NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **313487** (13) B1

(51) Int Cl[7] A 61 K 31/38

Patentstyret

| | | | |
|---|---|---|---|
| (21) Søknadsnr | 19944922 | (86) Int. inng. dag og søknadsnummer | |
| (22) Inng. dag | 1994.12.19 | | |
| (24) Løpedag | 1994.12.19 | (85) Videreføringsdag | |
| (41) Alm. tilgj. | 1995.06.22 | (30) Prioritet | 1993.12.21, US, 171150 |
| (45) Meddelt dato | 2002.10.14 | | |

(71) Patenthaver Eli Lilly and Co,
Drop Code 1104, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

(72) Oppfinner Thomas Frank Bumol, Carmel, IN 46032, US
George Joseph Cullinan, Trafalgar, IN 46181, US

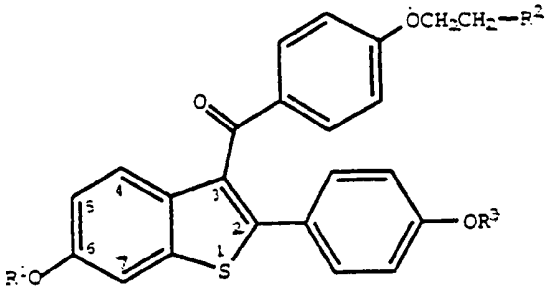
(74) Fullmektig Bryns Zacco AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse **Anvendelse av forbindelse for hemming av ufullkommen vevsreparasjon**

(56) Anførte publikasjoner US 5075321, US 4133814
LAURI KANGAS, 1992, Acta Oncologica, 31:2, 143-146

(57) Sammendrag

Anvendelse av en forbindelse med formelen



(I)

hvor $R^1$ og $R^3$ uavhengig av hverandre er hydrogen,

$-CH_3$ $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-(C_1-C_6\text{-alkyl})$, eller $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Ar$, hvor Ar er eventuelt substituert fenyl;

$R^2$ er valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino, heksametylenamino og piperidino; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i fremstillingen av et medikament som er nyttig for hemming av vevsreparasjon.

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av forbindelser for hemming av ufullkommen vevsreparasjon.

Det har lenge vært kjent at i løpet av et individs liv, blir dets vev og organer utsatt for tallrike angrep som kan ødelegge dets normale funksjon. En av de mest vanlige egenskapene til vev og organer, er deres evne til å reparere skade som har påvirket dem, for å opprettholde normal homeostasis. Under mange forhold er denne reparasjons-funksjonen fullstendig, og normal funksjon blir gjenopprettet uten resulterende følgesykdommer. Dette er ofte tilfelle når hendelsen er akutt og noe mild av natur. I andre tilfeller resulterer imidlertid forsøket til et spesifikt vev i å reparere den oppståtte skaden, i enten redusert funksjon i det omfattende vevet og/eller en induksjon av en uheldig effekt på annet vev. Ved akutt skade kan gal reparasjon føre til mindre reduksjon i vevsfunksjonene og gå ubemerket eller ha liten konsekvens på grunn av reservekapasisteten til det vevet til å opprettholde dets riktige funksjon. Ved gjentatt, akutt skade som ofte blir sett når skaden er forårsaket av eksterne, miljømessige faktorer, kan de små ubetydelige tapene av vevsfunksjon være additive. Således kan gjentatt, akutt skade resultere i en kronisk tilstand, og til slutt føre til tap av det utsatte vev eller organ. Slik gjentatt akutt skade av forskjellige organer er sett ved alkoholskader i leveren, infeksjoner i pulmonartrakten, eksponering av toksiner fra miljø på lever, nyre og pulmonartrakten og toksisk effekt av visse medikamenter, f.eks. onkolyttiske midler, antibiotika, anti-arthritismidler osv.

I tillegg til akutt og gjentatt akutt skade, kan det være flere tilstander som kan bli kalt sant kroniske. Disse tilstandene kan bli definert når skade påvirket på et bestemt vev eller organ er kontinuerlig over en lang tidsperiode. Ofte, kan kilden for kronisk skade fra en tilstand i kroppen som påvirker bestemte organer eller vev som kan eller ikke kan, være direkte involvert i den forårsakende patologi.

Denne induksjon av ens vevpatologi inn i et annet vevs funksjon, gir opphav til dannelsen av hele syndromer av forskjelige patologier som ofte blir sett i kroniske sykdommer. Ufullstendig eller gal reparasjon utført av det påvirkede organvevet eller organet i kroniske patologier, kan tilsvarende bli sett med forsøk på akutt reparasjon eller være forskjellig; imidlertid har resultatene en tendens til å være tilsvarende ved at det er alderstilleggstap av funksjon som til sist fører til fullstendig eller delvis svikt.

To eksempler på kroniske tilstander som kan føre til multi-organpatologier hvor feil eller upassende vevsreparasjon er bidragsyder til eventuell organsvikt, er diabetes mellitus og autoimmune sykdommer, f.eks. systemisk lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis osv.. Kroniske patologier kan ofte være mer lumske og mindre kontrollerbare av natur enn noen av patologiene forbundet med akutt skade, ved at de ofte ikke blir oppdaget før organsvikt, og er ofte resultat av opprinnelige hendelser som er dårlig forstått og som i det minste delvis kan skyldes en genetisk predisposisjon.

Som tidligere nevnt, er mange patologier som er resultat av enten akutt eller kronisk skade og påfølgende imperfekt, ineffektiv eller upassende reparasjon av vev eller organer, forbundet med syndromer, dvs. patologier av mange forskjellige organer med multiple følgesykdommer. Således kan en enkel årsaksgivende hendelse utløse en kaskade av hendelser i forskjellige kroppssystemer. For eksempel kan pasienter som lider av SLE fremvise patologier i nyrene, vaskulatorene, lungene og leveren, hovedsakelig på grunn av en underliggende årsak (immunkompleks deposisjon).

Naturen til den imperfekte reparasjon er forskjellig i forskjellige vev og organer, og er ikke alltid godt forstått. En definisjon på imperfekt, ineffektiv eller upassende reparasjon av skadet vev eller organer, er at reparasjonen fører til tap av normal funksjon i vevet eller organet. Noen

ganger fører denne imperfekte reparasjonen til mindre (fokale) lesjoner som kan bli kompensert ved det omliggende friske vev, slik at vevet totalt fungerer normalt sett samlet. Imidlertid, dersom disse skadene blir gjentatte eller er kroniske, kan disse oppsummeres til reduksjon i funksjon som ubønnhørlig fører til total svikt og katastrofale resultater.

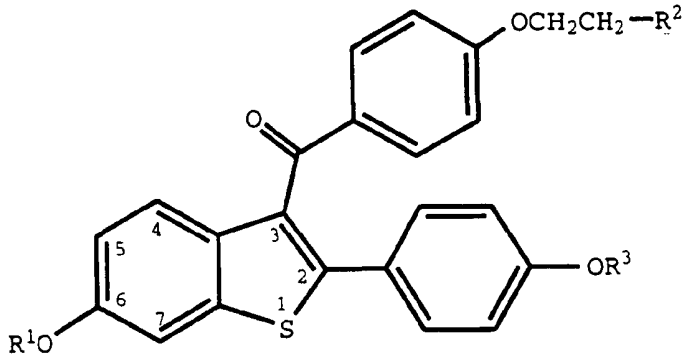
Noen av de vanligste eksemplene på imperfekt reparasjon som blir sett i mange forskjellige vev og organer, er en økning i fibroid avleiring og en proliferasjon av hjelpeceller på skadestedet. Initielt kan skaden forårsake et brudd i et kontinuerlig, fluidførende system slik som blodkar, arterier, nefron tubules, eller luftpassasjer. Årsaken til dette brudd kan være mekanisk eller tap av normale, mellomliggende celler eller destruksjoner av matriksen som danner systemet. Uansett hva årsaken er, tar kroppens reparasjonsforsøk på dette bruddet ofte form av hurtig å dekke bruddet fysisk ved en vegg av celler eller matrikskomponenter. Denne fysikalske beleggingen av bruddet gjenoppretter ikke den normale funksjonen i systemet i det påvirkede området, selv om det temporært reparerer lekkasjen. Reparasjonen på skadestedet mangler vanligvis de biologiske egenskapene til det opprinnelige vevet, for eksempel tap av diskriminatorisk filtreringsegenskaper i nyrene, tap av strukturell integritet i arterier og blodkar, et tap av permeabilitet i luftveiene i lungene osv. Mikroskopisk undersøkelse av disse imperfekte reparasjonssetene avslører ofte avsetting av fibrin, kollagen og andre molekyler som mangler de biologiske og/eller fysikalske egenskapene til den opprinnelige matriksen som den har erstattet. Tilsvarende er det ofte en proliferasjon av hjelpeceller (noen ganger referert til som konnektive vevsceller) som produserer flere ikke-funksjonerende, fibroide matriksceller. Til sist er der ofte en proliferasjon av de normale og funksjonelle celler i det bestemte vevet; imidlertid kan denne proliferasjonen, selv om den er fordelaktig i antall, være ineffektiv i total funksjon på

grunn av avbruddet i kritisk arkitektur. Totaltapet av enten kjemisk eller biologisk viktig matriks, tap av funksjonelle celler ved erstatning av reparasjonsceller eller tap av kritisk arkitektur av funksjonerende celler, fører således til svikt i vevet eller organet for utførelse av dets homeostatiske funksjon.

I tillegg er det ofte upassende responser på skade og reparasjon. Fremragende eksempler er immuninflammatoriske eller inflammatoriske responser på skadestedet. Selv om disse responsene er fordelaktige og kritiske til å beskytte kroppen fra mange hendelser slik som bakterier, virus eller eksterne patogener, eller er fordelaktig i fjerning av døde eller ikke-funksjonerende celler eller matrikser under normale forhold, kan disse responsene bli utløst upassende eller komme ut av kontroll ved skadesteder. I noen tilfeller kan upassende respon av visse celler være årsak til videre skade såvel som å være skadelig for reparasjonen. For eksempel for mange autoimmune sykdommer, kan immunkompleksavsetning i forskjellige vev og organer forårsake lokal inflammasjon og skade, utløse en reparasjonsrespons og samtidig forårsake at reparasjonen blir imperfekt eller ineffektiv.

Hemming av imperfekt vevsreparasjon og fysiologiske eller patologiske tilstander som i det minste er forårsaket av dette, ville være fordelaktig.

Foreliggende oppfinnelse angår således anvendelse av en forbindelse med formelen

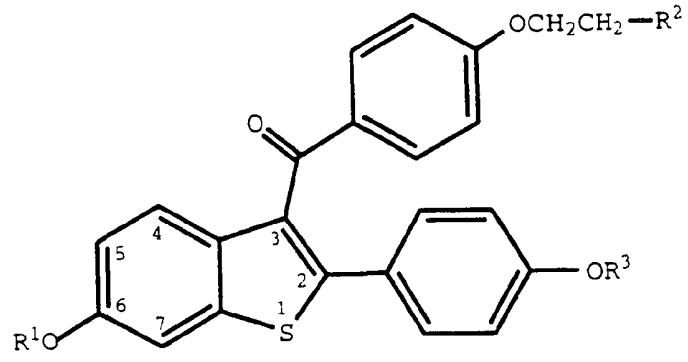


(I)

hvor $R^1$ og $R^3$ er hydrogen;

$R^2$ er valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino og piperidino; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i fremstillingen av et medikament som er nyttig for hemming av vevreparasjon, med den betingelsen at nevnte hemming ikke inkluderer behandling av brysttumorer, prostatatumorer, reumatoid artritt, lupus erytrematose, immun trombocytopenisk purpurea eller immun hemolytisk anemi, som sådan.

