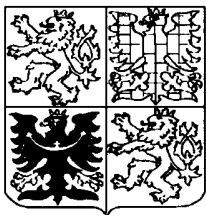


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 19.12.94
(32) 21.12.93
(31) 93/171328
(33) US
(40) 16.08.95

(21) 3221-94

(13) A3

6(51)

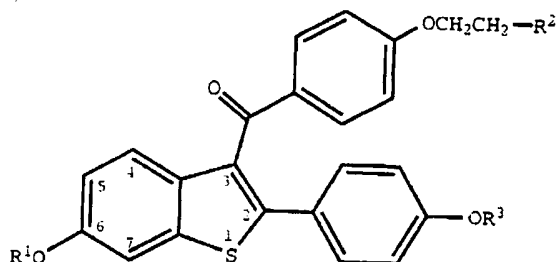
A 61 K 31/38
A 61 K 31/40
A 61 K 31/445

(71) ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Dodge Jeffrey Alan, Indianapolis, IN, US;

(54) Farmaceutický prostředek pro inhibici
Turnerova syndromu

(57) Farmaceutický prostředek pro inhibici Turnerova syndromu, obsahují jako účinnou látku derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^3 na sobě nezávisle H, CH_3 , $-CO-(C_{1-6}alkyl)$ nebo $-CO-Ar$, kde znamená Ar popřípadě substituovaný fenyl, R^2 pyrrolidino-, hexamethylenimino-, nebo piperidinoskupinu, nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solváty.



(I)

ÚŘAD
PRŮMYŠLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

19. XII 94

Doslo

165397

Cl.

2466767

PV 3221-94

Úřad

Farmaceutický prostředek pro inhibici Turnerova syndromu

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku pro inhibici Turnerova syndromu.

Dosavadní stav techniky

Je několik stavů, při kterých se nevyvíjejí vaječníky, a proto nedochází k pubertě. Gonádová dysgenese vede k vážnému chorobnému stavu, označovanému jakožto Turnerův syndrom, který je způsoben tím, že chybí druhý pohlavní chromosom (X chromosomové monosomy). Syndrom je spojen s ženským fenotypem, s nízkou postavou, s pohlavním infantilismem a s různými somatickými abnormalitami. Jedinci mají některé typické charakteristiky, výrazný vzhled tváře, čtvercovou hrud a krátkou širokou šíjí. Přídavné anomalie zahrnují valgózní loket, vrozené lymphedema nohou a rukou, abnormality ledvin, vysoké archové patro, abnormality kostry, pigmentované nevi, vytváření keloidu, abnormální nehty a vracející se otitis media. Kardiovaskulární abnormality zahrnují perimolární aortové chlopně, parciální anomální žíly a hypoplastický levostranný srdeční syndrom (Miller M.J., a kol., J. Pediatr., 102, str. 47 až 50, 1983, Mazzanti I. a kol., Helv. Pediatr., Acta 43, str. 25 až 31, Van Egmond H. a kol., Br. Heart J. 60, str. 69 až 71, 1988). Ledvinové abnormality zahrnují rotaci ledviny, podkovovitou ledvinu, zdvojení ledvinové pánvičky a močovodu a hydro-nephrosis sekundární k obstrukci ledvinové pánvičky a močovodu.

Zrání kostry je normální nebo mírně odložené v dětském věku, avšak zpožďuje se v dospívání v důsledku defincience gonádového steroidu. Zpravidla dochází ke vzhledu síťoviny v důsledku lokalizovaného rarefaction. Obsah minerálů v kosti je snížen již v 8 letech a i později v pubertě. Časté jsou změny páteře, obratlová hypoplasia a skoliosa. Zjistily se abnormality zápěstí, ohybnosti zápěstí, kolen a pánve. Zkrácení postavy včetně zpomalení

