(19) **RU** (11) **2 133 121** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 K 31/40, 31/445**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94044490/14, 19.12.1994

(30) Приоритет: 21.12.1993 US 08/171,150

(46) Дата публикации: 20.07.1999

(56) Ссылки: 1. Справочник практического врача. Под ред. А.И. Воробьева, М., Медицина, 1990, т.1, с.215-224. 2. US 4418068 A, 29.11.83.

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр. 3, патентному поверенному Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
Эли Лилли Энд Компани (US)

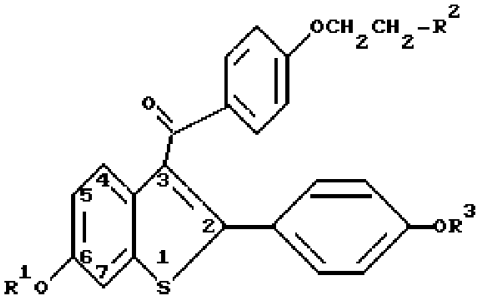
(72) Изобретатель: Томас Фрэнк Бьюмол (US), Джордж Джозеф Каллинан (US)

(73) Патентообладатель:
Эли Лилли Энд Компани (US)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ 2-ФЕНИЛ-3-АРОИЛБЕНЗОТИОФЕНОВ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ДЕФЕКТНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТКАНИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармакологии, конкретно к средствам подавления дефектного восстановления эпителия гломерумерного аппарата или физиологического состояния, обусловленного дефектным восстановлением указанной ткани при лечении последствий, осложнений или состояний, вызывающих нефротический синдром. В качестве такого средства предлагается применение соединения общей формулы I



где R^1 и R^3 независимо представляют собой водород, $-CH_3$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ (C_1 - C_6-алкил) или $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Ar$, где Ar является фенилом, возможно замещенным;

R^2 выбран из группы, состоящей из пирролидина и пиперидино,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Изобретение расширяет арсенал средств указанного назначения. 3 с. и 9 з.п. ф-лы.

RU 2133121 C1

RU 2133121 C1

(19) **RU** (11) **2 133 121** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 K 31/40, 31/445**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 94044490/14, 19.12.1994

(30) Priority: 21.12.1993 US 08/171,150

(46) Date of publication: 20.07.1999

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str. 3,
patentnomu poverennomu Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:
Ehli Lilli Ehnd Kompani (US)

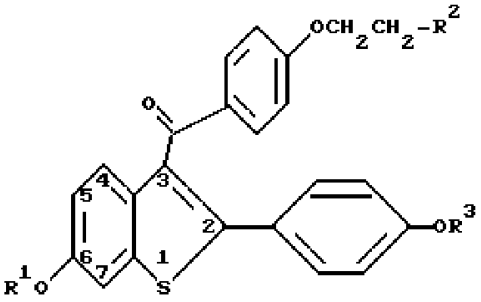
(72) Inventor: Tomas Frehnk B'jumol (US),
Dzhordzh Dzhozef Kallinan (US)

(73) Proprietor:
Ehli Lilli Ehnd Kompani (US)

(54) USE OF 2-PHENYL-3-AROYLBENZOTHIOPHENES FOR SUPPRESSION OF DEFECTIVE TISSUE RECOVERY

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: invention proposes the compound of the formula (I):



where R^1 and R^3 mean independently hydrogen atom,

$-CH_3$, $-C(=O)-(C_1-C_6-alkyl)$ or $-C(=O)-Ar$ where Ar is phenyl possibly substituted; R^2 is taken form the group consisting of pyrrolidine and piperidine or its pharmaceutically acceptable salt or solvents. Invention can be used in pharmacology, to agents used for suppression of defective recovery of glomerulal apparatus epithelium or physiological state caused by defective recovery of the tissue indicated above in treatment of results, complications or states inducing the neurotic syndrome. EFFECT: broadened pattern of agents. 12 cl, 3 ex

RU 2133121 C1

RU 2133121 C1

Давно известно, что в течение жизни отдельного человека ткани и органы подвергаются многочисленным воздействиям, которые могут нарушить их нормальную функцию. Одним из наиболее важных свойств тканей и органов является их способность восстанавливать ущерб, причиненный им, для поддержания нормального гомеостаза. Во многих случаях эта восстановительная функция совершенна и нормальная функция восстанавливается без каких-либо последствий. Часто это имеет место, когда повреждение острое и в некоторой степени мягкое по своей природе. Однако в других случаях попытка специфической ткани восстановить причиненный ущерб приводит в результате либо к снижению функции пораженной ткани либо к индукции вредного воздействия на другую ткань. При остром повреждении неполное восстановление, приводящее к небольшому снижению функции ткани, может пройти незамеченным или иметь небольшое значение благодаря резервной способности этой ткани поддерживать ее надлежащую функцию. В случае повторного острого повреждения, часто наблюдаемого, когда повреждение вызывается внешними окружающими факторами, небольшое постепенное снижение функции ткани может быть аддитивным. Так повторное острое повреждение может вызвать в результате хроническое состояние и привести к полному прекращению функции затронутой ткани или органа. Такое повторное острое повреждение различных органов наблюдается при алкогольном поражении печени, инфекциях легочного тракта, действии токсинов из окружающей среды на печень, почки и легочный тракт и при токсическом действии некоторых лекарств, например онколитических средств, антибиотиков, противоартритных средств и др.

Помимо острого и повторно острого повреждения, существует большое количество состояний, которые могут быть названы истинно хроническими. Эти состояния могут быть выявлены в тех случаях, когда повреждение, причиненное какой-либо ткани или органу, продолжается в течение длительного периода времени. Часто источник хронического повреждения обусловлен состоянием внутри организма, действующим на те или иные конкретные органы и ткани, которые возможно вовлечены или не вовлечены в начинающийся патологический процесс. Эта индукция патологии одной ткани в функцию другой ткани является причиной образования полных синдромов различных патологий, которые часто наблюдаются при хронических болезнях. Попытки дефектного или несоответствующего восстановления со стороны поврежденных тканей или органов могут быть подобны тому, что наблюдается при попытках острого восстановления, или быть отличными от них; однако результаты сходятся в том, что имеет место постепенная утрата функции, которая приводит к возможному полному или частичному расстройству.

Двумя примерами хронических болезней, которые могут приводить к многоорганным патологиям, при которых дефектное или несоответствующее восстановление ткани способствует возможному расстройству органа, являются сахарный диабет и автоиммунные болезни, например системная красная волчанка (SLE), ревматоидный артрит и т.д. Хронические патологии часто могут протекать без явных симптомов и быть менее контролируемыми по своей природе, чем некоторые из патологий, связанных с острым повреждением, так что они часто не распознаются ранее, чем наступит отказ органа, и часто происходят от вызывающих их травм, природа которых не ясна или которые могут быть результатом, по меньшей мере отчасти, генетического предрасположения.

Как упомянуто выше, многие патологии, происходящие либо из острого, либо хронического повреждения и последующего дефектного, неэффективного или несоответствующего восстановления со стороны тканей или органов, связаны с синдромами, т.е. патологиями многих различных органов с множественными последствиями. Итак, одно единственное причинное событие может вызвать каскад событий в различных системах организма. Например, пациенты, страдающие системной красной волчанкой (SLE), могут обнаружить патологии в почке, сосудистой сети, легких и печени, главным образом благодаря одной общей причине (депонированию иммунного комплекса).

Природа дефектного восстановления различна в различных тканях и органах и не всегда хорошо распознается. Несовершенное, неэффективное или несоответствующее восстановление поврежденных тканей или органов определяется как такое восстановление, которое приводит к утрате нормальной функции этой ткани или органа. Иногда несовершенное восстановление приводит к небольшим (очаговым) повреждениям, которые могут компенсироваться окружающей здоровой тканью, так что ткань может в целом функционировать нормально. Однако, если повреждения повторяются или являются хроническими, эти нарастающие снижения функции неизбежно приводят к полному расстройству и катастрофическим результатам.

