



(51) МПК  
*A61K 9/22* (2006.01)  
*A61K 31/4412* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
*A61K 31/4412* (2018.08); *A61K 2121/00* (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2014101231, 13.07.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 13.07.2012

Дата регистрации:  
 15.03.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 19.07.2011 МХ МХ/А/2011/007675

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2015 Бюл. №  
 24

(45) Опубликовано: 15.03.2019 Бюл. № 8

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 19.02.2014

(86) Заявка РСТ:  
 МХ 2012/000067 (13.07.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 ВО 2013/012307 (24.01.2013)

Адрес для переписки:  
 190000, Санкт-Петербург, пер. Гривцова, д. 4А,  
 Деловой комплекс BoollouvCenter, 2-й этаж,  
 Бейкер и Макензи-Си-Ай-Эс, Лимитед, В.М.  
 Белкову

(72) Автор(ы):

АРМЕНДАРИЗ БОРУНДА Хуан (МХ),  
 МАГАНЬЯ КАСТРО Хосе Аугустин  
 Рохелио (МХ),  
 СЕРВАНТЕС ГУАДАРРАМА Хорхе (МХ)

(73) Патентообладатель(и):

СЭЛЛ ТЕРАПИ ЭНД ТЕКНОЛОДЖИ  
 С.А. ДЭ С.В. (МХ)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: CN 101972236 А, 16.02.2011. EP  
 1356816 А1, 29.10.2003. RU 2145850 С1,  
 27.02.2000. RU 2376980 С2, 27.12.2009. SU  
 1719047 А1, 09.11.1989. Государственная  
 фармакопея СССР. 11 изд., выпуск 2.  
 М.: "Медицина"; 1990, стр.154. RU 2240109  
 С2, 20.11.2004. WO 2000027618 А1, 18.05.2000.  
 ГОСТ 24023-80 "Пуансоны круглые с  
 удлиненной рабочей частью. Конструкция  
 (см. прод.)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ В ФОРМЕ ТАБЛЕТКИ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, СОДЕРЖАЩЕЙ ПИРФЕНИДОН, И ЕЁ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ОСЛАБЛЕНИЯ СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, КАПСУЛЯРНОЙ КОНТРАКТУРЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции в форме таблетки с замедленным высвобождением, содержащей от 100 до 600 мг пирфенидона (ПФД), в которой лекарственное средство является биодоступным на протяжении увеличенного периода времени

продолжительностью 12 ч с момента его применения. Настоящее изобретение обеспечивает более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с другими фармацевтическими формами пирфенидона для перорального применения. 7 з.п., ф-лы, 6 ил., 6 табл.

(56) (продолжение):

и размеры", 1999. TOSHIKATSU SHIMIZU et.al. Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the postobstructed kidney / *Kidney International*, 1998, vol. 54, pp. 99-109. Gancedo M et.al. Pirfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation / *Aesthetic Plast Surg.*, 2008 Jan; 32(1), pages 32-40. J.Armendariz-Borunda et.al. A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirfenidone / *Gut*, 2006 Nov; 55(11), pages 1663-1665. "Хроническая почечная недостаточность", размещено в Интернете 17.02.2009 (Найдено он-лайн в Интернете [<http://med4net.ru/pages/view/292.html>], 25.07.2016).

RU 2682177 C2

RU 2682177 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 9/22* (2006.01)  
*A61K 31/4412* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/4412 (2018.08); A61K 2121/00 (2018.08)*(21)(22) Application: **2014101231, 13.07.2012**(24) Effective date for property rights:  
**13.07.2012**Registration date:  
**15.03.2019**

Priority:

(30) Convention priority:  
**19.07.2011 MX MX/A/2011/007675**(43) Application published: **27.08.2015** Bull. № 24(45) Date of publication: **15.03.2019** Bull. № 8(85) Commencement of national phase: **19.02.2014**(86) PCT application:  
**MX 2012/000067 (13.07.2012)**(87) PCT publication:  
**WO 2013/012307 (24.01.2013)**

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, per. Grivtsova, d. 4A,  
Delovoj kompleks BoolloevCenter, 2-j etazh,  
Bejker i Makenzi-Si-Aj-Es, Limited, V.M. Belkovu**

(72) Inventor(s):

**ARMENDARIZ BORUNDA Khuan (MX),  
MAGANYA KASTRO Khose Augustin  
Rokhelio (MX),  
SERVANTES GUADARRAMA Khorkhe (MX)**

(73) Proprietor(s):

**CELL THERAPY AND TECHONOLOGY S.A.  
DE C.V. (MX)**(54) **METHOD FOR MANUFACTURING PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN FORM OF EXTENDED-RELEASE TABLETS CONTAINING PIRFENIDONE AND USE THEREOF IN REGRESSION OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY, BREAST CAPSULAR CONTRACTURE AND HEPATIC FIBROSIS IN HUMANS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention relates to a pharmaceutical composition in the form of a sustained release tablet containing from 100 to 600 mg of Pirlfenidone (PFD), in which the drug is bioavailable for an extended period of time lasting 12 hours from

the administration thereof.

EFFECT: present invention provides a higher therapeutic effectiveness compared with other pharmaceutical forms of pirlfenidone for oral administration.

8 cl, 6 dwg, 6 tbl

C 2  
7 1 1 2 1 7 7  
2 6 8 2 1 7 7  
R UR U  
2 6 8 2 1 7 7  
C 2

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции в форме таблетки с замедленным высвобождением, содержащей пирфенидон (ПФД), обладающей преимуществами и лучшей терапевтической эффективностью по сравнению с другими пероральными фармацевтическими формами пирфенидона, и к ее терапевтическому применению для облегчения симптомов хронической почечной недостаточности, капсулярной контрактуры молочной железы и фиброза печени человека.

Предшествующий уровень техники

Пирфенидон является лекарственным средством, представленным малой молекулой с химическим наименованием 5-метил-1-фенил-2-(1H)-пиридон. Он является непептидной синтетической молекулой с молекулярной массой 185,23 Дальтон. Его химическая формула -  $C_{12}H_{11}NO$ , а его структура установлена. В настоящее время пирфенидон проходит клинический анализ в виде антифибротического лекарственного средства широкого спектра действия. Пирфенидон обладает антифибротическими и противовоспалительными свойствами, которые выражаются в виде снижения экспрессии ТФР- $\beta 1$  (трансформирующий фактор роста, TGF- $\beta 1$ ), ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли, TNF- $\alpha$ ), ФРТ (фактора роста тромбоцитов, PDGF) и, что наиболее важно, экспрессии различных типов коллагена. В настоящее время проходит III фаза испытаний на людях, страдающих фиброзом легких, хронической почечной недостаточностью, обусловленной гломерулонефритом; циррозом печени и капсулярной контрактурой молочной железы.

В базовых и клинических исследованиях, уже опубликованных или находящихся в процессе публикации, показано, что пирфенидон снижает прогрессирование фиброзных поражений. Наиболее важно, что использование пирфенидона позволяет получать указанные эффекты безопасным и нетоксичным образом. Кроме того, известно, что пирфенидон предотвращает развитие фиброза после повреждения определенного органа, например, печени, кожи, почки и т.д.

Известно, что одним механизмом, посредством которого использование пирфенидона позволяет получать указанные терапевтические эффекты, является модуляция действия некоторых цитокинов. Пирфенидон является мощным ингибитором фиброгенных цитокинов и ФНО- $\alpha$ . Имеются убедительные данные о том, что пирфенидон ингибирует избыточный биосинтез и высвобождение некоторых фиброгенных цитокинов, таких как ТФР- $\beta 1$ , оФРФ (основной фактор роста фибробластов, bFGF), ФРТ, и ЭФР (эпидермальный фактор роста, EGF) (Zhang S. et al., Australian and New England J. Ophthalmology 26:S74-S76 (1998)). В других научных источниках также показано, что пирфенидон блокирует синтез и высвобождение избыточных количеств ФНО- $\alpha$  из макрофагов и других клеток (Cain et al., Int'l J Immunopharmacology 20:685-695 (1998)).

С другой стороны, пирфенидон является лекарственным средством, применяемым для восстановления тканей с фибротическими поражениями, а также предотвращения фибротических поражений. Это соединение, как таковое, является известным, и его фармакологические эффекты, как противовоспалительного агента, описаны, например, в Японских заявках №№87677/1974 и 1284338/1976, и включают антипиретический и анальгетический эффекты. В патенте США №3,839,346, опубликованном 1 октября 1974; №3,974,281, опубликованном 10 августа 1976; №4,042,699, опубликованном 16 августа 1977, и №4,052,509, опубликованном 4 октября 1977, описаны способы получения пирфенидона, а также применение его в качестве противовоспалительного агента. Антифибротическая активность 5-метил-1-фенил-2-(1H)-пиридона описана в Мексиканском патенте 182,266.

Описаны новые способы применения пирфенидона, являющиеся объектом настоящего изобретения, демонстрирующие, что указанное соединение является эффективным в снижении побочных эффектов (капсулярной контрактуры молочной железы), наблюдающихся после хирургического введения имплантатов молочной железы у человека.

Далее, как описано и проиллюстрировано в настоящем изобретении, пирфенидон также является эффективным в ослаблении симптомов хронической почечной недостаточности, обусловленной первичным гломерулосклерозом, и фиброза печени.

