



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85374 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61K 31/40
A61P 19/10 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) РЕЖИМИ ЛІКУВАННЯ БАЗЕДОКСИФЕНОМ

1

(21) 20041210175
(22) 13.06.2003
(24) 26.01.2009
(86) PCT/US03/19011, 13.06.2003
(31) 60/388,596
(32) 13.06.2002
(33) US
(46) 26.01.2009, Бюл.№ 2, 2009 р.
(72) КОММ БАРРІ С., US/US, ЕРМЕР ДЖЕЙМС К., КОЛЛІНЗ МАРК К., ФЕРРОН ЖЕРАЛЬДІН М., БУД ПОЛ, ДЬЮЛІН ВЕНДІ А., ДЖЕНКІНС САЙМОН Н.
(73) УАЙТ
(56) US A 5998402 07.12.99
"Bazedoxifene Acetate, Selective Estrogen Receptor Modulator, Treatment and Prevention of Osteoporosis" Drugs of the Future, Barselona, ES, vol. 27, no. 2, February 2002, pages 117 - 121.
(57) 1. Спосіб лікування або інгібування втрати кісткової тканини у ссавця, що потребує цього, який включає введення ефективної кількості базедоксифену відповідно до режиму з тривалими інтервалами, де вказаний режим введення з тривалими інтервалами являє собою режим із введенням у межах від кожного другого дня (через день) до одного разу на тиждень.
2. Спосіб за пунктом 1, в якому базедоксифен є ацетатом базедоксифену.
3. Спосіб за пунктом 2, в якому базедоксифен вводять один раз на тиждень.
4. Спосіб за пунктом 2, в якому базедоксифен вводять через день.
5. Спосіб лікування або інгібування остеопорозу у ссавця, який потребує цього, що включає введення ефективної кількості базедоксифену згідно з режимом з тривалими інтервалами, де вказаний режим введення з тривалими інтервалами являє собою режим із введенням у межах від кожного другого дня (через день) до одного разу на тиждень.

2

6. Спосіб за пунктом 5, в якому базедоксифен є ацетатом базедоксифену.
7. Спосіб за пунктом 6, в якому базедоксифен вводять один раз на тиждень.
8. Спосіб за пунктом 6, в якому базедоксифен вводять кожного другого дня.
9. Застосування базедоксифену для виготовлення лікарського препарату для лікування або інгібування втрати кісткової тканини у ссавця, причому вказаний лікарський препарат адаптований для введення в режимі з тривалими інтервалами, де вказаний режим введення з тривалими інтервалами являє собою режим із введенням у межах від кожного другого дня (через день) до одного разу на тиждень.
10. Застосування базедоксифену для виготовлення лікарського препарату для лікування або інгібування остеопорозу у ссавця, причому вказаний лікарський препарат адаптований для введення в режимі з тривалими інтервалами, де вказаний режим введення з тривалими інтервалами являє собою режим із введенням у межах від кожного другого дня (через день) до одного разу на тиждень.
11. Застосування за будь-яким з пунктів 9 або 10, причому базедоксифен є ацетатом базедоксифену.
12. Застосування за будь-яким з пунктів 9-11, причому лікарський препарат адаптований для введення ссавцеві одного разу кожні два дні, кожні три дні, кожні чотири дні, кожні п'ять днів, кожні шість днів або кожні сім днів.
13. Застосування за будь-яким з пунктів з 9 по 12, причому лікарський препарат адаптований для введення один раз на тиждень.
14. Застосування за будь-яким з пунктів з 9 по 12, причому лікарський препарат адаптований для введення через день.

Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки США з серійним номером 60/388596, пода-

ної 13 червня 2002г, яка включена у вигляді посилання.

(19) UA (11) 85374 (13) C2

Даний винахід відноситься до режимів введення з тривалим інтервалом введення селективного модулятора естрогенових рецепторів базедоксифену (1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол).

Класично, естрогени, як відомо, є статевими стероїдами, що впливають на репродуктивний тракт, які необхідні для розвитку вторинних статевих ознак. Однак, естрогени більше не розглядаються як суворо репродуктивні гормони, і розуміння їх дії на багато які системи органів значно виросло за останні роки. Наприклад, незважаючи на те, що гормонозаміщувальна терапія була спочатку розроблена для полегшення припливів в період менопаузи, показання для неї були розширені з включенням лікування вагінальної атрофії і запобігання остеопорозу. Частково, завдяки великому числу жінок, які застосовують гормонозаміщувальну терапію, накопичена множина даних, які рішуче кажуть про те, що естрогени володіють сприятливою дією на багато які інші органи, включаючи сечовий міхур (поліпшення тону і зниження нетримання), товстий кишечник (зниження ризику раку), головний мозок (поліпшена пізнавальна здатність) і серцево-судинну систему (поліпшений ліпідний профіль, зниження ризику захворювання).

