



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **104847**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/27 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 06063	(72) Винахідник(и):	Баркан Рефаель (IL), Гікавіі Віктор (MD)
(22) Дата подання заявки:	06.11.2008	(73) Власник(и):	БАРКАН-ФАРМА С.Р.Л., Str. V. Alecsandri 74/2, Chisinau, 2012, Republic of Moldova (MD)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2014	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2007 0102, 2008 0075	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 20070088005 A1, 19.04.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	06.11.2007, 17.03.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	MD, MD		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.09.2010, Бюл.№ 17		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2014, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/IL2008/001466, 06.11.2008		

(54) ПОХІДНІ S-АЛКІЛІЗОТІОУРОНІЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ З ГІПЕРСКОРОЧУВАНІСТЮ МАТКИ

(57) Реферат:

Зокрема, заявлений винахід належить до медицини, стосується способу лікування анормальної маточної кровотечі та дисменореї, що полягають у застосуванні до жінок, що потерпають від таких розладів, фармацевтичної композиції, що містить похідне S-алкілізотіоуронію.

UA 104847 C2

Заявлений винахід стосується способів лікування розладів з гіперскорочуваністю матки. Зокрема, заявлений винахід стосується способів лікування анормальної маточної кровотечі та дисменореї, що полягають у застосуванні до жінок, що потерпають від таких розладів, фармацевтичної композиції, що містить похідне S-алкілізотіоуронію.

5 Анормальна маточна кровотеча

Патологічна або анормальна маточна кровотеча охоплює маточну кровотечу, менорагію та гіперменорею. Середня втрата крові протягом нормальної менструації є приблизно 30 мл протягом періоду, що продовжується протягом у середньому 5 діб. Якщо втрата крові перевищує 80 мл, її класифікують як патологічну або анормальну.

10 Маточну кровотечу визначають як кровотечу, що може або ні супроводжуватися боєм та не може бути зв'язаною із менструацією або циклом. Якщо вона продовжується протягом 7 діб, втрата крові часто перевищує 80 мл.

Менорагія є менструацією, що може або ні супроводжуватися боєм, звичайно кожні 27-28 діб, що, коли це продовжується протягом 7 діб, асоціюється у більшості випадків зі збільшеною втратою крові більше 80 мл.

15 Гіперменорею визначають як менструацію, що може або ні супроводжуватися боєм, звичайно кожні 27-28 діб протягом 4-5 діб з підвищеною втратою крові більше 80 мл.

Анормальна маточна кровотеча є типовою для юнацтва та під час менопаузи, у котрій фолікул-стимулювальні розлади, ановуляція, та постійність жовтого тіла та фолікула відбуваються групами. Інцидентність анормальної маточної кровотечі є високою та представляє одну з найбільш частих причин гінекологічної консультації для жінок репродуктивного віку.

20 Анормальна маточна кровотеча є головним чином викликану наявністю лейоміом або фіброїдів у матці. Іншими причинами анормальної маточної кровотечі є ендометріальні поліпи, аденоміоз, перименопаузальна гормональна перебудова, а також ідіопатична кровотеча (тобто, кровотеча для котрої нема очевидної причини). Крім того, анормальна маточна кровотеча часто є результатом застосування контрацептивів на базі тільки прогестину.

25 Сучасні способи лікування анормальної маточної кровотечі є обмеженими. Хірургічні способи лікування охоплюють видалення матки, міомектомії, та ендометріальне видалення. Ці способи лікування потребують анестезії та можуть давати результатом значну захворюваність та, нечасто, смертність.

30 Сучасні нехірургічні способи лікування анормальної маточної кровотечі сфокусовані на маніпулюванні сукупності стероїдних гормонів, охоплюючи застосування пероральних контрацептивів, агоністів та антагоністів GnRH та прогестинів. Ці способи лікування дають обмежену ефективність та/або значний вплив на інші залежні від стероїдних гормонів тканини, охоплюючи грудні залози або кістки.

35 Дисменорея

Дисменорея є звичайним періодичним розладом, що вражає юних дівчат та жінок, та тісно асоційована з менструальним циклом. Є два типи дисменореї, що є найбільш поширеними: первинна дисменорея та вторинна дисменорея. У первинній дисменореї нема базових або асоційованих органічних патологій матки, фалопієвих труб або яєчника. У вторинній дисменореї органічні патології у матці, фалопієвих трубах або яєчнику існують. Деякими причинами вторинної дисменореї є ендометріоз, маточні міоми, маточні поліпи, маточні зрощування, кисти яєчника, аденоміоз, тазові запальні хвороби (PID), та наявність внутрішньоматочного пристрою.

40 Тоді як первинна та вторинна дисменореї потребують відмінного лікування (останній тип зазвичай потребує хірургії), обидва типи мають наслідком збільшені рівні синтезу простагландинів. Звідси, симптоматологія дисменореї є схожою на симптоматологію побічної дії від застосування простагландину, а саме, нудота, блювання, діарея, вазоконстрикція (тобто, маточна ішемія), та суворі маточні спазми. Подразливість та інші психологічні порушення є також симптомами дисменореї.

50 Звичайні способи лікування первинної дисменореї полягають у застосуванні пероральних контрацептивів (ендокринна терапія) та інгібіторів простагландин-синтетази, особливо нестероїдних антизапальних агентів (NSAID). Однак, пероральні контрацептиви не є первинним вибором лікування для усіх жінок дітородного віку, оскільки вони несуть ряд протипоказань, та їх треба приймати регулярно принаймні три (іноді чотири) тижні місяця.

55 Інгібітори простагландин-синтетази (PSI), з іншого боку, приймають звичайно 2-3 доби менструального циклу для лікування первинної дисменореї. Таким чином, тоді як NSAID є переважними для лікування первинної дисменореї відносно пероральних контрацептивів, NSAID викликають побічну дію, особливо різні шлунково-кишкові розлади (наприклад, виразки шлунка), ниркову дисфункцію, та порушення центральної нервової системи (наприклад, головний біль, запаморочення та сонливість).

Інші пов'язані з ліками способи лікування дисменореї охоплюють насичені прогестероном внутрішньоматочні пристрої, та антагоністи кальцію (для інгібування скорочення м'язів). Обмежену ефективність спостерігали при застосуванні бетаміметичних агентів, та токолітичних агентів (тобто, етанолу).

Лікування вторинної дисменореї загалом дає пояснення бази органічної патології та її лікування зазвичай хірургічним втручанням. Будь-яка терапія жінок з вторинною дисменореєю є з деяким проміжним полегшенням симптомів, тоді як прояснюється базова патологія та/або пацієнтка очікує доречну хірургію. Однак, є деякі випадки вторинної дисменореї, де лікування є доречним. Наприклад, жінок, хто має дисменорею від застосування IUD, лікують інгібітором простагландин-синтети.

Патент США № 5,962,413 Garfield et al. розкриває способи регулювання залежної від нітроген-оксиду скорочуваності матки самиць ссавців, що полягають у застосуванні до самиць ссавців, вражених дисменореєю, дисфункціональною маточною кровотечею, передчасними пологами або післяпологовою кровотечею, субстрату нітроген-оксид-синтази та/або донору нітроген-оксиду поодиночі або у комбінації з одним або більше інгібіторами простагландину, простагландин-міметиком, прогестинном, антагоністом окситоцину або β -агоністом.

Патент США № 6,440,445 Nowak et al. розкриває способи лікування анормальної маточної кровотечі застосуванням сполук, що блокують реакцію маточних стромальних клітин на ангіогенні фактори, блокуванням рецепторів у маточних епітеліальних або стромальних клітинах на фактори росту, та/або інгібуванням інших рецепторів на ці фактори росту. Сполуки охоплюють інтерферони, гепарин, гепарино-подібні поліароматичні аніонні сполуки, сполуки на базі сульфатованого гепарину, секретовані або розчинні FGF-рецептори, та/або RGD-пептид.

Патент США № 6,451,780 до Chwalsz et al. розкриває способи лікування дисфункціональної маточної кровотечі, що полягають у застосуванні до жінок при потребі вказаного лікування антагоністу прогестерону.

