



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

(19) UA (11) 26714 (13) C1

(51)6 A 61 K 31/38, A 61 K 31/435, A 61 K 31/40,
A 61 K 31/445; C 07 D 333/53

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРИ-МЕНОПАУЗНОГО СИНДРОМУ

1

2

(21) 94105918

(22) 12.10.94

(24) 12.11.99

(31) 08/138.287

(32) 15.10.93

(33) US

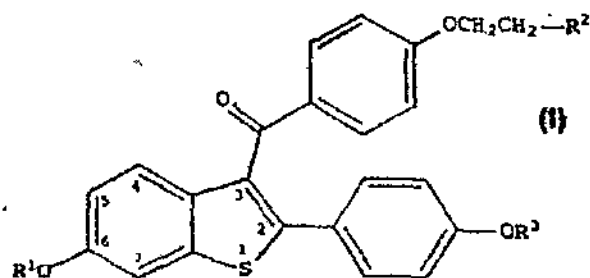
(46) 12.11.99. Бюл. № 7

(56) Машковский М.Д. Препараты женских половых гормонов и их синтетические аналоги. //В кн.: Лекарственные средства. - Минск: "Беларусь". - 1988. - С.505-516.

(72) Каллінан Джордж Джозеф (US), Термайн Джон Девід (US)

(73) Елі ліллі енд компані (US)

(57) 1. Применение 2-фенил-3-ароилбензотиофенов формулы



в которой R¹ и R³ независимо представ-

ляют собой водород, -CH₂-, $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$

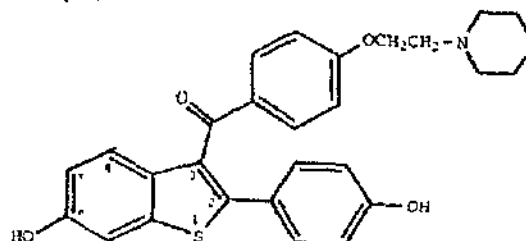
или -C-Ar, где Ar является фенилом, необязательно замещенным,

R² выбран из группы, состоящей из пирролидино и пиперидино, или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов в качестве средства для лечения перименопаузального синдрома.

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

3. Применение по п.1, отличающееся тем, что средство вводят профилактически.

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



или его хлористоводородную соль.

Термин "климактерический" (перименопаузальный) относится ко времени в жизни женщины между пременопаузой (репродуктивные годы) и постменопаузой. Этот

период времени обычно охватывает возраст от 40 до 60 лет, но чаще включает несколько лет до и после пятидесяти. Этот период характеризуется быстрым измене-

(19) UA (11) 26714 (13) C1

нием в гормональном балансе женщины. Хотя многие различные гормоны подвержены быстрым колебаниям в течение этого времени, наиболее значительны гормоны, связанные с полом, и в частности эстрогены и в меньшей степени — прогестины. Причиной этого колебания является естественное и зависящее от времени прекращение овариальной функции. Признаком окончания периода пери-менопаузы и начала периода пост-менопаузы является прекращение овариальной функции или ее неспособность регулировать прежде нормальный цикл овуляции в женщине. Это прекращение функции клинически отмечается прекращением менструации в течение периода в один год или более. Период времени, в течение которого продолжается это прекращение овариальной функции, т.е. время пери-менопаузы, обычно наступает не внезапно или быстро. Состояние пери-менопаузы может длиться от нескольких месяцев до, что более типично, года или более.

Как упоминалось выше, пери-менопауза отмечена колебаниями в гормональном составе, и эти колебания отмечены многими симптомами. Иногда эти симптомы проходят без чрезмерных проблем для женщины; однако, они часто являются источником дискомфорта и беспокойства, от умеренного до серьезного, и в некоторых случаях источником патологических и даже угрожающих жизни событий.