Некоторые из наиболее общих примеров дефектного восстановления, наблюдаемые во многих различных тканях и органах, включают возрастающее отложение фибриноида и разрастание вспомогательных клеток на месте повреждения. Вначале повреждение может вызывать разрыв сплошной системы переноса жидкости (и газа), такой как кровеносные сосуды, артерии, нефроновые трубочки или воздушные протоки. Причина этого разрыва может быть механической или потеря нормальных смежных клеток или разрушение матрицы, образующей систему. Какой бы ни была причина, попытка организма восстановить этот разрыв часто принимает форму стены из клеток или матричных компонентов, быстро закрывающих разрыв физически. Это физическое перекрытие разрыва, временно устраняя утечку, не восстанавливает нормальной функции системы в такой поврежденной области. Восстановление на месте повреждения обычно не возвращает биологических свойств первоначальной ткани, например утрачивается свойства

RU 2133121 C1

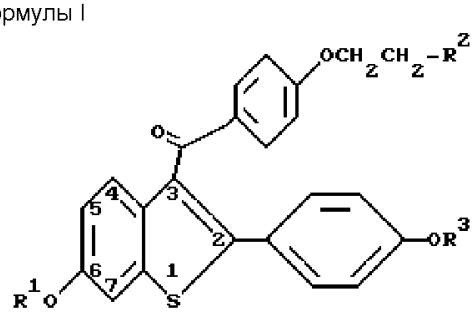
RU 2133121 C1

избирательной фильтрации в почке, утрачивается структурная полостность в артериях и сосудах, утрачивается проницаемость дыхательных путей в легком и т.д. Микроскопические исследования этих мест неполного восстановления часто обнаруживают отложение фибрина, коллагена и других молекул, не имеющих биологических и/или физических свойств оригинальной матрицы, которые они заменили. Аналогично, часто наблюдается разрастание вспомогательных клеток (иногда их называют клетками соединительной ткани), которые производят больше нефункционирующих клеток фиброидной матрицы. Наконец, часто наблюдается разрастание нормальных и функциональных клеток отдельной ткани; однако это разрастание, хотя численно и благотворно, может быть неэффективно с точки зрения общей функции, вследствие нарушения критической архитектуры. Таким образом, общая утрата химически или биологически важной матрицы, утрата функциональных клеток путем замены их на клетки восстановления или утрата критической архитектуры функционирующих клеток ведет к неспособности ткани или органа выполнять ее (его) гомеостатическую функцию.

Кроме того, часто имеют место несоответствующие реакции на повреждение и восстановление. Важнейшими примерами являются иммуно-воспалительные и воспалительные реакции в месте повреждения. Хотя эти реакции полезны и имеют решающее значение для защиты организма от многих вредных воздействий, например бактерий, вирусов или внешних патогенов, или полезны в удалении мертвых или плохо функционирующих клеток или матрицы в нормальных условиях, эти реакции могут как начинаться, так и выходить из-под контроля в местах восстановления. В некоторых случаях, неподходящая реакция определенных клеток может быть причиной дальнейшего ущерба, а также вредить восстановлению. Например, при аутоиммунных болезнях отложение иммунного комплекса в различных тканях и органах может вызвать местное воспаление и ущерб, запуская реакцию восстановления и одновременно делая это восстановление дефектным и неэффективным.

Учитывая вышеизложенное, способ подавления дефектного восстановления ткани и физиологических или патологических состояний, обусловленных, по меньшей мере частично, этим, был бы полезен.

Настоящее изобретение предлагает способы подавления дефектного восстановления ткани, включающие введение человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I



в которой R^1 и R^3 независимо представляют собой водород, $-CH_3$, $\underset{-C-}{\overset{O}{\|}}$ (C_1-C_6-алкил) или $\underset{-C-Ar}{\overset{O}{\|}}$, где Ar является фенилом необязательно замещенным;

R^2 выбран из группы, состоящей из пирролидино, гексаметиленимино и пиперидино;

и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Предметом настоящего изобретения являются ралоксифен (хлористоводородная соль соединения формулы I, в которой R^1 и R^3 - водород, а R^2 - 1-пиперидинил) и избранные аналоги, полезные в лечение синдромов, связанных с дефектным и неэффективным или несоответствующим восстановлением тканей или органов тела и вызванных острым или повторным острым или хроническим повреждением.

Настоящее изобретение касается открытия, что избранная группа 2-фенил-3-ароилбензотиофенов (бензотиофенов) формулы I полезна для ингибирования дефектного восстановления ткани. Способы лечения, предлагаемые настоящим изобретением, осуществляются путем введения человеку, нуждающемуся в этом, дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которая эффективна для ингибирования несовершенного восстановления ткани.

Определение термина "ингибировать" включает его общепринятое значение, которое включает предупреждение, запрещение, удерживание и замедление, остановку или поворот вспять процесса или интенсивности и удерживание под контролем или обработку существующих характеристик. Как таковой, настоящий способ включает введение лекарственного средства как в терапевтических, так и в профилактических целях, смотря по необходимости.

Термин "дефектное восстановление ткани" включает неэффективное, несоответствующее или неадекватное восстановление ткани вследствие по меньшей мере частичного поражения ткани. Поражение может быть острым, повторно острым или хроническим и включает неподходящую иммуновоспалительную реакцию и приводит в результате к утрате нормальной функции ткани или органа.

Физиологические состояния, вызванные дефектным восстановлением ткани или связанные с ним, включают такие состояния, которые по меньшей мере частично обусловлены дефектным восстановлением и поэтому могут рассматриваться как симптом несовершенного восстановления ткани.

В общем соединение смешивают с обычными наполнителями, разбавителями и носителями и прессуют в таблетки или готовят в виде эликсиров или растворов для обычного перорального введения или вводят внутримышечно или внутривенно. Соединения могут вводиться трансдермально или готовиться в виде лекарственных форм с замедленным высвобождением.

Соединения, используемые в способе

RU 2133121 C1
RU 2133121 C1

согласно настоящему изобретению, могут быть получены согласно отработанным способам, таким как описанные подробно в патентах США NN 4133814, 4418068 и 4380635, включенных в настоящее описание в виде ссылок на них. В общем способ начинается с бензо/b/тиофена, имеющего 6-гидроксильную группу и 2-(4-гидоксифенильную) группу. Исходное соединение защищают, алкилируют или ацилируют и удаляют защиту для образования соединений формулы I. Примеры получения таких соединений приведены в патентах США, упомянутых выше.

Фенил, необязательно защищенный, включает фенил и фенил, одно- или двукратно замещенный C_1-C_4-алкилом, C_1-C_4-алкокси, гидрокси, нитро, хлор, фтор или три(хлор- или фтор)метилом.

Соединения, используемые в способах согласно настоящему изобретению, образуют фармацевтически приемлемые кислотно- и основно-аддитивные соли с разнообразными органическими и неорганическими кислотами и основаниями и включают физиологически приемлемые соли, которые часто используют в фармацевтической химии. Такие соли также составляют часть настоящего изобретения. Типичные неорганические соли, используемые для образования таких солей, включают хлористоводородную, бромистоводородную, иодистоводородную, азотную, серную, фосфорную, гипофосфорную и т.п. Соли, производные органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые моно- и дикислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты, также могут быть использованы. Также фармацевтически приемлемые соли включают, таким образом, ацетат, фенилацетат, трифторацетат, акрилат, аскорбат, бензоат, хлорбензоат, динитробензоат, гидроксибензоат, метоксибензоат, метилбензоат, о-ацетоксибензоат, нафтил-2-бензоат, бромид, изобутират, фенилбутират, β-гидроксибутират, бутин-1,4-диоат, гексин-1,4-диоат, капрат, каприлат, хлорид, циннамат, цитрат, формиат, фумарат, гликолят, гептаноат, гиппурат, лактат, малат, малеат, гидроксиметалат, малонат, манделат, мезилат, никотинат, изоникотинат, нитрат, оксалат, фталат, терефталат, фосфат, вторичный кислый фосфат, первичный кислый фосфат, метафосфат, пирофосфат, пропиолат, пропионат, фенилпропионат, салицилат, себацинат, сукцинат, суберат, сульфат, бисульфат, пиросульфат, сульфит, бисульфит, сульфонат, бензолсульфонат, п-бромфенилсульфонат, хлорбензолсульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, метансульфонат, нафтанил-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, п-толуолсульфонат, ксилолсульфонат, тартрат и т.п. Предпочтительной солью является хлористоводородная соль.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли обычно образуются взаимодействием соединения формулы I с эквимолярным или избыточным количеством кислоты. Реагенты в общем смешивают во взаимном растворителе, таком как диэтиловый эфир или бензол. Соль обычно осаждается из раствора в течение приблизительно от одного часа до 10 дней и может быть выделена фильтрацией или растворитель может быть отогнан обычными средствами.

Основания, обычно используемые для образования солей, включают гидроксид аммония и гидроксид щелочных и щелочно-земельных металлов, карбонаты, а также алифатические и первичные, вторичные и третичные амины, алифатические диамины. Основания, особенно полезные в приготовлении солей присоединения, включают гидроксид аммония, карбонат калия, метиламин, диэтиламин, этиленамин и циклогексиламин.

Фармацевтически приемлемые соли, как правило, имеют повышенные характеристики растворимости в сравнении с соединением, из которого они получены, и таким образом более пригодны для приготовления лекарств в виде жидкостей или эмульсий.