Патент США № 5,912,006 Bockow et al. розкриває способи зменшення або полегшення симптомів дискомфорту, асоційованих з менструацією, особливо з менструаційним болем. Способи полягають у локальному чи місцевому застосуванні до суб'єкта при потребі такого лікування композиції, що містить омега-жирну кислоту та інгібітор цикло-оксигенази.

Патент США № 6,207,696 Peterson et al. розкриває способи та композиції для запобігання або лікування станів або розладів репродуктивної системи жінок, що полягають у застосуванні гістидину поодиночі або у комбінації з іншими терапевтичними агентами.

Патент США № 7,148,208 Barkan et al. розкриває способи лікування головного болю та мігрені а також нудоти та блювання, що полягають у застосуванні до суб'єкта при потребі такого лікування композиції, що містить похідне S-алкілізотіоуронію.

Публікація міжнародної патентної заявки № WO 2007/029255 деяких із заявників заявленого винаходу стосується способів запобігання гіпотензії та стабілізування тиску крові у гемодіалізованих пацієнтів, що полягають у застосуванні до цих пацієнтів фармацевтичної композиції, що містить похідне S-алкілізотіоуронію.

Публікація міжнародної патентної заявки № WO 2007/108004 заявників заявленого винаходу стосується способів лікування запалення, що полягають у застосуванні до суб'єкта при потребі такого лікування фармацевтичної композиції, що містить похідне S-алкілізотіоуронію.

Останнім часом у неопублікованих дослідженнях S-етилізотіоуроній бромід застосовувано для лікування анормальної маточної кровотечі та тазового болю, асоційованого з маточною міомою у жінки. Хоча S-етилізотіоуроній бромід виявився ефективним у зменшенні анормальної маточної кровотечі та тазового болю, він викликає нетривалу дію, супроводжувану побічною дією, як-то порушення та ускладнення травлення.

Є ще потреба у поліпшених способах лікування анормальної маточної кровотечі та дисменореї у самиць, що мають менше протипоказань у порівнянні з лікуванням зараз застосовуваним для цих розладів.

Способи заявленого винаходу лікування розладів з гіперскорочуваністю матки полягають у застосуванні до самиці фармацевтичної композиції, що містить похідне S-алкілізотіоуронію.

Зараз розкрито, що застосування фармацевтичної композиції, що містить як активний агент S-етилізотіоуроній діетилфосфат, до жінок, що потерпають від анормальної маточної кровотечі, зменшувало та навіть скасовувало анормальну маточну кровотечу.

Несподівано, крім того розкрито, що застосування S-етилізотіоуроній діетилфосфату до жінок, що потерпають від анормальної маточної кровотечі дає довготривалу дію у кілька місяців після призупинення лікування, менструальні цикли у цих жінок показали нормальні тривалість та інтервал.

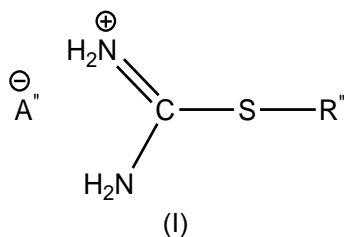
Крім того розкрито, що застосування фармацевтичної композиції, що містить S-

етилізотіоуроній діетилфосфат, до жінок, що потерпають від первинної або вторинної дисменореї зменшувало та навіть викорінювало інтенсивність та частоту тазового болю у цих жінок.

Заявлений винахід крім того стосується вагінальних супозиторіїв, що містять S-етилізотіоуроній діетилфосфат як активний агент, що є дуже переважними засобами для лікування анормальної маточної кровотечі та дисменореї внаслідок їх високої терапевтичної ефективності і малої побічної дії або без побічної дії, ефективність щодо собівартості та гарної локальної терпимості.

Неочікувано, S-етилізотіоуроній діетилфосфат виявився кращим за S-етилізотіоуроній бромід, оскільки він викликає довшу біоактивність, вищу ефективність, та малу побічну дію або без побічної дії.

Згідно з першим аспектом спосіб заявленого винаходу стосується лікування розладу з гіперскорочуваністю матки у жінок, що полягає у застосуванні до жінок терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить як активний агент сполуку формули I:



де

R'' – розгалужений чи ні алкіл, як варіант, заміщений галогеном; та

A'' (-) – аніон, похідний від кислоти з вмістом фосфору, естеру фосфорної кислоти та аміду фосфорної кислоти.

Згідно з певними втіленнями аніонні сполуки формули I є похідними моно або діалкіл-естеру фосфату або фосфіту.

Згідно з додатковими втіленнями сполуку вибрано з групи:

S-метилізотіоуроній метилфосфіт;

S-метилізотіоуроній диметилфосфат;

S-етилізотіоуроній метафосфат;

S-етилізотіоуроній етилфосфіт;

S-етилізотіоуроній діетилфосфат;

S-пропілізотіоуроній пропілфосфіт;

S-ізопропілізотіоуроній метафосфат;

S-ізопропілізотіоуроній ізопропілфосфіт;

S-бутілізотіоуроній дибутилфосфат; та

S-ізобутілізотіоуроній ізобутилфосфіт.

Згідно з певним втіленням сполукою є S-етилізотіоуроній діетилфосфат.

Згідно з певними втіленнями розлад з гіперскорочуваністю матки вибрано з групи: анормальна маточна кровотеча, дисменорея та передчасні пологи. Згідно з певними втіленнями розлад з гіперскорочуваністю матки є анормальна маточна кровотеча або дисменорея. Згідно з наступними втіленнями анормальну маточну кровотечу вибрано з групи: маточна кровотеча, менорагія та гіперменорея. Згідно з певним втіленням анормальна маточна кровотеча є наслідком маточних фібриноїдів або міом. Згідно з наступними втіленнями дисменорею вибрано з групи: первинна дисменорея та вторинна дисменорея. Згідно з певним втіленням дисменорея є первинною дисменореєю.

Згідно з наступними втіленнями фармацевтичну композицію створюють у формі, вибраній з групи: розчин, суспензія, емульсія, таблетка, капсула, порошок, вагінальний або ректальний супозиторій, інтравагінальний тампон, інтравагінальне кільце, інтравагінальний песарій, інтравагінальна губка, лікувальний внутрішньоматочний пристрій (IUD), аерозоль, крем, гель, мазь, та композиція з безперервним вивільненням. Згідно зі зразковим втіленням фармацевтичну композицію створюють як вагінальний супозиторій.

Згідно з наступними втіленнями фармацевтичну композицію застосовують пероральним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, інтраперитонеальним, інтраназальним, інтравагінальним, цервікальним, внутрішньоматочним, ректальним, трансмукозальним або трансдермальним шляхом. Згідно з певним втіленням фармацевтичну композицію застосовують пероральним шляхом. Згідно зі зразковим втіленням фармацевтичну композицію застосовують

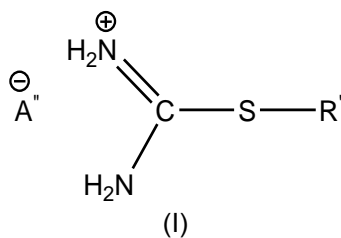
вагінальним шляхом.

Згідно з наступними втіленнями фармацевтичну композицію застосовують перед початком розладу зі скорочуваністю матки або при розладі зі скорочуваністю матки. Згідно з наступними втіленнями фармацевтичну композицію застосовують перед менструацією або при менструації.

Згідно зі зразковим втіленням фармацевтичну композицію застосовують раз на добу при менструації для полегшення дисменореї. Згідно з ще одним зразковим втіленням фармацевтичну композицію застосовують раз на добу при анормальній маточній кровотечі. Звичайно, фармацевтичну композицію застосовують раз на добу протягом 1 – 10 діб, переважно раз на добу протягом 1 – 8 діб, більш переважно раз на добу протягом 1 – 6 діб, або до зникнення розладу з гіперскорочуваністю матки або асоційованих виявів, особливо анормальної маточної кровотечі. Треба розуміти, що заявлений винахід стосується застосування фармацевтичної композиції 2, 3, 4, або більше разів на добу, поки лікують або полегшують розлад з гіперскорочуваністю. Так само, заявлений винахід стосується застосування фармацевтичної композиції раз на дві доби, раз на три доби, тощо, поки розлад з гіперскорочуваністю лікують або полегшують.