Foreliggende oppfinnelse angår også anvendelse av en forbindelse med formelen

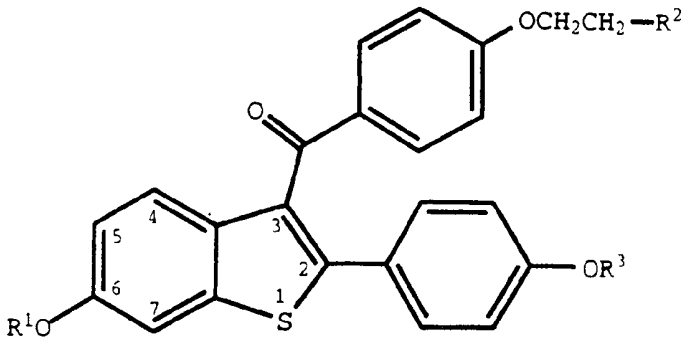


(I)

hvor $R^1$ og $R^3$ er hydrogen;

$R^2$ er valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino og piperidino; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i fremstillingen av et medikament som er nyttig for hemming av en fysiologisk tilstand forbundet med imperfekt vevsreparasjon, med den betingelsen at nevnte tilstand ikke inkluderer behandling av brysttumorer, prostatatumorer, reumatoid artritt, lupus erytrematose, immun trombocytopenisk purpurea eller immun hemolytisk anemi, som sådan.

I tillegg angår foreliggende oppfinnelse anvendelse av en forbindelse med formelen




(I)

hvor $R^1$ og $R^3$ er hydrogen;

$R^2$ er valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino og piperidino; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i fremstillingen av et medikament som er nyttig for behandling av de patologiske følgesykdommene (komplikasjoner) eller syndromer av sykdommer eller tilstander som er kjent å initiere imperfekt reparasjon av forskjellige vev og organer hvor nevnte sykdommer eller tilstander er valgt fra: Infeksjon, kjemisk eller miljømessig toksinskade, neoplasmaer, metabolske sykdommer, heredofamiliære sykdommer, multisystemsykdom, kardiovaskulær skade, med den betingelsen at nevnte sykdom eller tilstand ikke inkluderer behandling av

brysttumorer, prostatatumorer, reumatoid artritt, lupus erytrematose, immun trombocytopenisk purpurea eller immun hemolytisk anemi, som sådan.

Uttrykket "hemme" er definert å omfatte dets generelt aksepterte betydning som inkluderer forhindring, hindring, tilbakeholdelse og senking, stopping eller reversering av progresjon eller alvoret og holde i sjakk eller behandle eksisterende karakteristika. Som sådan omfatter foreliggende fremgangsmåte både medisinsk terapeutisk og/eller profylaktisk administrasjon etter behov.

Uttrykket "imperfekt vevsreparasjon" omfatter ineffektiv, upassende eller inadekvat vevsreparasjon på grunn av, i det minste delvis, en skade i vevet. Skaden kan være akutt, gjentatt akutt eller kronisk, og omfatter upassende immuninflammatorisk respons, og resulterer i tap av normal funksjon på vevet eller organet.

Fysiologiske tilstander forårsaket av, eller forbundet med, imperfekt vevsreparasjon inkludert de tilstandene som skyldes i det minste delvis imperfekt reparasjon, kan derfor bli sagt å være symptom på den imperfekte vevsreparasjon.

Generelt blir forbindelsen formulert med vanlige eksipienter, fortynnere eller bærere, og presset til tabletter eller formulert som eliksirer eller oppløsninger for bekvem oral administrasjon eller administrert ved intramuskulær eller intravenøs vei. Forbindelsene kan bli administrert transdermalt, og kan bli formulert som doseringsformer for vedvarende frigiving o.l.

Forbindelsene som anvendes ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt ifølge etablerte prosedyrer, slik som de beskrevet i U.S.-patent nr. 4.133.814, 4.418.068 og 4.380.635, som alle er innlemmet her som referanse. Generelt starter fremgangsmåtene med et benzo[b]tiofen med en 6-

hydroksylgruppe og en 2-(4-hydroksyfenyl)-gruppe. Startforbindelsen er beskyttet, alkylert eller acylert, og avbeskyttet for å danne forbindelsene med formel I. Eksempler på fremstillingen av slike forbindelser er vist i de ovenfor diskuterte U.S.-patentene.

Forbindelsene anvendt ifølge oppfinnelsen danner farmasøytisk akseptable syre og baseaddisjonssalter med et flertall organiske og uorganiske syrer og baser, og omfatter de fysiologisk akseptable saltene som ofte blir benyttet i farmasøytisk kjemi. Slike salter er også del av oppfinnelsen. Typiske uorganiske syrer benyttet for å danne slike salter omfatter saltsyre, hydrogenbromid, hydrogenjodid, salpetersyre, svovelsyre, fosforsyre, hypofosforsyre o.l. Salter avledet fra organiske syrer slik som alifatiske mono- og dikarboksylsyrer, fenylsubstituerte alkansyrer, hydroksyalkansyrer og hydroksyalkandiosyrer, aromatiske syrer, alifatiske og aromatiske svovelsyrer, kan også bli benyttet. Slike farmasøytisk akseptable salter omfatter acetat, fenylacetat, trifluoracetat, akrylat, askorbat, benzoat, klorbenzoat, dinitrobenzoat, hydroksybenzoat, metoksybenzoat, metylbenzoat, o-acetoksybenzoat, naftalen-2-benzoat, bromid, isobutyrat, fenylbutyrat, b-hydroksybutyrat, butyn-1,4-dioat, heksyn-1,4-dioat, kaprat, kaprylat, klorid, cinnamat, sitrat, formiat, fumarat, glykollat, heptanoat, hippurat, laktat, malat, maleat, hydroksymaleat, malonat, mandelat, mesylat, nikotinat, isonikotinat, nitrat, oksalat, ftalat, tereftalat, fosfat, monohydrogenfosfat, dihydrogenfosfat, metafosfat, pyrofosfat, propiolat, propionat, fenylpropionat, salisylat, sebakat, suksinat, suberat, sulfat, bisulfat, pyrosulfat, sulfitt, bisulfitt, sulfonat, benzensulfonat, p-bromfenylsulfonat, klorbenzensulfonat, etansulfonat, 2-hydroksyetansulfonat, metansulfonat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, p-toluensulfonat, xylensulfonat, tartarat o.l. Et foretrukket salt er hydrokloridsaltet.

De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssaltene blir typisk dannet ved å reagere en forbindelse med formel I med en likemolar eller overskuddsmengde av syre. Reaktantene blir generelt blandet i et gjensidig oppløsningsmiddel slik som dietyleter eller benzen. Saltet utfelles normalt av oppløsning i løpet av omrking en time til 10 dager, og kan bli isolert ved filtrering, eller oppløsningsmidlet kan bli strippet av ved konvensjonelle midler.

Baser som vanligvis blir benyttet for dannelse av salter, omfatter ammoniumhydroksyd og alkali- og jordalkalimetallhydroksyder, karbonater så vel som alifatiske og primære, sekundære og tertiære aminer og alifatiske diaminer. Baser som er spesielt nyttige i fremstillingen av addisjonssalter, omfatter ammoniumhydroksyd, kaliumkarbonat, metylamin, dietylamin, etylendiamin og cykloheksylamin.

De farmasøytisk akseptable saltene og solvatene har generelt økede oppløselighetskarakteristikker sammenlignet med forbindelsen de er avledet fra, og er således mer anvendbare for formulering som væsker eller emulsjoner.

Farmasøytiske formuleringer kan bli fremstilt ved prosedyrer som er kjent i teknikken. For eksempel kan forbindelsene I bli formulert med vanlige eksipienter, fortynnere eller bærere og formet til tabletter, kapsler, stikkpiller, pulvere o.l. Eksempler på eksipienter, fortynnere og bærere som passer for slike formuleringer omfatter de følgende: Fyllstoffer og utvidere slik som stivelse, sukkere, mannitol og kieselsyrederivater; bindemidler slik som karboksyetylcellulose og andre cellulosederivater, alginater, gelatin og polyvinyl-pyrrolidon; fuktningsmidler slik som glyserol; disintegreringsmidler slik som kalsiumkarbonat og natriumbikarbonat; midler for retardert oppløsning slik som paraffin; resorpsjonsakseleratorer slik som kvaternære ammoniumforbindelser; overflateaktive midler slik som cetylalkohol, glyserolmonostearat; adsorptive bærere slik som kaolin og

bentonitt; og smøremidler slik som talk, kalsium og magnesiumstearat og faste polyetylglykoler.

Forbindelsene kan også bli formulert som eliksirer eller oppløsninger for bekvem oral administrasjon eller som oppløsninger som passer for parenteral administrasjon, for eksempel ved intramuskulær, subkutan eller intravenøs vei. I tillegg er forbindelsene vel tilpasset til formuleringer som doseringsformer for vedvarende frigiving o.l. Formuleringene kan bli sammensatt slik at de frigir den aktive ingrediensen kun, eller fortrinnsvis, i en bestemt fysiologisk lokalisering, muligens over en bestemt del av intestinaltrakten, muligens over en tidsperiode. Beleggene, konvoluttene og de beskyttende matriksene kan bli fremstilt eksempelvis av polymere stoffer og vokser.

Den bestemte doseringen av en forbindelse med formel I som er nødvendig for å hemme imperfekt vevsreparasjon eller fysiologiske tilstander som i det minste delvis skyldes dette ifølge foreliggende oppfinnelse, vil avhenge av alvoret av tilstanden, administrasjonsveien, og relaterte faktorer blir bestemt av den ansvarlige legen. Generelt vil aksepterte og effektive daglige doser være fra omkring 0,1 til omkring 1000 mg/dag, og mer typisk fra omkring 50 til omkring 600 mg/dag. Slike doseringer vil bli administrert til et individ som trenger behandling fra en gang til omkring tre ganger hver dag eller oftere hvis nødvendig.

Det er vanligvis foretrukket å administrere en forbindelse med formel I i form av et syreaddisjonssalt slik det er vanlig i adminsitrering av farmasøytika som bærer en basisk gruppe, slik som piperidinoringen. Det er også fordelaktig å adminsistrere en slik forbindelse ved oral vei. For slike formål er de følgende orale doseringsformene tilgjengelige.

Formuleringer

I formuleringene som følger, betyr "aktiv ingrediens" en forbindelse med formel I.

Formulering 1: Gelatinkapsler

Harde gelatinkapsler blir fremstilt ved bruk av det følgende:

| Ingrediens | Mengde (mg/kapsel) |
|---|---|
| Aktiv ingrediens | 0,1 - 1000 |
| Stivelse, NF | 0 - 650 |
| Stivelse, strømbart pulver | 0 - 650 |
| Silisiumfluid 350 centistokes | 0 - 15 |

Ingrediensene ble blandet, ledet gjennom en nr. 45 mesh U.S.-sikt og fylt i harde gelatinkapsler.

Eksempler på spesifikke kapselformuleringer av raloxifen som har blitt fremstilt, omfatter de vist nedenfor:

Formulering 2: Raloxifenkapsel

| Ingrediens | Mengde (mg/kapsel) |
|---|---|
| Raloxifen | 1 |
| Stivelse, NF | 112 |
| Stivelse, strømbart pulver | 225,3 |
| Silisiumfluid 350 centistokes | 1,7 |

Formulering 3: Raloxifenkapsel

| Ingrediens | Mengde (mg/kapsel) |
|---|---|
| Raloxifen | 5 |
| Stivelse, NF | 108 |
| Stivelse, strømbart pulver | 225,3 |
| Silisiumfluid 350 centistokes | 1,7 |

Formulering 4: Raloxifenkapsel

| Ingrediens | Mengde (mg/kapsel) |
|---|---|
| Raloxifen | 10 |
| Stivelse, NF | 103 |
| Stivelse, strømbart pulver | 225,3 |
| Silisiumfluid 350 centistokes | 1,7 |

Formulering 5: Raloxifenkapsel

| Ingrediens | Mengde (mg/kapsel) |
|---|---|
| Raloxifen | 50 |
| Stivelse, NF | 150 |
| Stivelse, strømbart pulver | 397 |
| Silisiumfluid 350 centistokes | 3,0 |

De spesifikke formuleringene ovenfor kan bli forandret ifølge de gitte fornuftige variasjoner.