Фармацевтические рецептуры могут быть разработаны по методам, известным в технике. Например, соединения могут быть смешаны с обычными наполнителями, разбавителями или носителями и сформованы в таблетки, капсулы, суспензии, порошки и т.п. Примеры наполнителей, разбавителей и носителей, пригодных для таких композиций, включают следующие: наполнители и инертные добавки, такие как крахмал, сахара, маннит и производные кремневой кислоты; связующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, алгинаты, желатин и поливинилпирролидон; смачиватели, такие как глицерин; дизентегрирующие агенты, такие как карбонат кальция и бикарбонат натрия; агенты для замедления растворения, такие как парафин; ускорители резорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; поверхностно-активные вещества, такие как цетиловый спирт, моностеарат глицерина; адсорбционные носители, такие как каолин и бентонит; и смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция и магния и твердые полиэтилгликоли.

Соединения могут быть также включены в рецептуры эликсиров или растворов для обычного перорального введения или растворов, пригодных для парентерального, например внутримышечного, подкожного или внутривенного введения. Кроме того, соединения хорошо подходят для рецептур лекарственных форм с замедленным высвобождением и т.п. Рецептуры могут быть составлены так, чтобы они выделяли активный ингредиент только или предпочтительно в каком-либо определенном участке кишечного тракта, по возможности в течение некоторого периода времени. Покрытия, оболочки и защитные матрицы могут быть изготовлены, например, из полимерных веществ или восков.

Конкретная доза соединения формулы I, требуемая для подавления дефектного восстановления ткани или физиологических состояний, по меньшей мере частично обусловленных этим, согласно настоящему изобретению будет зависеть от серьезности

RU 2133121 C1

RU 2133121 C1

состояния, пути введения лекарства и связанных с этим факторов, которые определит лечащий врач. В общем принятые и эффективные ежедневные дозы будут от приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг/день и предпочтительнее от приблизительно 50 до приблизительно 600 мг/день. Такие дозы будут вводиться субъекту, нуждающемуся в лечении, от одного до приблизительно трех раз каждый день или чаще, если требуется.

Обычно предпочтительно вводить соединение формулы I в виде кислотно-аддитивной соли, как это принято в практике введения фармацевтических препаратов, содержащих основную группу, такую как пиперидиновое кольцо. Также полезно вводить такое соединение перорально. Для таких целей в распоряжении имеются следующие пероральные лекарственные формы.

Рецептуры. В нижеследующих рецептурах "активный ингредиент" обозначает соединения формулы I.

Рецептура I: Желатиновые капсулы

Твердые желатиновые капсулы готовят, используя следующее:

Ингредиент - Количество (мг/капсула)
Активный ингредиент - 0,1 - 1000
Крахмал, NF - 0 - 650
Порошок крахмала, текучий - 0 - 650
Силиконовая жидкость, 350 сантисток - 0 - 15

Ингредиенты смешивают, пропускают через сито N 45 меш США и наполняют ими твердые желатиновые капсулы.

Примеры конкретных капсульных рецептур ралоксифена, которые были приготовлены, включают рецептуры, показанные ниже.

Рецептура 2: Капсула ралоксифена
Ингредиент - Количество (мг/капсула)
Ралоксифен - 1
Крахмал, NF - 112
Порошок крахмала, текучий - 225,3
Силиконовая жидкость, 350 сантисток - 1,7

Рецептура 3: Капсула ралоксифена
Ингредиент - Количество (мг/капсула)
Ралоксифен - 5
Крахмал, NF - 108
Порошок крахмала, текучий - 225,3
Силиконовая жидкость, 350 сантисток - 1,7

Рецептура 4: Капсула ралоксифена
Ингредиент - Количество (мг/капсула)
Ралоксифен - 10
Крахмал, NF - 103
Порошок крахмала, текучий - 225,3
Силиконовая жидкость, 350 сантисток - 1,7

Рецептура 5: Ралоксофеновая капсула
Ингредиент - Количество (мг/капсула)
Ралоксифен - 50
Крахмал, NF - 150
Порошок крахмала, текучий - 397
Силиконовая жидкость, 350 сантисток - 3,0

Вышеприведенные конкретные рецептуры могут быть изменены в разумных пределах в соответствии с приводимыми вариантами.

Рецептура таблетки разрабатывается с использованием ингредиентов, указанных ниже.

Рецептура 6: Таблетки
Ингредиент - Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент - 0,1 - 1000
Целлюлоза, микрокристаллическая - 0 - 650
Диоксид кремния, мелкоизмельченный - 0 - 650
Стеариновая кислота - 0 - 15

Компоненты смешивают и прессуют в таблетки.

Альтернативно таблетки, каждая содержащая 0,1 - 1000 мг/активного ингредиента, получают следующим образом:

Рецептура 7:
Ингредиент - Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент - 0,1 - 1000
Крахмал - 45
Целлюлоза, микрокристаллическая - 35
Поливинилпирролидон (в виде 10%-ного раствора в воде) - 4
Карбоксиметилцеллюлоза натрия - 4,5
Стеарат магния - 0,5
Тальк - 1

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускают через сито N 45 меш США и смешивают. Раствор поливинилпирролидона смешивают с полученным порошком, который затем пропускают через сито N 14 меш США. Полученные гранулы сушат при 50-60°C и пропускают через сито N 18 меш США. Карбоксиметилкрахмал натрия, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито N 60 меш США, затем прибавляют к гранулам, которые после перемешивания прессуют на таблеточной машине, получая таблетки.

Суспензии, каждая содержащая 0,1-1000 мг лекарства на 5 мл дозы, готовят следующим образом:

Рецептура 8: Суспензии
Ингредиент - Количество (мг/5 мл)
Активный ингредиент - 0,1 - 1000 мг
Карбоксиметилцеллюлоза натрия - 50 мг
Сироп - 1,25 мг
Раствор бензойной кислоты - 0,10 мл
Корригент - На усмотрение пользователя
Краситель - На усмотрение пользователя
Очищенная вода - До 5 мл

Лекарство затем пропускают через сито N 45 меш США и смешивают с карбоксиметилцеллюлозой натрия и сиропом для образования однородной пасты. Бензойную кислоту, ароматическую добавку и краситель разбавляют в небольшом количестве воды и добавляют при перемешивании. Затем добавляют воду в достаточном количестве для получения требуемого объема.

Для местного нанесения лекарства рецептуры, включающие соединения согласно настоящему изобретению, готовятся по правилам, известным в фармацевтике для непосредственного нанесения на соответствующее место. Обычно формы для этой цели включают мази, лосьоны, пасты, желе, распыляемые растворы и аэрозоли. Весовой процент соединения согласно настоящему изобретению в рецептурах для местного введения лекарства будет зависеть от различных факторов, но в общем он будет составлять от 0,5% до 95% от общего веса лекарства и обычно составляет от 1% до 25% по весу.

Композиции могут принимать форму водного или безводного раствора или дисперсии и альтернативно форму эмульсии или суспензии.

Эти композиции могут содержать фармацевтически приемлемые наполнители и вспомогательные средства, хорошо

RU 2133121 C1
RU 2133121 C1

известные из уровня техники. Возможно, например, готовить растворы с использованием одного или более чем одного органического раствора, который(е) приемлем(ы) с физиологической точки зрения, выбран(ы), помимо воды, из растворителей, таких как ацетон, этанол, изопропиловый спирт, гликолевых эфиров, таких как продукты, продаваемые под названием "Dowanol", полигликолей и полиэтиленгликолей, C_1-C_4-алкилэфиров короткоцепочечных кислот, предпочтительно этил- или изопропиллактата, триглицеридов жирных кислот, таких как продукты, продаваемые под названием "Miglyol", изопропилмиристата, животных, минеральных и растительных масел и полисилоксанов.

Композиции согласно изобретению могут также содержать загустители, такие как целлюлоза и/или производные целлюлозы. Они могут также содержать смолы, такие как ксантан, гуар или кэробгам или гуммиарабик, или альтернативно полиэтиленгликоли, бентоны и монтмориллониты и т.п.

Возможно добавлять, если необходимо, адъювант, выбранный из антиоксидантов, поверхностно-активных веществ, других консервантов, пленкообразующих, кератолитических или комедолитических, парфюмерных и красящих веществ. Также могут добавляться другие активные ингредиенты, будь то для описанных состояний или какого-либо другого состояния.

Например, среди антиоксидантов могут быть упомянуты t-бутилгидрохинон, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол и α-токоферол и его производные. Галеновы формы, приготовляемые главным образом для местного применения, принимают форму кремов, эмульсий, гелей, дисперсий или микроэмульсий, лосьонов, сгущенных в большей или меньшей степени, пропитанных подушечек, мазей или палочек, или форму аэрозольных рецептур в распылительной или пенной форме, или форму куска мыла.