Згідно з певними втіленнями, якщо фармацевтичну композицію створюють як вагінальний супозиторій, терапевтично ефективна кількість сполуки формули I є приблизно 1 – 400 мг, альтернативно приблизно 50 мг – 200 мг. Згідно з певним втіленням терапевтично ефективна кількість S-етилізотіоуроній діетилфосфату у вагінальному супозиторії є приблизно 100 мг на окрему дозу.

Згідно з ще одним аспектом заявлений винахід стосується вагінального або цервікального пристрою, що містить терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції, що містить як активний агент сполуку формули I:



де
R'' – розгалужений чи ні алкіл, як варіант, заміщений галогеном; та
A'' (-) – аніон, похідний від кислоти з вмістом фосфору, естеру фосфорної кислоти та амідів фосфорної кислоти.

Згідно з певними втіленнями аніонні сполуки формули I у фармацевтичній композиції вагінального або цервікального пристрою є похідними моно або діалкіл-естеру фосфату або фосфіту.

Згідно з додатковими втіленнями сполуку у фармацевтичній композиції вагінального або цервікального пристрою вибрано з групи:

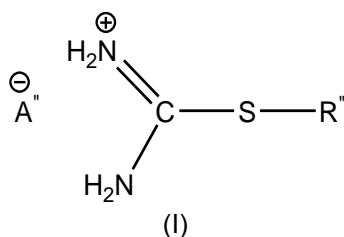
S-метилізотіоуроній метилфосфіт;
S-метилізотіоуроній диметилфосфат;
S-етилізотіоуроній метафосфат;
S-етилізотіоуроній етилфосфіт;
S-етилізотіоуроній діетилфосфат;
S-пропілізотіоуроній пропілфосфіт;
S-ізопропілізотіоуроній метафосфат;
S-ізопропілізотіоуроній ізопропілфосфіт;
S-бутілізотіоуроній дибутилфосфат; та
S-ізобутілізотіоуроній ізобутилфосфіт.

Згідно з певним втіленням сполукою є S-етилізотіоуроній діетилфосфат.

Згідно з певними втіленнями вагінальний або цервікальний пристрій вибрано з групи: лікувальний інтравагінальний тампон, інтравагінальне кільце, інтравагінальний песарій, інтравагінальна губка та лікувальні внутрішньоматочні пристрої (IUD).

Згідно з ще одним аспектом заявлений винахід стосується вагінального супозиторію, що містить терапевтично ефективну кількість S-етилізотіоуроній діетилфосфату. Згідно з певним втіленням терапевтично ефективна кількість S-етилізотіоуроній діетилфосфату у вагінальному супозиторії є приблизно 1 – 400 мг, альтернативно приблизно 2 мг – 200 мг, або альтернативно 100 мг.

Згідно з ще одним аспектом заявлений винахід стосується застосування сполуки формули I:



5

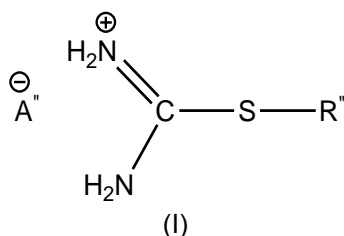
де

R'' – розгалужений чи ні алкіл, як варіант, заміщений галогеном; та

A'' (-) – аніон, похідний від кислоти з вмістом фосфору, естеру фосфорної кислоти та амідю фосфорної кислоти, для вироблення медикаменту для лікування розладу з гіперскорочуваністю матки.

10

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить як активний агент сполуку формули I:



15

де

R'' – розгалужений чи ні алкіл, як варіант, заміщений галогеном; та

A'' (-) – аніон, похідний від кислоти з вмістом фосфору, естеру фосфорної кислоти та амідю фосфорної кислоти, для лікування розладу з гіперскорочуваністю матки.

20

Способи лікування або запобігання розладів з гіперскорочуваністю матки у самиць заявленого винаходу є ефективними та дуже безпечними. Способи полягають у застосуванні до суб'єкта, що потерпає від розладу з гіперскорочуваністю матки, фармацевтичної композиції, що містить як активний агент похідне S-алкілізотіоуронію. Заявлений винахід крім того стосується пристроїв для лікування або запобігання розладів з гіперскорочуваністю матки у самиць, пристрої містять похідне S-алкілізотіоуронію як терапевтично активний агент.

25

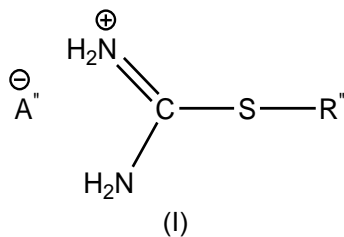
Розлади з гіперскорочуваністю матки, що охоплюють анормальну маточну кровотечу, дисменорею та передчасні пологи є значними проблемами здоров'я. Анормальна маточна кровотеча є звичайною клінічною проблемою у гінекології, що вважає жінку у репродуктивному віці та у менопаузі. Дисменорея, болісні маточні скорочення або перейми, головним чином при менструації, вважає майже усіх гонадних жінок. Так само, передчасні пологи відбуваються у значній частині (приблизно 10 %) вагітних жінок та є головною причиною смертності та захворюваності зародка. Це є тому, що ефективне лікування розладів з гіперскорочуваністю матки ще шукають.

30

Сполуки винаходу

Згідно із заявленим винаходом, похідне S-алкілізотіоуронію є сполукою формули I:

35



40

де

R'' – розгалужений чи ні алкіл, як варіант, заміщений галогеном; та

A'' (-) – аніон, похідний від кислоти з вмістом фосфору, естеру фосфорної кислоти та амідю

фосфорної кислоти.

Згідно з певними втіленнями аніон є похідним моно або діалкіл-естеру фосфату або фосфіту.

Згідно з додатковими втіленнями сполуку вибрано з групи:

- 5 S-метилізотіоуроній метилфосфіт;
- S-метилізотіоуроній диметилфосфат;
- S-етилізотіоуроній метафосфат;
- S-етилізотіоуроній етилфосфіт;
- S-етилізотіоуроній діетилфосфат;
- 10 S-пропілізотіоуроній пропілфосфіт;
- S-ізопропілізотіоуроній метафосфат;
- S-ізопропілізотіоуроній ізопропілфосфіт;
- S-бутилізотіоуроній дибутилфосфат; та
- S-ізобутилізотіоуроній ізобутилфосфіт.
- 15 Згідно з певним втіленням сполукою є S-етилізотіоуроній діетилфосфат.

Фармацевтичні композиції

Фармацевтичні композиції заявленого винаходу містять похідне S-алкілізотіоуронію та фармацевтично прийнятний носій.

- Термін "фармацевтично прийнятні" засоби наведено у U. S. Pharmacopeia або інших загально відомих джерелах для застосування до тварин, та більш конкретно до людей. Термін "носії" стосується розріджувачу, ад'юванту, середовища або наповнювачу, з котрим застосовують терапевтичну сполуку. Такі фармацевтичні носії можуть бути стерильними рідинами, як-то вода та оливи, охоплюючи нафтового, тваринного, рослинного або синтетичного походження, як-то олія арахісу, олія сої, мінеральна олива, кунжутна олія тощо, поліетиленгліколі, гліцерин, пропіленгліколь або інші синтетичні розчинники. Вода є переважним носієм, коли фармацевтичну композицію застосовують внутрішньовенно. Розчини солей та водні розчини декстрази та гліцерину можна також застосовувати як рідкі носії, особливо для розчинів для ін'єкцій. Придатні фармацевтичні наповнювачі охоплюють крохмаль, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, крейду, силікагель, натрій стеарат, гліцерин моностеарат, тальк, натрій хлорид, пропіленгліколь, воду, етанол тощо. Композиція, якщо бажано, може також містити незначні кількості змочувальних агентів або емульгаторів, або буферувальних агентів, як-то ацетати, цитрати або фосфати. Антибактеріальні агенти, як-то бензиловий спирт або метилпарабени; антиоксиданти, як-то аскорбінова кислота або натрій бісульфіт; хелатори, як-то етилендіамінтетраоцтова кислота; та агенти для доведення тонічності, як-то натрій хлорид або декстроза є також передбачуваними.