En tablettformulering ble fremstilt ved bruk av de følgende ingrediensene:

Formulering 6: Tabletter

| Ingrediens | Mengde (mg/tablett) |
|---|---|
| Aktiv ingrediens | 0,1 - 1000 |
| Cellulose, mikrokrystallinsk | 0 - 650 |
| Silisiumdioksyd, røket | 0 - 650 |
| Stearinsyre | 0 - 15 |

Komponentene ble blandet og presset for å danne tabletter.

Alternativt blir tabletter, hver inneholdende 0,1 til 1000 mg aktiv ingrediens, fremstilt som følger:

Formulering 7: Tabletter

| Ingrediens | Mengde (mg/tablett) |
|---|---|
| Aktiv ingrediens | 0,1 - 1000 |
| Stivelse | 45 |
| Cellulose, mikrokrystallinsk | 35 |
| Polyvinylpyrrolidon (som 10% oppløsning i vann) | 4 |
| Natriumkarboksymetylcellulose | 4,5 |
| Magnesiumstearat | 0,5 |
| Talk | 1 |

Den aktive ingrediensen, stivelsen og cellulosen ble ledet gjennom en nr. 45 mesh U.S.-sikt og blandet grundig. Oppløsningen av polyvinylpyrrolidon ble blandet med det resulterende pulveret som så ble ledet gjennom en nr. 14 mesh U.S.-sikt. De således fremstilte kornene ble tørket ved 50°-60°C og ledet gjennom en nr. 18 mesh U.S.-sikt. Natriumkarboksymetylstivelsen, magnesiumstearatet og talket, som på forhånd var ledet gjennom en nr. 60 mesh U.S.-sikt, ble så tilsatt til kornene som etter blanding ble presset på en tabletteringsmaskin for å gi tabletter.

Suspensjoner, hver inneholdende 0,1 - 1000 mg medikament pr. 5 ml dose, ble fremstilt som følger:

Formulering 8: Suspensjoner

| Ingrediens | Mengde (mg/5 ml) |
|---|---|
| Aktiv ingrediens | 0,1 - 1000 mg |
| Natriumkarboksymetylcellulose | 50 mg |
| Sirup | 1,25 mg |
| Benzosyreoppløsning | 0,10 ml |
| Smak | q.v. |
| Farve | q.v. |
| Renset vann til | 5 ml |

Medikamentet ble ledet gjennom en nr. 45 mesh U.S.-sikt og blandet med natriumkarboksymetylcellulosen og sirupen for å danne en glatt pasta. Benzosyreoppløsningen, smaken og farven ble fortynnet med noe av vannet og tilsatt under omrøring. Tilstrekkelig vann ble så tilsatt for å produsere det nødvendige volum.

For topikal administrasjon kan forbindelsene bli formulert slik det er kjent i teknikken for direkte applikasjon til et område. Konvensjonelle former for dette formål omfatter kremer, losjoner, pastaer, geler, sprayer og aerosoler. Vekt-prosenten av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i en topikal formulering vil avhenge av forskjellige faktorer, men vil vanligvis være fra omkring 0,5% til 95% av den totale vekt av formuleringen og typisk 1-25 vekt-%.

Sammensetningene kan ta form av en vandig eller vannfri oppløsning eller dispersjon, eller alternativt formen av en emulsjon eller suspensjon.

Disse sammensetningene kan inneholde farmasøytisk akseptable bærere og adjuvanter som er velkjente i teknikken. Det er

eksempelvis mulig å fremstille oppløsninger ved anvendelse av ett eller flere organiske oppløsningsmidler som er akseptable fra det fysiologiske synspunkt valgt, i tillegg til vann, fra oppløsningsmidler slik som aceton, etanol, isopropylalkohol, glykoletere slik som produktene solgt under navnet "Dowanol", polyglykoler og polyetylenglykoler, $C_1$-$C_4$-alkylester av kortkjedede syrer, fortrinnsvis etyl eller isopropyl-laktat, fettsyretriglyserider slik som produktene markedsført under navnet "Miglyol", isopropylmyristat, dyre-, mineral- og vegetabilske oljer og polysiloksaner.

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også inneholde fortykningsmidler slik som cellulose og/eller celluosederivater. De kan også inneholde gummier slik som xantan, guar og karobgummi eller gummiarabik, eller alternativt polyetylenglykoler, bentoner og montmorillonitter o.l.

Det er mulig å tilsette, hvis nødvendig, en adjuvant valgt fra antioksydanter, overflateaktive midler, andre konserveringsmidler, filmdannere, keratolyttiske eller komedolytiske midler, parfymer og farvestoffer. Andre aktive ingredienser kan også bli tilsatt, enten for de beskrevne tilstandene eller for andre tilstander.

For eksempel, blant antioksydanter, kan t-butylhydroquinon, butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen og α-tokofrol og dets derivater, bli nevnt. De galeniske formene, hovedsakelig kondisjonert for topikal applikasjon, har form av kremer, meler, geler, dispersjoner eller mikroemulsjoner, losjoner fortykket i større eller mindre grad, impregnerte puter, salver eller stifter, eller alternativt i form av aerosolformuleringer i spray eller skumform eller alternativt i form av en såpekake.

De følgende topikale sammensetningene er fremstilt:

Formulering 9

| Ingrediens | Mengde (mg/5 ml) |
|---|---|
| Hydroksypropylcellulose | 1,5 g |
| Aktiv ingrediens | 1,5-30 g |
| Isopropanol qs | 100 g |

Formulering 10:

| Ingrediens | Mengde (mg/5 ml) |
|---|---|
| Hydroksypropylcellulose | 1,5 g |
| Etylacetat | 15,0 g |
| Aktiv ingrediens | 1,5-30 g |
| Isopropanol qs | 100 g |

Formulering 11:

| Ingrediens | Mengde (mg/5 ml) |
|---|---|
| Hydroksypropylcellulose | 1,0 g |
| Butylert hydroksytoluen | 0,02 g |
| Aktiv ingrediens | 1,5-25 g |
| Etanol qs | 100 g |

Formulering 12:

| Ingrediens | Mengde (mg/5 ml) |
|---|---|
| Hydroksypropylcellulose | 1,5 g |
| Butylert hydroksytoluen | 0,01 g |
| $C_8$-$C_{12}$ fettsyretriglyserider | 10,0 g |
| Aktiv ingrediens | 1,5-30 g |
| Isopropanol qs | 100 g |

Formuleringene 9-12 har form av geler.

Formulering 13:

| Ingrediens | Mengde (mg/5 ml) |
|---|---|
| Isopropanol | 46,0 g |
| Aktiv ingrediens | 1,0-15 g |
| $C_8$-$C_{12}$ fettsyretriglyserider | 49,0 g |

Formulering 14:

| Ingrediens | Mengde (mg/5 ml) |
|---|---|
| Etanol | 69,0 g |
| Etyl-laktat | 10,0 g |
| Aktiv ingrediens | 1,5-20 g |
| $C_8$-$C_{12}$ fettsyretriglyserider | 30,0 g |

Formulering 15:

| Ingrediens | Mengde (mg/5 ml) |
|---|---|
| Isopropanol | 47,0 g |
| Aceton | 10,0 g |
| Etyl-laktat | 10,0 g |
| Aktiv ingrediens | 1-15 g |
| $C_8C_{12}$ fettsyretriglyserider | 30,0 g |

Formulering 16:

| Ingrediens | Mengde (mg/5 ml) |
|---|---|
| Etanol | 95,08 g |
| Butylert hydroksytoluen | 0,02 g |
| Aktiv ingrediens | 1,5-25 g |

Formuleringer 13, 14, 15 og 16 har form av losjoner.

Formulering 17:

| Ingrediens | Mengde (mg/5 ml) |
|---|---|
| Hvit vaselin | 50,0 g |
| Flytende paraffin | 15,0 g |
| Raffinert paraffinvoks | 32,0 g |
| Aktiv ingrediens | 1-20 g |

Formulering 18:

| Ingrediens | Mengde (mg/5 ml) |
|---|---|
| Hvit vaselin | 50,0 g |
| Flytende paraffin | 13,0 g |
| Raffinert paraffinvoks | 32,0 g |
| Aktiv ingrediens | 1-20 g |

Formuleringene 17 og 18 har form av stifter.

Illustrasjoner på anvendelse av oppfinnelsen vil fokusere på tilstander og patologier som blir påvirket av nyre, lever, vaskulær og pulmonær funksjon; imidlertid er foreliggende oppfinnelse på ingen måte begrenset til disse indikasjonene. I mange tilfeller er mange tilstander referert til i teknikken som fibrose eller fibrotiske tilstander på grunn av observasjon av en økning i fibrøs matriks, og foreliggende oppfinnelse vil ikke begrenses kun til patologier eller fysiologiske tilstander med disse betegnelser.

I. PATOLOGIER TIL NYREN

A. NEFROTISK SYNDROM (NS)

De vanligste kliniske karakteristikkene sett med pasienter som lider av NS, er: albuminuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia og ødem. Disse abnormale kliniske funnene er direkte eller indirekte resultat av abnormal lekkasje av serumproteiner inn i urinen og påfølgende tap ved ekskresjon (proteinuria). For enkelthets skyld kan denne lekkasjen og tapet av serumproteiner bli kalt et tap av det glomerulære apparatet for selektivt å filtrere elementer av serum for ekskresjon i urin; imidlertid er den faktiske mekanismen av dette tapet i filtreringsselektivitet diversifisert og komplisert. Disse patologiene, ved hvilke filtreringsfeil opptrer, er listet nedenfor, og er forbundet med imperfekt reparasjon av skader, primært på epitelet til det glomulære apparat.

Følgesykdommene som er resultat av tap av forskjellige serumproteiner, er tallrike og alvorlige. De er eksempler på induksjonen av patologi i andre organer og vev ved en tilsynelatende ikke-relatert feil i nyren.

Et av de viktigste proteintap i NS, er albumin. Tapet av albumin i serum fører til en reduksjon i plasmaonkotisk trykk og har en negativ virkning på Starling-kreftene som virker over de perifere kapillarene. Reduksjonen i onkotisk trykk og ubalansen i Starling-kreftene forårsaker at vann strømmer fra sirkulasjonssystemet inn i det interstitiale vev, spesielt i arealer med lavt vevstrykk. Disse oppbyggingene av vann i disse vevene fører til en ødemtilstand, forårsaker redusert effektivitet og/eller feil i dette vevs funksjon. I tillegg, på grunn av det lave effektive plasmavolumet, blir renninangiotensin-aldosteronsystemet aktivert, noe som fører til retensjon av salt og vann, for således å forsterke ødemtilstanden. Vanlige steder som påvirkes av ødem er lungene og ekstremiteter. Ødem er ofte forbundet med visse typer kardiovaskulære og pulmonære insuffisiens og kollaps.

Nåværende terapi for behandling av ødem med denne opprinnelse er utilstrekkelig, og de omfatter furosemid, etakryninsyre og andre sløyfediuretika og administrasjon av saltfattig albumin. Disse behandlingene gir risiko for å forårsake akutt renal svikt eller alvorlig hypotensjon.

Andre større følgesykdommer av albumintap er den upassende responsen i leveren ved å forsterke LDL og kolesterolnivåene for å kompensere. Denne økningen i LDL og kolesterol kan føre til en økning i atherosclerose og andre vaskulære sykdommer. Behandling med konvensjonelle lipidsenkende midler for denne typen NS, er ofte ikke tilstrekkelig grunnet kompromisset av renal funksjon og påfølgende toksisitet av terapien.

Tapet av andre serumproteiner har andre forbundne patologier. For eksempel kan tapet av store mengder transferrin føre til visse typer anemi; tapet av metallbindende proteiner fører til metaboliske abnormaliteter, tapet av IgG fører til en økning i mottageligheten av infeksiøse midler; tapet av T4 fører til metabolske abnormaliteter; tap av cholecaciferol-bindende protein fører til vitamin D-mangel, sekundær hypertyroidisme, bensykdom, og kan være bidragsyter til hypocalcemia og hypekalsiuria.