Естрогени можуть виявляти дію на клітини декількома шляхами, і найбільш добре охарактеризований механізм дії здійснюється шляхом їх взаємодії з рецепторами (ER), що приводить до змін транскрипції гена. До теперішнього часу відкрито два види ER: ER α і ER β . ER є факторами транскрипції, що активуються лігандами, і належать до суперсімейства ядерних гормональних рецепторів. Інші представники цього сімейства включають прогестеронові, андрогенні, глюкокортикоїдні і мінералокортикоїдні рецептори.

Розробка терапевтично придатних і селективних лігандів ER стала можливою не тільки через значно поліпшене розуміння складності біології естрогенів, але також через широкі різноманітності лігандів ER, які були розкриті протягом цих років, деякі з них виявляють несподівану активність. ER мають відносно велику і гнучку порожнину для зв'язування [Anstead, G.M., Steroids 1997, 62: 268-303], яка може пристосовуватися до структурно різних лігандів. Ці ліганди включають стероїди (наприклад, 17 β -естрадіол, естрон), фітоестрогени (наприклад, геністеїн, куместрол) і ксенобіотики (наприклад, поліхлоровані біфеноли). Традиційно, сполуки, що володіють приблизно тією ж біологічною дією, що і 17 β -естрадіол, найбільш сильний ендогенний естроген, називають «ER агоністами». Ті сполуки, які, при введенні в комбінації з 17 β -естрадіолом, блокують його дію, називаються «антагоністами ER».

З деякого часу стало відомо, що естрогенові рецептори приймають різні конформації, при зв'язуванні лігандів. Однак наслідок і тонкість цих змін зв'язовані тільки недавно. Тривимірні структури ER α і ER β були визначені шляхом спільної кристалізації з різними лігандами, і чітко показали репозиціонування положення витка 12 в присутності антагоніста естрогенових рецепторів, який простороно служить перешкодою білковим послідовностям, необхідним для взаємодії рецептора-

співрегуляторного білка [Pike, A.C.W., EMBO 1999, 18: 4608-4616; Shiau, A.K., Cell 1998, 95: 927-937].

Як згадано вище, ліганди ER історично були класифіковані як агоністи або антагоністи ER. Насправді існує континуум між цими типами дії, і звичайно, деякі сполуки поведуться як агоністи естрогенових рецепторів в деяких тканинах, так і антагоністи естрогенових рецепторів в інших тканинах. Точна причина того, чому деяка сполука може володіти клітинспецифічною дією не з'ясована, але було зроблене припущення про відмінність в конформації рецепторів і/або оточенні з співрегуляторних білків.

Тамоксифен, що відноситься до питання, яке розглядається, спочатку розроблений як ER антагоніст для лікування раку молочної залози. Пізніше було виявлено, що нарівні з тим, що він є ER антагоністом при раку молочних залоз, він володіє ER агоністичною дією на кістки і матку [Jordan, C.V., Breast Cancer Res. 1987, 4: 31-35]. Це несподіване відкриття змішаної дії ER агоніста і антагоніста у однієї і тієї ж сполуки породило спроби розробити інші селективні сполуки з поліпшеним профілем, і тепер тамоксифен відносять до «першого покоління CMEP (SERM)» або називають «тканиноселективним естрогеном» [McDonnell, D.P., J.Soc. Gyn. Invest. 2000, 7: S10-S15; Goldstein, S.R., Human Reproduction Update 2000, 6:212-224].

Розробка ралоксифену (друге покоління CMEP), що спочатку мала на меті створити конкуренцію тамоксифену на ринку препаратів для лікування раку молочних залоз, була перенаправлена на лікування і профілактику остеопорозу у жінок в постменопаузі. Доклінічні дані показали, що він зберігає кісткову тканину, знижує ЛПНЩ, холестерин, демонструючи в той же час мінімальну естрогенну дію на матку і молочні залози. Інші CMEP, включаючи базедоксифен, знаходяться в цей час в розробці.

Даний винахід представляє режими введення з тривалими інтервалами введення (рідше, ніж раз на добу) для CMEP базедоксифену (1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол) або його фармацевтично прийнятної солі або проліків, зокрема ацетату базедоксифену, які змінюються в межах від введення базедоксифену на кожний другий день до введення базедоксифену один раз на тиждень.