Современная жизнь характеризуется культом тщеславия и самоуважения как у мужчин, так и у женщин. По этой причине эстетическая хирургия в наши дни пользуется высоким спросом. Одним из наиболее востребованных вариантов эстетической хирургии являются имплантаты молочной железы. Хотя этот тип операций на сегодняшний день является безопасным, побочные эффекты или осложнения все еще являются частыми. Побочными эффектами, наблюдаемыми после введения имплантатов молочной железы, являются воспаление, капсулярная контрактура и развитие фиброза. Различные соединения были проанализированы на предмет снижения указанных побочных эффектов.

Современные концепции красоты обеспечили повышение потребности в операциях на молочных железах с восстановительными и эстетическими целями. Однако, несмотря на высокую эффективность указанной медицинской процедуры, одним из наиболее частых послеоперационных осложнений является отек и контрактура капсулы вокруг имплантата. Указанные осложнения вызывают уродства, твердость и боль в груди, приводя к физическим и психологическим страданиям пациента. Причины и гистопатогенез капсулярной контрактуры полностью не установлены. В различных публикациях отмечена различная частота ее появления в диапазоне от 0 до 74% (1), в зависимости от имплантации, типа покрытия имплантата, текстуры поверхности и анатомического участка (2) (поджелезистого или субпекторального). Причинами этих осложнений могут быть накопление жидкости в ткани кармана для имплантата, интенсивный воспалительный ответ, субклиническая инфекция, возраст пациента, чужеродные материалы и нарушение клеточных и молекулярных механизмов в участке имплантации. Когда вводят имплантат, организм отвечает инкапсулированием и начинает реакцию отторжения (3, 4) с образованием гипертрофического рубца (5, 6). Этот иммунный ответ вызывает продукцию цитокинов и факторов роста, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ФРТ и ТФР- $\beta$ 1 (7, 8). Отмечено присутствие миофибробластов в структуре капсулы с продукцией альфа-ГМА (альфа-гладкомышечного актина), в то время как в наиболее деформированных капсулах отмечена наивысшая продукция альфа-ГМА, что позволяет предположить, что активированные миофибробласты играют непосредственную роль в развитии контрактуры (8). Также было показано, что число фибробластов, присутствующих в ткани, пропорционально толщине контрактуры (9). Для снижения активации фибробластов и контрактуры раны использовали стероидную инфльтрацию в ране и во внутренней части имплантата с минимальными осложнениями. Указанными осложнениями являются тонкая кожа, атрофия мягких тканей, расслаивание, потемнение кожи и выход имплантата на поверхность. Однако побочные эффекты стероидов и других использованных лекарственных средств являются довольно важными и необходимо избегать их постоянного и длительного применения.

Было показано, что пирфенидон (5-метил-1-фенил-2-(1H)-пиридон) (ПФД) является эффективным для профилактики развития фиброза *in vitro* и *in vivo*. Он подавляет

фиброз легких (10), образование спаек брюшины (11), цирроз печени (12, 13), фибромиому матки (14), фиброз почек (15), образование келоидных рубцов (16), и замедляет развитие опухолей центральной нервной системы. Пирфенидон может также специфически ингибировать такие цитокины, как ФНО- $\alpha$ , ФРФ, ФРТ и ТФР- $\beta$  в фибробластах человека, блокируя G1 фазу клеточного цикла. Поскольку имплантат молочной железы индуцирует фиброз и воспаление и поскольку пирфенидон обладает антифибротическими и противовоспалительными свойствами, настоящее изобретение представляет доказательства влияния пирфенидона на ингибирование капсулярной контрактуры имплантата молочной железы у человека.

10 Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ )

- Семейство белков ФНО включает ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$ , Fas лиганд, CD40 лиганд, ОХ-40, RANK-L (лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа-В) и TRAIL (лиганд, индуцирующий ФНО-связанный апоптоз).

15 - По историческим причинам он обозначен как ФНО- $\alpha$ , чтобы отличать его от ФНО- $\beta$  или лимфотоксина.

- Исходно он был идентифицирован как вещество, присутствующее в сыворотке животных, у которых применяли бактериальный эндотоксин (липополисахарид или ЛПС), вызывающий некроз опухоли *in vivo* (из-за чего получил свое наименование).

20 Основным клеточным источником ФНО являются активированные моноклеарные фагоциты, хотя его могут также секретировать антиген-стимулированные Т-лимфоциты, НК-лимфоциты и мастоциты.

- ФНО является основным медиатором острого воспалительного ответа на грамотрицательные бактерии и другие инфекционные микроорганизмы.

25 - Его основное биологическое действие заключается в стимуляции привлечения нейтрофилов и моноцитов в зону инфекции, и в активации указанных клеток для устранения микроорганизмов.

- ФНО существует в виде молекулы, связанной с мембраной моноклеарных фагоцитов, и в растворе.

30 - ФНО, связанный с мембраной, отделяется посредством связанной с мембраной металлопротеазы (ММР-МТ), и высвобождается. Три полипептидных единицы объединяются с образованием циркулирующего белка ФНО.

- Существует два рецептора ФНО (TNF-RI и TNF-RII).

- Рецептор I типа может стимулировать экспрессию генов-медиаторов воспаления или индуцировать апоптоз.

35 - Провоспалительный или анти-апоптотический путь инициируется объединением TRADD (домена смерти, ассоциированного с рецептором ФНО) с интрацитоплазматическим доменом рецептора ФНО, затем с TRAF-2 (факторами, ассоциированными с рецептором ФНО) или RIP-1 (белком, взаимодействующим с рецептором), что приводит к NF- $\kappa$ B- и Ap-1-зависимой экспрессии генов.

40 - Однако, если вместо связывания с TRAF или RIP он связывается с FADD (FAS-ассоциированным доменом смерти), это вызывает апоптоз, поскольку это приводит к расщеплению про-каспазы 8, что в свою очередь активирует эффекторы каспазы, такие как каспаза 3, что является апоптотическим путем.

45 - Если рецептор II типа связывается непосредственно с TRAF, это вызывает экспрессию генов воспалительных медиаторов.

- Гены, индуцируемые рецепторами ФНО, кодируют множество медиаторов воспаления и анти-апоптотических белков.

- На основе вышеизложенного, применение блокаторов рецепторов ФНО- $\alpha$  является

одной из стратегий, предназначенных для подавления воспалительного ответа.

Таким образом, в настоящем изобретении описано и показано, что пирфенидон обладает крайне мощным и избирательным ФНО- $\alpha$ -ингибирующим действием. Эта информация представлена на Фигуре 6.

5 Трансформирующий фактор роста-бета (ТФР- $\beta$ )

- ТФР- $\beta$  был выделен из тромбоцитов человека в 1980-х годах и был идентифицирован как продукт клеток, трансформированных вирусом мышинной саркомы. Позднее он был назван трансформирующим фактором роста-бета из-за его способности к индукции фенотипической трансформации в культуре эпителиальных клеток, поскольку он  
10 индуцирует обратимую трансформацию фибробластов.

- Основным эффектом ТФР- $\beta$  в отношении иммунной системы является ингибирование пролиферации и активации лимфоцитов.

- Вне иммунной системы ТФР- $\beta$  считается основным триггером для продукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса, индукции фиброза посредством стимуляции  
15 продукции коллагена I, III и IV типа, фибронектина, ламинина и протеогликанов. Его уровень повышается при фиброзе печени, легкого и почки в экспериментальных моделях, а также у человека.

- Он синтезируется в виде неактивного димерного предшественника.

- Активный ТФР- $\beta$  связывается с экстрацеллюлярным доменом рецептора II типа.

20 Связывание с лигандом стимулирует интрацитоплазматическое аутофосфорилирование Т $\beta$ RII, благодаря серин/треонин-киназной активности, и в свою очередь Т $\beta$ RII фосфорилирует рецептор I типа, запуская таким образом активацию Smads (молекул, передающих внутриклеточный сигнал), способных к транслокации в ядро и регуляции транскрипции целевых генов, таких как Smad 7, PAI-I коллаген I, ФРТ и сам ТФР- $\beta$ .

25 - Комплексы Smad2/3-Smad4 в ядре могут быть ассоциированы с транскрипцией со-активаторов и со-репрессоров.

- Для Smad идентифицированы три со-репрессора: белок TGIF и два родственных белка, обозначенных как SnoN и c-Ski. Все они являются важными репрессорами сигнального пути ТФР- $\beta$ , хотя их роль в фиброзе печени не полностью установлена.

30 Таким образом, в настоящем изобретении описано и показано, что пирфенидон обладает крайне мощным и избирательным ингибирующим эффектом в отношении продукции ТФР- $\beta$ . Эта информация показана на Фигуре 5.

Цели настоящего изобретения

Одним из объектов настоящего изобретения является описание способа получения  
35 фармацевтической композиции в форме таблетки с замедленным высвобождением, содержащей от 600 миллиграмм до 2400 миллиграмм пирфенидона, чтобы обеспечить таким образом биодоступность лекарственного средства в течение длительного периода времени продолжительностью 12 часов с момента его применения. Таким образом оптимизируется антифибротическое и противовоспалительное действие указанного  
40 лекарственного средства пирфенидона.

Другим объектом настоящего изобретения является то, что применение таблеток с замедленным высвобождением, содержащих пирфенидон, является эффективным для ослабления симптомов хронической почечной недостаточности, вызванной первичным гломерулосклерозом.

45 Другим объектом настоящего изобретения является то, что применение таблеток с замедленным высвобождением, содержащих пирфенидон, снижает и/или уменьшает побочные эффекты капсулярной контрактуры молочной железы после хирургического введения имплантатов молочной железы у человека.