Именно эти симптомы в пери-менопаузе определяют синдром. Перечень обычных, хотя и высоко идиосинкразических, симптомов включает: "приливы" и потение, атрофический вагинит, головную боль, головокружение, неспособность сосредоточиться, раздражительность, утрату либидо, боль в суставах, бессонницу, апатию, утомляемость, мускульную слабость, учащенное сердцебиение. (Ed.R.I.Beard. The Menopause// University of Park Press, 1976, Chapter 11).

Кроме того, описан "менопаузный и пери-менопаузный синдром", отмеченный депрессией. Хотя существует некоторое расхождение во мнениях относительно того, является ли это настоящим психиатрическим синдромом или нет, пери-менопауза есть фактор, вносящий свой вклад ("Marrison's principles of Internal Medicine", Ed.K.S.Isselbacher, et al., 9th ed., McGraw-Hill Book Co., 1980, p.p.1782-1783). В экстремальных случаях некоторые из этих симптомов у некоторых женщин являются патологическими (такие, как задержка и дисбаланс жидкости) и даже угрожающи-

ми для жизни, особенно у тех женщин, которые предрасположены к депрессии. Однако для большинства женщин главная проблема дискомфорта и беспокойства состоит не столько в появлении одного или более из этих событий, сколько в продолжительности времени, в течение которого им приходится страдать от них, и в их непредсказуемой природе.

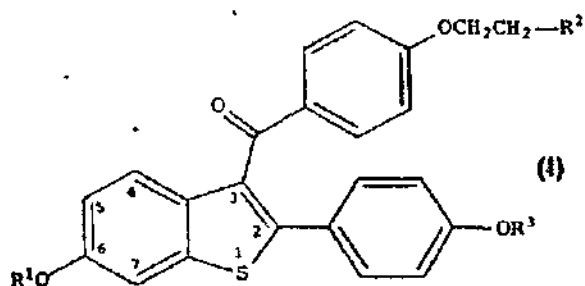
Так как было бы неразумно полагать, что какое-либо лечение может повернуть вспять процесс старения, клинический подход к лечению пери-менопаузного синдрома состоял и состоит в том, чтобы уменьшить интенсивность симптомов. В частности, женщине в пери-менопаузе, нуждающейся в лечении, назначают лечение экзогенным эстрогеном. Это дает эффект медленного приведения пациента в состояние пост-менопаузы, потому что, хотя эндогенный эстроген эффективно лечит симптомы пери-менопаузы, он не останавливает неумолимое снижение овариальной функции. Часто эта терапия требует продолжительного периода времени (например, нескольких лет, в экстремальных случаях), чтобы дать возможность овариальной функции прекратиться ко времени, когда прекращают давать экзогенный эстроген. Хотя эта терапия эффективна и одобрена, она тем не менее сопровождается многими побочными действиями.

Побочные действия, связанные с эстрогенной терапией, объясняются не только эстрогеном, но они также связаны с сочетающимися с ним прогестинами. В большинстве случаев женщинам с маткой должны даваться эстроген и прогестин либо вместе, либо что делается чаще, по циклической схеме. Мотивом такого совместного назначения является уменьшение риска эндометриального рака, которым обладает эстроген, даваемый в одиночку. Действия прогестина часто плохо переносятся многими женщинами из-за вызываемой им депрессии или даже сведения до минимума благотворного действия эстрогена. Сам эстроген часто вызывает неприятные побочные действия, такие как задержка воды, увеличение веса, гипертензия и т.д. Результатом является часто несоблюдение пациентом режима и схемы лечения и последующее страдание от пери-менопаузных симптомов.

В идеале, улучшенной терапией был бы агент, который уменьшал бы интенсивность симптомов пери-менопаузного синдрома, но позволял бы избежать или уменьшать побочные действия. Кроме то-

го, эта идеальная терапия также уменьшила бы период времени, необходимый для приведения женщины в устойчивое состояние пост-менопаузы.