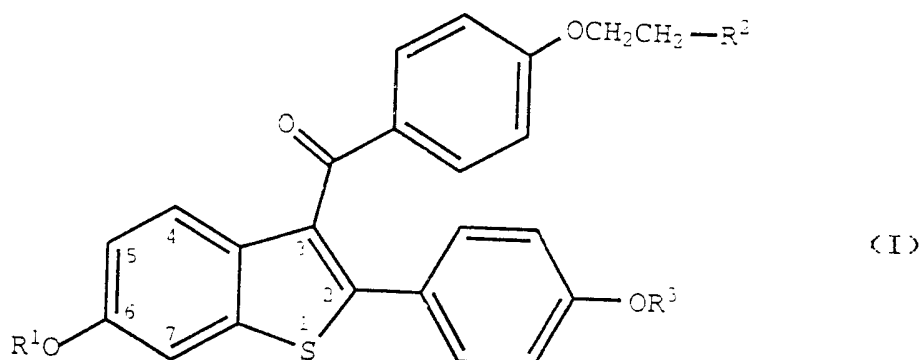
růstu dělohy není viditelné do tří let věku, pak se však zpomalení růstu rychle projevuje (Park, E. a kol., *Pediatr. Res.* 17, str. 1 až 7, 1983, Lyon A.J. a kol., *Arch. Dis. Child.*, 60, str. 932 až 935, 1985). Obecně jedinci trpí pohlavním infatilismem s poruchami genitálií a s nezralostí vnějších genitálií. Následkem toho se zpomaluje vývoj vaječníků.

Současná terapie se zaměřuje na opravu kostry, somatických nenormalit a na zavádění sekundárních pohlavních znaků. Podle nejnovějších poznatků je schůdnou terapií pro zlepšení kostry vzrůst hormonů (Rosenfeld R.G., a kol., *J. Pediatr.*, 113, str. 393, 1988). U jedinců, neošetřovaných estrogenem, se často vyvíjí závažná forma osteoporosy, podobná jako u žen po menopauze. Časté jsou zlomeniny a zhroucení kostry. Hormonální terapie steroidy se zpravidla odkládá na věk po patnáctém roku, jelikož je domněnka, že takové ošetřování v časnějším věku by mohlo vést k předčasnému zrání kostry a tak ke snížení výšky. Ve skutečnosti farmakologické dávky estrogenu mohou urychlit zrání kostry a vést k epifyseální fúzi v časnějším věku bez současného zvýšení výšky. Jiné studie ukázaly, že nízké dávky umožňují vývoj prsů bez vlivu na změny výšky (Alexander R.L. a kol., *Clin. Res.* 26, str. 174A, 1978). Avšak studiemi se zjistil počet případů endometriální rakoviny jedinců s gonadovou dysgenesí jakožto výsledkem estrogenové terapie (Levine L.S., *Pediatrics*, 62, str. 1178 až 1183, 1979).

Pro nepříznivé vedlejší vlivy esterogenu u dívek s Turnerovým syndromem je potřeba vyvinout účinné látky, které by chránily kosti a byly prosty významného vlivu na dělohu. Vynález se právě týká takových nových účinných látek.

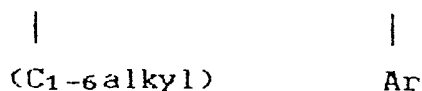
Podstata vynálezu

Farmaceutický prostředek pro inhibici Turnerova syndromu spočívá podle vynálezu v tom, že obsahuje jakožto účinnou látku derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I



kde znamená

R¹ a R³ na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce $-C = O$ nebo $-C = O$



kde znamená Ar popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, R² pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu,

nebo jeho farmaceuticky vhodné soli a solváty.

Vynález je založen na objevu, že vybrané deriváty 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu (benzothiofeny) obecného vzorce I jsou užitečné pro inhibici Turnerova syndromu. Podle vynálezu se postupuje tak, že se osobám, které takové ošetření potřebují, podává dávka vybraného derivátu 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solvátu, účinná pro inhibici Turnerova syndromu nebo jeho symptomů. Výraz "inhibice Turnerova syndromu" zde má obecně známý význam a zahrnuje profylaktické ošetřování dívek s Turnerovým syndromem nebo s jeho symptomy a kontrolu a/nebo ošetřování již nastalého Turnerova syndromu a jeho symptomů. Farmaceutické prostředky podle vynálezu jsou užitečné jak pro terapeutické tak pro profylaktické ošetřování.