Далее, другим объектом настоящего изобретения являются анти-ФНО- $\alpha$  и анти-ТФР- $\beta$  действия пирфенидона в таблетках замедленного высвобождения для лечения фиброза печени.

5 Настоящее изобретение иллюстрируется, но не ограничивается вышеуказанными объектами; далее показано его применение в способах лечения и/или фармацевтического применения в лекарственных препаратах вместе с приемлемой фармацевтической основой, для лечения или ослабления симптомов хронической почечной недостаточности, а также для лечения, снижения и/или ослабления вредных эффектов капсулярной контрактуры молочной железы, и для лечения фиброза печени.

10 Краткое описание чертежей

Другие особенности и преимущества настоящего изобретения станут ясными из следующего подробного описания, объектов и предпочтительных вариантов осуществления, формулы изобретения и прилагаемых чертежей или фигур, на которых:

15 На Фигуре 1 показана диаграмма развития капсулярной контрактуры молочной железы во время исследования, учитывающего процентное отношение по шкале Бейкера к числу случаев. Также показано сравнение со случаями, когда применяли ПФД. Во всех случаях отмечено существенное улучшение после применения ПФД. Наблюдения в течение шести месяцев показали только один случай рецидива.

20 На Фигуре 2 показана фотография пациентки с диагнозом двусторонняя капсулярная контрактура молочной железы. На изображении слева показана правая молочная железа с контрактурой IV степени и левая молочная железа с контрактурой III степени; на центральном изображении показана та же самая пациентка после шестимесячного применения ПФД, где левая молочная железа показала улучшение до степени, не выявляемой при ультразвуковом или клиническом исследовании, а правая молочная  
25 железа показала улучшение до III степени. Справа показано изображение спустя шесть месяцев, на котором видно отсутствие рецидива.

30 На Фигуре 3 показана фотография пациентки с диагнозом двухсторонняя капсулярная контрактура молочной железы. На изображении слева показана капсулярная контрактура молочной железы IV степени. На изображении с правой стороны показана та же самая пациентка в конце протокола, где обе молочных железы показали улучшение до степени, не выявляемой при ультразвуковом или клиническом исследовании.

35 На Фигуре 4 показана фотография пациентки с диагнозом двухсторонняя капсулярная контрактура молочной железы при лечении посредством капсулоэктомии. На изображении с левой стороны показаны обе молочных железы с контрактурой IV степени во время анализа перед капсулоэктомией; на изображении с правой стороны показана та же самая пациентка при анализе спустя шесть недель после капсулоэктомии, где наблюдалось ослабление симптомов контрактуры молочной железы до III степени в правой молочной железе и до II степени в левой молочной железе.

40 На Фигуре 5 показана диаграмма определения уровня ТФР- $\beta$ 1 в сыворотке самок крыс, которым вводили силиконовые имплантаты в молочные железы для индукции развития контрактуры.

На Фигуре 6 показана диаграмма определения уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке самок крыс, которым вводили силиконовые имплантаты в молочные железы для индукции развития контрактуры.

45 Подробное описание настоящего изобретения

Далее в целом описаны этапы способа получения таблеток.

Общий способ получения таблеток:

- Получение задания;

- Очистка оборудования и производственной площади;  
 - Получение сырьевых материалов, просеивание порошка, смешивание гранулята, сушка, окончательное смешивание, прессование, фасовка в блистерную упаковку, приведение к требуемым техническим условиям;

- 5 - Получение упаковочного материала, и  
 - Помещение на РТ товарный склад.

Хотя общий способ получения таблеток показан выше, в настоящем изобретении подробно описан способ получения фармацевтической композиции таблетки с замедленным высвобождением, содержащей 600 мг пирфенидона, где указанный способ  
 10 включает следующие стадии:

#### Стадия 1

Пирфенидон и диоксид кремния просеивают через сито 30 меш в вибрационном грануляторе и помещают в ленточный смеситель и перемешивают в течение 5 минут.

- 15 Это перемешивание выполняют для лучшей текучести активного ингредиента, поскольку пирфенидон не обладает хорошей текучестью, а диоксид кремния обеспечивает необходимую характеристику благодаря антиадгезивным свойствам.

#### Стадия 2

- 20 Микрористаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) с низкой вязкостью и гидроксипропилметилцеллюлозу с высокой вязкостью просеивают через сито 30 меш в вибрационном грануляторе и помещают в ленточный смеситель со стадии 1, и перемешивают в течение 15 минут.

- Монокристаллическая целлюлоза является разбавителем, придающим таблетке надлежащую жесткость при приложении низких сжимающих усилий; кроме того, она вносит вклад в низкую хрупкость таблеток. Смесь ГПМЦ с низкой и высокой вязкостью  
 25 образует матрикс для высвобождения; ее готовят с отношением смеси, подходящим для медленного и равномерного высвобождения активного действующего вещества до его полного высвобождения за двенадцать часов, что обеспечивает пролонгированную биодоступность активного действующего вещества.

#### Стадия 3

- 30 Стеарил-фумарат натрия просеивают через сито 30 меш в вибрационном грануляторе, и помещают в ленточный смеситель со стадии 1, и перемешивают в течение 3 минут.

Стеарил-фумарат натрия является смазывающим веществом, предотвращающим прилипание таблеток к поверхности пуансона при изготовлении таблетки; кроме того, он снижает трение частиц.

- 35 Стадия 4

Из полученного гранулята формируют таблетки в машине для таблетирования производства Stokes, оснащенной удлинненными пуансонами, имеющими следующие параметры прессования: средняя масса: 850 мг±5%; жесткость: максимум 10 кгс; ломкость: ниже 1%.

- 40 В заключение, проводят отбор контрольных проб для определения соответствия готового продукта необходимым спецификациям.

Таблетки с замедленным высвобождением, содержащие 600 мг пирфенидона  
 Количественный состав рецептуры

Соединение	Количество
Пирфенидон	600,0 мг
Микрористаллическая целлюлоза	118,8 мг
ГПМЦ низкой вязкости	70,0 мг
ГПМЦ высокой вязкости	46,5 мг

Диоксид кремния	8,5 мг
Стеарил-фумарат натрия	6,2 мг

Исследования биодоступности пирфенидона у здоровых добровольцев в соответствии со стандартами Фармакопеи

5 В данном исследовании с участием 11 здоровых добровольцев было показано, что биодоступность данного лекарства в таблетках с замедленным высвобождением с дозировкой 600 мг продлевается до 12 часов, а эффективная терапевтическая концентрация в крови определяется в соответствии со стандартами фармакопеи. Указанные анализы проводили в лаборатории, уполномоченной Мексиканским секретариатом  
10 здравоохранения (данные не показаны).

Данные по максимальной концентрации свидетельствовали, что биодоступность экстраполирована до других более низких концентраций, т.е. 100, 200 или 400 мг.

Применение таблеток с замедленным высвобождением, содержащих пирфенидон, для ослабления симптомов хронической почечной недостаточности

15 Хотя диабетическая нефропатия является основной причиной терминальной почечной недостаточности после четвертого десятилетия жизни, у молодых людей имеются другие причины, неразрывно связанные с патологиями детского и подросткового возраста, так что в популяции с возрастом менее 40 лет имеется потребность в функциональной  
20 замене посредством диализа и трансплантации, наиболее часто связанная с первичными или вторичными гломерулярными заболеваниями. Первой причиной терминальной почечной недостаточности в возрасте до 16 лет являются первичные гломерулярные болезни, которые часто диагностируются на поздней стадии, когда они уже вызывают  
тяжелое поражение структуры почки, т.е. повреждение более 60% популяции нефронов, и к сожалению, проявляются выраженными степенями почечной недостаточности.

25 Самым ранним проявлением первичной гломерулярной болезни является подтвержденная протеинурия, в большинстве случаев, «нефротический синдром»; этот обычно прогрессирующий симптом обычно сопровождается системной артериальной гипертензией, и, в итоге, прогрессирующим нарушением функции почек.

30 За прогрессирование повреждения ответственны некоторые механизмы, одним из которых является интрагломерулярная гипертензия и гиперфльтрация с инициацией неупорядоченного ответа, индуцирующего гломерулосклероз и разрушение нефронов. Повышение интрагломерулярного гидростатического давления может вызвать повышение сокращения мезангиальных клеток и увеличение продукции  
35 трансформирующего фактора роста-бета, а также различных цитокинов и факторов роста.

Они включают такие вазоактивные агенты, как ангиотензин II, тромбоксаны, эндотелии-1, и цитокины типа ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ .

40 В настоящее время считается, что тяжелая и постоянная протеинурия как таковая является независимым фактором, вносящим вклад в прогрессирование всех форм хронического заболевания почек. Избыточная фильтрация белка в проксимальном канальце и ее последующий эндоцитоз может представлять патологический механизм в развитии фиброза почек. Возможный сценарий для разъяснения взаимосвязи между степенью протеинурии и прогрессированием почечной недостаточности может быть  
45 связан с эпителиальными клетками канальцев, которые при эндоцитозе белков активируют и избыточно экспрессируют хемотаксические факторы, такие как факторы моноцитов (MIP-1), стимулируя инфильтрацию мононуклеарных клеток, среди которых макрофаги являются богатым источником TFR- $\beta$ , стимулирующего фенотипические изменения в фибробластах и миофибробластах, повышая синтез экстрацеллюлярного

матрикса и отложение фибриллярного коллагена I и III типа, вносящего вклад в развитие интерстициального фиброза.