- Композиції можуть мати форму розчинів, суспензій, емульсій, таблеток, капсул, порошоків, супозиторіїв, імплантатів, композицій з безперервним вивільненням тощо залежно від шляху застосування.

- Шляхи застосування, що є доречними у практиці заявленого винаходу охоплюють пероральний, внутрішньом'язовий, інтраперитонеальний, інтраназальний, внутрішньовенний, інтравагінальний, внутрішньоматочний, ректальний, трансмукозальний та трансдермальний.

- Для перорального застосування, фармацевтичну композицію винаходу можна створювати як таблетки, драже, капсули, рідини, гелі, сиропи, суспензії, тощо. Придатними наповнювачами є, зокрема, цукри, у тому числі лактоза, сахароза, манітол, або сорбітол; препарати целюлози, як-то, наприклад, крохмаль, желатин, камедь трагаканту, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза; та/або фізіологічно прийнятні полімери, як-то полівінілпіролідон (PVP). Якщо бажано, можна додавати дезинтегратори, як-то перехресно-зв'язаний полівінілпіролідон, агар, або альгінова кислота або її сіль, як-то натрій альгінат. Приклади придатних фармацевтичних носіїв є описаними у "Remington's Pharmaceutical Sciences" E.W. Martin. Такі композиції міститимуть терапевтично ефективну кількість похідного S-алкілізотіоуронію разом з придатною кількістю носія для забезпечення форми для належного застосування до суб'єкта.

- Для парентерального застосування, фармацевтичну композицію винаходу можна створювати у водних розчинах, переважно у фізіологічно сумісних буферах, як-то розчин Ханка, розчин Рінгера, або фізіологічний буферний розчин. На додаток, суспензії активних сполук можна виготовити як доречні олійні суспензії для ін'єкцій. Придатні ліпофільні розчинники або наповнювачі охоплюють жирні оливи, як-то кунжутна олія, або естери синтетичних жирних кислот, як-то етилолеат, тригліцериди або ліпосоми. Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, котрі збільшують в'язкість суспензії, як-то натрій карбоксиметилцелюлоз, сорбітол або декстран. Як варіант, суспензія може також містити придатні стабілізатори або агенти, котрі

збільшують розчинність сполук, для отримання дуже концентрованих розчинів. Парентеральні композиції можуть, як варіант, містити один або більше додаткових складових, серед котрих можуть бути згадані консерванти (коли композиції є у багатодозових контейнерах), буфери для забезпечення придатного рН для композиції, та натрій хлорид, або гліцерин, для ізотонічності композиції з кров'ю.

Для букального застосування, композиції можуть мати форму таблеток.

Фармацевтичні композиції заявленого винаходу можна формувати у фармацевтичній формі дозування з тривалим вивільненням (дивись, наприклад, патенти США №№ 6,605,303; 6,419,958; 6,245,357, вміст котрих уведено як посилання).

Таким чином, фармацевтичні форми дозування з тривалим вивільненням похідних S-алкілізотіоуронію заявленого винаходу містять похідне S-алкілізотіоуронію, полімер, та, як варіант, один або більше додаткових фармацевтично прийнятних наповнювачів або носіїв.

Полімери, що можна застосовувати для отримання фармацевтичної форми дозування з тривалим вивільненням заявленого винаходу охоплюють гідрофільні полімери, гідрофобні полімери та їх комбінацію.

Придатними гідрофільними полімерами є, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, етилгідроксietилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, поліетиленоксиди, полівінілові спирти, камедь трагаканту та ксантанова камедь. Ці полімери можна застосовувати поодиночі або у сумішах.

Гідрофобними полімерами є, наприклад, полівінілхлорид, етилцелюлоза, полівінілацетат та кополімери акрилової кислоти, як-то Eudragith™. Полімери можна застосовувати поодиночі або як суміші. Альтернативно або на додаток, гідрофобілізувальні агенти можна застосовувати для гідрофобного матриксу, як-то, наприклад, цетанол, цетостеариловий спирт, цетилпальмітат, воски, парафін, магній стеарат, натрій стеарил-фумарат та помірно- або довго-ланцюгові естери гліцерину поодиночі або у суміші.

Фармацевтичні форми дозування з тривалим вивільненням винаходу можуть крім того містити зв'язуючі, як-то, наприклад, цукри, полівінілпіролідін, крохмалі та желатин; сурфактанти, як-то неіонні сурфактанти, як-то, наприклад, полісорбат 80, або іонні сурфактанти, як-то, наприклад, натрій лаурилсульфат; лубриканти, як-то, наприклад, магній стеарат, натрій стеарил-фумарат, або цетилпальмітат; наповнювачі, як-то, наприклад, натрій алюміній силікат, лактоз, або кальцій фосфат; гліданти, як-то, наприклад, тальк; та антиоксиданти.

Для букального застосування, композиції можуть мати форму таблеток.

Для застосування інгаляцією, сполуки для застосування згідно із заявленим винаходом зручно доставляти у формі аерозолі з упаковки під тиском або розпилювачу із застосуванням придатного пропеленту, наприклад, дихлордифлуорметан, трихлорфлуорметан, дихлортетрафлуоретан або карбон діоксид. У випадку аерозолі під тиском, дозувальним блоком може бути клапан для доставляння вимірюної кількості. Капсули та картриджі, наприклад, з желатину для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можна формувати з вмістом порошкової суміші сполуки та придатної порошкової основи, як-то лактоза або крохмаль.

Трансмукозального або трансдермального застосування можна досягти препаратами у формі мазі, емульсії, гелів, лосьйонів, розчинів (наприклад, спринцюванням), кремів або пластирів (у випадку трансдермального доставляння). Придатні фармацевтичні носії для трансмукозального або трансдермального застосування охоплюють, наприклад, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин, ізопропанол, етанол, олеїнову кислоту, N-метилпіролідон, кунжутну олію, оливкову олію, мазі деревний спирт, вазелін, та парафін, або їх суміші.

Для трансмукозального доставляння композиції гелю, крему або мазі до вагінальної слизової, композиції на основі біоадгезивного полімеру є особливо корисними. Придатні біоадгезивні полімери є, наприклад, описаними у патенті США № 4,615,697, вміст котрого уведено як посилання. Особливо корисними полімерами є перехресно-зв'язані полімери полікарбонових кислот, що мають достатньо високий ступінь перехресного зв'язування для отримання бажаного рівня біоадгезії до цільової епітеліальної поверхні. Репрезентативні композиції біоадгезивних полімерів є описаними, наприклад, у патенті США № 5,543,150 та патенті США № 5,667,492. Інші адитиви, придатні для введення у композицію біоадгезивного полімеру, охоплюють один або більше консервантів, зволожувачів, лубрикантів та/або змочувачів, стабілізаторів, пігментів, модифікаторів рН (наприклад, основ) та очищену воду. Залежно від композиції адитивів та утвореної в'язкості, такі композиції можна застосовувати вагінально як спринцювання або як супозиторій.

Вагінальні супозиторії, що містять похідне S-алкілізотіоуронію, дають постійне вивільнення

протягом тривалого часу та є особливо корисними у лікуванні або запобіганні анормальної маточної кровотечі та дисменореї. Ректальні супозиторії можна також застосовувати для доставляння похідного S-алкілізотіоуронію. Типові основи для вагінальних або ректальних супозиторіїв охоплюють, наприклад, природні, синтетичні або частково синтетичні жири, воски та їх похідні тваринного, рослинного, або мінерального походження. Конкретні приклади охоплюють оливкову олію, кукурудзяну олію, гідрогеновані олії, твердий парафін, рідкий парафін, віск, ланолін, частково або цілковито синтетичні естери гліцерину і жирних кислот, моно, ді, або тригліцериди насичених або ненасичених жирних кислот, та добре відомі носії. Інші адитиви, придатні для введення у супозиторії винаходу, охоплюють консерванти, стабілізатори, сурфактанти, пігменти, модифікатори pH та очищену воду.