Raloxifen, sloučenina spadající pod obecný vzorec I, je hydrochloridovou solí sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R¹ a R³ atom vodíku a R² 1-piperidinylovou skupinu a je nukleární regulátorovou molekulou. Ukázalo se, že raloxifen se váže na estrogenový receptor a původně se považoval za molekulu, jejíž

funkce a farmakologie byla antiestrogenní v tom, že blokoval schopnost estrogeneru aktivovat děložní tkáň a rakoviny prsu, závislé na estrogeneru. Tím raloxifen blokuje činnost estrogeneru v některých buňkách avšak v buňkách jiného typu aktivuje raloxifen některé geny jako estrogen a má stejnou farmakologii, například osteoporosu a hyperlipidemia. Proto se raloxifen označuje jako antiestrogen se smíšenými agonist-antagonistovými vlastnostmi. Jedinečný profil, který raloxifen má a odlišnost od estrogeneru se nyní považují za jedinečné k aktivaci a/nebo k potlačování různých funkcí genu raloxifen-estrogenovým receptorovým komplexem jako protikladu k aktivaci a/nebo k potlačování genů estrogenovým receptorovým komplexem. Proto jakkoliv raloxifen a estrogen využívají stejného receptoru, farmakologický výsledek z regulace genu těmito dvěma látkami není snadno předpověditelný a je pro každou z nich jedinečný.

Obecně se sloučeniny zpracovávají s běžnými excipienty, ředidly nebo nosiči a lisují se na tablety nebo se zpracovávají na elixíry nebo roztoky pro běžné orální podání nebo pro intramuskulární nebo intravenózní podání. Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou podávat transdermálně a mohou se formulovat na farmaceutické prostředky s prodlouženým uvolňováním.

Deriváty 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I se mohou připravovat o sobě známými způsoby nebo způsoby podrobně popsány v amerických patentových spisech číslo 4 133814, 4 418068 a 4 380635. Obecně se vychází z benzo[b]thiofenu majícího v poloze 6 hydroxylovou skupinu a 2-(4-hydroxyfenyl)ovou skupinu. Do výchozí látky se zavádí chránicí skupina, sloučenina se alkyluje, chránicí skupina se odstraní za získání sloučeniny obecného vzorce I. Příklady způsobu přípravy takových sloučenin jsou popsány ve shora uvedených amerických patentových spisech. Jakožto substituovaná fenylová skupina se uvádějí fenylová skupina substituovaná jedním nebo dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nitro skupinu, atom chloru nebo fluoru nebo trichlormethylovou nebo trifluormethylovou skupi-

nu.

Deriváty 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu (benzothiofeny) obecného vzorce I, používané podle vynálezu, vytvářejí farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou nebo se zásadou s nejrůznějšími anorganickými a organickými kyselinami a zásadami a vynález se tedy také týká fyziologicky vhodných solí, běžně používaných ve farmaceutickém průmyslu

Jakožto příklady farmaceuticky vhodných minerálních kyselin, použitelných pro přípravu farmaceuticky vhodných solí, se uvádějí příkladně kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, dusičná, fosforečná, fosforná a sírová. Může se také používat soli odvozených od organických kyselin, jako jsou například alifatické monokarboxylové a dikarboxylové kyseliny, fenylovou skupinou substituované alkanoové kyseliny, hydroxyalkanoové a hydroxyalkandioové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny.