Настоящее изобретение предлагает способы лечения пери-менопаузального синдрома, включающее дачу человеку, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы (I)



где R¹ и R³ независимо представляют собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкил})$ или $-\text{C}(\text{O})-\text{Ar}$, где Ar является фенилом, необязательно замещенным;

R² выбран из группы, состоящей из пирролидино и периперидино и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Изобретение основано на открытии, что избранная группа 2-фенил-3-арил-бензотиофенов (бензотиофенов), согласно формуле I, полезна в лечении пери-менопаузального синдрома. Способы лечения, предлагаемые настоящим изобретением, осуществляются путем введения человеку, нуждающемуся в лечении, дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которая эффективна в лечении пери-менопаузального синдрома. Лечение включает уменьшение интенсивности одного или более симптомов пери-менопаузального синдрома и/или приведение женщины в устойчивое пост-менопаузальное состояние за более короткий период времени.

В общем, соединение смешивают согласно рецептуре с обычными наполнителями, разбавителями или носителями и спрессовывают в таблетки или готовят в виде эликсиров или растворов для удобного перорального применения, или вводят внутримышечно или внутривенно. Соединения могут вводиться трансдермально и их можно готовить в виде лекарственных форм длительного выделения активного ингредиента и т.п.

Соединения, использованные в способах по настоящему изобретению, могут быть изготовлены согласно установленным методам, таким как подробно описанные в Патентах США № 4133814, 4418068 и 4380635, каковы все включены в настоящее описание в качестве ссылок. В общем, процесс начинается с бензо (в) тиофена, имеющего 6 гидроксильную группу и 2-(4-гидроксифенильную) группу. Исходное соединение защищают, алкилируют и освобождают от защиты, получая соединения формулы (I). Примеры приготовления таких соединений приведены в патентах США, обсужденных выше. Замещенный фенил включает фенил, замещенный однократно или дважды C₁-C₆-алкилом, C₁-C₄-алкокси, гидроксильной, нитро, хлором, фтором или три(хлор- или фтор)метилом.

Соединения, использованные в способах согласно настоящему изобретению, образуют с многочисленными и разнообразными органическими и неорганическими кислотами и основаниями фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и основания и включают физиологически приемлемые соли, часто используемые в фармацевтической химии. Такие соли являются частью настоящего изобретения. Типичные неорганические кислоты, используемые для получения таких солей, включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, серную, фосфорную, гипохлоритную, фосфорную кислоту и т.п. Также могут быть использованы соли, производные от органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алканойные кислоты, гидроксипропанойные и гидроксипропанойные кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты. Такие фармацевтически приемлемые соли включают, таким образом, ацетат, фенилацетат, трифторацетат, акрилат, аскорбат, бензоат, хлорбензоат, динитробензоат, гидроксибензоат, метоксибензоат, метилбензоат, o-ацетоксибензоат, нафталин-2-бензоат, бромид, изобутират, фенилбутират, β-гидроксипропанойный, бутин-1,4-диоат, гексин-1,4-диоат, каприлат, каприлат, хлорид, циннамат, цитрат, формиат, фумарат, гликолат, гептаноат, гиппурат, лактат, малат, малеат, гидроксималеат, малонат, манделат, мезилат, никотинат, изоникотинат, нитрат, оксалат, фталат, терефталат, фосфат, вторичный кислый фосфат, первичный кислый фосфат, метафосфат, пирофосфат, пропионат, пропионат,

фенилпропионат, салицилат, себацинат, сукцинат, суберат, сульфат, бисульфат, пиросульфат, сульфит, бисульфит, сульфонат, бензолсульфонат, п-бромфенилсульфонат, хлорбензолсульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, метансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, п-толуолсульфонат, ксилосульфат, тартрат, и т.п. Предпочтительной солью является гидрохлорид.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты обычно получают путем взаимодействия соединения формулы I с эквимольным или избыточным количеством кислоты. Реагенты, как правило, соединяются во взаимном растворителе, таком как диэтиловый эфир или бензол. Соль обычно выпадает в осадок из раствора в течение прибл. от одного часа до 10 дней и может быть выделена фильтрацией или растворитель может быть отогнан общепринятыми средствами.

