnoty, budou pacientky navíc dostávat 50 až 200 mg raloxifenu denně po zbytek období studie. Trvání této

16.04.98

studie je jeden rok.

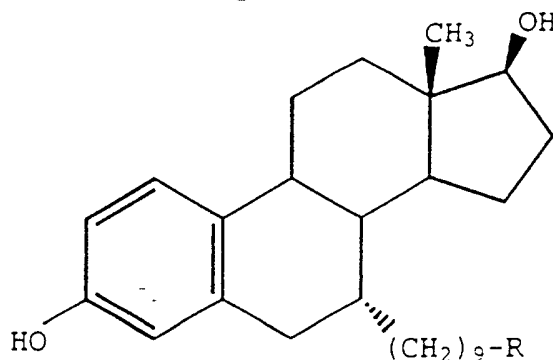
Tato studie ukazuje minimalizaci ztráty kostní hmoty způsobené podáváním sloučeniny obecného vzorce I bez ovlivnění rakoviny působení sloučeniny obecného vzorce I.

Alternativně lze podávat kostní anabolikum, zejména PTH (1-84) nebo (1-34), namísto podávání sloučeniny obecného vzorce II nebo navíc k tomuto podáváníí.

*dale
sahé
spalné
vst. zhorant
shauš
Tro*

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sloučeniny obecného vzorce I

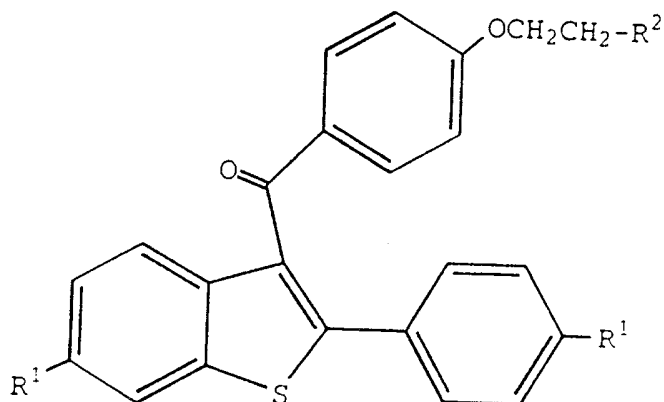


(I)

ve kterém

R znamená $-CH_2CON(CH_3)-n-CH_2CH_2CH_2CH_3$ nebo
 $-SO(CH_2)_3CF_2CF_3$

nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, a
 sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

(II)

každý R^1 znamená nezávisle na sobě $-H$, $-OH$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

29.08.98

- 23 -

→ add at the 31
trg

$-\text{OCOC}_6\text{H}_5$, $-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ nebo $-\text{OSO}_2(\text{C}_4-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ a

R^2 znamená 1-piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, methyl-1-pyrrolidinylovou skupinu, dimethyl-1-pyrrolidinylovou skupinu, 4-morfolinoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu nebo 1-hexamethyleniminoskupinu,

nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty.

2. Použití podle nároku 1, kde ve sloučenině obecného vzorce I nebo v její farmaceuticky přijatelné soli R je $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$, ve sloučenině obecného vzorce II nebo v její farmaceuticky přijatelné soli každý R^1 je $-\text{OH}$ a R^2 je 1-piperidylová skupina, k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty.

3. Použití podle nároku 2, sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, a sloučeniny obecného vzorce II nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty u ženy.

4. Použití podle nároku 3, sloučeniny obecného vzorce I a sloučeniny obecného vzorce II nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty u ženy trpící rakovinou prsu.

5. Použití podle nároku 3, sloučeniny obecného vzorce I a sloučeniny obecného vzorce II nebo farmaceuticky

přijatelné soli této sloučeniny, k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty u ženy trpící endometriózou nebo výskytem děložních fibroidů.

6. Použití podle nároku 1, kde ve sloučenině obecného vzorce I nebo v její farmaceuticky přijatelné soli R je $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, ve sloučenině obecného vzorce II nebo v její farmaceuticky přijatelné soli každý R^1 je $-\text{OH}$ a R^2 je 1-piperidylová skupina, k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty.

7. Použití podle nároku 6, sloučeniny obecného vzorce I a sloučeniny obecného vzorce II nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty u ženy.

8. Použití podle nároku 7, sloučeniny obecného vzorce I a sloučeniny obecného vzorce II nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty u ženy trpící rakovinou prsu.

9. Použití podle nároku 7, sloučeniny obecného vzorce I a sloučeniny obecného vzorce II nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty u ženy trpící endometriózou nebo výskytem děložních fibroidů.

10. Použití podle nároku 1, sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, sloučeniny obecného vzorce II nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny a kostního anabolika k přípravě

farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty.