En annen alvorlig patologi forbundet med proteintap, er trombose. Det større tapet av antitrombin III i forhold til de prokoagulerende proteinene, kan føre til en hyperkoagulabel tilstand. Trombose og blokkering av vaskulaturen til kritiske organer, spesielt hjertet, lungene og nyrene, er meget alvorlig.

Nå finnes tallrike behandlinger for mange av disse tilstandene med forskjellig grad av effektivitet; imidlertid kan situasjonen bli ytterligere komplisert ved det faktum at mange anvendelige medikamenter blir ført med albumin i sirkulasjonen, noe som fører til at reduksjonen av albumin i NS forandrer farmakokinetikken til disse medikamentene og

gjør det vanskelig å håndtere patologiene. Når det dreier seg om en slik kaskade av hendelser som sett i NS, er det klart at det vil være nyttig å behandle NS ved kilden av problemet, dvs. normalisere filtreringsselektivitetn i nyren.

Den primære årsaken til NS er primær glomerulær sykdom (idiopatisk nefrotisk syndrom). Primær glomerulær sykdom er ytterligere klassifisert i fire hovedtyper; Minimal forandring-sykdom (lipoid nefrose, null lesjon, fotprosesssykdom); fokal og segmental Glomerulosclerosis (fokal sclerose); membranøs glomerulopati og proliferativ Glomerulonephritis (membranoproliferativ Glomerulonephritis, kresentisk Glomerulonephritis, "ren" mesangial proliferativ Glomerulonephritis, fokal og segmental proliferativ Glomerulonephritis).

Det er mange tilstander og sykdommer som forårsaker NS på en sekundær måte. Disse tilstander og sykdommer gir skade på nyren som kan være akutt, repetert akutt eller av kronisk natur; Infektiøse midler (Streptococcal, infektiøse endocarditis, sekundær syphilis, sepsis, leprosy, hepatitis B, mononucleosis, malaria, schistosomiasis, pneumoccal, mycoplasma, staphylococcal og filariasis); medikamenttoksisitet (heroinmisbruk, probenicid, tridion, kontrastmiddel, antivenomer og toksiner, arthritis medikament-gull og penicillamin); neoplastisk sykdom (Hodkin's lymphomas, leukemi, carcinomas, melanoma, Wilm's tumor); miljøtoksiner (naturlige eller unaturlige, slik som kvikksølv); eller multisystem-sykdommer (SLE, Schonlein-Henoch purpura, vasculitis, Goodpasture's syndrom, dermtomyositis, amyloidosis, sarcoidosis, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrom); Heredofamiliær sykdom (diabetes mellitus, Alprot's syndrom, sickle-celle, Farbry's sykdom); andre sykdommer (Berger's syndrom, thyroiditis, myxedema, malignant obesity, renovaskulær hypertensjon, kronisk allograft avvisning, bistikk).

Patogenesen til hver av de fire hovedårsakene til NS er opplistet nedenfor. En sentral eller bidragende patologisk hendelse som er sett ved de fleste av disse årsakene, er et imperfekt forsøk på å reparere en skade som har ført til en type ikke-funksjonelle egenskaper ved reparasjonen eller et tap av kritisk arkitektur.

1) Minimal forandring-sykdom (MCD)
Patogenesen og etiologien til denne sykdommen er ikke kjent, og årsaken til skade på det glomerulære apparat er ikke kjent. Imidlertid er der et uttrykt tap av arkitektur i forprosessen i epitelcellene (podocytter). Det er ikke klart om denne bestemte årsaken av NS er på grunn av en reparasjonsfeil eller en feil i funksjonen til podocytten. Behandling av denne sykdommen omfatter ofte glukokrotikoider, cyklofosfamid og klorambucil, antiproliferative og antiinflammatoriske medikamenter, som er farlige når de blir benyttet i lengre tidsperioder.

2) Fokal og segmental glomerulosclerose (fokal Sclerosis)
I denne sykdommen er en årsak for skade antatt å være IgM kompleksavleiring og C3 (komplement faktor III, et mulig inflammatorisk stoff) involvering. Vevsresponsen er, igjen som i MCD, et tap av arkitektur av podocyttene og hyalinisering av glomeruli, en malfunksjon i matriksproduksjon. Det er ingen effektiv behandling for denne sykdommen.

3) Membran glomerulopati
I denne sykdommen er årsakene kjent å være: IG-avleiring, noen infektiøse midler, tumorer, tungmetaller eller visse medikamenter. Den resulterende skaden fører til diskontinuerlig proteinaktige avleiringer på subepithelsiden av glomerulærkapillærveggen, økte mengder og fortykning av grunnmembranen, alle matriksdefekter. Behandling av denne sykdommen er begrenset til anvendelsen av glukokortikoider, og denne behandlingen er kontroversiell slik som dens effektivitet.

4) Membranproliferativ Glomerulonephritis

Denne gruppen sykdommer har en felles patologi med proliferasjon av mesangiale celler og en økt syntese av matriks. Denne responsen fører til dekonstruksjon av kritisk arkitektur og membranselektivitet og funksjon. Skadeårsaken er i det minst delvis Ig-avleiring. Behandling for denne sykdommen med glukokortokoidsteroider kan forsinke progresjonen av sykdommen, men er ikke tilfredsstillende. Nyretransplanter er også benyttet for å behandle sykdommen; imidlertid er prognosen dårlig.

B. AKUTT GLOMERULONEPHRITIS (AGN)

AGN er kjennetegnet ved hurtig start av proteinuria, hematuria, azotemia (insuffisiens av glomerulær filtreringsrate) og salt og vann retensjon. Den viktigste patologiske følgesykdom indusert av AGN, er ødem, sirkulatorisk kongesjon og arteriell diastolisk hypertensjon. Disse patologiene kan føre til svikt i lungene og det kardiovaskulære system. Som navnet antyder, er denne tilstanden akutt av natur, og blir ofte hurtig løst uten ekstensiv intervensjon; imidlertid kan den være meget alvorlig og føre til NS eller kronisk nephritis. Årsaken til AGN kan være: Infeksiøse sykdommer- poststreptococcal glomerulonephritis, endocarditis, sepsis, pneumococcal pneumonia, typhoid feber, sekundær syphilis, meningococcemia, hepatitis B, mononucleosis, kusma, meslinger, vaaccinia, echovirus og coxsackievirus; multisystemsykdom-SLE, vasculitis, Schonlein-Henoch purpura, Goodpastureøst syndrom; primær glomerulær sykdom; og andre kilder slik som serumsykdom.

Patogenesen av AGN er noe forskjellig fra NS og dårlig forstått; imdilertid har den ofte lesjoner og likheter som foreslår en imperfekt respons til en opptrådt skade slik som sett i NS. For tiden er behandlingen av AGN med glucocorticoider av tvilsom verdi. Det vil synes sannsynlig at en

terapi for NS også ville kunne anvendes på noen av aspektene av AGN.

C. HURTIG PROGRESSIV GLOMERULONEPHRITIS (RPGN)

RPGN er tilsvarende til AGN med de unntak at den hurtig fører til renal feil i løpet av uker eller måneder. De resulterende følgesykdommene er tilsvarende de for AGN. Patogenesen viser klart kraftig ekstracapillær cellulær proliferasjon og destruksjon av arkitekturen med "halvmåne"-dannelse. I tillegg er det fibrinpolymerisering og fokal diskontinuiteter i de glomerulære basismembranene. Behandling er supportiv og utilstrekkelig. Midler som normaliserer epitelisk proliferasjon og matriksproduksjon, ville være nyttig for denne tilstanden.

D. KRONISK GLOMERULONEPHRITIS (CGN)

Som navnet antyder, er denne tilstanden kjennetegnet ved vedvarende abnormaliteter og sakte progressivt tap av renal funksjon. De vanskeligste følgesykdommene av CGN er hypertensjon og kardiovaskulær kollaps. Årsaken til sykdommen er vanligvis langvarig nærvær av NS. Denne pathogenesen er markert ved cellulær proliferasjon, sclerosedannelse og membran- og matriksabnormaliteter. Behandling er supportiv og effektiviteten er utilfredsstillende. Et middel som kunne normalisere cellulær proliferasjon og membranmatriksfunksjon, ville være nyttig for behandling av CGN.

II. PATOLOGIER I LEVEREN

Cirrhose i leveren er en alvorlig patologi som omfatter forsøket til leveren å reparere skade som er påført den. Cirrhose er ofte slutt-trinnet i mange sykdommer som påvirker leveren og fører til hepatisk insuffisiens og sykdom. Cirrhose, lik nefrotisk syndrom, viser kjennemerkene til imperfekte reparasjonsprosesser omfattende matriks, proliferative cellulære og arkitekturelle feil. I mange tilfeller blir også en upassende inflammatorisk respons sett på reparasjonsstedet, noe som kan føre til videre skade.

Cirrhose omfatter i generelle termer alle former for kroniske diffuse leversykdommer kjennetegnet ved tap av hepatocytter, disorganisasjon og fibrose i retculin-nettverket, disorganisasjon av det vaskulære system (vascular bed) og disorganisasjon av de regenererende hepatocyttene til knuter i den fibrøse matriks. De gjentagende hendelser (skade) i cirrhose er vanligvis diffus celledød av et antall årsaker, listet nedenfor. De morfologiske forandringene indusert ved forsøket på å reparere denne skaden er vidt spredde og har alvorlige konsekvenser. For eksempel fører tap av funksjonelle hepatocytter til syndromet ved hepatisk insuffisiens-gulsott, sentralnervesystemdysfunksjon (hepatisk encefalopati, koma), ødem og ascites, og cachexia. Disorganisasjon og ødeleggelse av de vaskulære og lymfatiske basene kan føre til portal hepatisk hypertensjon og splenomegaly.

Det er kjent fire hovedtilstander som bidrar i skaden som fører til cirrhose i leveren:

1) Alkohol-leversykdom og cirrhose
Alkohol-leversykdom refererer til et spektrum av leverskader og kan være forbundet med akutt, gjentatt akutt, kronisk alkoholisme. Der er tre hovedkomponenter i denne sykdommen: Fettlever, alkoholisk hepatitis og alkoholisk cirrhose. Alle tre kan være funnet i den samme pasienten og kan være uavhengig av hverandre. Alkoholisk cirrhose er kjennetegnet ved arrdannelse, tap av hepatocytter og nodulær regenerering. Ved alle setene kan det bli funnet fibroblaster (bindevevsceller) og kollagen matriks. Alkoholisk cirrhose har også vært kalt Laennec's, mikronodulær, portal eller fettcirrhose.

Behandling av alkoholisk cirrhosis er supportive for de induserte følgesykdommene. Behandling av den ikke-

funksjonelle lever er utilstrekkelig, men omfatter avhold fra alkohol og glukokortikoider.

2) Postnekrotisk cirrhose

Postnikrotisk cirrhose er den vanligste typen cirrhose og er kjennetegnet ved: Ekstensivt tap av hepatocytter, kollaps av den stromale matriks og fibrosis som produserer store bånd av bindevev og irregulære knuter av regenererende celler, dvs. en tilstand av utfellende skade ved celledød fulgt av reparasjonsprosesser som ødelegger den funksjonelle matriks og disorganiserer arkitekturen. I tillegg til imperfekt reparasjon av hepatisk skade, blir det ofte sett en upassende infiltrering av imflammatorisk mononukleære celler som kan forårsake videre skade. Postnektrotisk cirrhose er også kjent i teknikken som toksisk cirrhose, grovknutet cirrhose, posthepatisk cirrhose, kryptogenisk cirrhose og multilobulær cirrhose.

Etiologien til postnekrotisk cirrhose er ikke vel forstått; imidlertid finnes det serologiske bevis på at viral hepatitis kan være en vanlig forløper, spesielt Hepatitis B og ikke A-ikke B Hepatitis. Andre patologier som fører til post-nekrotisk cirrhose er: Chemiske toksiner, f.eks. fosfor; toksiner, f.eks. Amantia phalloides; infeksjoner, f.eks. brucellosis; parasittiske infeksjoner, f.eks. klonorchiasis; og fremskredet alkohol-leversykdom. I tillegg kan pasienter med kronisk aktiv hepatitis (som stammer fra viral infeksjon) utvikle seg til postnekrotisk cirrhose.