Відповідно до опису термін «режим введення з тривалим інтервалом» означає введення, що міняється в межах від введення кожний другий день до одного разу на тиждень.

Відповідно до опису, термін «базедоксифен» означає базедоксифен, його фармацевтично прийнятні солі і проліки, якщо він не модифікований інакше в конкретну сіль або проліки.

Отримання базедоксифену і його фармацевтично прийнятних солей [описано в патенті США 5998402], який включений в опис у вигляді посилання. Базедоксифену ацетат оцінювали в клінічних випробуваннях, застосовуючи дозування 10, 20 і 40мг/доба. На основі результатів цих випробувань прогнозується, що дози між 5 і 80мг/доба будуть забезпечувати задовільні результати.

Властивість базедоксифену, що дозволяє успішно застосовувати його при режимі тривалого

інтервалу між введеннями дози була встановлена при фармакологічному випробуванні *in vivo* стандартним Гметодом, при якому оцінювали мінеральну щільність кістки (МЩК), зміну ваги тіла і вагу матки, застосовуючи базедоксифен ацетат як показову сполуку даного винаходу. У наступному нижче стисло описані використана методика і результати, отримані при стандартній процедурі фармакологічного випробування.

Самиць щурів Sprague Dawley CD з видаленими яєчниками (ovx) або з імітацією видалення яєчників отримували через 1 день після хірургічного втручання з Taconic Fam (вага в інтервалі 240-275г). Їх вмішували по 3 або 4 щура/клітку в кімнату з режимом 14/10 (світло/темрява) і забезпечували їжею (корм для пацюків Purina 500) і водою за їх бажанням. Лікування при всіх дослідженнях починали через 1 день після надходження тварин, і дозу препарату вводили або кожний день, або один раз на тиждень, як указано, протягом 6 тижнів. Група підібраних за віком щурів, з імітацією операції, не одержуючі якого-небудь лікування, служили як інтактна, що має насичений рівень естрогенів контрольна група для кожного дослідження. Всі препарати для лікування готували в 1% розчині Твін 80 в нормальному фізіологічному розчині в певній концентрації, так що об'єм для лікування становив 0,1мл/100г ваги тіла.

Через п'ять тижнів після початку лікування і за один тиждень до припинення дослідження проводили оцінку мінеральної щільності кістки [МЩК]. МЩК проксимального відділу великої гомілкової кістки [ПГК] і четвертого поперекового хребця (L4) вимірювали у анестезованих щурів, використовуючи абсорбціометр з рентгенографією подвійної енергії [Eclipse XR-26, Norland Corp. Ft. Atkins, WI]. Вимірювання абсорбціометром з рентгенографією

подвійної енергії [ДРА] для кожного щура виконували таким чином: за п'ятнадцять хвилин перед вимірюваннями ДРА щурам робили анестезію за допомогою внутрішньочеревинної ін'єкції 100мг/кг кетаміну [Bristol Laboratories, Syracuse, NY] і 0,75мг/кг ацепромазину (acepromazine) [Aveco, Ft.Dodge, IA]. Щура вмішували на акриловий столик під ДРА сканер, перпендикулярний його напрямку; кінцівки витягували і прив'язували паперовою мотузкою до поверхні столика. Попереднє сканування виконували при швидкості сканування, що дорівнювала 50мм/сек. з дозволом сканування 1,5мм×1,5мм для визначення ділянки, що представляє інтерес в ПГК і L4. Застосовували програмне забезпечення для невеликих об'єктів при швидкості сканування, що дорівнює 10мм/сек, з дозволом 0,5мм×0,5мм для кінцевих вимірювань МЩК. Програмне забезпечення дозволяє оператору визначити ділянку шириною 1,5см, яка покриває всю довжину L4. МЩК для відповідних сайтів розраховували за допомогою програмного забезпечення як функцію виснаження подвійного пучка (46,8KeV і 80KeV) рентгенівського випромінювання, що генерується джерелом під суб'єктом, і детектором, який рухається вздовж ділянки, що визначається, над суб'єктом. Дані для МЩК значень (виражених в г/см²) і окремі картини сканування зберігали для статистичного аналізу.

Через один тиждень після оцінки МЩК щурам проводили евтаназію задушенням двоокисом вуглецю. Матки видаляли і проводили зважування. У наступних таблицях узагальнені результати, які були отримані. У групи з імітацією не видаляли яєчники; у всіх інших груп яєчники видаляли. У таблиці, базедоксифену ацетат позначений як БЗА.