Лікувальні пристрої, придатні для вагінальних або цервікальних імплантатів, охоплюють тампони, вагінальні кільця, вагінальні ковпачки, цервікальні ковпачки, вагінальні песарії, вагінальні губки та внутрішньоматочні пристрої (IUD). Тампон може бути просоченим та/або покритим ефективною кількістю похідного S-алкілізотіоуронію з уповільненим вивільненням протягом часу, сумісною із безпечним та гігієнічним застосуванням тампону (звичайно один тампон кожні 4 – 8 годин). Приклади тампонів просочених або покритих терапевтичними агентами з безперервним вивільненням є виявленими, наприклад, у патентах США №№ 3,995,636, 4,186,742, 4,340,055, 4,582,717, 5,201,326, та 5,417,224; вміст котрих уведено як посилання. Похідне S-алкілізотіоуронію можна вводити/просочувати у листовий матеріал, що є проникним для рідин тіла та є накладеним на перший лист абсорбенту, що утворює основу тампону, коли листи скручують або формують у бажану форму тампону з вмістом з похідним S-алкілізотіоуронію. Альтернативно, похідне S-алкілізотіоуронію можна наносити між листом абсорбенту та проникним листом протягом вироблення. Альтернативно, похідне S-алкілізотіоуронію можна вводити у тампон, що плавиться при температурі тіла, для застосування до природної або синтетичної серцевини абсорбенту тампону.

Ще один спосіб вироблення полягає в введенні похідного S-алкілізотіоуронію у композицію супозиторію, котру плавлять, просочують нею тампони, та дають охолонути. Альтернативно, попередньо сформовані тампони можна покривати розплавленою композицією супозиторію з вмістом активного агента. У будь-якому випадку результатом є тампон, що вивільняє похідне S-алкілізотіоуронію поступово при плавленні основи супозиторію при температурі тіла. Корисні допоміжні засоби супозиторіїв вищенаведено, а також описано у патенті США № 4,582,717.

У вагінальних та цервікальних пристроях, як-то вагінальні кільця, вагінальні ковпачки, цервікальні ковпачки, вагінальні песарії, вагінальні губки, сполуку уведено у ці пристрої як крем, лосьйон, пінка, розчин, паста, мазь або гель.

Лікувальні IUD охоплюють неконтрацептивні а також контрацептивні IUD, небіоруйнівні, частково біоруйнівні, та повністю біоруйнівні IUD. Приклади внутрішньоматочних пристроїв з вивільненням активного агента, що можна застосовувати у практиці заявленого винаходу, є описаними у патентах США №№ 3,934,580, 3,993,057, та 4,016,270, уведених тут як посилання. Звичайно, IUD роблять з гнучкої полімерної неруйнівної серцевини та є покривають біоруйнівним покриттям з вмістом похідного S-алкілізотіоуронію. Альтернативно, серцевина IUD може бути біоруйнівною з вмістом похідного S-алкілізотіоуронію для безперервного вивільнення, та може або ні містити зовнішнє покриття з вивільненням активного агента. Наприклад, активний внутрішньоматочний пристрій у практиці винаходу може складатися з небіоруйнівного гідрофобного субстрату, де субстрат містить полімеризовану гідрофільну речовину на гідрофобному субстраті, у котрому зберігається похідне S-алкілізотіоуронію. Матеріалами, придатними для гідрофобного субстрату є полімеризовані термопластичні продукти, як-то, наприклад, вінілацетат, поліетилен або кополімер вінілацетату та поліетилену, або, більш загалом, кополімер етилену, поліетер, поліуретан або поліакрилонітрил. Матеріали, придатні для гідрофільної речовини, охоплюють етилен-гліколь-акрилат, етилен-гліколь-метакрилат, акриламід, метакриламід, акриламід-метилол, акриламід-діацетон або продукт ненасичених кислот, як-то яблучна кислота, акрилова кислота, метакрилова кислота, фумарова кислота, ітаконова кислота або пропіленгліколь-акрилат або метакрилат. Також можна застосовувати поліпропілен, поліаміди, поліестери, як-то етиленгліколь, політерефталат, полівінілхлорид, поліформальдегід хлорид, полікарбонати та політетрафлуоретилен ("тефлон"). На додаток можуть бути контрацептивні агенти, як-то солі купруму, цинку, кобальту, свинцю та кадмію, синтетичні статеві стероїди (як-то похідні тестостерону, похідні нортестостерону, норетистостерон, норетистостерон ацетат, норетинодрель, етинодіол діацетат, норгестрієнон, норгестрел, хлормадинон ацетат, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, анагестрон ацетат та простагландин) та естрогени інгібування овуляції (як-то етинол естрадіол та местранол).

Для внутрішньоматочного пристрою, що є принаймні частково біоруйнівним, матеріали повинні бути нетоксичними та не подразнювальними стосовно ендометрію матки, та кінцеві продукти біоерозії котрих повинні також бути нетоксичними. Зразкові біоруйнівні матеріали охоплюють природні та синтетичні матеріали, як-то (a) структурні білки та гідроколоїди тваринного походження; (b) полісахариди та інші гідроколоїди рослинного походження; та (c) синтетичні полімери. Деякі з цих матеріалів матриксу є придатними у їх природній формі, але інші, особливо гідроколоїди, потребують хімічної чи фізичної модифікації для інсолубілізації. Зразковими матеріалами першої категорії є: природні та модифіковані колагени, білки м'язів, еластин, кератин, резилін, фібрин, тощо. Зразковими полісахаридами та рослинними гідроколоїдами є: лігнін, пектин, хітин, гепарин, агар-агар, гуміарабік, камедь трагаканту, крохмаль, оксикрохмаль, крохмаль-фосфат, карбоксиметилкрохмаль, сульфатилкрохмаль, аміноетилкрохмаль, амідоетилкрохмаль, естери крохмалю, як-то малеат, сукцинат, бензоат та ацетат крохмалю, та суміші крохмалю та желатину; целюлоза та її похідні, як-то модифікована целюлоза. Прикладами синтетичних полімерів є: полі(вініловий спирт), полі(етиленоксид), полі(акриламід), полі(вінілпіролідон), полі(етиленімін), полі(вінілімідазол), полі(фосфат), синтетичні поліпептиди, полівініл-алкіл-етер, поліакрил- та поліметакриламід, та кополімери акриламідів та метакриламідів з до 40 мас% N-метилен-бісакриламідів або N, N-диметилполсечовини; поліалкіл-альдегіди, водорозчинні гідрофільні полімери не зв'язаних перехресно гідроксіалкіл-акрилатів та метакрилати, поліалкіленкарбонати, тощо. Будь-який біоруйнівний матеріал, що є сумісним з похідним S-алкілізотіоуронію та нетоксичним, та має бажані швидкості ерозії та вивільнення, можна застосовувати. Звичайно перехресно-зв'язування агенти (наприклад, альдегіди, як-то ацетальдегід, формальдегід, диметилполсечовина, триметилпол-меламін; тетра(метоксиметил)-сечовина, меламін, епіхлоргідрин, та гексаметилтен тетрамін) та пластифікатори (наприклад, ацетил-три-н-бутил-цитрат, епоксидована олія сої, гліцерин моноацетат, поліетиленгліколь, пропіленгліколь 2-етил гексанол, 2,2-бутоксіетоксіетанол тощо) додають для отримання бажаної швидкості біоерозії та гнучкості, відповідно, до IUD. Внутрішньоматочні пристрої охоплюють, наприклад, песарії, спіралі або кільця, як-то Mirena®.