Основания, обычно используемые для получения солей, включают гидроксид аммония и гидроксиды, карбонаты и бикарбонаты щелочных и щелочноземельных металлов, а также алифатические первичные, вторичные и третичные амины, алифатические диамины и гидроксиалкиламины. Основания, особенно полезные в получении солей присоединения, включают гидроксид аммония, карбонат калия, бикарбонат натрия, гидроксид кальция, метиламин, диэтиламин, этилендиамин, циклогексиламин и этаноламин.

Фармацевтически приемлемые соли в общем имеют повышенную растворимость в сравнении с соединением, из которого они получены, и таким образом они часто более пригодны для приготовления композиций в виде жидкостей или эмульсий.

Фармацевтические препараты могут быть приготовлены способами, известными в технике. Например, соединения могут быть смешаны с обычными наполнителями, разбавителями или носителями и сформованы в таблетки, капсулы, суспензии, порошки и т.п. Примеры наполнителей, разбавителей и носителей, подходящих для таких композиций, включают следующие: наполнители и разбавители, такие как крахмал, сахара, маннит, и производные кремневой кислоты; связующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон; смачивающие агенты, такие как глицерин; дезинтегрирующие агенты, такие как карбонат кальция и бикарбонат натрия; агенты для замедления растворения,

такие как парафин; ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения; поверхностно-активные вещества, такие как цетиловый спирт, моностеарат глицерина; адсорбенты-носители, такие как каолин и бентонит; и смазочные вещества, такие как тальк, стеарат кальция и магния и твердые полиэтилгликоли.

Соединения могут быть также приготовлены в виде эликсиров или растворов для удобного перорального применения или в виде растворов, пригодных для парентерального применения, например внутримышечного, подкожного или внутривенного введения. Кроме того, соединения хорошо подходят для приготовления препаратов в виде лекарственных форм длительного выделения активного ингредиента и т.п. Препараты могут быть также составлены так, чтобы они выделяли активный ингредиент только или предпочтительно в какой-либо одной части желудочно-кишечного тракта, возможно в течение определенного периода времени. Покрытия, оболочки и защитные матрицы могут быть выполнены, например, из полимерных веществ или восков.

Конкретная доза соединения формулы I, требующая для лечения перименопаузального синдрома, согласно настоящему изобретению, будет зависеть от тяжести состояния, пути введения лекарства и сопутствующих факторов, которые определит лечащий врач. В общем, принятые и эффективные ежедневные дозы будут от прибл. 0,1 до прибл. 1000 мг/день, и более типично от прибл. 50 до прибл. 600 мг/день. Такие дозы будут вводиться субъекту, нуждающемуся в лечении, от одного до прибл. трех раз в день или чаще, сколько требуется для эффективного лечения перименопаузального синдрома.

Обычно предпочтительно вводить соединение формулы (I) в форме кислотноаддитивной соли, как это принято при введении фармацевтических препаратов, несущих основную группу, такую как пиперидиновое кольцо. Также выгодно вводить такое соединение стареющей женщине перорально. Для таких целей имеют следующие пероральные лекарственные дозы.

Рецептуры.

В нижеследующих рецептурах "активный ингредиент" означает соединение формулы (I).

Рецептура 1. Желатиновые капсулы.

Твердые желатиновые капсулы готовятся при следующем составе ингредиентов, мг/капсула:

Активный ингредиент	0,1–1000
Крахмал, NF	0–650
Текучий порошок крахмала	0–650
Силиконовая жидкость, 350 cСт	0–15

Ингредиенты смешивают, пропускают через сито с размером ячеек 45 меш США и капсулируют в твердый желатин.

Примеры составленных конкретных капсульных композиций включающих соединение формулы I, в которой R² представляет собой пиперидино, а R¹ и R³ – водород, (ралоксифен), приведены ниже:

Рецептура 2. Капсула ралоксифена, мг/капсула:

Ралоксифен	1
Крахмал, NF	112
Текучий порошок крахмала	225,3
Силиконовая жидкость, 350 cСт	1,7

Рецептура 3. Капсула ралоксифена.