Вплив	N	МЩК ^a цілого	Трабекулярна МЩК ^a	Δ ваги ^b тіла	Вага матки
Імітація	8	681,96±10,5*	552,71±16,8*	47,4±4,6*	594,0±73,0*
Носій	8	550,51±20,8	359,93±27,8	91,6±9,3	99,7±5,1
БЗА 0,3мг/кг, 7 х/тиждень	8	604,33±18,6*	425,90±26,3*	60±5,6*	140,3±6,3
БЗА 0,3мг/кг, 1 х/тиждень	8	556,56±20,5	361,93±34,5	80,5±2,0	131,3±7,0
БЗА 1,0мг/кг, 1 х/тиждень	8	562,90±7,7	353,03±15,7	71,3±4,8*	149,9±5,0
БЗА 3,0мг/кг, 1 х/тиждень	8	589,36±10,9	427,00±10,0*	59,3±7,0*	127,3±10,9

^a Середнє (мг/см³) ±СКП

^b Середнє (г)±СКП

³ Середнє (мг)±СКП

*p<0,05 по відношенню до відповідного носія

Результати, отримані при стандартній методиці фармакологічного випробування з використанням базедоксифену ацетату як репрезентативної сполуки, показують, що базедоксифен можна вводити з тривалими інтервалами при збереженні ефективних результатів. На основі результатів, наведених вище, базедоксифен можна вводити згідно з режимом з подовженими інтервалами, змінними в межах від одного разу кожні два дні (через день) до одного разу на тиждень. Доза при даному режимі введення може бути дана відразу або за багато разів в один і той же день. На основі індивідуальних потреб пацієнта базедоксифен можна вводити кожний сьомий день, кожний третій день, кожний четвертий день, кожний п'ятий день,

кожний шостий день або кожний сьомий день (один раз на тиждень). Період введення може бути також відрегульований в залежності від потреб пацієнта, і крім того, може бути розглянутий так, щоб здійснюватися відповідно до режиму з тривалими інтервалами введення. Наприклад, дозування може бути таким, що препарат дається один раз через день, а потім після медичного спостереження може бути скоректоване так, щоб введення проводилося кожний третій день і один раз на тиждень. При введенні таким чином все ж вважається, що введення відбувається згідно з режимом з подовженими інтервалами. Переважно, щоб режим з тривалими інтервалами являв собою введення один раз на тиждень, коли щотижнева доза

дається в один день, або у вигляді разової дози, або розділеної на дві або більше доз протягом одного і того ж дня. Переважно, коли добове дозування у людей при пероральному прийомі знаходиться між 5 і 80мг. Коли базедоксифен вводять один раз на тиждень, переважно, щоб доза для однократного введення на тиждень була в 3-15 раз більше добової дози. Відповідно, переважно, щоб доза для однократного прийому на тиждень при пероральному введенні складала від 15 до 1200мг, що приймаються один раз на тиждень; причому доза приймається за один раз або більше разів протягом дня введення. Коли базедоксифен вводять відповідно до режиму 1 раз кожний другий день (через день), переважно, щоб добове дозування складало від добової дози до 5-кратної добової дози. Відповідно, переважно, при режимі введення в кожний другий день, щоб дозування при пероральному прийомі знаходилося між 5 і 400мг, що приймаються 1 раз кожний другий день, причому дозу приймають за один прийом або більше протягом дня прийому. Переважно, щоб тривалим інтервалом введення було введення один раз на тиждень.

Застосування базедоксифену описане в [патенті США 5998402], який включений в опис у вигляді посилання. Таке застосування включає пов'язані з холестерином рівні холестерину, тригліцеридів, Lp(a) або ЛПНЩ; зниження або лікування гіперхолестеринемії або гіперліпідемії. Базедоксифен придатний для лікування і придушення втрати кісткової тканини, яка може бути результатом порушення балансу утворення нової кісткової тканини і резорбції більш старої тканини у індивідуумів, що приводить до сітчастої втрати кістки. Таке виснаження кісткової тканини відбувається у ряду осіб, особливо у жінок в постменопаузі, жінок, які перенесли білатеральну оофоректомію, тих, хто отримує або отримували тривалу кортикостероїдну терапію, тих, у кого присутня гонадна дисгенезія і страждаючих синдромом Кушинга. В особливих випадках нестачі кісткової тканини, включаючи зуби і кістки рота, поповнення також може бути звернене з використанням цих сполук в індивідуумів з переломами кісток, дефектною будовою кісток і у тих, хто зазнав пов'язаних з кістками хірургічних операцій і/або імплантацій протезу. У доповнення до цих проблем, описаних вище, базедоксифен можна використати при лікуванні остеоартриту, гіпокальцемії, гіперкальцемії, деформуючого остозу (хвороби Педжета), остеомалії, розм'якшення кісток, множинної мієломи і інших форм раку, що володіють ушкоджуючою дією на кісткову тканину.