De viktigste følgesykdommer for postnekrotisk cirrhose er tilsvarende til de andre typene cirrhose, spesielt gulsott, ascites, abdominal smerte, hepatisk encefalopati og portal hypertensjon. Behandling er supportiv og behandling for underliggende skadereparasjonspatologi er ikke tilgjengelig.

3. Biliar cirrhose
Patogenesen og morfologien tilsvarer postnekrotisk cirrhose, bare at hovedlesjonene påvirker skårgangene i større grad. Etiologien til denne tilstand er ikke kjent; da dette imidlertid er en sykdom hos middelaldrende kvinner, er det en sterk mulighet for at den har en endokrin komponent.

På grunn av blokkeringen av gallegangene og påfølgende oppsamling av galleprodukter, er hovedfølgesykdommene markert forskjellig fra andre former for cirrhosis. Ofte sett er: Mørk urin, hudkløe, xantelasmer i ledd og hud, hyperpigmentering, hyperlipidemi og dårlig absorpsjon av fettoppløselige vitaminer. Den dårlige absorpsjonen av vitamin A, K og D fører til osteomalacia, diarrhea og purpura. Død er ofte forårsaket av variceal blødning, hepatisk insuffisiens, infeksjon og kirurgisk forsøk på å åpne gallegangene.

Behandling er enten supportiv eller kirurgisk prosedyre, og det er ingen behandling for den underliggende leverpatologi.

4) Hjerte-cirrhosis
Hjertecirrhosis er forårsaket av kronisk, alvorlig høyresidig hjertefeil. Denne sirkulasjonssvikten medfører hepatocyttnekrose og utløser den cirrhotiske kaskade. Den eneste tilgjengelige behandling for hjertecirrhosis er å rette hjertefeilen hvis mulig.

III. PATOLOGIER I DET KARDIOVASKULÆRE SYSTEM
Arteriosclerosis er et generelt uttrykk for fortykkningen og herdingen av arterieveggen. Atherosclerosis er en flekkvis nodulær type av arteriosclerosis. Fortykningen av arterieveggen ved utviklingen av atherosclerotiske plaque, fører initielt til innskrenket blodstrøm. En fissur eller sprekk i dette plaque, initierer utviklingen av en trombose eller levring som fører til vevsischemia. Hvis denne ikke blir løst, kan trombosen føre til vevs- og organsvikt og mulig

død. Eksempler på arterielle trombotiske hendelser omfatter slag, myokardialt infarkt og perifere vaskulære sykdommer. Atherosclerose er den underliggende basis for kardiovaskulær sykdom som er hovedårsaken til død og dødelighet i USA.

Det er tre typer lesjoner funnet i arteriene som er forbundet med atherosclerosis: Fettstrimer, fibrøse plaque og kompliserte plaque. Fettstrimler opptrer tidlig i livet og består av en oppsamling av lipidfylte makrofager (skumceller) og akkumulert fibrøst vev på intima. Generelt synes disse fettstrimlene ikke spesielt å være farlige i seg selv; imidlertid kan de bidra til dannelsen av fibrøse plaque. Fibrøse plaque er hevede lesjoner på intima. Disse plaque består av en sentral kjerne av ekstracellulært lipid og nekrotisk celleavfall, og er dekket av et belegg av glatte muskelceller og kollagenrik ekstracellulær matriks. Disse utgjør det fibrøse plaque-foci, et område for begrenset blodstrøm i arterien. Det fibrøse plaque er karakteristisk for fremadskridende atherosclerotisk sykdom. Det kompliserte plaque er et forkalket fibrøst plaque, og er et område med trombose, nekrose og ulcerasjon. Dette plaque kan være setet for eksklusiv trombose som innsnevrer blodstrømmen og forårsaker stenose og organisk insuffisiens. Setet for et komplisert plaque kan også være et område med svekket arteriell vegg som kan forårsake en anerurysme eller blødning.

En teori for utvikling av atherosclerosis er kalt "respons for skade"-hypotesen. Ifølge denne hypotesen blir de vaskulære endoteliale celler som kler arterien, eksponert for akutt, gjentatt akutt eller kronisk skade, som fører til endothelial celledysfunksjon og i noen tilfeller celledød, for eksponering av det underliggende mediale og konnektive bindevevet. Dette bruddet i det kontinuerlige system av endothelium kan utløse blodplateadhesjon og aggregering med dannelsen av mikrotrombi. Disse hendelsene kan forårsake frigivingen av faktorer som kan stimulere cellulær pro-

liferasjon, cellulær migrasjon og produksjonen av ekstracellulære matriksforbindelser som alle kan bidra til en abnormal reparasjonsprosess. Selv om denne reparasjonen korrigerer det umiddelbare bruddet i systemet, kan gjentatte hendelser over en lang periode føre til en utvikling av atherosclerotiske plaque på stedet, forutsatt et eksempel på imperfekt, ineffektiv eller upassende reparasjon av et vev som respons på en initierende skade.

Det er mange risikofaktorer som bidrar til denne atherogene respons, som omfatter: Hyperlipidemia (hypercholesterolemea og triglyseridemia), hypertensjon, sigarettrøking, hyperglycemi og diabetes mellitus, fedme, stillesittende livsstil, stress og familiær historie med kardiovaskulære sykdommer. Nåværende behandling for atherosclerotiske sykdommer er begrenset til cholesterol og triglyseridsenkende medikamenter for å modulere hyperlipidemi såvels som mange terapier utformet for å angripe trombosen som er forbundet med atherosklerosen (f.eks. aspirin). Livsstilendringer for å eliminere bidragende risikofaktorer for vaskulær skade, er også foreskrevet. Det er ingen nåværende terapier som adresserer den sviktende reparasjonsprosessen.

IV. PATOLOGIER I LUNGEN

Det generelle uttrykket "infiltrativ" betyr diffusjon inn i og akkumulasjonen i et vev av de stoffene som enten er fremmede for det eller endogene stoffer som hemmer normal funksjon. For eksempel utløser infeksjoner (bakterielle pneumonias) immune eller inflammatoriske celler inn i det interalveolære rommet eller den invasive spredningen av neoplastiske celler inn i lungen, disse er fremmede celler for den normale lungestrukturen. I andre tilfeller akkumulerer endogene stoffer slik som hyalinmembran, fibrøs matriks og proliferasjon av normale alveolære og bronkiale epitelceller i det intraalveolære rommet og fører til et dysfunksjonelt foci i lungen.

I de fleste tilfeller er lungen istand til å reparere dette selv, uten å gi varige uheldige følgesykdommer; imdilertid, dersom skaden blir gjentatt akutt eller kronisk av natur, begynner det progressive antallet av ikke-funksjonelle lesjoner (imperfekte, ineffektive eller upassende reparasjon) å gi en insuffisiens i pulmonar funksjon. Patogenesen i denne sykdommen er meget tilsvarende patogenesen beskrevet for leveren, nyrene og vaskulær vegg. Som tilfellet er for lever og nyre, er det primære vev som responderer for skaden epithelium. Responsen til epithelium er hurtig å reparere skaden til det alveolære kapillære rensesnittet med produksjon av fibrøs matriks (kollagen og hyalinmembran) og hyperplastisk ekspansjon av celler. Denne nye strukturen er ikke istand til selektivt å mediere gassutbyttet med den samme effektiviteten som det normale vev, selv om den gjenoppretter barrieren mellom luften (alveolær) og det sirkulatoriske (kapillære) området.

Hovedfølgesykdommene av det akkumulerte tap og insuffisiens i lungen er hypoxia i kritiske organer og deres svikt.

De initierende eller forløpende patologier av diffus infiltrativ lungesykdom er tallrike og er opplistet i forkortet form: Infeksjoner slik som virale (influensa, CMV, osv.) bakterielle (mycoplasma, streptococcal, staphylococcal osv.) parasittiske (schistosomiasis, Pneumocstis carinii, filariasis osv.) fungale (histoplasmosis, candidis osv.), yrkesmessige årsaker slik som mineralstøv og kjemiske gasser; neoplasmaer; congenitale og familiære patologier slik som cystisk fibrose; metabolske sykdommer slik som uremisk pneumonitis og hypercalcemia; fysikalsk trauma; sirkulatoriske sykdommer slik som tromboembolisk og pulmonært ødem; immunologiske sykdommer slik som hypersensitivitetspneumonia; og kollagensykdommer slik som scleroderma, theumatoid arthritis, SLE osv.

Behandling av diffus infiltrativ lungesykdom er supportiv behandling av de induserte hypoksiske komplikasjoner og behandling av de initielle sykdommer. Behandlingen av den feilaktige reparasjonsprosessen består hovedsakelig av administrasjon av corticosteroider, som i mange tilfeller kun er delvis effektive, og det må taes hensyn til ikke å indusere de uønskede effektene av steroidene.

V. PATOLOGIER FORÅRSAKET AV REPARASJONSRESPONSEN PÅ INFLAMMATORISK SKADE

Inflammasjon er en viktig og fordelaktig respons fra kroppen for å ødelegge invaderende patogener (via immunsystemet) og fjerne dødt eller ikke-funksjonelt vev eller avfall fra kroppen. Imidlertid, i noen tilfeller, blir dette systemet ukontrollert og den inflammatoriske prosessen skader normalt vev. Denne skaden kan føre til en imperfekt reparasjonsrespons. Ofte initierer denne feilaktige reparasjonsresponsen ytterligere inflammasjonen, og det blir etablert en ond sirkel som fører til større og større dysfunksjon. Flere eksempler på denne kronisk destruktive syklusen har blitt illustrert ovenfor. Ytterligere eksempler på tilfeller hvor inflammatorisk initiert sykdom fremkaller imperfekt reparasjonsrespons er: Muskulære dystrofier, scleroderma og Crohn's sykdom i colon.

Raloxifen og utvalgte analoger derav er nyttige i behandlingen av den imperfekte reparasjon av vev og organer skadet ved inflammasjon, og er også gjenstand for foreliggende oppfinnelse.

ANALYSE

Analyse I

Mellom tre og tyve pasienter som lider av sykdommer som forårsaker økende symptomer av nefrotisk syndrom ble utvalgt for klinisk evaluering. Seleksjonskriterier for disse pasientene er 1) fortrinnsvis post-menopausale kvinner, 2) pasienter som lider av sykdommer som ofte omfatter induk-

sjonen av nefrotisk syndrom som del av sykdomspatologien, dvs. diabetes mellitus, hepatitis B, Sjøgrens pasienter som tar gull for rheumatoid arthritis osv., 3) pasienter som viser en progressiv økning i proteinuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia og ødem. Disse pasientene blir satt på en protokoll med 50-600 mg av en forbindelse med formel I gitt oral administrasjon som en daglig enkel eller splittet dose. Disse pasienter fortsetter denne protokollen i opptil tolv måneder, og ved passende intervaller blir de evaluert hva angår status av progresjonen av deres proteinuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia eller ødem. Et positivt resultat i denne analysen ville være senking eller reversering av progresjonen av disse parametrene.

Analyse II

Mellom tre og femti pasienter som lider av sykdommer kjent å indusere nefrotisk syndrom, eller som tar medikamenter som er kjent å produdusere nefrotisk syndorm, blir utvalgt. Seleksjonskriterien for disse pasienter er 1) fortrinnsvis post-menopausale kvinner og 2) pasienter som ved starten av den kliniske prøven ikke enda viser tegn på nefrotisk syndrom. Slike pasienter kan være kvinner i 45-55 års alderen som lider av diabetes mellitus, men som ikke enda viser tegn på diabetiske komplikasjoner som involverer nyrefunksjonen. Halvparten av disse pasienter blir gitt et placebo. Den andre halvparten blir satt på et regime med 50-600 mg av en forbindelse med formel 1 gitt ved oral administrasjon pr. dag som en enkel eller splittet dose. Denne protokollen fortsetter i 1-5 år. Et positivt resultat i denne analysen vil være at ved slutten av prøveprerioden vil den medikamentbehandlede gruppen ha færre tilfeller av patologier forbundet med nefrotisk syndrom, f.eks. hyperlipidemia, proteinuria, hypoalbuminemia eller ødem.