Готовят следующие составы для местного применения:

Рецептура 9:
Ингредиент - Количество (мг/5 мл)
Гидроксипропилцеллюлоза - 1,5 г
Активный ингредиент - 1,5 - 30 г
Изопропанол, qs - 100 г

Рецептура 10:
Ингредиент - Количество (мг/5 мл)
Гидроксипропилцеллюлоза - 1,5 г
Этиллактат - 15,0 г
Активный ингредиент - 1,5 - 30 г
Изопропанол, qs - 100 г

Рецептура 11:
Ингредиент - Количество (мг/5 мл)
Гидроксипропилцеллюлоза - 1,0 г
Бутилированный гидрокситолуол - 0,02 г
Активный ингредиент: - 1,5 - 25 г
Этанол, qs - 100 г

Рецептура 12:
Ингредиент - Количество (мг/5 мл)
Гидроксипропилцеллюлоза - 1,5 г
Бутилированный гидрокситолуол - 0,01 г
Триглицериды C_8-C_{12}-жирных кислот - 10,0 г
Активный ингредиент - 1,5 - 30 г
Изопропанол, qs - 100 г

Рецептуры 9-12 готовятся в форме гелей.

Рецептура 13:
Ингредиент - Количество (мг/5 мл)
Изопропанол - 46,0 г
Активный ингредиент: - 1,0 - 15 г
Триглицериды C_8-C_{12}-жирных кислот - 49,0 г

Рецептура 14:
Ингредиент - Количество (мг/5 мл)
Этанол - 69,0 г
Этиллактат - 10,0 г
Активный ингредиент - 1,5 - 20 г
Триглицериды C_8-C_{12} жирных кислот - 30,0 г

Рецептура 15:
Ингредиент - Количество (мг/5 мл)
Изопропанол - 47,0 г
Ацетон - 10,0 г
Этиллактат - 10,0 г
Активный ингредиент - 1 - 15 г
Триглицериды C_8-C_{12} жирных кислот - 30,0 г

Рецептура 16:
Ингредиент - Количество (мг/5 мл)
Этанол - 95,08 г
Бутилированный гидрокситолуол - 0,02 г
Активный ингредиент - 1,5 - 25 г

Рецептуры 13, 14, 15 и 16 готовятся в форме лосьонов.

Рецептура 17:
Ингредиент - Количество (мг/5 мл)
Белый вазелин - 50,0 г
Жидкий парафин - 15,0 г
Очищенный парафиновый воск - 32,0 г
Активный ингредиент - 1 - 20 г

Рецептура 18:
Ингредиент - Количество (мг/5 мл)
Белый вазелин - 50,0 г
Жидкий парафин - 13,0 г
Очищенный парафиновый воск - 32,0 г
Активный ингредиент - 1 - 20 г

Рецептуры 17 и 18 готовятся в форме палочек.

Иллюстрации применения настоящего изобретения будут сосредоточены на состояниях и патологиях, затрагивающих функцию почки, печени, сосудистой системы и легкого; однако настоящее изобретение никоим образом не ограничено этими показаниями. Во многих случаях благодаря наблюдению за ростом волокнистой матрицы многие состояния рассматриваются в медицине как фиброз или фиброзные состояния и настоящее изобретение не ограничено только патологиями или физиологическими состояниями, называемыми так.

1. Патологии почки

А. Нефротический синдром (NS)

Наиболее общая клиническая характеристика, наблюдаемая у пациентов, страдающих нефротическим синдромом (NS), включает протеинурию, гипоальбуминемию, гиперлипидемию и отек. Эти ненормальные результаты клинических исследований являются прямым или косвенным следствием ненормального просачивания сывороточных белков в мочу и последующей потери путем выделения (протеинурия). Наиболее просто, это просачивание и потеря сывороточных белков может быть названа утратой гломерулярного аппарата избирательной фильтрации элементов сыворотки для выделения в мочу; однако действительные механизмы такой потери избирательности фильтрации разнообразны и сложны. Эти патологии, при которых происходит

RU 2133121 C1

RU 2133121 C1

нарушение фильтрации, перечислены ниже и связаны с неполным восстановлением ущерба, причиненного, в первую очередь, эпителию гломерулярного аппарата.

Последствия, вызываемые потерей различных сывороточных белков, многочислены и серьезны. Они являются примерами индукции патологии в другие органы и ткани в результате внешне не имеющего отношения к ней дефекта почки.

Одним из главных протеинов, теряемых при нефротическом синдроме (NS), является альбумин. Потеря альбумина в сыворотке приводит к уменьшению онкотического давления плазмы и оказывает отрицательное влияние на силы Старлинга, действующие поперек периферических капилляров. Уменьшение онкотического давления и дисбаланс сил Старлинга заставляют воду течь из системы циркуляции в промежуточные ткани, особенно в областях низкого давления ткани. Такое накопление воды в этих тканях приводит к отечному состоянию, вызывая снижение эффективности и/или прекращение функции ткани. Кроме того, вследствие меньшего эффективного объема плазмы, система реннин-ангиотензин-альдостерон активируется, приводя к удержанию соли и воды, таким образом увековечивая отечное состояние. Обычными местами, поражаемыми отеком, являются легкие и конечности. Отек часто сочетается с некоторыми типами сердечно-сосудистой и легочной недостаточности и коллапсом. Современные терапевтические средства для лечения отека этого происхождения неадекватны и они включают фуросемид, этакриновую кислоту и другие петлевые диуретики и введение альбумина, содержащего мало соли. Такое лечение сопряжено с риском вызвать острую почечную недостаточность или серьезную гипотензию.

Другим важным следствием потери альбумина является несоответствующая реакция печени, выражающаяся в том, что для компенсации печень повышает уровни липопротеида низкой плотности (LDL) и холестерина. Это увеличение LDL и холестерина может приводить к росту атеросклероза и других сосудистых заболеваний. Лечение обычными липидопонижающими средствами для этого аспекта нефротического синдрома часто неудовлетворительно из-за ухудшения почечной функции и последующей токсичности терапии.

Потеря других сывороточных белков связана с другими патологиями. Например, потеря основных количеств трансферрина может приводить к некоторым типам анемии; потеря металлосвязывающих белков приводит к нарушению обмена веществ; потеря IgG приводит к повышенной восприимчивости к инфекционным возбудителям; потеря T4 приводит к нарушению обмена веществ; потеря холекальциферол-связывающего белка приводит к недостатку витамина D, вторичному гипертиреозу, костной болезни и способствует гипокальцемии и гипокальциурии.

Другой серьезной патологией, связанной с потерей белка, является тромбоз. Более высокая потеря антитромбина III относительно прокоагулирующих белков может приводить к состоянию гиперкоагулируемости. Тромбоз и закупорка сосудистой сети к важнейшим органам, особенно к сердцу, легким и почкам, являются наиболее серьезными патологиями.

В настоящее время существует большое число способов лечения этих болезней с различной степенью эффективности; однако ситуация может еще более осложняться тем фактом, что многие из полезных лекарств уносятся альбумином в циркуляцию, таким образом уменьшение количества альбумина при нефротическом синдроме изменяет фармокинетику этих лекарства, затрудняя борьбу с патологиями. Ясно, что когда имеешь дело с таким каскадом событий, который наблюдается при нефротическом синдроме (NS), то было бы полезно рассматривать NS как источник проблемы, т.е. нормализовать фильтрационную избирательность в почке.

Первичной причиной нефротического синдрома (NS) является первичная гломерулярная болезнь (идиопатический нефротический синдром). Первичная гломерулярная болезнь далее подразделяется на четыре главных типа: болезнь минимальных изменений (липоидный нефроз, нулевое повреждение, болезнь базальных отростков); очаговый и сегментный гломерулосклероз (очаговый склероз); мембранная гломерулопатия и пролиферативный гломерулонефрит (мембранопролиферативный гломерулонефрит, полулунный гломерулонефрит, "чистый" мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, очаговый и сегментный пролиферативный гломерулонефрит).