Застосування похідних S-алкілізотіоуронію

Заявлений винахід стосується ефективних та дуже безпечних способів лікування розладів з гіперскорочуваністю матки у жінок. Способи полягають у застосуванні до суб'єкта, що потерпає від розладу з гіперскорочуваністю матки, фармацевтичної композиції, що містить як активний агент похідне S-алкілізотіоуронію.

"Лікування" означає здатність ефективно послабляти розлад з гіперскорочуваністю матки або асоційованих виявів. Треба розуміти, що термін лікування охоплює профілактик. "Профілактика" означає здатність для запобігання початку розладу з гіперскорочуваністю матки або асоційованих виявів.

Термін "розлад з гіперскорочуваністю матки" стосується анормальної або дисфункціональної маточної кровотечі, дисменореї, та передчасних пологів.

Терміни "анормальна маточна кровотеча" або "дисфункціональна маточна кровотеча" охоплюють надлишкову маточна кровотеча, у відсутності циклювання, або у асоціації з анормальним циклюванням. Таким чином, анормальна маточна кровотеча охоплює маточну кровотечу, менорагію, та гіперменорею.

Найбільш звичайною причиною анормальної маточної кровотечі є наявність лейоміом (фіброїдів) у матці. Інші причини анормальної маточної кровотечі охоплюють аденоміоз, ендометріальні поліпи, контрацептиви на базі тільки прогестину, вагітність, післяпологовий стан, ановуляцію, та ідіопатичну анормальну маточну кровотечу без очевидних причин.

Головним виявом анормальної або дисфункціональної маточної кровотечі є анемія.

Головними виявами дисменореї є нудота, блювання, діарея, вазоконстрикція, тобто, маточна ішемія, котра спричинює суворі маточні перейми. Подразливість та інші психологічні порушення є також виявами дисменореї. Спазми, асоційовані з передменструацією та/або менструацією є симптомом первинної дисменореї та їх можна запобігати або лікувати застосуванням похідного S-алкілізотіосечовини до жінок перед початком менструації або, альтернативно, у першому випадку менструальних спазмів.

Вторинні дисменореї, що можна лікувати похідним S-алкілізотіоуронію мають патологічне походження, як-то ендометріоз, тазові запалення, тазові інфекції, аденоміоз, маточні міоми, маточні поліпи, маточні зрощування, цервікальний стеноз, кисти яєчника, синдром полікістозного яєчника (PCOS), та синдром Аллена-Мастера.

Таким чином, згідно із заявленим винаходом, похідне S-алкілізотіоуронію заявленого винаходу може зменшувати суворість та/або тривалість та/або частоту анормальної маточної

кровотечі. Похідне S-алкілізотіоуронію заявленого винаходу може також зменшувати суворість та/або тривалість та/або частоту тазового болю, асоційованого з первинною або вторинною дисменореями. Переважно, похідне S-алкілізотіоуронію винаходу може запобігати початку або випадку аномальної маточної кровотечі та/або тазового болю, асоційованого з первинною або вторинною дисменореями.

Шляхи застосування, що є доречними у практиці заявленого винаходу охоплюють пероральний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, інтраперитонеальний, інтраназальний, інтравагінальний, внутрішньоматочний, ректальний, трансмукозальний та трансдермальний шляхи.

Застосування терапевтичної дози похідного S-алкілізотіоуронію з іншими терапевтично активними агентами, корисними у лікуванні або полегшенні розладів з гіперскорочуваністю матки, особливо аномальної маточної кровотечі та дисменореї, також стосується заявленого винаходу. У способах співзастосування похідного S-алкілізотіоуронію з одним або більше додатковими терапевтично активними агентами, передбачувано, що усі активні агенти можна застосовувати одночасно або послідовно. Відповідно, ефективну дозу S-алкілізотіоуронію можна співформувати з додатковими активними агентами в одиничній композиції. Альтернативно, де послідовне співзастосування є більш доречним або практичним, тоді слід застосовувати окремі форми дозування для застосування тим же або відмінним шляхом.

Сполуки, придатні для "ще одного терапевтично активного агенту" є агентами, котрі є корисними для лікування розладів, як-то дисменорея та передчасні пологи, агенти для лікування ендометріального болю, та агенти для лікування базових репродуктивних розладів, що є результатом корекції або послаблення причин дисменореї. Приклади терапевтичних агентів для лікування дисменореї охоплюють, але без обмеження, токолітичні антагоністи окситоцину (наприклад, β_2 -адренергічні агоністи (ритодрин, тербуталін, та албутерол), магній сульфат, етанол, амідозаміщені спіроінданілкамфорсульфоніл-антагоністи окситоцину, пептидні антагоністи окситоцину (наприклад, як розкрито у патенті США № 5,026,703) та спіроциклічні сполуки, як-то спіроінден-піперидин, розкритий, наприклад, у патенті США № 5,670,509); нестероїдні антизапальні ліки/інгібітори простагландин-синтетази (наприклад, аспірин, дифлунізал, ібупрофен, індометацин, клінорил, толектин, зомепірак, напроксен, кетопрофен, супрофен, меклофенамат, меклофенамінова кислота, флуфенамінова кислота, мефенамінова кислота, кеторолак, диклофенак натрій, фенілбутазон, п-хлормеркурибензоат та піроксикам); добавки кальцію, фармацевтично прийнятні солі кальцію, та інші фармацевтично відомі застосовувані форми кальцію; гетерополіцикло-заміщений гетероциклічний амідний антагоніст рецептору A_2 тромбосан (наприклад, іфетробан або його фармацевтично прийнятна сіль); деякі амідиносечовини (наприклад, розкриті у патенті США № 4,241,087), антизапальні арилметиле- та арилметилінденоїмідазоли (наприклад, розкриті у патенті США № 4,548,943); та терапевтичні пептиди (наприклад, патент США № 4,728,640). Репрезентативні терапевтичні агенти для лікування ендометріозу охоплюють гормони, особливо контрацептивні, даназол, та довгодіючі аналоги гормон вивільнення гонадотропіну; терапевтичні пептиди (наприклад, розкриті у патенті США № 4,728,640 та патенті США № 4,743,589); та нестероїдні антизапальні ліки, як-то вищенаведені. Репрезентативні терапевтичні агенти для лікування передчасних пологів охоплюють деякі NSAID (наприклад, клінорил (Суліндак)), антагоніст активіну (наприклад, фолістатин людини, поліклональні або моноклональні антитіла або їх імунотенні фрагменти, здатні зв'язуватися з активіном, наприклад, як описано у патенті США № 5,545,616); релаксанти гладеньких м'язів S-нітрозотіоли; деякі інгібітори ароматази (наприклад, 4-гідрокси-4-андростен-3,17-діон або 4-ацетокси-4-андростен-3,17-діон); інгібітори біосинтезу лейкотриєнів, наприклад, арил, гетеро, полізаміщені індоли (наприклад, як розкрито у патенті США № 5,081,138 та патенті США № 5,225,421); хінолін-2-ілметоксиіндоли, флуор-заміщені хінолініндоли, хінолін-2-ілметокси-тетрагідрокарбазоли, тетрагідрокарбазол-алканові кислоти, алканові кислоти хінолін-етеру, циклоалкіл- (наприклад, гептил) індол-алканові кислоти, інденіл-гідроксамінові кислоти, та гідроксисечовини. Багато цих терапевтичних засобів, як-то, токолітичні антагоністи рецептору окситоцину, гетерополіциклоіндоли, хінолін-індоли, тетрагідрокарбазол-алканові кислоти та циклоалкіл-індол-алканові кислоти, є також корисними для лікування дисменореї. Репрезентативні терапевтичні агенти для лікування дисфункції яєчника охоплюють терапевтичні гормони та D-хіроїнозитол. Вищенаведене є додатковими терапевтичними агентами, що можна переважно співзастосовувати з терапевтичною кількістю гістидину. Інші агенти для лікування репродуктивних станів або розладів жінок є також у представленому втіленні.