При этом тяжелые отложения снижают скорость гломерулярной фильтрации.

5 На основе вышеуказанных механизмов в последние годы были разработаны стратегии для снижения указанных вредных факторов, такие как рационы с низким содержанием белка для уменьшения гиперфильтрации, и сопутствующие лекарства, такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, лизиноприл), или антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны), снижающие интрагломерулярную гипертензию, и таким образом, существенно уменьшающие протеинурию, влияя на механизмы, ответственные за повреждение.

10 Прямые предпосылки

По логическим причинам, применение антифибротического агента, особенно если он снижает экспрессию ТФР- $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , может быть полезным для лечения пациентов с начальными стадиями гломерулярной нефропатии. Это замедлит прогрессирующее и постоянное нарушение, наблюдаемое у этих пациентов, и предотвратит потребность в ранней трансплантации.

На животных моделях было показано, что пирфенидон:

- может предотвращать развитие прогрессирующей болезни почек;
- снижает уровень протеинурии;
- 20 - снижает уровень азота мочевины и сывороточного креатинина;
- улучшает функцию почек, снижая накопление коллагена в корковом веществе почки;
- также снижает экспрессию ТФР- $\beta$ .

Животные, получавшие пирфенидон, росли и развивались нормально, без токсических эффектов.

Пирфенидон является антифибротическим агентом, который, как было показано, является эффективным *in vitro* или *in vivo* для предотвращения и уменьшения развития на экспериментальных моделях:

- фиброза легкого;
- 30 - фиброза почек;
- фиброза печени.

Применение лекарства у человека имело те же самые задачи с фокусом на различных аппаратах и системах. В двух отчетах от 2003 и 2006 об исследовании, проведенном Dr. Armendariz и др., представлены результаты, полученные при использовании пирфенидона у пациентов с фиброзом печени. Указанное исследование в настоящее время было распространено на более многочисленную популяцию и показало благоприятные эффекты по результатам биопсии печени.

С другой стороны, было проведено исследование у пациентов с почечной недостаточностью, леченных гемодиализом и перенесших склерозирующий перитонит. У указанных пациентов оценивали фармакокинетику лекарства. Исследование показало, что не обязательно регулировать дозу пирфенидона у пациентов с повреждением почек, и что пирфенидон хорошо переносится пациентами с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) без существенных побочных эффектов.

Пирфенидон также применялся Cho Me и др. в 2007 у пациентов с нефротическим синдромом и фокальным сегментарным гломерулосклерозом для замедления нарушения функции почек с получением благоприятных результатов. Институт исследования почечных, пищеварительных и диабетических заболеваний, а также Институт здравоохранения США предоставил информацию, касающуюся применения

пирфенидона в двух исследованиях, утвержденных Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств США, одно из которых было проведено на пациентах с фокальным сегментарным гломерулосклерозом на различных стадиях повреждения почек, а второе - на пациентах с диабетической нефропатией.

5 Логическое обоснование

Необходимо учесть, что тяжелая хроническая почечная недостаточность (ХПН) стала важной проблемой в Мексике из-за ее темпа роста (11%). Необходимо разработать надлежащие меры в здравоохранении для компенсации будущих затрат, связанных с этой неизбежной проблемой. Система здравоохранения обеспечивает заместительную почечную терапию (диализ) примерно у 70,000 пациентов, но подсчитано, что на каждого пациента, получившего лечение, приходится два пациента, не получивших лечения. Из-за отсутствия ресурсов, если темп роста сохранится, указанная терапия станет доступной только для одного из четырех пациентов.

По этой причине, с фармакоэкономической точки зрения, разработка новых лечебных стратегий, таких как та, что описана в настоящем описании, имеет огромное значение.

Повреждение почки и его прогрессирование можно изучать с помощью лабораторных способов, направленных на измерение уровня протеинурии, оценку функции почки с помощью клиренса креатинина, реципрокного креатинина (1/креатинин) и цистатина С, и с использованием доплеровского ультразвукового сравнительного анализа, при котором можно наблюдать анатомические, эхосонографические, кортикомедуллярные изменения, а также скорость потока в различных областях почки и индексы резистентности; наконец, золотым стандартом оценки величины повреждения является гистологическое исследование, которое отражает пораженные структуры и степень фиброза. Не все исследования можно провести рутинным образом, поскольку биопсия почки является инвазивной процедурой, повторное проведение которой оправдано только у пациентов, уже подвергшихся первой процедуре, с целью сравнения. С другой стороны, лабораторные и амбулаторные способы можно проводить с определенной последовательностью.

Дизайн исследования

30 Настоящее исследование является проспективным, открытым, продолжающимся в течение 12 месяцев клиническим испытанием на 30 пациентах с первичной нефропатией, с почечным повреждением (стадии 1-4 по классификации KDIGO (программы «Болезни почек: улучшение мировых результатов лечения») в возрасте от 10 до 40 лет, обоих полов. Всех пациентов наблюдали в отношении изменения их состояния на основании их лабораторных анализов в течение по меньшей мере трех месяцев перед включением в исследование. Указанная фаза оценки была нужна для того, чтобы пациент мог проводить собственный контроль.

40 Все пациенты получали пирфенидон перорально (в форме таблетки с замедленным высвобождением) каждые 12 часов в количестве 2400 мг/1,73 м<sup>2</sup> БСА, что эквивалентно 1400 мг/м<sup>2</sup> БСА/24 часа; помимо этого, они также получали обычное лечение первичной нефропатии и ХПН, такое как анти-гипертензивные средства, альфа-кето-аналоги, фосфатные хелатирующие агенты, антагонист ангиотензина II, диета с низким содержанием белка, и т.д.

45 Пациентов исследовали каждые два месяца в течение первых шести месяцев, а затем на 9 и 12 месяц с проведением лабораторных анализов, включая определение уровня цистатина С и клиренса креатинина, реципрокного креатинина и протеинурии при 24-часовом сборе мочи. Два доплеровских ультрасонографических исследования проводили у каждого пациента в начале исследования и спустя 12 месяцев. Оценивали

побочные реакции на лекарство и снижение почечной функции, и процент снижения.

#### Экспериментальные данные/Результаты

- Учитывая вышеизложенное, исследование проводили в популяции пациентов с диагнозом повреждения почек, подтвержденным лабораторными и клиническими методами в качестве общего знаменателя, и где применение пирфенидона в терапевтических дозах на м<sup>2</sup> площади поверхности тела способствовало замедлению или модификации повреждения почек.

- Пирфенидон положительно влиял на скорость прогрессирования почечного повреждения (фазы 1-4 в соответствии с классификацией KDIGO) у пациентов с хронической почечной недостаточностью, обусловленной первичной нефропатией.

- Влияние пирфенидона на функцию почек контролировали с помощью определения уровня цистатина С, реципрокного креатинина плазмы и клиренса креатинина при 24-часовом сборе мочи.

- Далее, был определен и подтвержден благоприятный эффект пирфенидона в отношении протеинурии, посредством сравнительного анализа ультрасонографических данных в начале и в конце лечения, при этом пирфенидон замедлял повреждение пораженных почек по результатам гистологического анализа.

- Очень важным результатом исследования и первым из его данных был тот факт, что побочные эффекты у пациентов с первичной нефропатией были ограничены минимальным процентом пациентов, и быстро исчезали.

Применение таблеток с замедленным высвобождением, содержащих пирфенидон для ослабления симптомов капсулярной контрактуры молочной железы

В настоящее время грудь играет важную роль в чувственности женщин и является символом женственности. По этой причине в последние несколько лет женщины считают хирургическое вмешательство важным средством помощи для увеличения размера или улучшения внешнего вида груди, с эстетической или восстановительной целью. Ранее предпринимались некоторые попытки увеличения размера молочных желез с применением различных инъекционных или имплантируемых материалов, включая элементы самого организма (1895, Czerny), такие как ягодичная жировая ткань. Однако большинство из них приводило к осложнениям, приводящим к получению твердых, болезненных молочных желез, не обладающих желаемой формой. В 1963 Cronin и Gerow применили силиконовый имплантат и с этого времени стало возможным добиться последовательного получения хороших результатов (17, 18).

Однако имеются некоторые риски, связанные с этой операцией. После операции могут возникать некоторые осложнения, такие как инфекция, отек, кровотечение, боль, медленная или плохая заживление, реакция на анестезию, снижение чувствительности, изменение положения имплантата, и наиболее часто, капсулярная контрактура. Это вызывает жесткость, боль и в некоторых случаях отмечается внешняя деформация (19, 20).

Причины и патогенез капсулярной контрактуры полностью не установлены. В некоторых публикациях упоминается различная частота развития капсул от 0% до 74% (1), в зависимости от типа имплантата, поверхности (текстурированной или гладкой), и имплантации или анатомического участка (поджелудочного или субпекторального) (2). Причинами этих осложнений могут быть накопление жидкости в ткани кармана для имплантата молочной железы, интенсивный воспалительный ответ, субклиническая инфекция, возраст пациента, чужеродные материалы и нарушение клеточных и молекулярных механизмов в участке имплантации.