Существует много состояний и болезней, которые вызывают нефротический синдром (NS) как вторичное заболевание. Эти состояния и болезни наносят ущерб почке, который может быть острым, повторно острым или хроническим по своему характеру: Инфекционные факторы (стрептококи, инфекционный эндокардит, вторичный сифилис, сепсис, проказа, гепатит B, мононуклеоз, малярия, шистосомоз, пневмококк, микоплазма, стафилококк и филяриатоз); Токсичность лекарства (злоупотребление героином, пробеницид, тридион, контрастные средства, противоядия и токсины, противоартритные лекарства - золото и пенициламин); опухолевые болезни (Ходжкина, лимфомы, лейкемии, карциномы, меланома, опухоль Вильмса); токсины окружающей среды (природные или неприродные, такие как, например, ртуть); или мультисистемные болезни (SLE, пурпура Шенлейна-Геноха, васкулит, синдром Гудпастюра, дерматомиозит, амилоидоз, саркоидоз, ревматоидный артрит, синдром Съогрена); Наследственно-семейные болезни (сахарный диабет, синдром Альпорта, серповидный эритроцит, болезнь Фарбри); другие болезни (синдром Бергера, тиреоидит, микседема, злокачественное ожирение, почечно-сосудистая гипертензия, хроническое отторжение аллотрансплантата, пчелиные укусы).

Патогенез каждой из четырех главных причин нефротического синдрома приведен ниже. Центральным или способствующим патологическим событием, наблюдаемым у

RU 2133121 C1

RU 2133121 C1

большинства этих причин, является недостаточная попытка восстановления повреждения, которое привело к некоторому типу нефункциональных свойств такого восстановления или к утрате критически важной архитектуры.

1) Болезнь минимальных изменений (MCD)

Патогенез и этиология этого заболевания неизвестны, и причина повреждения гломерулярного аппарата также неизвестна. Однако имеет место глубокая утрата архитектуры в базальных отростках эпителиальных клеток (подоцит). Неясно, обусловлена ли эта конкретная причина нефротического синдрома пороком восстановления или нарушенной функцией подоцита. Лечение этой болезни часто включает применение глюкокортикоидов, циклофосфамидов и хлорамбуцила, противопролиферативных и противовоспалительных лекарств, которые опасны, когда применяются в течение продолжительного времени.

2) Очаговый и сегментный гломерулосклероз (очаговый склероз)

Известно, что одной причиной этой болезни является отложение комплекса IgM и участие C3 (дополнительный фактор III, возможное воспалительное вещество). Ответом ткани является так же, как и в случае болезни минимальных изменений, утрата архитектуры подоцитов и гиалинизация клубочков, дисфункция в производстве матрицы. Эффективного лечения этой болезни нет.

3) Мембранная гломерулопатия

Известно, что причинами этой болезни являются: отложение IgG, некоторые инфекционные факторы, опухоли, тяжелые металлы или некоторые лекарства. Возникающее в результате повреждение приводит к несплошным отложениям, напоминающим белок, на субэпителиальной стороне капиллярных стенок клубочков, количественному росту и утолщению базальной мембраны, всем дефектам матрицы. Лечение этой болезни ограничено использованием глюкокортикоидов, и это лечение спорно с точки зрения его эффективности.

4) Мембранопролиферативный гломерулонефрит

Эта группа болезней имеет общую патологию разрастания мезангиальных клеток и увеличенный синтез матрицы. Этот ответ приводит к разрушению критической архитектуры и избирательности мембраны и ее функции. Причиной поражения является, по меньшей мере частично, отложение Ig. Лечение этой болезни глюкокортикоидами и стероидами может задержать развитие болезни, но оно неудовлетворительно. Пересадка почки также используется для лечения болезни, однако прогноз неутешителен.

B. Острый гломерулонефрит (AGN)

Острый гломерулонефрит (AGN) характеризуется быстрым началом протеинурии, гематурии, азотемии (недостаточная скорость гломерулярной фильтрации) и задержка соли и воды. Главные патологические последствия острого гломерулонефрита - отек, застой кровеобращения и артериальная диастологическая гипертезния. Эти патологии могут приводить к нарушению работы легких и сердечно-сосудистой системы. Как указывает само название, это состояние является острым по своей природе и часто быстро разрешается без значительного вмешательства; однако оно может быть наиболее серьезным и приводить к нефротическому синдрому или хроническому нефриту. Причинами AGN могут быть инфекционные болезни - постстрептококковый гломерулонефрит, эндокардит, сепсис, пневмококковая пневмония, брюшной тиф, вторичный сифилис, менингококкемия, гепатит B, мононуклеоз, эпидемический паротит, корь, вакциния, ECHO-вирус и вирус Коксаки; мультисистемные болезни - SLE, васкулит, пурпура Шенлейна-Геноха, синдром Гудпастюра; первичная гломерулярная болезнь; и другие источники, такие как сывороточная болезнь.

Патогенез AGN несколько отличен от патогенеза NS и недостаточно понят; однако, он часто имеет лезии и сходные картины, которые наводят на мысль, что имеет место несовершенный ответ на повреждение, как это наблюдается при нефротическом синдроме. В настоящее время лечение AGN глюкокортикоидами приносит сомнительную пользу. По-видимому, целесообразно использовать терапию, применяемую в случае нефротического синдрома, для лечения некоторых аспектов AGN.

C. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (RPGN)

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (RPGN) похож на острый гломерулонефрит (AGN) с тем исключением, что он быстро приводит к отказу почки в течение нескольких недель или месяцев. Последствия этой болезни подобны тем, которые наблюдаются при AGN. Патогенез ясно показывает обширное внекапиллярное разрастание клеток и разрушение архитектуры "полулунным" образованием. Кроме того, происходят полимеризация фибрина и очаговые разрывы в гломерулярных базальных мембранах. Лечение поддерживающее и недостаточное. При этом состоянии были бы полезны средства, которые нормализуют эпителиальную пролиферацию и воспроизводство матрицы.

D. Хронический гломерулонефрит (CGN)

Как видно из названия, это состояние характеризуется стойкими аномалиями и показывает прогрессирующую утрату почечной функции. Наиболее неприятное последствие CGN представляют гипертензия и сердечно-сосудистый коллапс. Причиной болезни является обычно затяжное присутствие NS. Его патогенез отмечен разрастанием клеток, уплотнением ткани и аномалиями мембраны и матрицы. Лечение поддерживающее, эффективность его недостаточна. Для лечения CGN было бы полезно средство, которое нормализует разрастание клеток и мембранно-матричную функцию.

II. Патологии печени

Цирроз печени является серьезной патологией, включающей в себя попытку печеночной ткани восстановить ущерб, причиненный ей. Цирроз часто представляет собой конечную стадию многих болезней, которые поражают печень, и приводит к

RU 2133121 C1

RU 2133121 C1

печеночной недостаточности и отказу печени. Цирроз, подобно нефротическому синдрому, имеет признаки несовершенных восстановительных процессов, включающих дефекты матрицы, клеточной пролиферации и архитектуры. Также во многих случаях наблюдается на месте восстановления несоответствующая воспалительная реакция, что может приводить к дальнейшему ущербу.

Цирроз, как общий термин, включает все формы хронических разлитых болезней печени, характеризуемых утратой гепатоцитов, дезорганизацией и фиброзом ретикулиновой сети, дезорганизацией сетчатого ложа и дезорганизацией регенерирующих гепатоцитов в узелке в волокнистой матрице. Ускоряющим (повреждение) событием при циррозе обычно является диффузное отмерание клеток по многим причинам, перечисленным ниже. Морфологические изменения, наведенные попыткой восстановить этот ущерб, обширны и имеют серьезные последствия. Например, утрата функциональных гепатоцитов приводит к синдрому гепатической недостаточности - желтухе, дисфункции центральной нервной системы (гепатическая энцефалопатия, кома), отеку и асциту и кахексии. Дезорганизация и искажение сосудистого и лимфатического ложа может приводить к портальной гепатической гипертензии и спленомегалии.

Установлено, что существует четыре основных состояния, ускоряющих повреждение, приводящее к циррозу печени:

1) Алкогольная болезнь печени и цирроз

Алкогольная болезнь печени относится к спектру повреждений печени и может быть связана с острым, повторным острым и хроническим алкоголизмом. Существуют три основных компонента этой болезни: жировая инфильтрация печени, алкогольный гепатит и алкогольный цирроз. Все три можно обнаружить у одного и того же пациента, и они независимы один от другого. Алкогольный цирроз характеризуется наличием рубцов, потерей гепатоцитов и узелковой регенерацией. В местах повреждения могут находиться фибробласты (клетки соединительной ткани) и коллагеновая матрица. Алкогольный цирроз также называется циррозом печени Лаэнника, микроузловым, портальным или жирным циррозом.

Лечение алкогольного цирроза - поддерживающее в отношении наведенных последствий. Лечение дисфункциональной печени недостаточно, но включает воздержание от алкоголя и глюкокортикоидов.