Jakožto takové farmaceuticky vhodné soli, připravené za použití minerálních nebo organických kyselin, se uvádějí příkladně acetát, fenylacetát, trifluoracetát, akrylát, askorbát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, methoxybenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, o-acetoxybenzoát, naftalen-2-benzoát, bromid, isobutyrylát, fenylbutyrylát, β -hydroxybutyrylát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, kaprát, kaprylát, chlorid, cinnamát, citrát, formát, fumarát, glykolát, heptanoát, hippurát, laktát, malát, maleát, hydroxymaleát, malonát, mandelát, mesylát, nikotinát, isonikotinát, nitrát, oxalát, ftalát, tereftalát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, propiolát, propionát, fenylpropionát, salicylát, sebakát, sukcinát, suberát, sulfát, hydrogensulfát, pyrosulfát, sulfit, hydrogensulfit, sulfonát, benzensulfonát, p-bromfenylsulfonát, chlorbenzensulfonát, ethansulfonát, 2-hydroxyethansulfonát, methansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát, p-toluensulfonát, xylensulfonát a tartrát. Výhodnou je hydrochloridová sůl.

Farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou se zpravidla připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce I s ekvimolekulárním

nebo s nadbytečným množstvím kyseliny. Reakční složky se zpravidla mísí v rozpouštědle obou složek, jako jsou diethylether nebo benzen. Soli se zpravidla vysrážejí z roztoku v průběhu jedné hodiny až deseti dnů a mohou se izolovat filtrací nebo se rozpouštědlo může odehnat o sobě známými způsoby.

Jakožto zásady, používané pro přípravu adičních solí se zásadami, se uvádějí příkladně hydroxid amonný a hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jakož také alifatické a primární, sekundární a terciární aminy, alifatické diaminy a hydroxyalkylaminy. Jakožto obzvláště vhodné zásady pro přípravu adičních solí se zásadou se uvádějí hydroxid amonný, uhličitany draselný, hydrogenuhličitany sodný, hydroxid vápenatý, methyamin, diethylamin, ethylendiamin, cyklohexylamin a ethanolamin.

Farmaceuticky vhodné adiční soli mají obecně zlepšenou rozpustnost ve srovnání se sloučeninou, od které jsou odvozeny a proto se jich s výhodou používá pro přípravu kapalin nebo emulzí.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známými způsoby. Například se sloučeniny obecného vzorce I mohou zpracovávat s běžnými excipienty, ředidly nebo nosiči na formu tablet, pilulek, kapslí, suspenzí a prášků.

Jakožto příklady vhodných nosičů, excipientů a ředidel se uvádějí plnidla a nastavovače, jako jsou škrob, cukry, mannitol a deriváty kyseliny křemičité; pojidla, jako jsou karboxymethylcelulóza a jiné deriváty celulózy, algináty, želatina a polyvinylpyrrolidon; zvlhčovače, jako je glycerol; rozptylovací přísady, jako je uhličitany vápenatý a hydrogenuhličitany sodný; činidla, zpomalující rozpouštění, jako je parafin; činidla urychlující resorpci, jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny; povrchově aktivní činidla, jako je cetylalkohol, glycerolmonostearát; adsorpční nosiče, jako jsou kaolin a bentonit; a mazadla, jako je masť, stearát vápenatý a hořečnatý a pevné polyethylenglykoly.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou zpracovávat na elixíry a roztoky pro běžné orální podání nebo na roztoky, vhodné pro parenterální podání, například intramuskulární, subkutánní

nebo intravenozní cestou. Kromě toho jsou sloučeniny obecného vzorce I velmi dobře vhodné pro přípravu farmaceutických prostředků s pozdrženým uvolňováním účinné látky. Farmaceutické prostředky se mohou připravovat také tak, aby uvolňovaly účinnou látku pouze nebo výhodně v určité části zažívacího traktu po možnosti po určitou dobu. Povlaky, obaly a chránicí matrice se mohou připravovat například z polymerních látek nebo z vosků.

Určitá dávka podávané sloučeniny obecného vzorce I, potřebná pro inhibici Turnerova syndromu nebo alespoň jednoho jeho symptomu, závisí na závažnosti stavu, na cestě podání a na podobných skutečnostech a stanovuje ji lékař. Zpravidla je denní dávka účinné látky přibližně 0,1 až přibližně 1000 mg/den a především přibližně 50 až přibližně 200 mg/den. Taková dávka se podává na jednu nebo ve třech denních dávkách nebo i častěji podle potřeby efektivního ošetření nebo předcházení Turnerova syndromu nebo jeho symptomům. Může být také výhodné podávat další účinné látky, například androgen nebo růstový hormon současně se sloučeninou obecného vzorce I.