Когда вводят имплантат, организм отвечает инкапсулированием инородного тела

и отторжением (3-6). Этот иммунный ответ опосредован цитокинами и факторами роста, такими как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фактор роста тромбоцитов и трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1) (7, 8). Отмечено присутствие миофибробластов в подвергшейся контрактуре капсуле с  
5 продукцией альфа-гладкомышечного актина (альфа-ГМА); в наиболее деформированных капсулах отмечена наивысшая продукция альфа-ГМА, что позволяет предположить, что активированные миофибробласты играют прямую роль в развитии контрактуры (8). Также было показано, что число миофибробластов, присутствующих в ткани, пропорционально толщине контрактуры капсулы (9). Вышеуказанные данные  
10 были получены у людей.

С другой стороны, в различных исследованиях были использованы модели капсулярной контрактуры молочных желез на животных после размещения имплантатов молочных желез. Различные результаты были получены у таких животных, как свиньи, кролики, крысы, мыши. В некоторых моделях на животных применялось добавление  
15 имплантат-индуцирующего агента для ускорения развития контрактуры. Для всех моделей показано развитие фиброза, активация фибробластов, воспаление и утолщение капсулы молочной железы (21-27).

В предшествующих исследованиях с применением моделей на кроликах и мышах предварительная инстиляция в карман для имплантата 2-меркаптоэтансульфоната  
20 натрия (месна) и митомицина С приводила к уменьшению толщины капсулы, снижала число фибробластов и уменьшала отложение коллагена (21, 22). Однако указанные лекарственные средства в настоящее время не являются широко распространенными в клинической практике. Отмечалось, что использование инфильтрации раны и  
внутренней части имплантата стероидами с целью снижения активации фибробластов  
25 и стягивания раны приводило к незначительным осложнениям. В настоящее время стероиды не предназначены для частого применения и они не рекомендованы производителями имплантатов. Осложнения включают истончение кожи, атрофию тканей, бороздчатость, синеватый оттенок кожи, и выход имплантата на поверхность (28-36).

30 Прямые предпосылки

Было показано, что пирфенидон (5-метил-1-фенил-2-[1H]-пиридон) (ПФД), новый антифибротический агент, является эффективным как *in vitro*, так и *in vivo*, предотвращая и устраняя появление фиброзной ткани на экспериментальных моделях фиброза легкого (10), спаек брюшины (11), при экспериментальном и клиническом фиброзе печени (12,  
35 13), при фибромах матки (14), фиброзе почки (15) и шрамах (16). Кроме того, ПФД может ингибировать продукцию фактора роста фибробластов и трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 фибробластами человека.

С одной стороны, было доказано, что пирфенидон при пероральном применении у самок крыс с силиконовыми имплантатами в молочных железах предотвращает  
40 характерный фиброз капсулы молочной железы, который в итоге вызывает болезненную контрактуру (Matias Gancedo, Aesthetic Plastic Surgery 2008).

Поскольку имплантаты молочной железы индуцируют фиброз и воспаление, а ПФД, как было показано, обладает антифибротическими и противовоспалительными свойствами при различных патологиях разных органов, одной из основных задач  
45 настоящего изобретения является определение фармакологических свойств перорального пирфенидона у пациентов после операции введения имплантатов молочной железы. Исследование было направлено на снижение толщины перипростетической капсулы и/или предотвращение ее утолщения, а также на профилактику рецидива капсулярной

контрактуры.

Применение имплантатов молочной железы связано с осложнениями, такими как капсулярная контрактура (КК). Она определяется как утолщение капсулы, окружающей имплантат, и классифицируется от I степени до IV степени (по шкале Бейкера) в соответствии с текстурой, различимостью имплантата и деформацией, и встречается с частотой от 15 до 45%.

Таблица 1.			
Шкала Бейкера.			
	Твердость	Пальпируемость имплантата	Различимость имплантата
I степень	Слабая	Не пальпируется	Не видим
II степень	Минимальная	Пальпируется	Не видим
III степень	Средняя	Легко пальпируется	Деформация
IV степень	Тяжелая	Жесткий, болезненный и холодный	Сильная деформация

Предыдущие исследования на человеке и в моделях на животных проводились для изучения новых терапевтических вариантов для капсулярной контрактуры молочной железы. К сожалению, большинство из этих видов лечения не обеспечивали существенного ответа и демонстрировали высокий уровень рецидива.

Для медицинского исследования и разработки лекарственного средства очень полезным является использование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП). ОНП не варьирует в значительной степени от одного поколения к другому, и может быть определен посредством генетических маркеров. Генетическим маркером является сегмент ДНК с физическим местоположением, идентифицируемым на хромосоме.

Было установлено, что капсулярная контрактура отчасти проявляется в виде иммунного ответа, опосредованного цитокинами и факторами роста, такими как трансформирующий фактор роста- $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ).

#### Цель исследования

Задачей настоящего исследования является обеспечение другого терапевтического подхода к лечению капсулярной контрактуры молочной железы для реализации лечения, снижающего или устраняющего применение лекарственных средств или хирургических процедур (капсулотомии, капсулоэктомии), описанных к настоящему времени для ее контроля, с получением более низкого уровня рецидива и таким образом, повышения качества жизни пациентов.

#### Дизайн исследования

В пилотном, открытом, проспективном, длительном и аналитическом испытании у 17 пациенток с диагнозом выраженной капсулярной контрактуры молочной железы (III и IV степень по шкале Бейкера) применяли пирфенидон 600 мг перорально в виде таблеток с замедленным высвобождением три раза в сутки (каждые 8 часов) в течение 6 месяцев.

Образцы крови отбирали у каждой пациентки для определения генетических маркеров (ТФР- $\beta 1$ ). С применением ПЦР-ПДРФ, было проведено три эхосонографии молочной железы, одна процедура в начале лечения, другая в конце лечения (6 месяцев), и последняя спустя 6 месяцев после прекращения лечения пирфенидоном (12 месяцев). Оценивали два параметра: передне-задний диаметр и толщину капсулы во всех квадрантах (сравнивая параметры толщины с радиологическими параметрами, установленным по Tomas Stavros, 2006, и определяя корреляцию радиологических и клинических параметров толщины и показателей по шкале Бейкера, установленных по Alon Zahavi MD, 2006 для диагностики капсулярной контрактуры). Наличие жидкости в капсуле, а также признаки втягивания или разрыва наблюдали с помощью 5-12 МГц

линейных или изогнутых магнитных усилителей.

В течение 12 месяцев также проводили клиническую оценку на ежемесячной основе с применением шкалы Бейкера. Оценивали деформацию, текстуру посредством пальпации и чувствительность. Регистрацию каждого анализа проводили с цифровыми фотографиями. Клинические и радиологические изменения оценивались пластическим хирургом и квалифицированным радиологом.

Статистический анализ включал 20 случаев, с учетом 3 пациенток, у которых отмечалась двусторонняя капсулярная контрактура с различной степенью для каждой молочной железы; в целом исследовали 20 молочных желез.

Протокол был утвержден контролирующими органами и этическим комитетом Института реконструктивной хирургии Халиско «Др. Хосе Гуерреро Сантос», регистрационный номер 01/09. Все пациентки подписали документ информированного согласия в начале протокола. Кроме того, это исследование было проведено в соответствии с декларацией Хельсинки и в соответствии с местным законодательством и правилами, применяемыми к использованию нового терапевтического агента в Мексике.

#### Данные/результаты эксперимента

Во всех случаях, включенных в исследование, показано снижение степени капсулярной контрактуры молочной железы. В 70% случаях (n=14) не отмечено клинических или сонографических признаков капсулярной контрактуры (WCSECC). Из этих случаев в 9 (45%) отмечалась III степень, а в 5 случаях (25%) отмечалась IV степень. В остальных 30%, соответствующих IV степени, только снижалась капсулярная контрактура; в 1 случае (5%) от IV до II степени, а в 5 случаях (25%) от IV до III степени. Важно, что спустя 6 месяцев после прекращения лечения пирфенидоном отмечен только 1 случай (5%), когда при IV степени наблюдался рецидив капсулярной контрактуры от WCSECC до III степени в конце исследования, из-за применения стероидов и чрезмерных физических упражнений.

Необходимо подчеркнуть, что у всех пациенток с III степенью (9 случаев (45%)) при лечении пирфенидоном в конце лечения не отмечалось клинических или сонографических признаков капсулярной контрактуры (WCSECC) ( $p < 0,001$ , в соответствии со знаковым ранговым критерием Уилкоксона); (Таблица 2).

Таблица 2.						
Капсулярная контрактура по шкале Бейкера; в начале, спустя 6 месяцев и в конце исследования с применением пирфенидона.						
Степень контрактуры	WCSECC **	I	II	III	IV	Случай
В начале исследования	-	-	-	9	11	20
6 месяцев	10	5	-	5	-	20
12 месяцев	14	-	1	5	-	20

\* $p < 0,001$  со знаковым ранговым критерием Уилкоксона и распределением хи-квадрат  
 \*\* WCSECC - без клинических или сонографических признаков капсулярной контрактуры. В соответствии с Alon Zahavi, MD и Stavros, MD.

Эхографические признаки, соответствующие диагнозу капсулярной контрактуры молочной железы, свидетельствовали о повышении передне-заднего диаметра и толщины капсулы, наличии интракапсулярной жидкости, и ретракции перед началом применения пирфенидона.