2) Постнекротический цирроз

Постнекротический цирроз является наиболее обычным типом цирроза и отмечен обширной утратой гепатоцитов, коллапсом стромальной матрицы и фиброзом, производящим большие полосы соединительной ткани и неупорядоченными узелками регенерирующихся клеток, т.е. состоянием ускорения повреждения отмиранием клеток с последующим процессом восстановления, который разрушает функциональную матрицу и дезорганизует архитектуру. В дополнение к несовершенному восстановлению гепатического повреждения часто наблюдается несоответствующая инфильтрация воспалительных одноядерных клеток, которые могут причинить дальнейшее повреждение. Постнекротический цирроз также известен как токсический цирроз, крупноузелковый цирроз, постгепатический цирроз, криптогенный цирроз и дольчатый цирроз.

Этиология постнекротического цирроза недостаточно понята; однако имеется серологическое свидетельство, что обычным предшественником может быть вирусный гепатит, особенно гепатит В и гепатит не-А и не-В. Другие патологии, приводящие к постнекротическому циррозу, - это химические токсины, например фосфор, токсины, например Amantia phalloides; инфекции, например бруцеллез; паразитические инфекции, например клонорхоз; и далеко зашедшая алкогольная болезнь печени. Дополнительно пациенты с хроническим активным гепатитом (вирусно-инфекционного происхождения) могут прогрессировать к постнекротическому циррозу.

Основные осложнения постнекротического цирроза подобны другим типам цирроза, особенно желтуха, асцит, боль в брюшной полости, гепатическая энцефалопатия и портальная гипертензия. Лечение поддерживающее; лечение основной патологии, обусловленной повреждением-восстановлением, отсутствует.

3. Биллиарный цирроз

Патогенез и морфология аналогичны таковым постнекротического цирроза, лишь крупные лезии поражают желчные протоки в большей степени. Этиология этой болезни неизвестна; однако, поскольку это болезнь женщин средних лет, вполне возможно, что она содержит эндокринный компонент.

Вследствие закупорки желчных протоков и последующего скопления желчных продуктов, основные проявления этой болезни заметно отличаются от других форм цирроза. Часто наблюдается: темная моча, зуд кожи, ксантелазма суставов и кожи, гиперпигментация, гиперлипидемия и малабсорбция растворимых в липидах витаминов. Малабсорбция витамина в A, K и D приводит к остеомаляции, диарее и пурпуре. Смерть часто наступает от варикозного кровотечения, печеночной недостаточности, инфекции и хирургических попыток открыть желчные протоки.

Лечение либо поддерживающее, либо хирургическое; лечение основной печеночной патологии отсутствует.

4) Сердечный цирроз

Сердечный цирроз вызывается хронической, серьезной правосторонней застойной сердечной недостаточностью. Эта недостаточность кровообращения ускоряет некроз гепатоцитов и запускает цирротический каскад. Единственное доступное лечение сердечного цирроза состоит в коррекции сердечной недостаточности, если возможно.

III. Патологии сердечно-сосудистой системы

Общим термином для утолщения и отверждения стенки артерии является артериосклероз. Атеросклероз представляет собой пятнистый узелковый тип артериосклероза. Утолщение артериальной стенки вследствие развития

RU 2133121 C1

RU 2133121 C1

атеросклеротической бляшки приводит вначале к ограничению потока крови. Щель или трещина в этой бляшке вызывает развитие тромба или сгустка, который приводит к ишемии ткани. Если его не рассосать, тромб может приводить к выходу из строя ткани или органа и возможно к смерти. Примеры артериальных тромботических явлений включают удар, инфаркт миокарда и заболевание периферических сосудов. Атеросклероз лежит в основе сердечно-сосудистой болезни, являющейся ведущей причиной смерти и заболеваемости в Соединенных Штатах.

Существуют три типа патологических изменений в артериях, связанных с атеросклерозом: жировые прожилки, волокнистые бляшки и осложненные бляшки. Жировые прожилки встречаются в раннем периоде жизни и состоят из скопления заполненных липидом макрофагов (пенистые клетки) и скопившейся волокнистой ткани на интиме (внутренняя оболочка сосудов). В общем эти жировые прожилки сами по себе представляются не особенно опасными; однако, они могут способствовать образованию волокнистых бляшек. Волокнистые бляшки представляют собой выпуклые повреждения на интиме. Эти бляшки состоят из центральной сердцевины внеклеточного липида и остатков некротических клеток и покрыты слоем гладких мышечных клеток и богатой коллагеном внеклеточной матрицы. Это делает волокнистую бляшку очагами, местом суженного кровотока в артерии. Волокнистая бляшка характерна для прогрессирующего атеросклероза. Осложненная бляшка представляет собой обызвествленную волокнистую бляшку, место тромбоза, некроза и язв. Эта бляшка может быть местом исключительного тромбоза, который стягивает артерию и прекращает кровоток и вызывает стеноз и недостаточность органа. Место осложненной бляшки может быть также областью ослабленной артериальной стенки, которая может лопнуть, вызвав анеуризм или кровотечение.

Одна теория, объясняющая развитие атеросклероза, характеризуется как гипотеза "ответ на повреждение". Согласно этой гипотезе, эндотелиальные клетки сосудов, выстилающие артерию, подвергаются острому, повторному острому или хроническому повреждению, приводящему к дисфункции эндотелиальных клеток и в некоторых случаях отмиранию клеток, вследствие чего обнажаются подстилающие срединные и соединительно-тканевые ложа. Это нарушение непрерывной системы эндотелия может вызвать адгезию и агрегацию кровяных пластинок с образованием микротромбов. Эти явления могут задействовать факторы, которые могут стимулировать разрастание клеток, миграцию клеток и производство внеклеточных матричных соединений, все из которых могут внести вклад в процесс ненормального восстановления. Хотя это восстановление исправляет непосредственный разрыв системы, повторные воздействия в течение продолжительного периода времени могут приводить к развитию атеросклеротической бляшки в этом месте, давая пример несовершенного, неэффективного и несоответствующего восстановления ткани в ответ на первоначальное повреждение.

Существует много факторов риска, которые способствуют этому атерогенному ответу, эти факторы включают гиперлипидемию (гиперхолестеринимию и триглицеринимию), гипертензию, курение сигарет, гиперглицемию и сахарный диабет, тучность, сидячий образ жизни, стресс и семейную историю сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время лечение атеросклероза ограничено применением лекарств, понижающих холестерин и триглицерид, с целью модуляции гиперлипидемии, а также многочисленными терапиями, предназначенными для воздействия на тромбоз, связанный с атеросклерозом (т.е. аспирин). Также предписывается изменение образа жизни для исключения факторов риска, способствующих нарушению сосудов. В настоящее время нет методов лечения, которые бы воздействовали на процесс дефектного восстановления ткани.

IV. Патологии легких

Общий термин "инфильтрирующий" (означает диффузию внутрь и скопление в ткани тех веществ, которые являются либо чужеродными для нее, либо эндогенными веществами, которые угнетают нормальную функцию. Например, инфекции (бактериальная пневмония) вовлекают иммунные или воспалительные клетки в межальвеолярное пространство или вызывают инвазивное распространение неопластических клеток в легкое, эти клетки являются чужеродными для нормальной легочной структуры. В других случаях эндогенные вещества, такие как гиалиновая мембрана, волокнистая матрица, разрастание нормальных альвеолярных и бронхиальных эпителиальных клеток скапливаются во внутриальвеолярном пространстве, приводя к дисфункциональным фокусам в легком.

В большинстве случаев легкое способно само восстанавливаться без стойких вредных остаточных явлений; однако если повреждение является по своей природе повторным острым или хроническим, то увеличивающееся число нефункционирующих повреждений (дефектное, неэффективное или несоответствующее восстановлению) начинает вызывать недостаточность легочной функции. Патогенез этой болезни очень похож на патогенез, описанный для печени, почки и стенок сосудов. Как в случае печени и почки, первичная ткань, которая отвечает на повреждение, - это эпителий. Ответ эпителия направлен на быстрое устранение ущерба, причиненного поверхности раздела альвеолакапилляр путем производства волокнистой матрицы (коллагеновая и гиалиновая мембрана) и гиперпластического распространения клеток. Эта новая структура, восстанавливая барьер между воздушным (альвеолярным) и циркуляционным (капиллярным) пространствами, неспособно избирательно посредничать в обмене газами с той же эффективностью, что и нормальная ткань.

Основным последствием аккумулированного ущерба и недостаточности легкого является гипоксия важнейшим органов и их отказ.