Analyse III

Puromycin aminonukleosid (PA) nefrosis i en rotte er en velkjent modell for renal skade/reparasjon ("Toxicology of

the Kidney", ed. ved J.B. Hook og R.S. Goldstein, Raven Press Ltd., New York, 1993). PA induserer et nefrotisk syndrom med selektiv proteinuria, hypoalbuminemia og høyt plasmakolesterol. Under de tidlige trinnene av sykdommen er også glomerulær filtreringsrate også undertrykket. Modellen deler mange kliniske og morfologiske funn med human minimal forandring glomerulopati og fokal segmental glomerulosclerosis. Ekstracellulær matriks (ECM) syntese, avleiring og organisering er fremtredende i denne skade/reparasjonsmodellen og studier er initiert for å prøve denne modellens mulige anvendelse for å identifisere midler som kan positivt gi vevsreparasjon.

PA (6-dimetylaminopurin, 3-amino-d-ribose) er en purin antagonist med antibiotisk aktivitet. Medikamentet hemmer proteinsyntesen ved å virke på RNA-syntesen på ribosomnivået. I denne modellen starter proteinuria 5 til 7 dager etter en enkel intravenøs injeksjon av 50 til 100 mg PA/kg kroppsvekt. Proteinuria når toppsverdier på gjennomsnittlig 300-900 mg/24 timer etter 8 til 12 dager, og forsvinner i løpet av 3 uker. Histologisk undersøkelse kan detektere moderat svelling av glomerulære viskerale epitelceller. Når proteinuria følger, er disse forandringene fulgt av fokalt tap av beleggende epitelium på utsiden av den glomerulære basemembranen.

Flere undersøkelser (Diamond et al., Kidney Intl., 33: 917 (1988)) har spekulert i at visse histologiske egenskaper av fokal og segmental glomerulonephrosis (FSGS) også har likheter med lesjonen ved atherosclerosis, og kan indikere en tilsvarende patogenese. I atherogenesis fortykkes det arterielle intimale vev og er sammensatt av vaskulære glatte muskelceller (VSMC), elastiske og kollagene fibre og glykosaminoglykaner som ligger under endothelium. Disse fortykkede intimale regionene inneholder isolerte makrofage skumceller og eventuelt lipidfylte VSMC, og til siste fobi av necrosis opptrer. Denne likhet med FSCH omfatter: Mesangial ekspansjon med mesangial celle (MC) proliferasjon, mesangial

skumcelleakkumulering, avleiring av amorfe rester, nekrose av vev og til slutt sclerosis. Glomerulær MC og VSMC er nært beslektet hva angår opprinnelse, mikroskopisk anatomi, histokjemi og kontraktilitet.

**Akutt 14 dager renal skalde-modell:** Ovariecromiserte hunnkjønns Sprague Dawley-rotter ble benyttet, 200 til 250 g. Dyrene ble huset i metaboliske bur under eksperimentets forløp med oppsamling av urin hver 24. time for måling av total urin-protein-konsentrasjon og renalt ekskresjonsvolum.

Rottene ble initielt bedøvet med ketamin/Rompun [Xylazin] (0,2 ml av en 1:2 blanding, i.m.) og gitt en iv. injeksjon av puromycin-aminonukleosid (PA), [75 mg/kg, Sigma lot#90H4034] administrert i 2,9 ml saltvann over en 5 minutters periode i halevenen ved bruk av en HARVARD kompakt infusjonspumpe utstyrt med en 5 ml sprøyte ved en pumpesetting på 9 (omkring 2,9 ml/5 min.). Dyrene ble dosert P.O. ved start på DAG 0 til DAG 13 med en forbindelse med formel 1 eller 17 a-etynyl-estradiol (Sigma, E-4876, lot# 112H0765) i 20% cyklodekstrin.

**Urin-protein-analyse:** Urinvolumer fra hver rotte ble målt daglig og en 1 ml prøve ble oppsamlet og frosset. Pierce BCA protein-analyse ble valgt for å bestemme proteinkonsentrasjonen i urinen. Denne metoden er meget sensitiv for spektrofotometrisk bestemmelse av proteinkonsentrasjonen. En standardkurve ble fremstilt ved å fortynne en BSA standardoppløsning (1 mg/ml, Pierce) med Dulbecco's fosfatbuffret saltvann (D-PBS) (Gibco). Ved bruk av en multikanalpipette ble standarden fortynnet 1:2 ned på Falcon 3911 Micro Test III fleksibel 96 brønners analyseplate i duplikate brønner, og slutter i en endelig konsentrasjon på 7,81 µg/ml.

Urinprøver ble tint og en startfortynning på 1:5 blir gjort på Falcon-plater ved bruk av D-PBS. Prøver ble satt opp i duplikate brønner og resuspendert 1:2 ned på platen. Syv fortynninger ble gjort med slutt på endelig fortynning på

1:320. 10 µl av hver fortynnede prøve ble fjernet fra Falcon mikrotiterplaten ved bruk av en multi-kanalpipette og tilsatt til en immulon 2 flatbunnet plate for utvikling og avlesningsformål.

Et proteinbearbeidingsreagens blir fremstilt ved å blande 50 deler BCA-reagens A med 1 del BCA reagens B (levert i Pierce analyse-settet). 200 µl av arbeidsreagenset ble tilsatt til hver brønn av immulonplaten. Platene ble dekket og pakket i aluminiumsfolie og inkubert ved 60°C i 30 minutter.

Platene ble avlest på en Bio-Tek mikroplate-autoleser koblet til en Macintosh SE/30 personlig datamaskin med en absorbans på 570 nm. Data ble funnet og beregnet ved bruk av Delta Soft Elisa analyse, versjon 2,9 B programvare levert av Bio-Tek-Instruments.

**Histology-GN Scores:** På dag 14 ble dyrene blodtappet fra orbital sinus, avlivet ved $CO_2$ administrasjon, og nyrene ble fjernet og bearbeidet for histologisk analyse. Etter 24 timers fiksering, ble nyrene bearbeidet og bragt inn i paraffin. Tverrsnitt av hver nyre (omkr. 3u) ble skåret ut, farvet med hematoksylin og eosin og 30 glomeruli/rotte ble skåret ifølge de følgende kriterier; (1+) <25% av glomerulus påvirket; minimal skade; lite eller ingen matriksekspansjon. (2+) 25-50% påvirket; moderat skade; betydelig økning eller reduksjon i cellularitet; kapsel/kvastadhesjoner kan være tilstede; noe kappilær lumina kollaps; fortykket basismembraner; proteindråper kan bli funnet i kapselen. (3+) 51-75% påvirket; betydelig skade; ytterligere økning i mesangialmatriks; sclerosis; ekstensiv kollaps av kappilær lumina med oppfanging av amorft materiale. (4+) 76-100% påvirket; alvorlig destruksjon; i de fleste tilfeller synes glomerulus ikkefunksjonell eller nekrotisk; utbredt sclerosis eller lysis.

Halvmåneformasjon (definert som fire eller flere hosliggende epitelceller av bowman's kapsel) øker skåret med 1+. Et

totalt skår pr. nyre ble bestemt ved å multiplisere graden av skade (1+ til 4+) ved prosentdelen av glomeruli med samme grad av skade, og så legge disse skårene sammen. Det endelige GN skåret er oppnådd ved sammenlegging av de to nyreskårene.

**PCNA immunohistokjemisk og proliferativ celleindeks (PCI)**
Identifikasjon av proliferaterende cellenukleært antigen (PCNA) som er positive proliferaterende celler, blir utført ved bruk av monoklonalt mus anti-PCNA-antistoff (Chemicon, #MAB424) og et biotin-streptavidin-pepperrotperoksydasemerket system (KPL#710018) med diaminobenzidin som et kromogen..PCI blir bestemt ved telling av antallet positive celler/-glomerulus i hver av 30 glomeruli pr. nyre og så beregne den gjennomsnittlige PCI/rotte. Ingen distinksjon ble gjort mellom mesangial, endotelial eller epitelial proliferiserende celletyper.

Aktivitet av forbindelser med formel 1 illustrert ved forbedring av nyreskade, eller en indikasjon på sådan, er bestemt ovenfor.

Biologiske testresultater

I det følgende vil det bli gjennomgått biologiske forsøksdata for forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som er illustrert i vedlagte Figurer 1-5.

Fig. 1
Denne figuren illustrerer data generert ved anvendelse av forbindelse LY117018, denne forbindelsen er eksemplifisert i kravene 1, 4 og 7 hvor $R^1$ og $R^2$ er hydrogen og $R^3$ er pyrrolidinyl som fri base. Grafen i Figur 1 viser "sparing" effekten som forbindelse 117018, (lukkede kvadrater) @ 3,0 mg/kg oralt, har når det gjelder å redusere urinprotein-utskillelse (Y-akse) forårsaket av nyreskade etter administrasjon av puromycin (PA). Også angitt er effekten av estradiol (lukkede triangler) @ 0,1 mg/kg, som også er positiv når det gjelder å redusere indusert nyreskade. De

åpne kvadratene, sirklene og trianglene er kontrollgrupper av LY117018, vehikkel alene eller estradiol gitt til rotter uten administrasjon av puromycin. De lukkede sirklene demonstrerer maksimal skade som kan gjøres på nyrevev ved puromycin alene. Datapunktene inkluderer standardavviksøyler assosiert med det gitte datapunktet og "n" angir antallet testdyr i en bestemt gruppe.

Fig. 2
Søylegrafene demonstrerer omfanget av glomerulonefritt i nyrer til dyr anvendt i samme eksperiment som i Fig. 1. Dataene viser effekten til forbindelse LY117018 til å redusere skade forårsaket av puromycin. Fremgangsmåten for bestemmelse av glomerular score (Y-akse) er forklart i patentteksten og ledsagende referanser.

Fig. 3
I denne figuren er det illustrert data generert ved anvendelse av LY139478, denne forbindelsen er eksemplifisert i kravene 2, 5 og 8, hvor $R^1$ og $R^2$ er hydrogen og $R^3$ er pyrrolidinyl som hydrokloridaddisjonssalt. Testforbindelsen ble administrert til dyrene via oral rute @ 3,0, 0,03 og 0,003 mg/kg.

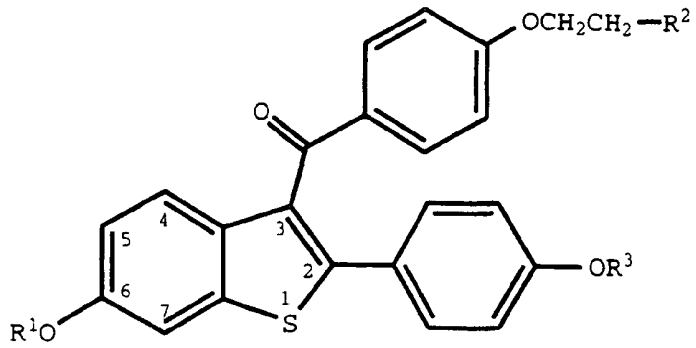
Fig. 4
Dette er den ledsagende glomerulare evalueringen av dyrene anvendt i Fig. 3 og dataene ble generert på samme måte som i Fig. 2.

Fig. 5
Disse dataene demonstrerer en doserelatert effekt av forbindelse LY139478 når det gjelder å redusere urinproteinutskillelse forårsaket av skade med puromycin. Forbindelse 139478 ble administrert til testdyrene ved oral rute @ 0,001, 0,01, 0,1 og 1,0 mg/kg. Disse dataene korresponderer til dataene generert i figurene 1 og 3, ovenfor.

P a t e n t k r a v

1.