Постепенное снижение передне-заднего диаметра (ПЗД) и толщины капсулы было получено в 19 случаях (95%) по результатам эхографии, проведенной спустя 6 и 12 месяцев. Анализ Стьюдента был проведен для парных образцов при исследовании ПЗД, и было получено значение  $P \leq 0,001$  при сравнении параметров в начале лечения и спустя 6 месяцев; и незначимая величина  $P$  была получена при сравнении показателей спустя

6 месяцев и 12 месяцев (Таблица 3). При сравнении толщины капсулы между квадрантами величина  $P$  была значимой в каждом случае, как показано в Таблице 4. Нужно подчеркнуть, что только в одном случае рецидива контрактуры (5%) отмечено повышение указанных параметров спустя шесть и двенадцать месяцев.

5

Сравнение передне-заднего диаметра (ПЗД) имплантата молочной железы при эхографическом анализе в начале, спустя 6 месяцев и 12 месяцев.			
	Исходный ПЗ диаметр*	ПЗ диаметр* спустя 6 месяцев	ПЗ диаметр* спустя 12 месяцев
$\bar{x}$	7,57	6,425	6,085
$\sigma$	2,159	2,319	2,062
T	$P \leq 0,001$		$P =$ незначимые

\* Значения выражены в сантиметрах; T для связанных образцов,  $\bar{x}$  (среднее значение) и  $\sigma$  (среднеквадратическое отклонение).

10

В двух случаях (10%) в группе пациенток с уменьшением от IV до III степени показано сокращение и наличие незначительной субкапсулярной жидкости в конце исследования.

15

Сравнение толщины капсулы в начале и в конце исследования на квадрант.								
	Фиброз капсулы имплантата в OUQ		Фиброз капсулы имплантата в IUQ		Фиброз капсулы имплантата в OLQ		Фиброз капсулы имплантата в ILQ	
	В начале	В конце						
$\bar{x}$	1,505	1,18	1,6	1,19	1,775	1,185	1,86	1,115
$\sigma$	0,464	0,472	0,681	0,518	1,062	0,474	1,280	0,446
T	$P = 0,001$		$P = 0,001$		$P \leq 0,005$		$p \leq 0,01$	

\* Значения выражены в сантиметрах.  
 \*\* OUQ (внешний верхний квадрант), IUQ (внутренний верхний квадрант), OLQ (внешний нижний квадрант), ILQ (внутренний нижний квадрант)  
 +капсулярная контрактура = толщина капсулы  $\geq 1,5$  мм в соответствии с Stavros, и 1,42 мм в соответствии с Alon Zahavi.  
 T для связанных образцов;  $\bar{x}$  (среднее значение) и  $\sigma$  (среднеквадратическое отклонение).

20

25

Генетический анализ однонуклеотидного полиморфизма для ТФР- $\beta 1$  (Таблица 5) показал, что 15 из пациенток (88,2%) были гомозиготными G/G по генотипу (кодон 25; 25/Arg25 генотип Arg), и 2 пациентки (11,8%) были гетерозиготными G/C ТФР- $\beta 1$  по генотипу (кодон 25; 25/Arg25 генотип Arg). По этим данным было определено, что пациентки с генотипом G/G имеют большую вероятность развития капсулярной

30

контрактуры молочной железы.  
 Побочные эффекты, такие как боль в желудке, утомляемость, дерматоз и фоточувствительность, наблюдались только у 6 пациенток (35%), в среднем в течение 10,8 суток.

35

Генотипическая частота и распределение аллелей полиморфизма ТФР- $\beta 1$ Arg25Pro у пациенток в группе с капсулярной контрактурой молочной железы и в группе сравнения с имплантатом молочной железы.				
ТФР- $\beta 1$ (Arg25Pro)				
	Пациентки с капсулярной контрактурой (n=30)		Группа сравнения (n=30)	$p^1$
	Группа, получавшая ПФД (n=17)	Группа с капсулоэктомией (n=13)	Группа сравнения с имплантатом молочной железы	
Генотип	Частота (%)	Частота (%)	Частота (%)	
G/G	15 (88)	13 (100)	5 (17)	
G/C	2 (12)	0 (0)	25 (83)	0,0001
C/C	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Аллель				
G	32 (94)	26 (100)	35 (58)	
C	2 (6)	0 (0)	25 (42)	

40

45

Наконец, проводили статистический анализ переменных по ординарной шкале со

средними значениями и диапазонами; для сравнения использовали знаковый ранговый критерий Уилкоксона и распределение хи-квадрат. Принимая во внимание отношение интервальных переменных, использовали среднее значение и среднеквадратическое отклонение; и для сравнения использовали тест Стьюдента для парных выборок, при котором случай сравнивали с другим случаем. В Таблице 6 обобщен в целом указанный сравнительный анализ.

Таблица 6.			
Сравнение капсулярной контрактуры молочной железы в начале и спустя 12 месяцев в обеих группах.			
Группа	Шкала Бейкера		
	В начале исследования Среднее значение (диапазон)	Спустя 12 месяцев Среднее значение (диапазон)	P**
ПФД (n=20)	4 (3-4)	0,5 (0-3)	0,0001
Капсулоэктомию (n=14)	4 (3-4)	2(1-3)	0,001
P*	НД	≤0,006	

Таблица 6. Результаты статистического анализа исследуемых групп. \*U-критерий Манна-Уитни. \*\*Критерий Уилкоксона для парных выборок НД - недостоверные различия.

Анти-ФНО- $\alpha$  и анти-ТФР- $\beta$ 1 эффекты таблеток пирфенидона с замедленным высвобождением

Пирфенидон, приготовленный в соответствии с ранее описанной количественной рецептурой для с замедленным высвобождением и перед превращением в таблетки, использовали для проведения экспериментов, описанных далее, для демонстрации его анти-ФНО- $\alpha$  и анти-ТФР- $\beta$ 1 эффектов.

По существу, эффективность пирфенидона в индукции ослабления симптомов фиброза на экспериментальном уровне и при лечении человека основана на его ингибирующем действии в отношении синтеза и продукции ФНО- $\alpha$  и ТФР- $\beta$ .

Необходимо подчеркнуть, что *in vitro* и *in vivo* было показано, что пирфенидон избирательно ингибирует NF- $\kappa$ B, резко снижая активацию генов, кодирующих провоспалительные белки (ФНО- $\alpha$  и ТФР- $\beta$ 1).

Данные/результаты эксперимента

Определение уровней ТФР- $\beta$ 1 в сыворотке крови крыс-самок, которым вводили силиконовые имплантаты в молочные железы для индукции развития контрактуры, показано на Фигуре 5. У животных ежедневно применяли пирфенидон в течение 21 дня. На той же самой диаграмме можно видеть, что животные с хроническим повреждением печени, вызванным гепатотоксическим  $CCl_4$  (тетрахлоридом углерода) также имели более низкий уровень ТФР- $\beta$ 1 в сыворотке при лечении пирфенидоном. Уровни ТФР- $\beta$ 1 определяли с применением коммерческого набора для ИФА.

Определение уровней ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови крыс-самок, которым вводили силиконовые имплантаты в молочные железы для индукции развития контрактуры, показано на Фигуре 6. У животных ежедневно применяли пирфенидон в течение 21 дня. На той же самой диаграмме можно видеть, что животные с хроническим повреждением печени, вызванным гепатотоксическим  $CCl_4$  (тетрахлоридом углерода), также имели более низкий уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке при лечении пирфенидоном. Уровни ФНО- $\alpha$  определяли с применением коммерческого набора для ИФА.

Ссылки

1. Burckhardt BR (1988) Capsular contracture: Hard breasts, softdata. Clin Plast Surg 15:521
2. Collins N, Coleman D, Foo ITH, Sharpe DT (2000) Ten years of a prospective randomised controlled trial of textured versus smooth subglandular silicone gel breast implants. Plast Reconstr Surg 106:786-791.
3. Vistnes LM, Ksander GA, Kosek J (1978) Study of encapsulation of silicone rubber implants

in animals: A foreign body reaction. *Plast Reconstr Surg* 62:580-588

4. Coleman DJ, Foo ITH, Sharpe DT (1991) Textured or smooth implants for breast augmentation? A prospective controlled trial. *Br J Plast Surg* 44:444-448

5. Lossing C, Hanson HA (1981) Peptide growth factors and myofibroblastin capsules around human breast implants. *Plast. Reconstr Surg* 91:1277-1286

6. Vistnes LM, Ksander GA, Isaacs G, Rozner L (1981) Elevated glycosaminoglycans and chondroitin 4-sulfate and other properties of contracted human prosthesis capsules. *Ann Plast Surg* 7:195-203.

7. Kuhn A, Sing S, Smith PD (2000) Periprosthetic breast capsules contain the fibrogenic cytokines TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2, suggesting possible new treatment approaches. *Ann Plast Surg* 44:387-391.

8. Brohim RM, Foresman PA, Hildebrandt PK (1992) Early tissue reaction to textured breast implant surfaces. *Ann Plast Surg* 28:354.

9. Lossing C, Hansson HA (1993) Peptide growth factors and myofibroblasts in capsules around human breast implants. *Plast Reconstr Surg* 91:1277-1286.

10. Iyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, Hyde DM, Margolin SB, Giri SN (1995) Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin induced lung fibrosis in hamsters. *J Lab Clin Med* 125:779-785.

11. Al-Took S, Murray C, Tulandi T (1998) Effects of pirfenidone and dermoid cyst fluid on adhesion formation. *Fertil Steril* 69:341-342.

12. Garcia L, Hernandez I, Sandoval A, Salazar, Garcia J, Vera J, Grijalva G, Muriel P, Margolin S, Armendariz-Borunda J (2002) Pirfenidone affectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 32:797-805.