Инициирующие или предшествующие патологии диффузной инфильтрационной

RU 2133121 C1

RU 2133121 C1

легочной болезни многочисленны и приведены в сокращенной форме: инфекции, такие как вирусные (грипп, CMV и т.д.), бактериальные (микоплазма, стрептококковые, стафилококковые и т.д.), паразитарные (шистосомоз, Pneumocstis carinii, филариатоз и т.д.), грибковые (гистоплазмоз, кандидоз и т.д.); причины, связанные с профессиональной деятельностью, такие как минеральные пыли и химические пары; новообразования; врожденные и семейные патологии, такие как муковисцидоз; болезни обмена веществ, такие как уремический пневмонит и гиперкальцемия; физическая травма; болезни кровообращения, такие как тромбоэмболический и легочный отек; иммунологические болезни, такие как аллергическая пневмония; и коллагеновые болезни, такие как склеродермия, ревматоидный артрит, SLE и т.д.

Лечение диффузной инфильтрационной легочной болезни является поддерживающим в отношении наведенных гипоксичных осложнений и лечением стимулирующих заболеваний. Лечение самого процесса дефектного восстановления большей частью ограничено назначением кортикостероидов, что во многих случаях дает лишь частичный эффект, при этом необходимо проявлять осторожность, чтобы не вызвать нежелательных последствий от применения стероидов.

V. Патологии, вызываемые восстановительной реакцией на воспалительные повреждения

Воспаление является важной и благотворной реакцией организма, направленной на то, чтобы уничтожить вторгшиеся патогены (через иммунную систему) и вывести из организма мертвые или нефункциональные ткани или остатки. Однако, при некоторых обстоятельствах эта система становится неконтролируемой и воспалительные процессы повреждают нормальную ткань. Это повреждение может приводить к реакции несовершенного восстановления. Часто, эта реакция дефектного восстановления инициирует воспаление, и возникает порочный круг, который приводит ко все большей и большей дисфункции. Несколько примеров этого хронического разрушительного круга приведены выше. Другие примеры случаев, когда болезнь, инициированная воспалением, вызывает реакцию несовершенного восстановления, - это мышечная дистрофия, склеродермия и болезнь ободочной кишки Крона.

Радоксифен и избранные аналоги полезны в лечении несовершенного восстановления ткани и органов, поврежденных воспалительным процессом, и также являются предметом настоящего изобретения.

Испытание I. Для клинической оценки отбирают от 3 до 12 пациентов, страдающих болезнями, вызывающими увеличивающиеся симптомы нефротического синдрома. Критериями отбора этих пациентов являются:

1) предпочтительно, постклимактерические женщины,

2) пациенты, страдающие от болезней, часто включающих наведение нефротического синдрома в качестве части патологии болезни, например сахарный диабет, гепатит B, пациенты Съогрена, принимающие золото для лечения ревматоидного артрита и т.д.,

3) пациенты, у которых обнаруживается прогрессирующий рост протеинурии, гипоальбуминемии, гиперлипидемии и отека. Этим пациентам назначалось по 50-600 мг соединения формулы I орально в качестве ежедневной однократной или дробной дозы. Эти пациенты оставались на таком режиме лечения в течение до 12 месяцев и через соответствующие интервалы производилась оценка развития их протеинурии, гипоальбуминемии, гиперлипидемии или отека. За положительный результат в этом испытании принималось снижение или обратное развитие этих параметров.

Испытание II. Отбирают от 3 до 50 пациентов, страдающих от болезней, о которых известно, что они наводят нефротический синдром, или принимающих лекарства, о которых известно, что они наводят нефротический синдром. Критерии отбора этих пациентов: 1) предпочтительно постклимактерические женщины и 2) пациенты, которые ко времени начала этого клинического испытания не демонстрируют объективных признаков нефротического синдрома. Такими пациентами могли бы быть женщины в 45-55-летнем возрасте, страдающие сахарным диабетом, но которые еще не проявляют объективных признаков диабетических осложнений, включающих почечную функцию. Половине этих пациентов давали плацебо. Другой половине назначали 50-600 мг соединения формулы I, вводимых орально в день в виде однократной или дробной дозы. Эта программа лечения продолжалась 1-5 лет. Как положительный результат в этом испытании оценивается то, что к концу периода испытаний группа, принимавшая лекарство, будет иметь меньше случаев патологий, связанных с нефротическим синдромом, например гиперлипидемии, протеинурии, гипоальбуминемии или отека.

Испытание III. Пиромицин аминонуклеозидный (PA) нефроз у крысы является хорошо очерченной моделью почечного повреждения/восстановления ("Toxicology of the Kidney", ed. by J.B. Hook and R.S. Goldstein, Raven Press Ltd., New York, 1983). PA наводит нефротический синдром с избирательной протеинурией, гипоальбуминемией и высоким плазменным холестерином. В течение ранних стадий болезни скорость гломерулярной фильтрации также снижена. Модель разделяет многие клинические и морфологические находки с гломерулопатией минеральных изменений и очаговым сегментным гломерулосклерозом человека. Эта модель повреждения/восстановления отличается заметным синтезом, отложением и организацией внеклеточной матрицы (ECM), и начинаются исследования с целью изучения возможной полезности этой модели для идентификации агентов, которые могут положительно влиять на восстановление ткани.

PA (6-диметиламинопурин, 3-амин-d-рибоза) представляет собой пуриновый антагонист с антибиотической активностью. Лекарство подавляет синтез

RU 2133121 C1

RU 2133121 C1

белка путем воздействия на синтез РНК на уровне рибосомы. В этой модели протеинурия начинается на пятый или седьмой день после однократной внутривенной инъекции 50-100 мг PA/кг веса тела. Протеинурия достигает пиковых значений в среднем 300-900 мг/24 часа спустя 8-12 дней и исчезает в течение 3 недель. Гистологическое исследование может обнаружить умеренное набухание гломерулярных висцеральных эпителиальных клеток. Когда возникает протеинурия, эти изменения сопровождаются очаговой утратой покрывающего эпителия снаружи гломерулярной базальной мембраны.

Некоторые исследователи (Diamond et al., Kidney Intl., 33: 917 (1988)) высказали догадку, что известные гистологические признаки очагового и сегментного гломерулонефроза (FSGS) также напоминают атеросклеротическое повреждение и могут указывать на аналогичный патогенез. В атерогенезе ткань внутренней стороны артерии утолщается и составляется из васкулярных гладкомышечных клеток (VSMC), эластичных и коллагеновых волокон и глюкозаминоглюканов, лежащих ниже эндотелия. Эти утолщенные участки внутренней стороны артерии содержат изолированные макрофаговые пенистые клетки и возможно липодозаполненные VSMC и наконец появляются очаги некроза. Сходство FSCG включает мезангиальное расширение с пролиферацией мезангиальных клеток (MC), накопление мезангиальных пенистых клеток, отложения аморфных остатков, некроз ткани и возможный склероз. Гломерулярные MS и VSMC весьма близки между собой в отношении происхождения, микроскопической анатомии, гистохимии и сократимости.

Модель острого 14-дневного повреждения почки.

Используют самок крыс Spraque Dawley с удаленными яичниками, весом от 200 до 250 грамм. Животных помещают в метаболические клетки на время эксперимента с отбором мочи каждые 24 часа для измерения общей концентрации белка в моче и объема почечной экскреции.

Крыс вначале анестезируют кетамином /Rompun (ксилазин) (0,2 мл 1:2 смеси, внутримышечно) и им делали внутривенную инъекцию пуромицинаминонуклеозида (PA) /75 мг/кг, Sigma, партия N 90H4034), вводимую перорально в 2,9 мл физиологического раствора в течение 5-минутного периода в хвостовую вену, используя комплектный инфузионный насос Harvard, оснащенный 5-миллилитровым шприцем при установке насоса на 9 (приблизительно 2,9 мл/5 минут). Животным вводят, начиная со дня 0 по день 13, дозы соединения формулы I или 17 а-этинилэстрадиол (Sigma, E-4876, партия N 112H0765) в 20% циклодекстрине.

Анализ мочи на белок: объемы мочи от каждой крысы ежедневно записывают и отбирают и замораживают 1-миллилитровый образец. Для определения концентрации белка в моче выбирают белковую пробу Пиерса BCA. Этот метод высокочувствителен для спектрометрического определения концентрации белка. Стандартная кривая готовится путем разбавления стандартного раствора BSA (1 мг/мл, Пиерс) физиологическим фосфатным буферным раствором Дальбекко (D-PBS) (Gibco). Используя многоканальную пипетку, стандартный раствор разбавляют в отношении 1:2 в двойные лунки по всему гибкому 96-луночному планшету Фалькона 3911 Микротест III, заканчивая процедуру с окончательной концентрацией 7,81 мкг/мл.