Базедоксифен придатний також для лікування багатьох захворювань, які є результатом дії естрогенів і надлишку або недостатності естрогенів, включаючи, серед іншого, остеопороз, гіпертрофію простати, хворобливе облісіння, вагінальну і шкірну атрофію, акне, дисфункціональну маточну кровотечу, поліпи ендометрію, доброякісне захворювання молочних залоз, лейоміоми матки, аденоміоз, рак яєчників, безплідність, рак молочних залоз, ендометріоз, рак ендометрію, синдром полікістозу яєчників, серцево-судинне захворювання, контрацепція, хвороба Альцгеймера, зниження

пізнавальної здатності і інші розлади ЦНС, а також деякі види раку, включаючи меланому, рак простати, рак товстого кишечника, рак ЦНС. Крім того, базедоксифен можна використати для контрацепції у жінок в пременопаузі, а також для гормонозаміщувальної терапії у жінок в постменопаузі або при інших станах з дефіцитом естрогенів, коли доповнення естрогенів надало б благотворну дію. Базедоксифен можна також використати для лікування хворобливих станів, коли аменорея є благотворною, таких як лейкемія, ендометріальні вирізання, хронічне ниркове або печінкове захворювання або порушення або розлади коагуляції.

Переважно, щоб базедоксифен вводився перорально. Пероральні препарати, що містять активні сполуки даного винаходу можуть включати будь-які пероральні форми, що звичайно застосовуються, включаючи таблетки, капсули, защічні форми, пастилки, коржики і рідини для перорального прийому, суспензії, або розчини. Капсули можуть містити суміші активних сполук з інертними наповнювачами і/або розріджувачами, такими як фармацевтично прийнятні сорти крохмалю (наприклад, кукурудзяний, картопляний крохмаль або крохмаль з тапіоки), цукри, штучні підсолоджувачі, порошкові форми целюлози, такі як кристалічна і мікрокристалічна целюлоза, мука різних видів, желатин, камеді і т.д. Відповідні таблеткові препарати можуть бути виготовлені звичайним пресуванням, методами вологої грануляції або сухої грануляції і з використанням фармацевтично прийнятних розріджувачів, зв'язуючих засобів, змачувальних речовин, дезінтегруючих агентів, суспендуючих або стабілізуючих речовин, включаючи, але не обмежуючись цим, стеарат магнію, стеаринову кислоту, тальк, лаурилсульфат натрію, мікрокристалічну целюлозу, кальційкарбоксиметилцелюлозу, полівінілпіролідон, желатин, альгінову кислоту, камедь акації, ксантанову камедь, цитрат натрію, складні силікати, карбонат кальцію, гліцин, декстрин, сахарозу, сорбіт, двозаміщений фосфат кальцію, сульфат кальцію, лактозу, каолін, маніт, хлорид натрію, тальк, сухий крохмаль і порошковий цукор. Для пероральних препаратів можна використати стандартні препарати із затриманим або відстроченим вивільненням, щоб змінити всмоктування активної(их) сполуки(сполук). Препарати у вигляді супозиторіїв можуть бути виготовлені з традиційних матеріалів, включаючи масло какао, з доданням різних видів воску або без нього, щоб змінити температуру плавлення супозиторіїв, і гліцерин. Можна також використати водорозчинні основи для супозиторіїв, такі як поліетиленгліколі з різною молекулярною вагою.

Тверді пероральні препарати, переважно у вигляді покритих плівкою таблеток або капсул, придатні для даного винаходу, включають описані активні фармакологічні засоби в поєднанні з системами носіїв і наповнювачів, які мають компоненти:

a) компонент наповнювача і дезінтегруючого агента, що складає приблизно від 5% до приблизно 82% від ваги препарату, переважно, між приблизно 30% і приблизно 80% від ваги препарату, з яких від приблизно 4% до приблизно 40% від ваги

препарата складає один або більше з фармацевтичних прийнятних дезінтегруючих агентів;

б) необов'язково, змочувальна речовина, що складає від приблизно 0,2 до приблизно 5% від ваги композиції, така як вибрана з групи з лаурилсульфату натрію, поліоксіетиленсорбітанових складних ефірів жирних кислот, простих алкілових ефірів поліоксидетилену, сорбітанових складних ефірів жирних кислот, поліетиленгліколів, похідних поліоксидетиленової касторової олії, докузату натрію, сполук четвертинного амонію, складних ефірів цукрів і жирних кислот і гліцеридів жирних кислот;