13. Armendariz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-Garcia E, Rincon AR, Sandoval AS, Salazar A, Berumen J, Alvarez A, Covarrubias A, Arechiga G, Garcia L (2006) A pilot study in cirrhotic patients using a new antiinflammatory and antifibrotic agent, pirfenidone. *Gut* 55:1663-1665.

14. Lee B-S, Margolin SB, Nowak AR (1998) Pirfenidone: A novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 219-223.

15. Shimizu T, Kuroda T, Hata S, Fukagawa M, Margolin SB, Kurokawa K (1998) Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the postobstructed kidney. *Kidney Int* 54:99-109.

16. Shetlar MR, Shetlar DJ, Bloom RF, Shetlar CL, Margolin SB (1998) Involution of keloid implants in athymic mice treated with pirfenidone or with triamcinolone. *J Lab Clin Med* 132: 491-496.

17. Porrás-Maria. Tratamiento fisioterapéutico de la contractura capsular después de mamoplastia de aumento. *Revista Colombiana de Cirugía Plástica*. [http://www.medilegis.com/bancoconocimiento/R/Rev\\_cirugiaN3dic\\_contractura/articulocontractura.htm](http://www.medilegis.com/bancoconocimiento/R/Rev_cirugiaN3dic_contractura/articulocontractura.htm).

18. [http://es.wikipedia.org/wiki/Aumento de pecho](http://es.wikipedia.org/wiki/Aumento_de_pecho), la Fundación Enciclopedia Wikimedia Project.

19. [http://es.wikipedia.org/wiki/Aumento de pecho](http://es.wikipedia.org/wiki/Aumento_de_pecho), la Fundación Enciclopedia Wikimedia Project.

20. F.J. Escudero, y col. Reacción Tisular a la Prótesis Mamaria. *Contractura Capsular Periprotésica*. *An Sist. Sanit. Nancar*. 2005; Vol.28 (Suplemento 2): 41-53.

21. Ajmal N, Riordan CL, Cardwell N, Nanney LB, Shack RB (2003) The effectiveness of sodium 2-mercaptoethane sulfonate (MESNA) reducing capsular formation around implants in a rabbit model. *Plast Reconstr Surg* 112:1455-1461.

22. Frangou J, Kanellaki M (2001) The effect of local application of mitomycin C on the

development of capsule around silicone implants in the breast: An experimental study in mice. *Aesth Plast Surg* 25:118-128.

23. Eltze E, Bettendorf O, Rody A, Jackisch C, Herchenroder F, Bocker W, Pflleiderer B (2003) Influence of local complications on capsule formation around model implants in a rat model. *J Biomed Mater Res* 64A:12-19.

24. Minami E, Jun Koh I, Ronche JC, Ferreira J, Logullo AF, Waitzberg A, Chifferi V, Fortoul-Rosewick T, Dominguez-Pereira M, Nascimento PH, Saldiva P, Poli de Figueiredo LF (2006) The composition and behavior of capsules around smooth and textured breast implants in pigs. *Plast Reconstr Surg* 118:874-884.

25. Eltze E, Schafer U, Bettendorf O, Rody A, Herchenroder F, Chiwritsch T, Jackisch C, Pflleiderer B (2006) Radiation-induced capsule tissue reactions around textured breast implants in a rat model. *Breast* 15:331-338.

26. Adams WP, Haydon MS, Raniere J, Trott S, Marques M, Feliciano M, Robinson JB, Tang L, Brown SA (2006) A rabbit model for capsular contracture: development and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 117:1214-1219.

27. Cardenas-Camarena L, Paillet JC, Briseno R: Electrostimulation (2005) Uses and applications for periprosthetic capsular contracture: Experimental model. *Aesth Plast Surg* 29:410-114.

28. Peterson HD, Burt GB Jr (1974) The role of steroid in prevention of circumferential capsular scarring in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 54:28

29. Perrin ER (1976) The use of soluble steroid within inflatable breast prostheses. *Plast Reconstr Surg* 57:163

30. Vinnik CA (1976) Spherical contracture of fibrous capsules around breast implants: Prevention and treatment. *Plast Reconstr Surg* 58:555.

31. Ellemberg AH (1977) Marked thinning of the breast skin flaps after the insertion of implants containing triamcinolone. *Plast Reconstr Surg* 60:755.

32. Carrico TJ, Cohen IK (1979) Capsular contracture and steroid related complication after augmentation mammoplasty: A preliminary study. *Plast Reconstr Surg* 64:377.

33. Baker JL Jr (1981) The effectiveness of alpha-tocopherol (vitamin E) in reducing the incidence of spherical contracture around breast implants. *Plast Reconstr Surg* 68:696.

34. Cucin RL, Guthrie RH, Graham M (1982) Rate of diffusion of Solu-Medrol across the silastic membranes of breast prostheses: An in vivo study. *Ann Plast Surg* 9:228.

35. Cafee HH (1984) The effects of intraprosthetic methylprednisolone on implants capsules and surrounding soft tissue. *Ann Plast Surg* 12:348.

36. Gayou R, Rudolph R (1979) Capsular contraction around silicone mammary prostheses. *Ann Plast Surg* 2:62.

#### (57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция в форме таблетки с замедленным высвобождением, состоящая из пирфенидона 100, 200, 400 или 600 мг, микрокристаллической целлюлозы 118,8 мг, ГПМЦ низкой вязкости 70,0 мг, ГПМЦ высокой вязкости 46,5 мг, диоксида кремния 8,5 мг, стеарил-фумарата натрия 6,2 мг.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, характеризующаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция получена способом, включающим следующие стадии:

- пирфенидон и диоксид кремния просеивают через сито 30 меш в вибрационном грануляторе и помещают в ленточный смеситель и перемешивают в течение 5 мин;
- микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметил-целлюлозу (ГПМЦ) с низкой вязкостью и гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) с высокой вязкостью просеивают через сито 30 меш в вибрационном грануляторе и помещают в ленточный

смеситель со стадии 1, и перемешивают в течение 15 мин;

- натрия стеарил-фумарат просеивают через сито 30 меш в вибрационном грануляторе, помещают в ленточный смеситель со стадии 1, и перемешивают в течение 3 мин; и

5 - из полученного гранулята формируют таблетки в машине для таблетирования производства Stokes, оснащенной удлиненными пуансонами, имеющими следующие параметры прессования: средняя масса: 850 мг  $\pm$  5%; жесткость: максимум 10 кгс; ломкость: ниже 1%.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2 для применения при лечении хронической почечной недостаточности, обусловленной первичным  
10 гломерулосклерозом.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2 для применения при лечении вредных эффектов при капсулярной контрактуре молочной железы.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4 для применения при лечении вредных эффектов при капсулярной контрактуре молочной железы, наблюдаемой после  
15 хирургического введения имплантатов молочной железы у человека.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2 для применения при лечении фиброза печени.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, обладающая анти-ФНО- $\alpha$  и анти-ТФР- $\beta$ 1 активностью, для лечения фиброза печени.

20 8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7 для применения при фармацевтическом лечении посредством перорального применения примерно от 600 до 2400 мг пирфенидона в сутки.