Фармацевтичні композиції, придатні для застосування у контексті заявленого винаходу, містять терапевтично ефективну кількість активних агентів. Більш конкретно, "терапевтично

ефективна кількість" означає кількість сполуки, ефективну для запобігання, полегшення або лікування маточного розладу, особливо анормальної маточної кровотечі та дисменореї, у лікованого суб'єкта.

Визначення терапевтично ефективної кількості є добре відомим.

5 Застосування фармацевтичної композиції винаходу може бути перед початком розладу з гіперскорочуваністю матки або асоційованих виявів, при початку розладу з гіперскорочуваністю матки або асоційованих виявів, протягом розладу з гіперскорочуваністю матки або асоційованих виявів, або їх комбінацією.

Точні композиції, шляхи застосування та дозування можна визначити за станом пацієнтки. (Дивись, наприклад, Fingl, et al., 1975, у "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p, 1).

10 Кількість композиції для застосування є залежною від лікованого суб'єкта, наприклад, маси, віку та медичної історії, суворості маточного розладу, шляху застосування, тощо.

ПРИКЛАД 1

Дія S-етилізотіоуроній діетилфосфату на маточну анормальну кровотечу

15 33 жінки з анормальною маточною кровотечею були зареєстрованими у цьому дослідженні. Кожна жінка отримувала один супозиторій S-етилізотіоуроній діетилфосфату (100 мг S-етилізотіоуроній діетилфосфату у 2 г основи супозиторію Suprocire®, отриманої естерифікацією гідрогенованої пальмової олії) на добу.

20 Після застосування 6 супозиторіїв S-етилізотіоуроній діетилфосфату (100 мг кожний) інтравагінально, повне зникнення патологічної маточної кровотечі отримували у 87,8 % випадків (31 пацієнтка).

Зупинку кровотечі отримували, у середньому, протягом 40 – 58 годин від початку лікування S-етилізотіоуроній діетилфосфатом у формі вагінальних супозиторіїв. У 5 пацієнток (12,2 %) інтенсивність кровотечі була помірно зменшеною, але повної зупинки кровотечі не досягали. 25 Більшість (94,4 %) пацієнток повідомляли про менструальні цикли нормальної тривалості та інтервалу протягом трьох послідовних місяців.

ПРИКЛАД 2

Дія S-етилізотіоуроній діетилфосфату на біль у щурів

30 Дослідження проводили на самцях щурів Wistar (маса тіла 210 г). Експеримент проводили на 30 щурах, поділених на 3 групи по 10 тварин кожна. Наявність болю визначали за тестом відсмикування хвоста. Цей спосіб є на основі моніторингу часу реакції для типового рефлексу відсмикування хвоста в результаті термічного стимулювання. Перше, температуру (°C), при котрій щури відсмикували хвости, визначали, ідентифікуючи термічний рівень, що викликав біль. Через одну годину щурам вводили інтраперитонеально S-етилізотіоуроній діетилфосфат у 35 0,9 % NaCl. Одній групі (10 щурів) вводили 5 мг/кг маси тіла S-етилізотіоуроній діетилфосфату, тоді як другій та третій групам (10 щурів кожна) вводили 10 та 20 мг/кг маси тіла, відповідно.

Результати свідчили, що критична температура, при котрій неліковані щури відсмикували хвости була $73,15 \pm 1,09$ °C.

40 Інтраперитонеальна ін'єкція 5 мг/кг S-етилізотіоуроній діетилфосфату збільшувала термічний рівень для відсмикування хвоста від $73 \pm 1,26$ °C до $89,01 \pm 5,11$ °C, збільшення приблизно 21 %.

Ін'єкція 10 мг/кг маси тіла S-етилізотіоуроній діетилфосфату до щурів збільшувала рівень сприймання болю при термічному стимулюванні від $73 \pm 3,63$ °C до $96,4 \pm 3,98$ °C, збільшення приблизно 31 %.

45 Значне збільшення термічного сприймання виявили у щурів, ін'єктованих 20 мг/кг маси тіла S-етилізотіоуроній діетилфосфату. Рівень сприймання болю збільшувався від $73,5 \pm 2,07$ до $116,8 \pm 9,51$ °C, збільшення 59 %.

Ці результати свідчать, що S-етилізотіоуроній діетилфосфат є потужним аналгетиком.

ПРИКЛАД 3

50 Дія S-етилізотіоуроній діетилфосфату на первинну та вторинну дисменорею

Вагінальні супозиторії, що містять S-етилізотіоуроній діетилфосфат (100 мг кожного/добу) застосовували до 28 жінок, що потерпають від первинної або вторинної дисменореї. 24 години після початку лікування спостерігали значне зменшення інтенсивності болю у 60,7 % випадків (17 пацієнток), тоді як помічали повне зникнення болю у 11 пацієнток (39,3 %). 48 годин після початку лікування, тобто, після застосування другого супозиторію з вмістом S-етилізотіоуроній діетилфосфату, біль було повністю знищено у всіх лікованих жінок. 55

ПРИКЛАД 4

Дія S-етилізотіоуроній діетилфосфату на анормальну маточну кровотечу у жінок, що мають маточні міоми та на тазовий біль у жінок, що мають первинну дисменорею

60 69 жінок, що мають симптоматичну маточну міому або первинну дисменорею були

zareєстрованими у цьому дослідженні. Жінок лікували вагінальними супозиторіями S-етилізотіоуроній діетилфосфату (100 мг S-етилізотіоуроній діетилфосфату у 2 г Suppocire® на добу).

Дію S-етилізотіоуроній діетилфосфату на аномальна маточна кровотеча оцінювали у 31 жінки (група I), що мають маточну міому, супроводжувану патологічною маточною кровотечею. Середній вік пацієток був 42,3+4,3 років. Усі з цих пацієток мали за 3-6 місяці до реєстрування у дослідження маточний кюретаж, котрий виключив наявність злого процесу.

На додаток, дію S-етилізотіоуроній діетилфосфату на тазовий біль оцінювали у 38 жінки, що мають первинну дисменорею (група II). Середній вік пацієток був 24,8+4,1 років. Усі 38 пацієток мали досвід принаймні 6 болісних менструальних циклів перед дослідженням. Тривалість менструального циклу в усіх випадках була нормальною, тобто, 21-35 діб, з менструацією протягом 3-7 діб. Крім того, жодну з пацієток не лікували пероральними контрацептивами протягом принаймні 6 місяців перед цим. Пацієнтки були прийнятними для дослідження після підтвердження нормальних гематологічних та біохімічних індексів та недопущення попередніх гінекологічних хірургічних процедур.

Усі пацієток з дослідження піддавали ехографічному дослідженню органів малого тазу.

У пацієток групи I, ехографічне дослідження дало можливість визначення кількості, розміру та локалізації вузлів міом. Таким чином, ультразвукове гінекологічне (USG) дослідження реєструвало сукупність вузлів міом у 17 пацієток (54,8 %), наявність одної одиничної пухлини у 11 пацієток (35,5 %), та дифузну маточну міому у 3 випадках (9,7 %). Внутрішньотканинна міома була у 25 випадках (80,6 %), та субсерозна одна у 6 випадках (19,4 %). Діаметр вузлів варіював від 14 мм до 58 мм, у середньому 28,9 мм. Маточний об'єм варіював від 8 s.a до 12 s.a. Тривалість маточної кровотечі варіювала від 2 до 14 діб, у середньому 6,3 доби. Число застосовуваних гігієнічних пакетів на добу пацієнтками варіювало від 2 до 8, у середньому – 5,6 пакетів.

У пацієток групи II, ехографічне дослідження виключало наявність патологічно процесу в органах малого тазу та підтверджувало діагноз первинної дисменореї.

Дію вагінального супозиторію S-етилізотіоуроній діетилфосфату, позначеного тут як равісет, на маточну кровотечу встановлювали на основі стану пацієток (кожні 24 години), суб'єктивних індексів, отриманих від повідомлень пацієток, та на основі клінічних та лабораторних даних.

