

УКРАЇНА

(19) UA₀₁ 26930 „з, С1

(51) 6 A 61 K 31/33, A 61 K 31/38, A 61 K 31/435,
A 61 K 31/445

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ІНГІБУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗУ

(21) 94105917
(22) 12.10.94
(24) 29.12.99
(31) 08/138.643

(32) 15.10.93

(33) US

(46) 29.12.99. Бюл. № 8

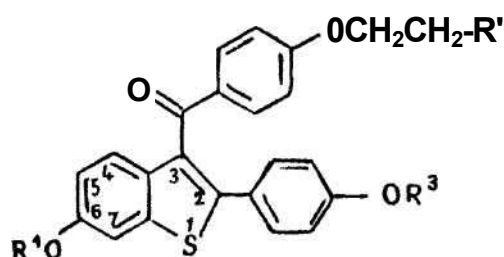
(56) 1. Эндометриоз // Справочник прак-
тического врача [под ред. академика А.И.
Воробьева] - М. Баян. - 1992. - С. 398
- 399.

2. Машковский М.Д. Лекарственные
средства: в 2 ч. - Ч. 1. - Минск: Бела-
русь. - 1988. - С. 517 - 524.

(72) Блек Ларрі Джон (US), Каллінан
Джордж Джозеф (US), Дрейпер Майкл Віль-
ям (US), Джонс Чарлз Девід (US), Сейлер
Девід Едвард (US)

(73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ (US)

(57) 1. Применение соединения, имеюще-
го формулу



где R¹ и R³ независимо обозначают атом

О

и

водорода, метил, -C-fC[^]Cg алкил) или

О

и

-C-Ag, где Ag - необязательно замещен-
ный фенил;

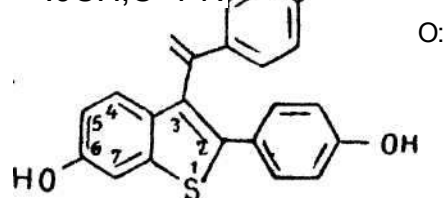
R² выбирают из группы, состоящей из
пирролидино-и пиперидино-; или
фармацевтически приемлемой соли или
сольвата в качестве средства для ин-
гибирования эндометриоза.

2. Применение по п. 1, отлича-
ющееся тем, что соединение присутст-
вует в виде его хлористоводородной соли.

3. Применение по п. 1, отлича-
ющееся тем, что указанное назна-
чение является профилактическим.

4. Применение по п. 1, отлича-
ющееся тем, что указанное соеди-
нение имеет формулу

.OCH,C»v-N



или представляет его хлористоводо-
родную соль.

Эндометриозом называют состояние
острой дисменореи, которая сопровождается

ся острой болью, кровотечением во внут-
риматочные массы или в брюшную по-

лость и часто приводит к бесплодию. Причиной появления симптомов этого состояния является гетеротонический рост эндометриоидной ткани, который неадекватно отвечает нормальному гормональному контролю и происходит в неподходящих тканях. Вследствие неправильного места эндометриоидного роста, ткани, видимо, начинают посылать сигналы, напоминающие отклик на воспаление, что вызывает макрофаговую инфильтрацию и целый каскад событий, приводящих к инициированию болезненной реакции. Точная этиология этого заболевания еще не вполне ясна и его лечение посредством гормональной терапии весьма разнообразно, плохо охарактеризовано и, как отмечается, сопровождается нежелательными и возможно опасными побочными эффектами.

Один из способов лечения этого заболевания состоит в использовании небольших доз эстрогена для подавления роста эндометриоидной ткани за счет обратного негативного воздействия на централизованное выделение гонадотропина, вызывающего последующее воспроизводство эстрогена яичниками; однако иногда для осуществления контроля за симптомами приходится использовать эстроген непрерывно. Такое применение эстрогена часто приводит к нежелательным побочным эффектам и даже сопряжено с риском развития рака эндометриоидных тканей.

Другой способ лечения заключается в продолжительном назначении прогестинов, которые вызывают аменорею и могут привести к регрессии роста эндометриоидных тканей за счет подавления выделения эстрогена яичниками. Применение хронической терапии с использованием прогестина* часто сопровождается нежелательным побочным влиянием прогестинов на центральную нервную систему и часто приводят к бесплодию вследствие нарушения функции яичников.

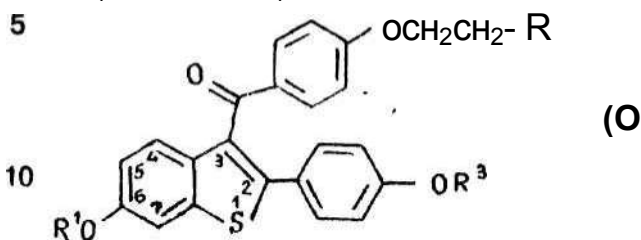
Третий способ лечения состоит в назначении слабых андрогенов, которые эффективны для контроля эндометриоза; однако они обладают сильным маскулинизирующим действием. Некоторые случаи подобного лечения сопровождались при длительной терапии некоторой потерей костной массы.

Таким образом, желательно находить новые способы лечения эндометриоза.