с) змащувальна речовина, що складає від приблизно 0,2% до приблизно 10% ваг. композиції, така як вибрана з групи з стерату магнію або стеаратів інших металів (наприклад, стеарат кальцію або стеарат цинку), складних ефірів жирних кислот (наприклад, натрійстеарилфумарат), жирних кислот (наприклад, стеаринова кислота), жирних спиртів, гліцерилбегенату, мінерального масла, різних видів парафіну, гідрованих рослинних олій, лейцину, поліетиленгліколів, лаурилсульфатів металів і хлориду натрію; і

д) необов'язково, глідант (речовина, що сприяє ковзанню), що складає від приблизно 0,1% до приблизно 10% ваг. композиції, вибрана з відомих фахівцям, включаючи вибрану з групи з двоокису кремнію, тальку, стеаратів металів, силікату кальцію або лаурилсульфатів металів.

Незважаючи на те, що препарати, описані тут, можна застосовувати в непокритій або в неінкапсульованій твердій формі, переважно, коли кінцеві композиції є покритими або інкапсульованими. Фармакологічні композиції можуть бути, необов'язково, покриті плівковим покриттям, яке переважно складає від приблизно 0,3% до приблизно 8% по вазі від всієї композиції. Плівкові покриття, придатні для даних препаратів, відомі фахівцям і в основному складаються з полімеру (звичайно полімеру целюлозного типу), барвника і пластифікатора. До складу плівкового покриття можна включати додаткові інгредієнти, такі як змочувальні речовини, цукри, смакові добавки, масла і змащувальні речовини для придання деяких характеристик плівковому покриттю. Композиції і препарати, представлені тут, можуть також комбінуватися і перероблятися в твердому виді, потім вміщуватися в капсульну форму, таку як желатинові капсули.

Як компонент наповнювача, вказаний вище, можна використати відомі фахівцям компоненти наповнювачів або зв'язуючих речовин. Для твердих пероральних препаративних форм. Фармацевтично прийнятні наповнювачі або зв'язуючі речовини, вибрані з відомих фахівцям, включають, але не обмежуються цим, лактозу, мікрокристалічну целюлозу, сахарозу, маніт, фосфат кальцію, карбонат кальцію, порошкову целюлозу, мальтодекстрин, сорбіт, крохмаль або силіт.

У поєднанні з ними або замість речовин, перерахованих вище відносно компонента наповнювача, в даних препаратах використовують дезінтегруючі речовини. Ці дезінтегруючі речовини можуть бути вибрані з відомих фахівцям, що включають попередньо желатинований крохмаль і натрійглі-

колят крохмалю. Інші відповідні дезінтегруючі агенти включають натріюкроскармеллозу, кросповідон, крохмаль, альгінову кислоту, альгінат натрію, глини (наприклад, вітам [veegum] або ксантанова камедь), целюлозні пластівці, іонообмінні смоли або шипучі системи, такі як ті, в яких використовуються харчові кислоти (такі як лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, молочна кислота, адипінова кислота, аскорбінова кислота, аспарагінова кислота, ериторбієва кислота, глютамінова кислота і янтарна кислота) і лужний карбонатний компонент (такий як бікарбонат натрію, карбонат кальцію, карбонат магнію, карбонат калію, карбонат амонію і т.д.). Прийнятні дезінтегруючі агенти будуть складати приблизно від 4% до приблизно 40% по вазі, переважно, від приблизно 15% до приблизно 35%, більш переважно, від приблизно 20% до приблизно 35%. Деякі компоненти можуть володіти багатьма функціями в препаратах даного винаходу, діючи, наприклад як наповнювач, так і дезінтегратор, такий компонент можна назвати наповнювачем-дезінтегруючим агентом, і його функція в конкретному препараті може бути єдиною, навіть хоча його властивості можуть дозволити множинну функціональність.

Фармацевтичні препаративні форми і системи носія або наповнювача тут переважно містять також антиоксидант або суміш антиоксидантів, найбільш переважно, аскорбінову кислоту. Інші антиоксиданти, які можна використати, включають аскорбат натрію і аскорбілпальмітат, переважно, в поєднанні з деякою кількістю аскорбінової кислоти. Переважно, інтервал для антиоксиданту(ів) складає від приблизно 0,5% до приблизно 15% по вазі, найбільш переважно, від приблизно 0,5% до приблизно 5% по вазі.