Таким чином, відстежували гемодинамічні індекси (пульс, ТА), Hb-концентрацію та Eг у периферійній крові. Суб'єктивні індекси маточної кровотечі у пацієток, що мають маточну міому, охоплювали інтенсивність маточної кровотечі та об'єм втрати крові. Відповіді отримували, застосовуючи один з нижченаведених термінів: повне зникнення кровотечі, слабе зменшення кровотечі, помітне зменшення кровотечі, та відсутність будь-якої дії внаслідок лікування.

Для оцінювання інтенсивності болю, пацієнтки повідомляли про інтенсивність болю при початку дослідження, протягом та при закінченні лікування, застосовуючи один з нижченаведених термінів: відсутність болю; дуже зменшений біль; слабо зменшений біль; біль, що передував лікуванню; та інтенсифікація болю. Пацієток опитували для забезпечення цього оцінювання при лікуванні при інтервалах 24 години, а також для порівняння суворість болю з болем, що передував лікуванню.

Можливу шкідливу дію пояснювали пацієнткам, та згоду отримували від усіх жінок.

Равісет вводили кожні 24 годин, протягом 4-5 діб.

Результати

У першої групи пацієток, пульс був 81,3+3,9 на хвилину, тоді як середній тиск був 108,9+8,3 ммHg для систолічного тиску крові та 69,3+7,2 ммHg для діастолічного тиску. У 11 пацієток (35,5 %), зміна тиску крові (TAs 98,0+5,9 ммHg та TAd 62,8+3,4 ммHg), супроводжувалася відносною тахікардією (84,6+3,47 b/хвилини) відстежували. В усіх інших пацієток, значення гемодинамічних індексів були у нормальних межах. У 22 пацієток (70,96 %) встановлювали наявність анемії, з середнім значенням концентрації гемоглобіну 103,1+8,4 г/л та числом еритроцитів 3,4+0,18 млн/мм³.

У другої групи пацієток, пульс був 78,8+4,2 на хвилину, тоді як середній тиск був 123,4+6,3 ммHg для систолічного тиску крові та 70,5+8,2 ммHg для діастолічного тиску. Значення гемодинамічних індексів були, таким чином, у нормальних межах в усіх пацієток у дослідженні. Електрокардіограма не реєструвала значної модифікації у провідній системі серця.

У групі I, через 24 годин після застосування першого супозиторію равісет, 6 пацієток (19,3 %) мали помітне зменшення маточної кровотечі, тоді як 17 пацієток (54,8 %) повідомляли про слабе зменшення маточної кровотечі. У 8 випадках (25,8 %), інтенсивність маточної кровотечі трималася на тому ж рівні, що була перед початком лікування. Ніхто не скаржився на

інтенсифікацію кровотечі. У більшості пацієнток, збільшення значення тиску крові було приблизно 10-15 ммHg та частота пульсу була зменшеною на 5-10 на хвилину.

Таким чином, після першого застосування супозиторію, поліпшені гемодинамічні індекси спостерігали у більшості пацієнток.

5 Через 48 годин після початку лікування, маточна кровотеча припинилася у 4 (12,9 %) пацієнток. 6 (19,4 %) жінок повідомляли про помітне зменшення інтенсивності маточної кровотечі, та інші 16 жінок (51,6 %) – помірне зменшення кровотечі. У 5 випадках (16,1 %), маточна кровотеча трималася на початковому рівні. Середні значення гемодинамічних індексів не були значно відмінними від попередньої доби.

10 Через 72 години після початку лікування патологічна маточна кровотеча була відсутня у 7 пацієнток (22,5 %), 15 пацієнток (48,4 %) повідомляли про значне зменшення інтенсивності маточної кровотечі, та тільки у 5 (16,1 %) жінок спостережене слабе зменшення кровотечі. У 4 випадках (12,9 %), лікування було неефективним.

15 Після застосування четвертого супозиторію патологічна маточна кровотеча була відсутня у 21 пацієнтки (67,7 %), та після застосування п'ятого супозиторію маточна кровотеча була відсутня у 27 пацієнток (87,1 %). Чотири пацієнтки (12,9 %) повідомляли про стійку маточну кровотечу, з котрих 2 пацієнтки повідомляли про позитивну динаміку, тоді як для 2 пацієнток (6,5 %) лікування було неефективним.

20 Дослідження встановлювали, що після застосування 5 супозиторіїв равісет, маточна кровотеча припинилася у 27 з 31 пацієнтки. Аналіз набору клінічних та параклінічних індексів через 24 години після призупинення лікування, реєстрував паралельне поліпшення стану пацієнток та гемодинамічних параметрів (Ps зменшувався на 5,78 б/хвилин; систолічний ТА збільшувався у середньому на 8,76 ммHg, а діастолічний тиск – на 6,5 ммHg) і показав збільшення концентрації гемоглобіну у периферійній крові до 10,7 г/л у середньому, а також збільшення у число еритроцитів на 0,2 млн/мм³.

25 У групі II, лікування равісетом значно зменшувало інцидентність та інтенсивність дисменореї. Застосування 4 супозиторіїв равісет скасовувало дисменорею у 36 пацієнток (94,7 %).

30 Ускладнення або суворі шкідливі дії при застосуванні равісету не встановлені. Локальна терпимість та прийнятність лікування були гарними в усіх випадках.

Таким чином, це дослідження показало, що лікування вагінальними супозиторіями равісет є ефективною медичною альтернативою для запобігання та зменшення менструального болю. Результати дослідження крім того показали, що застосування равісету є ефективним способом лікування патологічної маточної кровотечі у пацієнток, що потерпають від маточної міоми.

35 Таким чином, висока терапевтична ефективність супозиторію равісет, його ефективність щодо собівартості і гарна локальна терпимість роблять препарат равісет дуже корисним у гінекологічній практиці.

Треба розуміти, що заявлений винахід не є обмеженим вищенаведеним. Рамки винаходу визначає формула винаходу.

40

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування патологічної маткової кровотечі, що полягає у застосуванні до жінок, при потребі такого лікування, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить як активний агент S-етилізотіоуроній діетилфосфат.

45

2. Спосіб за п. 1, де аномальну маткову кровотечу вибрано з ациклічної маткової кровотечі, менорагії та гіперменореї.

3. Спосіб лікування дисменореї, що полягає у застосуванні до жінок, при потребі такого лікування, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить як активний агент S-етилізотіоуроній діетилфосфат.

50

4. Спосіб за п. 3, де дисменорею вибрано з первинної та вторинної дисменореї.

5. Спосіб за пп. 1 та 3, де фармацевтичну композицію створюють у формі, вибраній з групи, що містить розчин, суспензію, емульсію, таблетку, капсулу, порошок, вагінальний супозиторій, вагінальне кільце, вагінальний песарій, вагінальний тампон, імплантат, аерозоль, крем, гель, мазь і композицію з безперервним вивільненням.

55

6. Спосіб за п. 5, де фармацевтичну композицію створюють як вагінальний супозиторій.

7. Спосіб за пп. 1 та 3, де введення фармацевтичної композиції здійснюють пероральним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, інтраперитонеальним, інтраназальним, інтравагінальним, цервікальним, внутрішньоматковим, ректальним, трансмукозальним або трансдермальним шляхом.

60

8. Спосіб за п. 7, де введення фармацевтичної композиції здійснюють пероральним шляхом.

9. Спосіб за п. 7, де введення фармацевтичної композиції здійснюють вагінальним шляхом.
10. Спосіб за п. 6, де межі терапевтично ефективної кількості вказаної сполуки є приблизно 1-400 мг на добу.
- 5 11. Спосіб за п. 6, де терапевтично ефективна кількість є приблизно 100 мг на добу.
12. Вагінальний або цервікальний пристрій, що містить терапевтично активну кількість фармацевтичної композиції, що містить як активний агент S-етилізотіоуроній діетилфосфат.
- 10 13. Вагінальний або цервікальний пристрій за п. 12, вибраний з групи, що містить лікувальний тампон, лікувальне вагінальне кільце, лікувальний вагінальний песарій і лікувальний внутрішньоматковий пристрій (ВМП).

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601