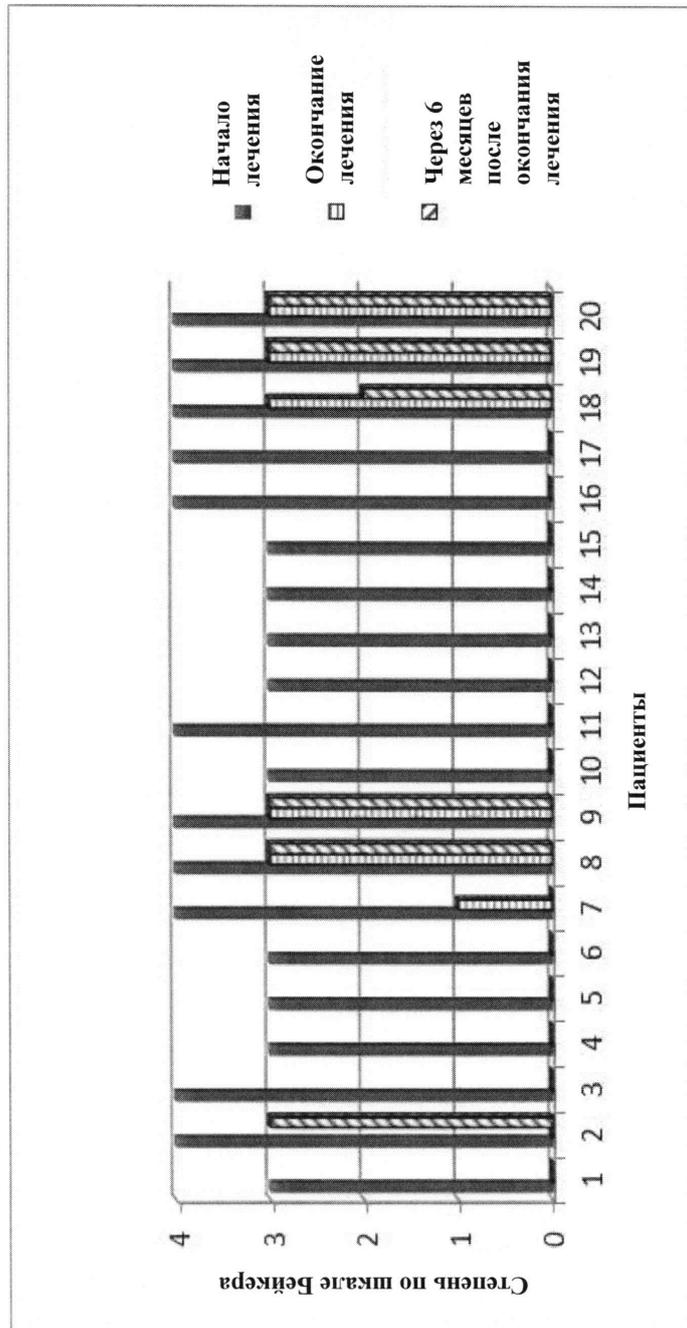
25

30

35

40

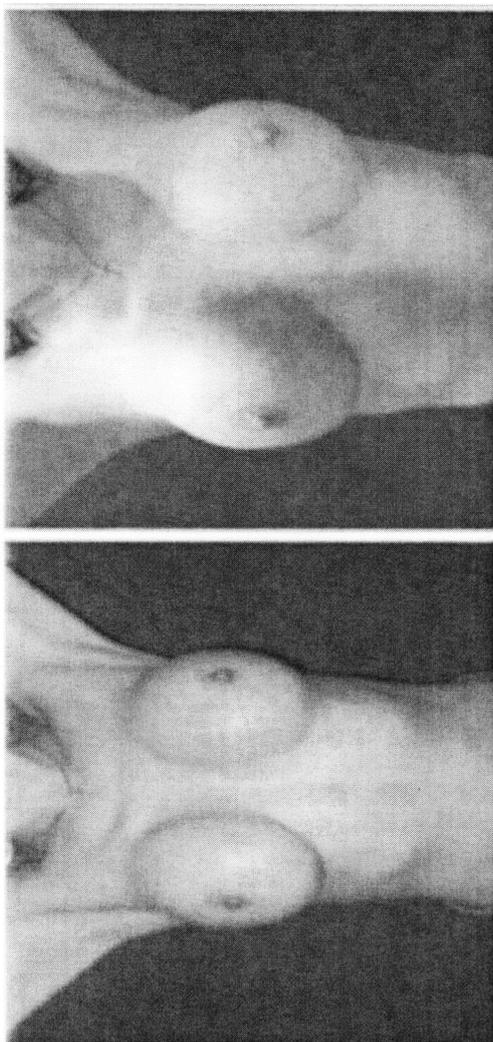
45



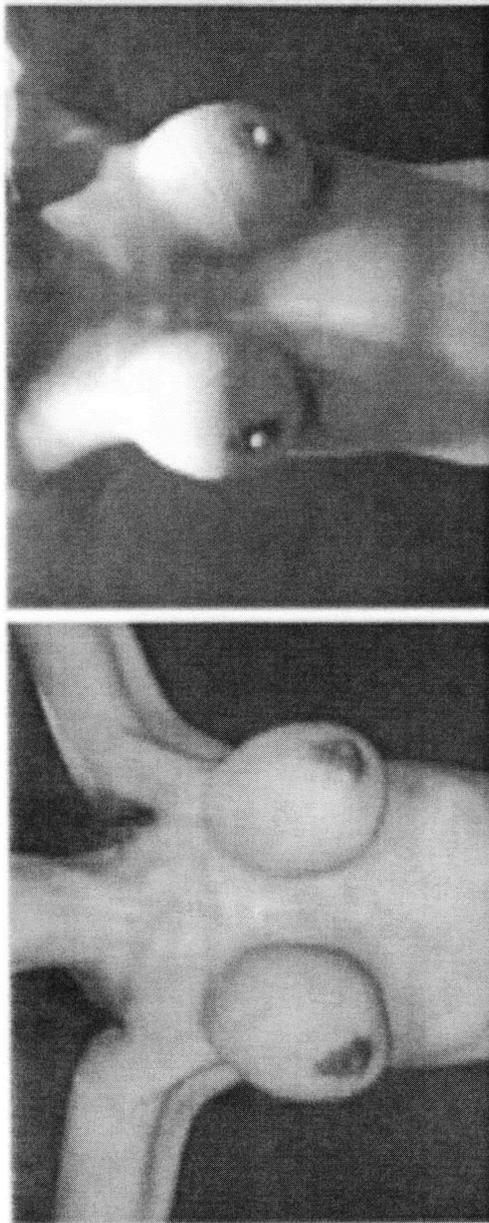
Фиг. 1



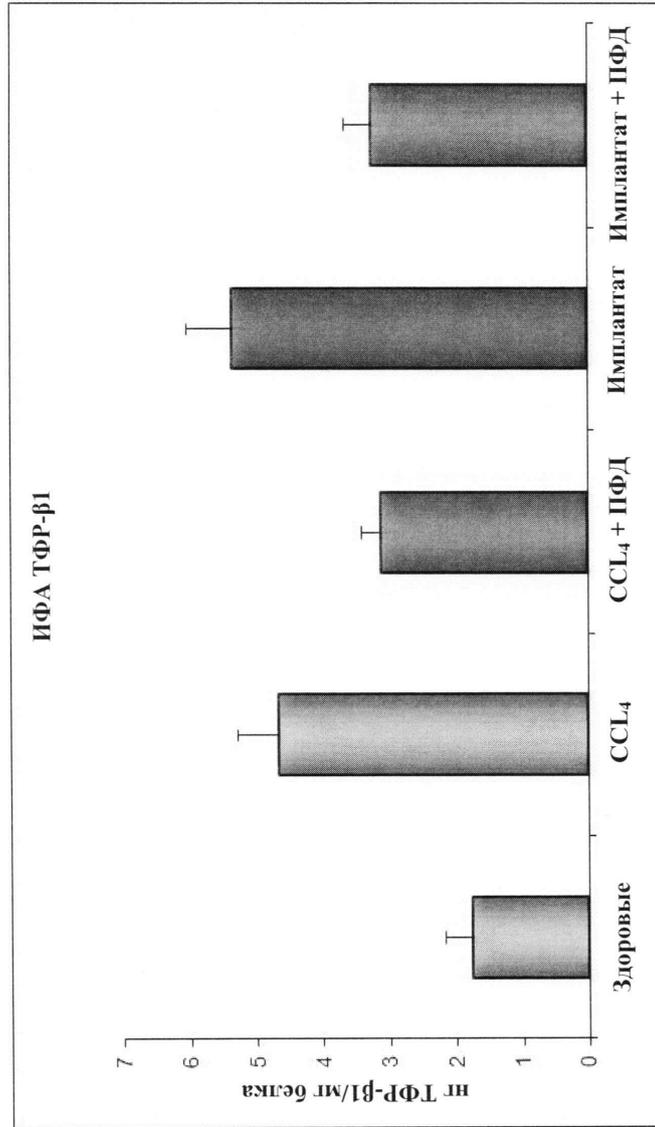
Фиг. 2



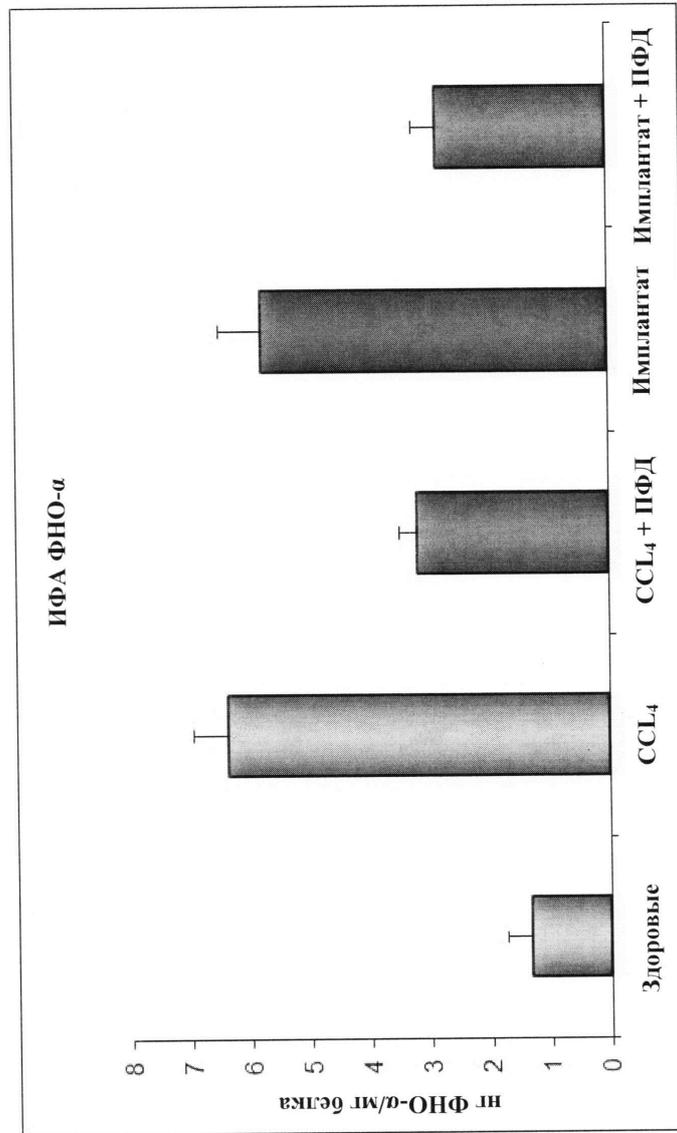
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6.