11. Použití podle nároku 10, kde ve sloučenině obecného vzorce I nebo v její farmaceuticky přijatelné soli R je $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$, ve sloučenině obecného vzorce II nebo v její farmaceuticky přijatelné soli každý R^1 je $-\text{OH}$ a R^2 je 1-piperidylová skupina a kostním anabolikem je parathormon (1-84) nebo (1-34), k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty.

12. Použití podle nároku 11, sloučeniny obecného vzorce I sloučeniny obecného vzorce II nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny a kostního anabolika, k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty u ženy.

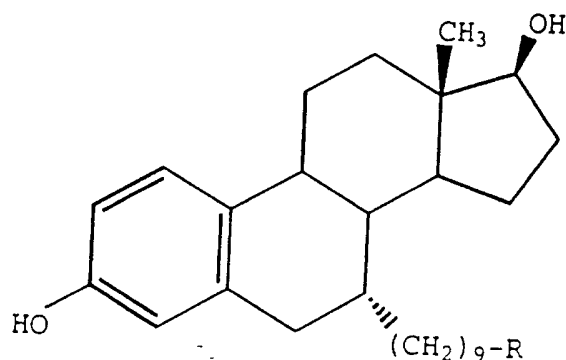
13. Použití podle nároku 12, sloučeniny obecného vzorce I sloučeniny obecného vzorce II nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny a kostního anabolika k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty u ženy trpící rakovinou prsu, endometriózou nebo výskytem děložních fibroidů.

14. Použití podle nároku 10, kde ve sloučenině obecného vzorce I nebo v její farmaceuticky přijatelné soli R je $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, ve sloučenině obecného vzorce II nebo v její farmaceuticky přijatelné soli každý R^1 je $-\text{OH}$ a R^2 je 1-piperidylová skupina, a kostním anabolikem je parathormon (1-84) nebo (1-34), k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty.

15. Použití sloučeniny obecného vzorce I

29.06.98

- 26 -



(I)

ve kterém

R znamená $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$

nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny a kostního anabolika k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty.

16. Použití podle nároku 15, kde ve sloučenině obecného vzorce I nebo v její farmaceuticky přijatelné soli R je $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ a kostním anabolikem je parathormon (1-84) nebo (1-34), k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty.

17. Použití podle nároku 16, sloučeniny obecného vzorce I a kostního anabolika, k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty u ženy.

18. Použití podle nároku 17, sloučeniny obecného vzorce I a kostního anabolika k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty u ženy

29.08.98

- 27 -

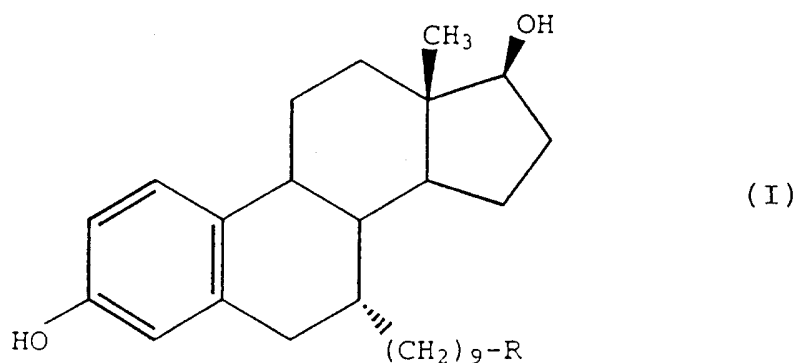
trpící rakovinou prsu, endometriózou nebo výskytem děložních fibroidů.

19. Použití podle nároku 15, kde ve sloučenině obecného vzorce I nebo v její farmaceuticky přijatelné soli R je $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ a kostním anabolikem je parathormon (1-84) nebo (1-34), k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty.

20. Použití podle nároku 19, sloučeniny obecného vzorce I a kostního anabolika k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty u ženy.

21. Použití podle nároku 20, sloučeniny obecného vzorce I a kostního anabolika k přípravě farmaceutického prostředku pro minimalizaci účinku ztráty kostní hmoty u ženy trpící rakovinou prsu, endometriózou nebo výskytem děložních fibroidů.

22. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



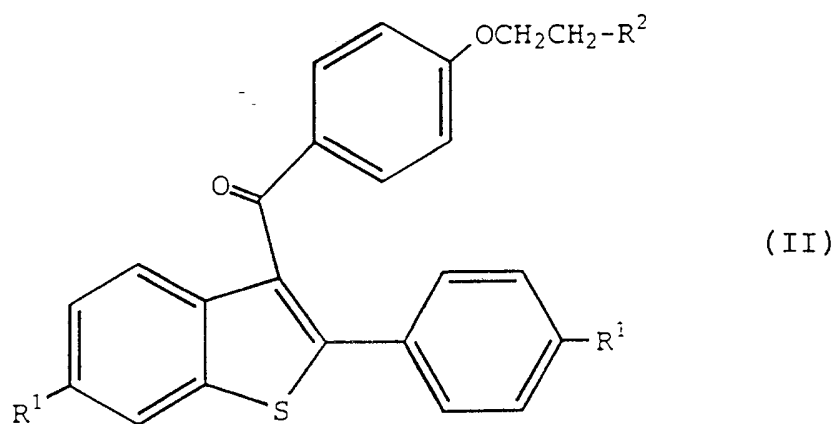
ve kterém

29.06.98

- 28 -

R znamená $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo
 $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$

nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny,
 sloučeninu obecného vzorce II



ve kterém

každý R^1 znamená nezávisle na sobě $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$,
 $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$, $-\text{OCO}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ nebo $-\text{OSO}_2(\text{C}_4-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ a

R^2 znamená 1-piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou
 skupinu, methyl-1-pyrrolidinylovou skupinu, dimethyl-
 -1-pyrrolidinylovou skupinu, 4-morfolinoskupinu,
 dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu nebo 1-hexa-
 methyleniminoskupinu,

nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny a

popřípadě též kostní anabolikum v kombinaci s farmaceuticky
 přijatelným nosičem, zředující látkou nebo pomocnou látkou.

23. Farmaceutický prostředek podle nároku 20,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že R ve sloučenině
obecného vzorce I nebo v její farmaceuticky přijatelné soli
je $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$, každý R^1 ve sloučenině obecného vzorce II
v její farmaceuticky přijatelné soli je $-\text{OH}$ a R^2 ve
sloučenině obecného vzorce II v její farmaceuticky přijatelné
soli je 1-piperidylová skupina.

24. Farmaceutický prostředek podle nároku 23,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že popřípadě přidávaným
kostním anabolikem je parathormon (1-84) nebo (1-34).

25. Farmaceutický prostředek podle nároku 23,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá pro
minimalizaci ztráty kostní hmoty, která je následkem podávání
sloučeniny obecného vzorce I.

26. Farmaceutický prostředek podle nároku 24,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá pro
minimalizaci ztráty kostní hmoty, která je následkem podávání
sloučeniny obecného vzorce I.

27. Farmaceutický prostředek podle nároku 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že R ve sloučenině
obecného vzorce I nebo v její farmaceuticky přijatelné soli
je $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, každý R^1 ve sloučenině
obecného vzorce II v její farmaceuticky přijatelné soli je
 $-\text{OH}$ a R^2 ve sloučenině obecného vzorce II v její farma-
ceuticky přijatelné soli je 1-piperidylová skupina.

28. Farmaceutický prostředek podle nároku 27,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že případným kostním
anabolikem je parathormon (1-84) nebo (1-34).

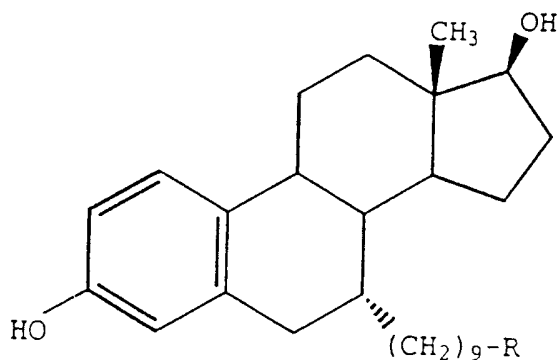
29.06.98

- 30 -

29. Farmaceutický prostředek podle nároku 27,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá pro
minimalizaci ztráty kostní hmoty, která je následkem podávání
sloučeniny obecného vzorce I.

30. Farmaceutický prostředek podle nároku 28,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá pro
minimalizaci ztráty kostní hmoty, která je následkem podávání
sloučeniny obecného vzorce I.

31. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R znamená $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo
 $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$

nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny a kostní
anabolikum v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem,
zředující látkou nebo pomocnou látkou.

32. Farmaceutický prostředek podle nároku 31,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že R ve sloučenině

29.06.98

- 31 -

obecného vzorce I nebo v její farmaceuticky přijatelné soli je $-\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ a kostním anabolikem je parathormon (1-84) nebo (1-34).

33. Farmaceutický prostředek podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá pro minimalizaci ztráty kostní hmoty, která je následkem podávání sloučeniny obecného vzorce I.

34. Farmaceutický prostředek podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R ve sloučenině obecného vzorce I nebo v její farmaceuticky přijatelné soli je $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)-n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ a kostním anabolikem je parathormon (1-84) nebo (1-34).

35. Farmaceutický prostředek podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá pro minimalizaci ztráty kostní hmoty, která je následkem podávání sloučeniny obecného vzorce I.