Anvendelse av en forbindelse med formelen



(I)

hvor $R^1$ og $R^3$ er hydrogen;

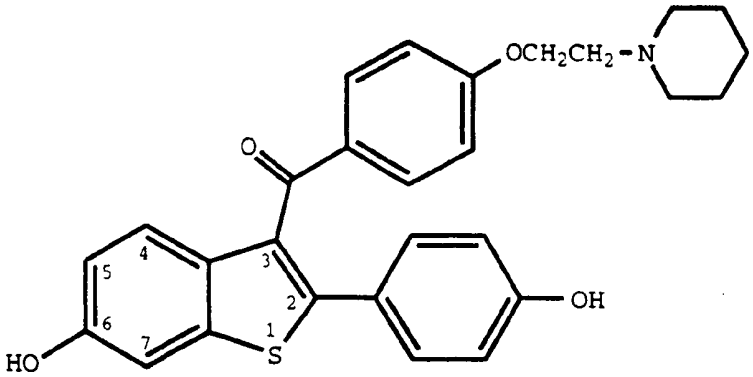
$R^2$ er valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino og piperidino; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i fremstillingen av et medikament som er nyttig for hemming av vevreparasjon, med den betingelsen at nevnte hemming ikke inkluderer behandling av brysttumorer, prostatatumorer, reumatoid artritt, lupus erytrematose, immun trombocytopenisk purpurea eller immun hemolytisk anemi, som sådan.

2.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte forbindelse er hydrokloridsaltet derav.

3.

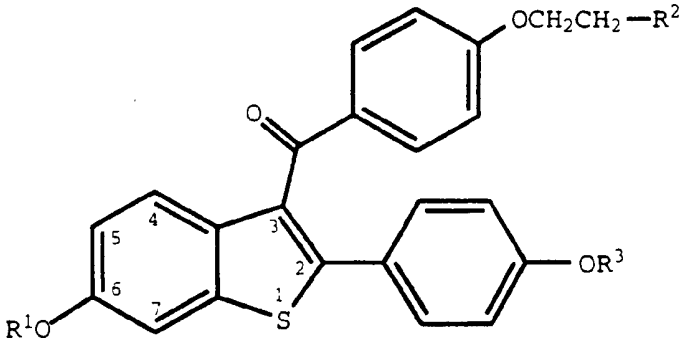
Anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte forbindelse er



eller dets hydroklorid salt.

4.

Anvendelse av en forbindelse med formelen



(I)

hvor $R^1$ og $R^3$ er hydrogen;

$R^2$ er valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino og piperidino; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i fremstillingen av et medikament som er nyttig for hemming av en fysiologisk tilstand forbundet med imperfekt vevsreparasjon, med den betingelsen at nevnte tilstand ikke inkluderer behandling av brysttumorer, prostatatumorer,

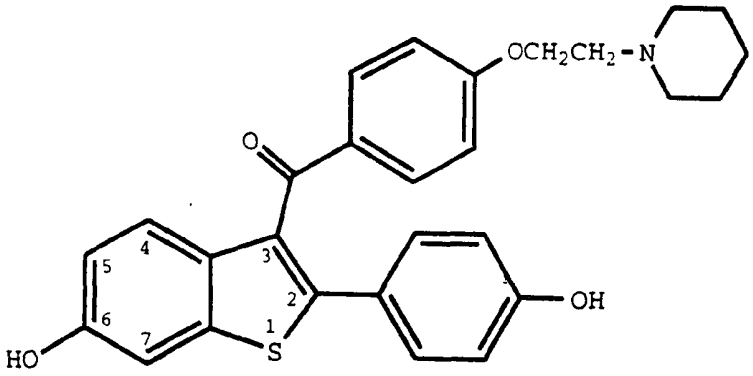
reumatoid artritt, lupus erytrematose, immun trombocytopenisk purpurea eller immun hemolytisk anemi, som sådan.

5.

Anvendelse ifølge krav 4, hvor nevnte forbindelse er hydrokloridsaltet derav.

6.

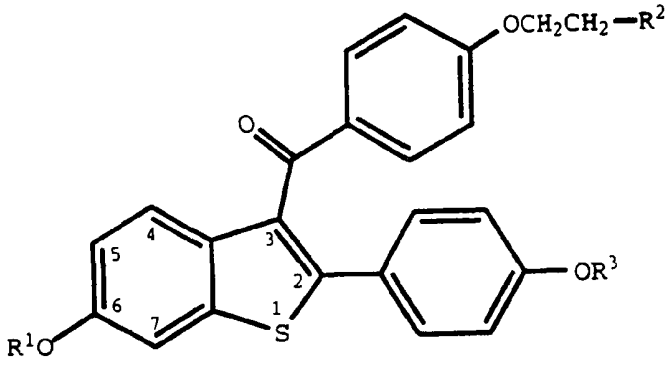
Anvendelse ifølge krav 4, hvor nevnte forbindelse er




eller dets hdyrokloridsalt.

7.

Anvendelse av en forbindelse med formelen




(I)

hvor $R^1$ og $R^3$ er hydrogen;

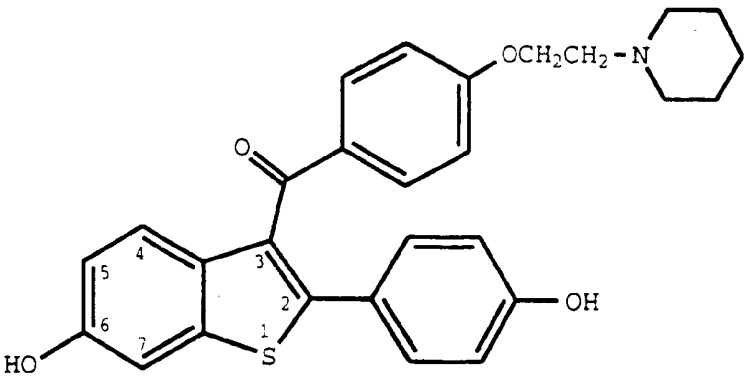
$R^2$ er valgt fra gruppen bestående av pyrrolidino og piperidino; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i fremstillingen av et medikament som er nyttig for behandling av de patologiske følgesykdommene (komplikasjoner) eller syndromer av sykdommer eller tilstander som er kjent å initiere imperfekt reparasjon av forskjellige vev og organer hvor nevnte sykdommer eller tilstander er valgt fra: Infeksjon, kjemisk eller miljømessig toksinskade, neoplasmaer, metabolske sykdommer, heredofamiliære sykdommer, multisystemsykdom, kardiovaskulær skade, med den betingelsen at nevnte sykdom eller tilstand ikke inkluderer behandling av brysttumorer, prostatatumorer, reumatoid artritt, lupus erytrematose, immun trombocytopenisk purpurea eller immun hemolytisk anemi, som sådan.

8.

Anvendelse ifølge krav 7, hvor nevnte forbindelse er hydrokloridsaltet derav.

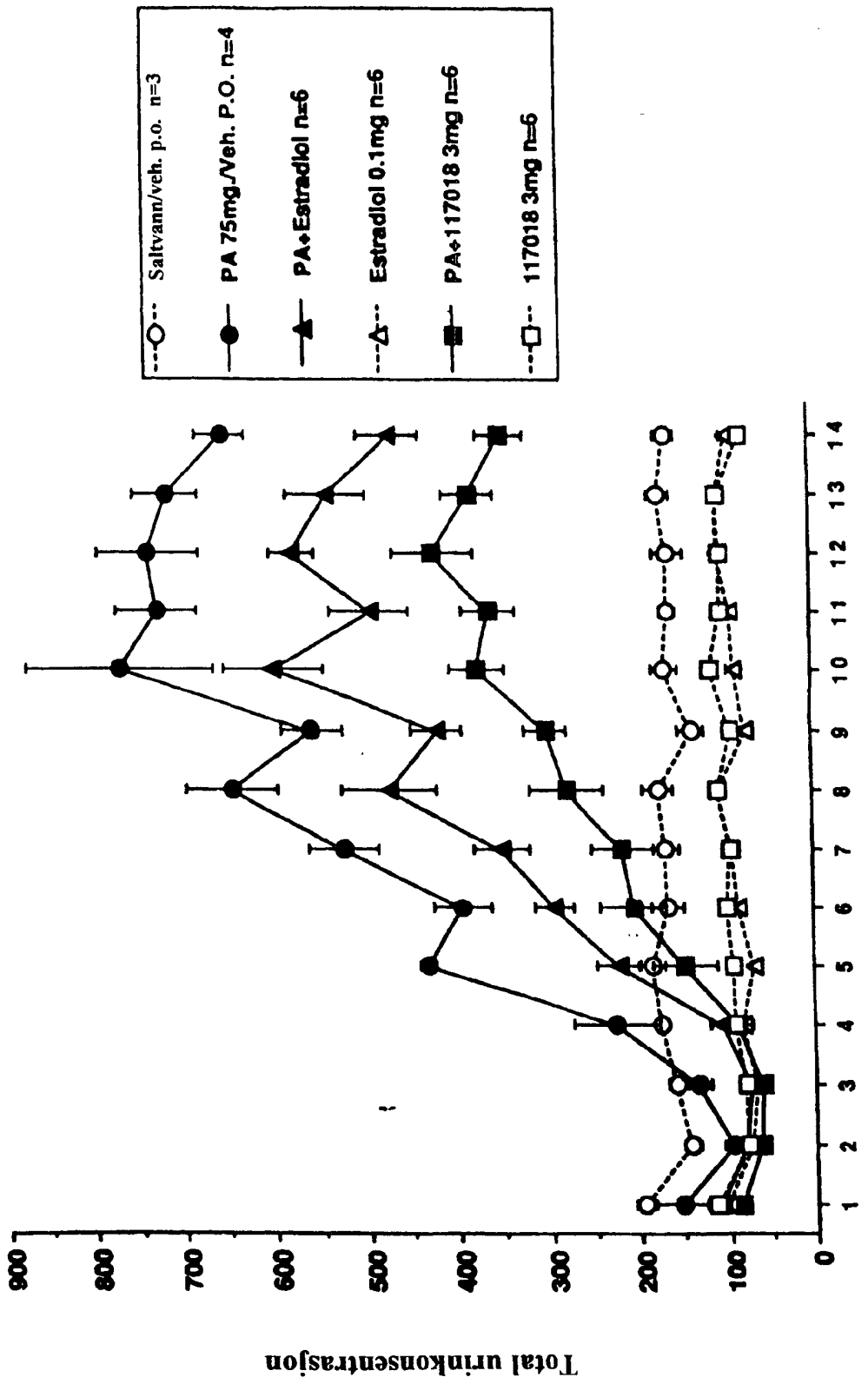
9.