Ралоксифен	5
Крахмал, NF	108
Текучий порошок крахмала	225,3
Силиконовая жидкость, 350 cСт	1,7

Рецептура 4. Капсула ралоксифена, мг/капсула:

Ралоксифен	10
Крахмал, NF	103
Текучий порошок крахмала	225,3
Силиконовая жидкость, 350 cСт	1,7

Рецептура 5. Капсула ралоксифена, мг/капсула:

Ралоксифен	50
Крахмал, NF	150
Текучий порошок крахмала	397
Силиконовая жидкость, 350 cСт	3,0

Вышеприведенные конкретные композиции могут быть изменены в соответствии с предусмотренными разумными вариациями.

Таблеточная композиция готовится с использованием нижеприведенных ингредиентов.

Рецептура 6. Таблетки, мг/таблетка:

Активный ингредиент	0,1–1000
Целлюлоза, микрокристаллическая	0–650
Диоксид кремния, окуренный	0–650
Стеариновая кислота	0–15

Компоненты смешивают и прессуют в таблетки.

Альтернативно, таблетки, содержащие каждая 0,1–1000 мг активного ингредиента, изготавливаются следующим образом:

Рецептура 7, мг/таблетка:

Активный ингредиент	0,1–1000
Крахмал	45
Целлюлоза, микрокристаллическая	35
Поливинилпирролидон (в виде 10%-ного раствора в воде)	4
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускают через сито с размером отверстий № 45 США и тщательно смешивают. Раствор поливинилпирролидона смешивают с получающимися порошками, которые затем пропускают через сито с размером ячеек № 14 США. Полученные таким образом гранулы сушат при 50–60°C и пропускают через сито с размером ячеек № 18 США. Предварительно пропущенные через сито с размером ячеек № 60 США карбоксиметилкрахмал натрия, стеарат магния и тальк прибавляют затем к гранулам, которые, после смешивания, прессуют на таблеточной машине, получая таблетки.

Суспензии, содержащие каждая 0,1–1000 мг лекарства на 5 мл дозу, готовятся следующим образом.

Рецептура 8. Суспензии, мг/5 мл:

Активный ингредиент	0,1–1000 мг
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	50 мг
Сироп	1,25 мг
Раствор бензойной кислоты	0,10 мл
Отдушка	q.v.
Пигмент	q.v.
Очищенная вода	До 5 мл

Лекарство пропускают через сито с размером ячеек № 45 США и смешивают с карбоксиметилцеллюлозой натрия и сиропом для образования гладкой пасты. К ней прибавляют при перемешивании раствор бензойной кислоты, отдушку и пигмент, разбавленные небольшим количеством воды. Затем добавляют воду до требуемого объема.

Методика испытаний.

Испытание 1.

В качестве подопытной группы была избрана группа из 3–20 женщин в возрасте от 45 до 50 лет. Женщины прояв-

ляют по меньшей мере один из симптомов надвигающейся менопаузы. Соединение согласно изобретению дают в количестве 100-500 мг/день и внимательно следят за симптомом. Введение соединения согласно изобретению продолжается в течение трех недель.

Испытание 2.

Проводится то же испытание, что и при испытании 1, однако период введения лекарства составляет три месяца.

Испытание 3.

Испытание проводят как при испытании 1, за исключением того, что период

введения лекарства составляет шесть месяцев.

Активность, определенная либо как полное прекращение одного или более симптомов пациента, либо как уменьшение тяжести или частоты появления симптома, либо как более быстрое продвижение к менопаузному состоянию, в любом из вышеприведенных результатов испытаний показывает, что соединения согласно настоящему изобретению полезны в лечении пери-менопаузного синдрома.

15

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор О.Обручар

Замовлення 526

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101