Obecně je výhodné podávat sloučeninu obecného vzorce I ve formě adiční soli s kyselinou, jak je běžné pro sloučeniny, které mají zásaditou skupinu, například piperidinový kruh. Vhodné je podávání orální cestou. Pro takové účely jsou vhodné následující orální formy, které jsou však míněny toliko jako objasňující příklady a nijak vynález neomezuují. Účinnou látkou se vždy myslí sloučenina obecného vzorce I.

Příklady provedení

Příklad farmaceutického prostředku 1 - želatinová kapsle

Tvrdé želatinové kapsle se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	0,1 až 1000
škrob, NF	0 až 650

škrob, rozplývavý prášek	0 až 650
silikonová kapalina 350 mPas	0 až 15

Uvedené složky se smísí, vedou se sítem No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a plní se do tvrdých želatinových kapslí.

Jakožto příklady určitých farmaceutických prostředků ve formě kapslí se uvádějí prostředky obsahující účinnou látku obecného vzorce I, kde znamená R² piperidinorskupinu a R¹ a R³ atom vodíku (raloxifen). Takové kapsle mají následující složení:

Příklad farmaceutického prostředku 2 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	1,0
škrob, NF	112,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 3 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	5,0
škrob, NF	108,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 4 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	10,0
škrob, NF	103,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 5 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	50,0
škrob, NF	150,0
škrob, rozplývavý prášek	397,0
silikonová kapalina 350 mPas	3,0

Určité složení takových farmaceutických prostředků se může měnit podle účelu použití.

Příklad farmaceutického prostředku 6 - tablety

Tablety se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	0,1 až 1000
celulóza, mikrokrystalická	0 až 650
oxid křemičitý, sublimovaný	0 až 650
kyselina stearová	0 až 15

Uvedené složky se smísí a lisují se o sobě známým způsobem na tablety.

Příklad farmaceutického prostředku 7 - tablety

Tablety, obsahující vždy 0,1 až 1000 mg účinné látky obecného vzorce I se také mohou připravovat následujícím způsobem:

	Množství (mg/tableta)
účinná látka	0,1 až 1000
škrob	45,0
celulóza, mikrokrystalická	35,0
polyvinylpyrrolidon (10% roztok ve vodě)	4,0
natriumkarboxymethylovaný škrob	4,5
stearát hořečnatý	0,5
mastek	1,0

Účinná látka, škrob a celulóza se vedou sítím No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a důkladně se promísí. Se získa-

ným práškem se smísí roztok polyvinylpyrrolidonu a směs se vede sítím No. 14 mesh U.S. (průměr ok 1400 mikrometrů). Takto získané granule se suší při teplotě 50 až 60 °C, vedou sítím No. 18 mesh U.S. (průměr ok 1000 mikrometrů). Natriumkarboxymethylovaný škrob, stearát hořečnatý a mastek se vedou sítím No. 60 mesh U.S. (průměr ok 250 mikrometrů), přidají se do granulí, promísí se a směs se lisuje na tablety.

Příklad farmaceutického prostředku 8 - suspenze

Supenze obsahující vždy 0,1 až 1000 mg účinné látky obecného vzorce I na 5 ml dávku se připravuje následujícím způsobem:

účinná látka	0,1 až 1000 mg
natriumkarboxymethylcelulóza	50,00 mg
sirup	1,25 mg
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
chuťová přísada	q.v.
barvivo	q.v.
čištěná voda do	5,0 ml

Účinná látka se vede sítím No. 45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a smísí se s natriumkarboxymethylcelulózou a sirupem za vzniku hladké pasty. Přidá se za míchání roztok kyseliny benzoové, chuťové přísady a barviva, zředěné trochou vody. Pak se přidá dostatečné množství vody k dosažení požadovaného objemu.