Препарати даного винаходу включають фармацевтичні препаративні форми, що містять фармацевтично ефективну кількість активного фармакологічного засобу і систему носія або наповнювача, що містить:

а) компонент наповнювача і дезінтегруючого агента, що складає приблизно від 50% до приблизно 87% від препарату, причому від приблизно 4% до приблизно 40% по вазі складає одну або більше з дезінтегруючих речовин;

б) змочувальну речовину, що складає від приблизно 0,5 до приблизно 2,7% препарату;

с) змащувальну речовину, що складає від приблизно 0,2% до приблизно 5,5% препарату; і

д) глідант, що складає від приблизно 0,1% до приблизно 5,5% (ваг.) препарату.

Проценти, вищезгадані відносно препаратів, являють собою проценти по вазі від ваги всіх компонентів, перерахованих з а) по d). Препарати, представлені вище, також переважно містять, необов'язково, антиоксидантний компонент, переважно, аскорбінову кислоту, в концентрації від приблизно 0,5% до приблизно 5,5% ваг. від ваги препарату. Препарати також переважно укладені в фармацевтично прийнятній капсулі, такий як желатинова капсула, або покриті плівковим покриттям, що складає від приблизно 0,3 до приблизно 8% ваг. від ваги препарату.

Даний винахід також включає системи фармацевтичного носія або наповнювача, придатні для

фармацевтичних композицій з використанням як активного інгредієнта однієї або більше з описаних сполук або їх фармацевтично прийнятних солей. Ці системи фармацевтичного носія або наповнювача містять, по вазі:

- а) компонент наповнювача і дезінтегруючої речовини, що складає приблизно від 54% до приблизно 80% від препарату, причому дезінтегруюча(і) речовина(и) в ньому складає(ють) від приблизно 4% до приблизно 40% ваг. від ваги препарату;
- б) змочувальну речовину, що складає від приблизно 0,55% до приблизно 2,5% препарату;
- с) змашувальну речовину, що складає від приблизно 0,2% до приблизно 5,5% препарату; і
- д) глідант, що складає від приблизно 0,1% до приблизно 5,0% препарату.

Більш переважні системи носія або наповнювача, представлені вище, також, необов'язково, і переважно містять антиоксидантний компонент,

переважно аскорбінову кислоту в концентрації від приблизно 0,1% до приблизно 5,0% по вазі.

Системи носія або наповнювача даного винаходу включають:

- а) компонент наповнювача і дезінтегруючої речовини, який описаний вище, що складає приблизно від 50% до приблизно 87% від препарату, причому дезінтегруючі агенти складають від приблизно 25% до приблизно 35% від ваги препарату;
- б) змочувальну речовину, що складає від приблизно 0,55% до приблизно 2,7% препарату;
- с) змашувальну речовину, що складає від приблизно 0,2% до приблизно 5,5% препарату; і
- д) глідант, що складає від приблизно 0,1% до приблизно 5,5% препарату;
- е) антиоксидантний компонент, переважно аскорбінову кислоту, в концентрації від приблизно 0,1% до приблизно 5,5% по вазі.

Приклад 1. Базедоксифену ацетат - Швидко-розчинні препарати

Інгредієнт	без аскорбінової кислоти	з аскорбіновою кислотою
Базедоксифену ацетат, мікронізований*	10,00	10,00
Лактоза НФ, швидкотекуча	33,10	31,60
Мікрокристалічна целюлоза, НФ (Авіцел [Avicel] PH101)	25,00	25,00
Крохмаль 1500	20,00	20,00
Лаурилсульфат натрію, НФ	1,50	1,50
Натрійгліколят крохмалю	10,00	10,00
Аскорбінова кислота, USP (ФСША)	-	1,5
Силоїд (Syloid) 244 FP (ФФ)	0,15	0,15
Стеарат магнію	0,25	0,25

*Кількість в складі доводиться до фактичної активності базедоксифену у вигляді вільної основи. Відповідне коректування проводиться з допомогою лактози.

Препарати, представлені вище в таблиці 1, були отримані шляхом включення частини наповнювачів при грануляції, і частину додають також на кінцевих стадіях змішування у вигляді сухих порошків. Профіль розчинення, що отримується для препаратів, показав майже 90% вивільнення лікарської речовини через 30 хвилин. Таким чином, унікальна комбінація дезінтегруючих агентів і розчинних розріджувачів плюс включення як гранульованих, так і порошкових твердих речовин в композицію забезпечує найшвидше вивільнення лікарського засобу.