Образцы мочи оттаивают и вначале разбавляют в соотношении 1:5 в планшетах Фалькона, используя D-PBS. Образцы закладывают в двойные ячейки и повторно суспендируют в соотношении 1:2 по всему планшету. Производят семь разбавлений, заканчивая процедуру с конечным разбавлением 1:320. 10 мкг каждого разбавленного образца отбирают из микротитрационного планшета Фалькона, используя многоканальную пипетку, и добавляют к плоскодонному планшету Иммулон 2 для целей роста и прочитывания.

Готовят рабочий реактив на белок путем соединения 50 частей реактива A(BCA)с 1 частью реактива B(BCA) (поставляются в аналитическом наборе Пиерса). 200 мкг рабочего реактива прибавляют к содержимому каждой ячейки планшета Иммулон. Планшеты закрывают и заворачивают в алюминиевую фольгу и инкубируют при 60°C в течение 30 мин.

Планшеты прочитывают на автоматическом микропланшет-ридере Био-Тек, сопряженном с персональным компьютером Макинтош SE/30 при спектральной поглощающей способности 570 нм. Получают и подсчитывают данные, используя программное обеспечение Дельта Софт Элайза Аналисис, версия 2.9B, поставляемое фирмой Био-Тек Инструментс.

Гистология - Подсчет GN: на 14-й день берут у животных кровь через глазную впадину, животных умерщвляют углекислым газом и вынимают почки, которые обрабатывают для гистологического анализа. После 24-часовой фиксации почки обрабатывают и укладывают в парафин. Делают срезы поперечного сечения каждой почки (приблизительно 3 мкм), окрашивают гемотоксилином и эозином и 30 клубочков/крыса оценивают согласно следующим критериям: (1+) Повреждено 25% почечных клубочков; повреждение минимальное; расширение матрицы отсутствует или небольшое. (2+) Повреждено 25-50%; повреждение умеренное; существенное увеличение или уменьшение насыщенности клетками; возможны сращения оболочки/клубочек; коллапс некоторых капиллярных полостей; утолщенные базальные мембраны; в оболочке могут быть обнаружены белковые капельки. (3+) Повреждение 51-75%; повреждение существенное; дальнейший рост мезангиальной матрицы; склероз; обширный коллапс капиллярных полостей с захватом аморфного материала. (4+) 76-100%; серьезное разрушение; в большинстве случаев почечные клубочки по-видимому нефункциональны или омертвевшие; обширный склероз или лизис.

Полулунное образование (определяемое как четыре или более соприкасающиеся эпителиальные клетки капсулы Боумена) повышает счет на +1. Общий счет на почку определяется умножением степени

RU 2133121 C1

RU 2133121 C1

повреждения (от +1 до +4) на процент почечных клубочков с той же степенью повреждения и сложением отдельных результатов в общую сумму. Окончательный счет GN получают сложением результатов по двум почкам.

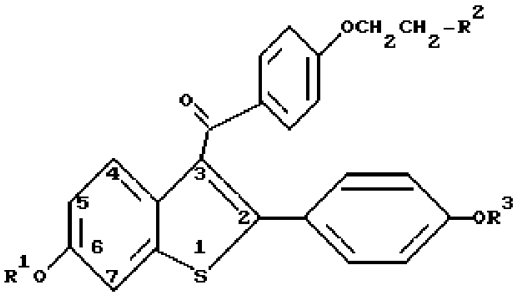
Иммуногистохимия PCNA и индекс пролиферирующих клеток (PCI)

Идентификация PCNA (Ядерный антиген пролиферирующих клеток) - положительных пролиферирующих клеток осуществляется с помощью моноклонального мышиного анти-PCNA антитела (Chemicon, N MAB424) и системы мечения биотин-стрептавидин-хрен обыкновенный-пероксидазой (KPL N 710018) с диаминобензидином в качестве хромогена. PCI определяется подсчетом положительных клеток/клубочек в каждом из 30 клубочков на почку и затем вычислением среднего PCI/крыса. Не делается различия между мезангиальным, эндотелиальным или эпителиальным типами клеток.

Активность соединений формулы I иллюстрируется уменьшением повреждения почки или указанием на такое уменьшение, как определено выше.

Формула изобретения:

1. Применение соединения формулы



где R^1 и R^3 независимо представляют собой водород, $-CH_3$, $-C(=O)-(C_1-C_6\text{-алкил})$ или $-C(=O)-Ar$, где Ar является фенилом, необязательно замещенным;

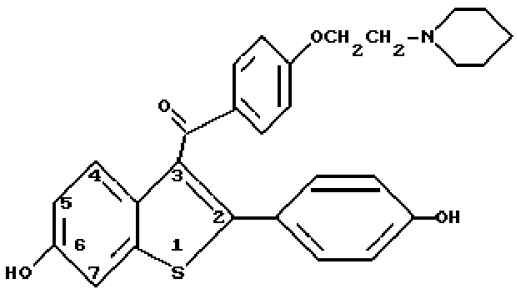
R^2 выбран из группы, состоящей из пирролидино и пиперидино,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для подавления дефектного восстановления эпителия гломерулярного аппарата.

2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой его хлористоводородную соль.

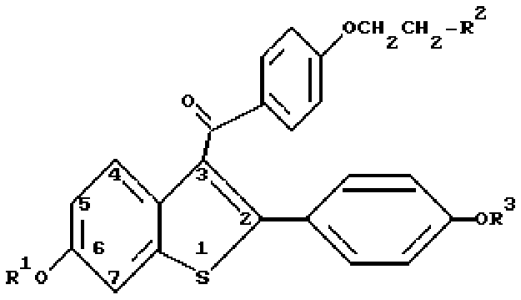
3. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанное применение является профилактическим.

4. Применение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



или его хлористоводородную соль.

5. Применение соединения формулы



где R^1 и R^3 независимо представляют собой водород, $-CH_3$, $-C(=O)-(C_1-C_6\text{-алкил})$ или $-C(=O)-Ar$, где Ar является фенилом, необязательно замещенным;

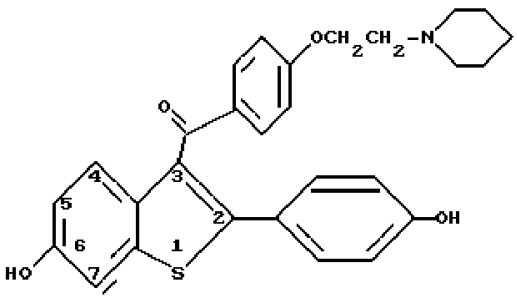
R^2 выбран из группы, состоящей из пирролидино и пиперидино,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для подавления физиологического состояния, связанного с дефектным восстановления эпителия гломерулярного аппарата.

6. Применение по п. 5, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой его хлористоводородную соль.

7. Применение по п.5, отличающееся тем, что указанное применение является профилактическим.

8. Применение по п. 5, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой

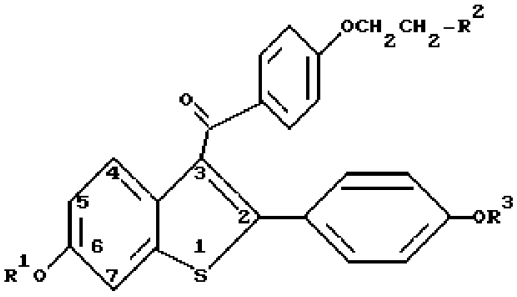


или его хлористоводородную соль.

9. Применение соединения формулы

RU 2133121 C1

RU 2133121 C1



где R^1 и R^3 независимо представляют собой водород, $-CH_3$ $\begin{matrix}O\\ \|\\ -C-\end{matrix}$ (C_1-C_6-алкил) или

$\begin{matrix}O\\ \|\\ -C-Ar\end{matrix}$, где Ar является фенилом, необязательно замещенным;

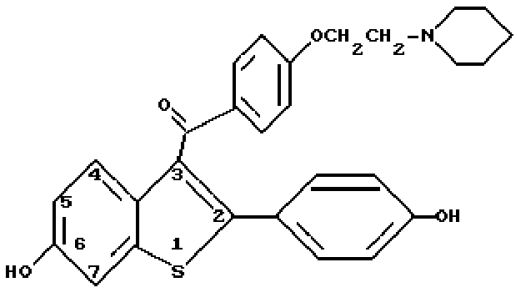
R^2 выбран из группы, состоящей из пирролидино и пиперидино,

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в качестве средства для подавления дефектного восстановления эпителия гломерулярного аппарата при лечении патологических последствий, осложнений или симптомов болезни или болезненных состояний, вызывающих нефротический синдром.

10. Применение по п. 9, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой его хлористоводородную соль.

11. Применение по п.9, отличающееся тем, что указанное применение соединения является профилактическим.

12. Применение по п. 9, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



или его хлористоводородную соль.

RU 2133121 C1

RU 2133121 C1