Testy farmaceutického prostředku

Test 1

Pro klinickou studii se vybere 5 až 30 osob ženského pohlaví ve věku 12 až 18 let se zjištěnými charakteristikami Turnerova syndromu však jinak v dobrém zdravotním stavu. Dívky jsou rozděleny do dvou skupin, přičemž jedna skupina dostává sloučeninu obecného vzorce I jakožto účinnou látku a druhá skupina dostává placebo. Dívkám se podává orálně 50 až 600 mg účinné látky denně, přičemž terapie pokračuje po dobu 3 až 12 měsíců. Provádějí se

Přesné záznamy počtu a závažnosti poruch v případě obou skupin a na konci studie se výsledky porovnávají mezi členy každé skupiny i v případě jednotlivých dívek, se zřetelem na stav před započítáním léčby.

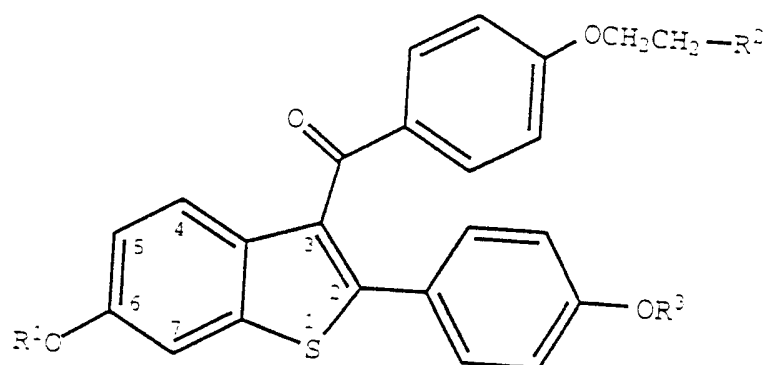
Užitečnost sloučeniny obecného vzorce I je doložena pozitivním působením v případě alespoň jednoho shora uvedeného symptomu.

Průmyslová využitelnost

Farmaceutický prostředek pro inhibici Turnerova syndromu obsahující jako účinnou látku derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl nebo solvát.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek pro inhibici Turnerova syndromu, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I

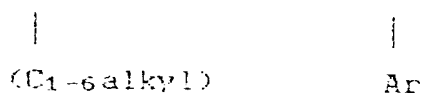


(I)

76	6
08	5
15	9

kde znamená

R¹ a R³ na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce -C = O



kde znamená Ar popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, R² pyrrolidinorskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinskupinu,

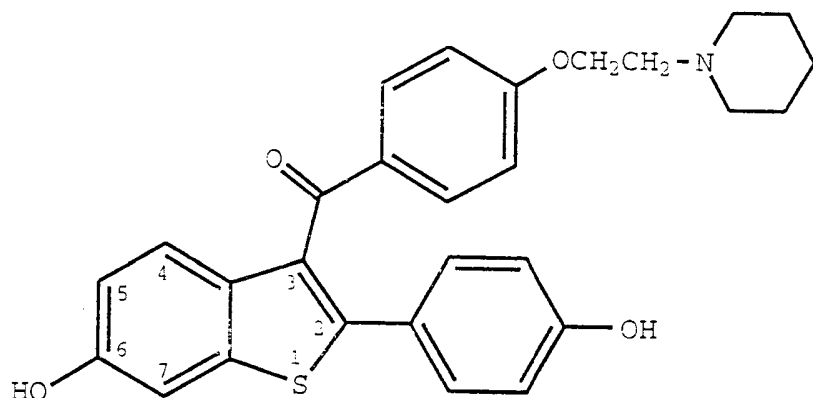
nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solváty.

2. Farmaceutický prostředek pro inhibici Turnerova syndromu podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, ve formě hydrochloridové soli.

3. Farmaceutický prostředek pro profylaktickou inhibici Turnerova syndromu podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v náro-

ku 1 uvedený význam.

4. Farmaceutický prostředek pro inhibici Turnerova syndromu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-acylbenzothiofenu obecného vzorce I, kterým je sloučenina vzorce



nebo její hydrochloridová sůl.