Вологе гранулювання препаратів, які описані в таблиці 1, можна здійснювати шляхом змішування лікарського засобу і аскорбінової кислоти з частиною лактози, мікрокристалічної целюлози, попередньо желатинованого крохмалю і натрійгліколяту крохмалю. Лаурилсульфат натрію розчиняють у воді і використовують для грануляції суміші порошків в змішувачі з високим зусиллям

зсуву. Гранулят сушать в сушарці з псевдозрідженим шаром до вологості, що дорівнює 2-3%. Розмір частинок висушеного грануляту контролюють шляхом пропущення через млин, обладнаний різальними лопатями і використовуючи сито з номером 20 або 30. Двоокис кремнію і лактозу, що залишилися, мікрокристалічну целюлозу, попередньо желатинований крохмаль і натрійгліколят крохмалю змішують з меленим гранулятом в барабанному змішувачі. Цільову суміш готують шляхом додавання стеарату магнію в барабанний змішувач і перемішування. Пресування здійснюють на роторному таблетковому пресі, використовуючи технологічне оснащення відповідного розміру. Покриття виконують в котлах для нанесення покриття і наносячи покривну суспензію для досягнення відповідного плівкового покриття.

Приклад 2. Модифікований препарат базедоксифену ваг. %

Інгредієнт	5% гранулювання
Базедоксифену ацетат, мікронізований ^a	5,00
Лактоза NF (НФ)	41,00
Мікрокристалічна целюлоза, НФ	35,00
Попередньо желатинований крохмаль НФ	10,00
Лаурилсульфат натрію, NF (НФ)	1,50
1-Аскорбінова кислота, USP (ФСША)	1,50

Натрійгліколят крохмалю, НФ	5,50
Стеарат магнію, НФ	0,50
Очищена вода, USP ^b	qs

^a Кількість в складі доводиться до фактичної активності базедоксифену у вигляді вільної основи. Відповідне коректування проводиться за допомогою лактози.

^b Використовується в процесі, але не міститься в цільовому продукті.

Приклад 3 - Базедоксифену ацетат при 5% гранулюванні

Переважає система носія або наповнювача для утворення грануляту з від приблизно 2 до приблизно 8% по вазі однієї з фармакологічно активних речовин даного винаходу, переважно приблизно 5%, може бути отримана з використанням компонентів носія або наповнювача з ваговим процентним вмістом: лактози - від приблизно 32% до приблизно 38%, мікрокристалічної целюлози - від приблизно 32% до приблизно 38%, попередньо желатинованого крохмалю - від приблизно 12% до

приблизно 16%, аскорбінової кислоти - від приблизно 1% до приблизно 2%, лаурилсульфату натрію - від приблизно 1% до приблизно 2%, натрійгліколяту крохмалю - від приблизно 4% до приблизно 8%, двоокису кремнію - від приблизно 0,1% до приблизно 0,2% і стеарату магнію - від приблизно 0,3% до приблизно 0,7%.

Препаративна форма даного винаходу з використанням базедоксифену як активного інгредієнта при 5% гранулюванні отримують, використовуючи в гранульованій частині компонентів і сухій частині, компоненти, перераховані нижче.

№ продукту	Інгредієнти	мг/елемент
Гранульована частина		
1.	Базедоксифену ацетат	5,00
2.	Лактоза NF (НФ)	26,60
3.	Мікрокристалічна целюлоза, НФ	25,00
4.	Попередньо желатинований крохмаль НФ	10,00
5.	Аскорбінова кислота, USP	1,50
6.	Лаурилсульфат натрію, NF (НФ)	1,50
7.	Натрійгліколят крохмалю, НФ	4,00
8.	Очищена вода, USP	Q.S.
		73,60
Суха частина		
9.	Лактоза НФ (швидкотекуча)	9,75
10.	Мікрокристалічна целюлоза, НФ	10,00
11.	Попередньо желатинований крохмаль НФ	4,00
12.	Натрійгліколят крохмалю, НФ	2,00
13.	Двоокис кремнію НФ	0,15
14.	Стеарат магнію	0,50
		100,00

Плівкове покриття біле Opadry I (YS-1-18027-A) наносили на таблетки, які пресували таким чином:

Доза базедоксифену	вага таблетки, мг	мг плівкового покриття, нанесеного/таблетку
5мг	100	6,0
10мг	200	8,0
20мг	400	13,0

Мається на увазі, що кожний з патентів, заявок і друкованих публікацій, включаючи книги, згаданих в даному патентному документі, включені тим самим у вигляді посилання у всій їх повноті.

Як зрозуміють фахівці в даній галузі, можуть бути зроблені численні зміни і модифікації віднос-

но переважних варіантів даного винаходу, не відходячи від суті даного винаходу. Мається на увазі, що всі такі зміни попадають в об'єм даного винаходу.