Anvendelse ifølge krav 7, hvor nevnte forbindelse er

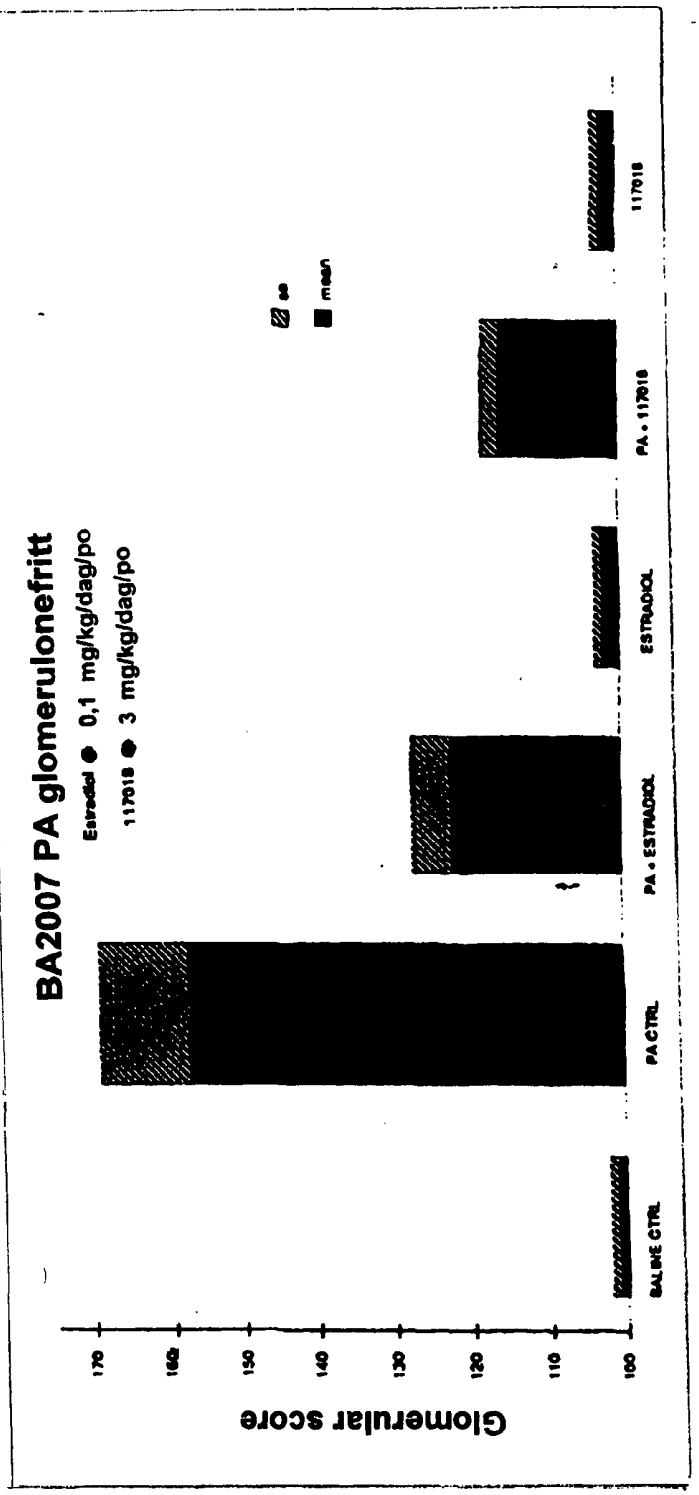



eller dets hydrokloridsalt.

FIGUR 1

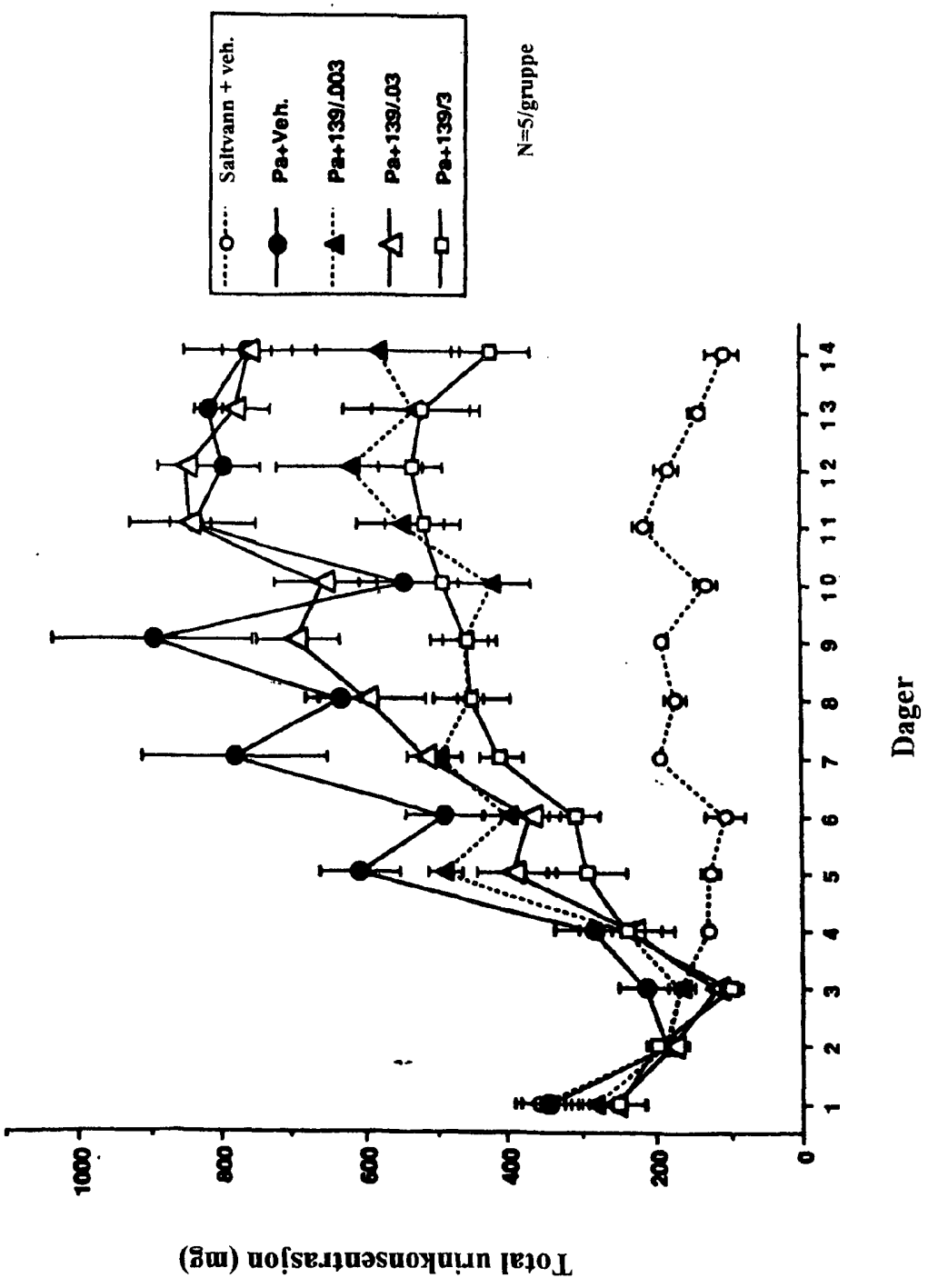

BZ662/663-BA2007 BCA urinprotein sluttanalyse:
SD/OVX 200-225 gram
Saltvann/veh. p.o. n=3
PA 75mg/Veh. P.O. n=4
PA+Estradiol n=6
Estradiol 0.1mg n=6
PA+117018 3mg n=6
117018 3mg n=6
Total urinkonsentrasjon
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

FIGUR 2

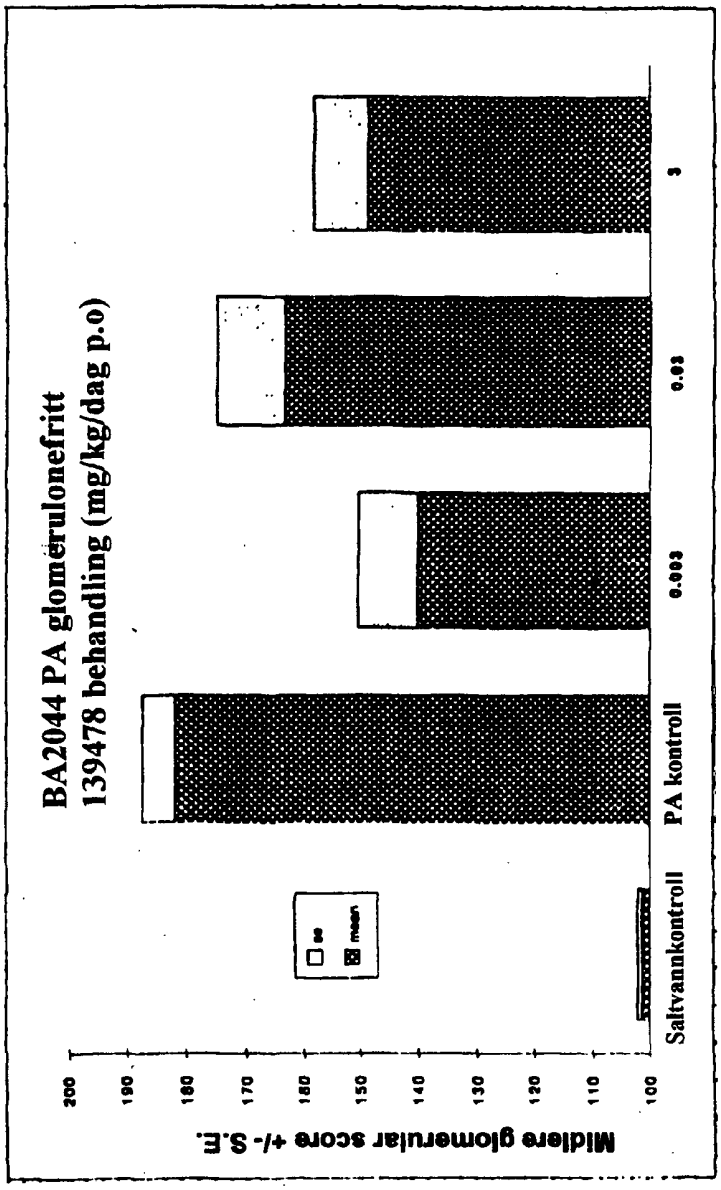

BA2007 PA glomerulonefritt
Estradiol ● 0,1 mg/kg/dag/po
117018 ● 3 mg/kg/dag/po
se
mean
Glomerular score
170
160
150
140
130
120
110
100
SALINE CTRL
PA CTRL
PA + ESTRADIOL
ESTRADIOL
PA + 117018
117018

FIGUR 3

**BZ/BA2044 BCA slutturinproteinanalyse: PA 75 mg/kg vs. 139478 hos hunn OVX S.D. 250 GM rotter**

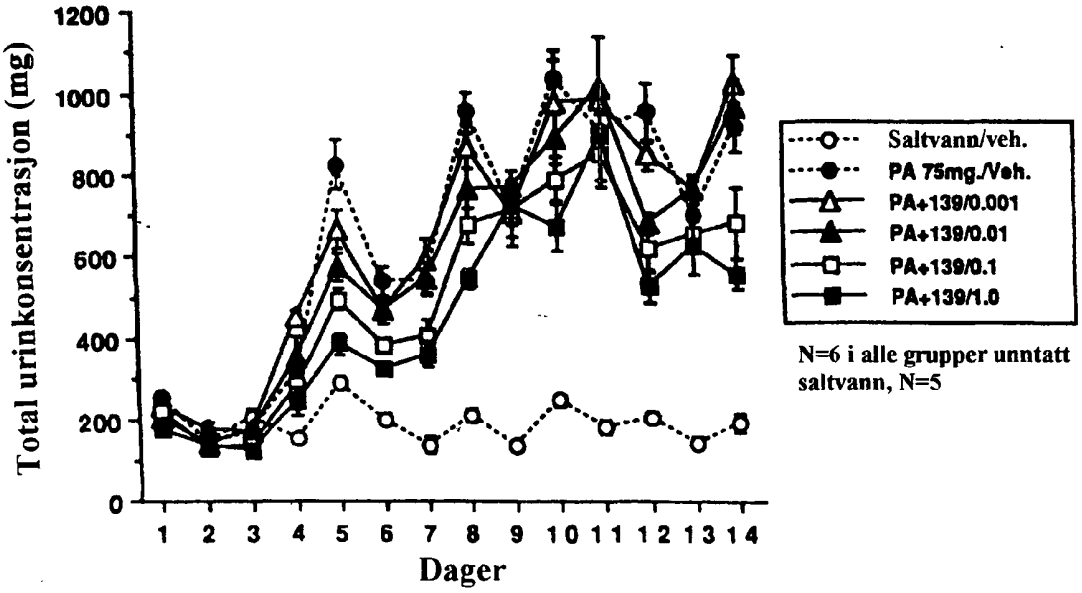


FIGUR 4


BA2044 PA glomerulonefritt
139478 behandling (mg/kg/dag p.o)
Mldlera glomerular score +/- S.E.
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
se
mean
Saltvannkontroll
PA kontroll
0.003
0.03
3

FIGUR 5

**BZ688/BA2033 BCA slutturinproteinanalyse vs.
effekt av 139478 (raloks. analog) hos OVX SD rotter 200-225 gram**




N=6 i alle grupper unntatt saltvann, N=5