Настоящее изобретение обеспечивает подавление эндометриоза, путем назначения человеку, который нуждается в по-

добном лечении, эффективного количества соединения формулы I

и водорода, метил, - C~(C1-C6 алкил) или



15 где R¹ и R³ независимо обозначают



-C-Ag, где Ag - необязательно замещенный фенил;

R² выбирают из группы, включающей пирролидино-группу и пиперидино-группу; 25 и его фармацевтически приемлемой соли и его сольвата.

Изобретение основано на обнаружении того факта, что выбранная группа 2-фенил-3-ароилбензотиофенов (бензотиофенов), а именно соединений по формуле 1, полезна для ингибирования эндометриоза. Способы лечения, основанные на настоящем изобретении, осуществляют на практике, назначая человеку, у которого 30 необходимо подавить эндометриоз, дозу соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, которая необходима и достаточна для ингибирования эндометриоза. Термин 40 ингибирование используется в его обычном понимании, которое включает профилактическое лечение человека, у которого развивается эндометриоз, осуществление контроля и/или лечение уже развившегося эндометриоза. В этом смысле настоя- 45 щий способ лечения, в зависимости от необходимости, включает как медицинское терапевтическое, так и профилактическое воздействие.

50 В общем случае для получения лечебного состава соединение смешивают с обычными наполнителями, разбавителями или носителями и спрессовывают в виде таблеток, или готовят в виде эликсиров или растворов, удобных для орального назначения или вводят внутримышечно или внутривенно. Соединения можно вводить через кожу или же готовить в виде дозировочных форм для постепенного высвобождения препарата и т.п.

Соединения, используемые в настоящем изобретении, могут быть получены по известным методикам, например, детально описанным в Патентах США № 4133814, № 4418068 и № 4380635, которые проводятся здесь для справки. В общем случае синтез начинают, исходя из бензо(б)тиофена, имеющего 6-гидроксильную группу и 2-(4-гидроксифенильную) группу. Исходное соединение защищают, алкилируют и удаляют защиту, получая соединения формулы I. Примеры получения указанных соединений приведены в Патентах США, приведенных выше. Замещенный фенил включает фенил, замещенный один раз или дважды (C1-C6) алкилом. (C1-C4)алкокси-группой, гидроксильной группой, нитро-группой, атомом хлора, атомом фтора или три(хлор или фтор)метилом.

Соединения, используемые в настоящем изобретении образуют фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотой или основанием с широким кругом органических и неорганических кислот и оснований и включают физиологически приемлемые соли, которые часто используются в фармацевтической химии. Такие соли также являются частью настоящего изобретения. Типичными неорганическими кислотами, которые используются для образования таких солей, включают хлористоводородную, бромистоводородную, иодистоводородную, азотную, серную, фосфорную, гипофосфорную кислоту и т.п. Могут также использоваться соли, получаемые из неорганических кислот, таких как алифатические моно и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты и гидроксиалкандикарбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты. Указанные фармацевтически приемлемые соли, таким образом, включают ацетаты, фенилацетагты, трифторацетаты, акрилаты, соли аскорбиновой кислоты, бензоаты, хлорбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenzoаты, метоксибензоаты, метилбензоаты, о-ацетоксибензоаты, соли нафатлин-2-бензойной кислоты, бромиды, изобутираты, фенилбутираты, бета-оксибутираты, соли бутин-1,4-дионовой кислоты, соли гексин-1,4-дионовой кислоты, соли каприновой кислоты, соли каприловой кислоты, хлориды, соли коричной кислоты, цитраты, формиаты, фумараты, соли гликолевой кислоты, соли гептановой кислоты, соли гиппуровой кислоты, соли молочной кислоты, соли яблочной

кислоты, соли малеиновой кислоты, соли оксималеиновой кислоты, соли малоновой кислоты, соли миндальной кислоты, соли мезитилозой кислоты, соли никотиновой кислоты, соли изо-никотиновой кислоты, нитраты, оксалаты, фталаты, терефталаты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пиррофосфаты, соли пропиоловой кислоты, соли пропаноновой кислоты, соли фенилпропионовой кислоты, соли салициловой кислоты, соли себаценовой кислоты, соли янтарной кислоты, соли пробковой кислоты, сульфаты, бисульфаты, пиросульфаты, сульфиты, бисульфиты, сульфонаты, бензолсульфонаты, п-бромфенилсульфонаты, хлорбензолсульфонаты, этансульфонаты, 2-оксиэтансульфонаты, метансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, п-толуолсульфонаты, ксилолсульфонаты, соли винной кислоты и т.д. Предпочтительными солями являются хлориды. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли обычно получают взаимодействием соединения формулы I с эквимолярным или избыточным количеством кислоты. Реагенты обычно смешивают в подходящем для обоих компонентов растворителе, таком как диэтиловый эфир или бензол. Соль обычно выпадает в осадок из раствора в течение приблизительно от одного часа до 10 час и может быть выделена фильтрованием или же растворитель удаляют обычными способами.

Основаниями, которые обычно используют для образования солей, являются гидроокись аммония и гидроксиды, карбонаты и бикарбонаты щелочных и щелочно-земельных металлов, а также алифатические и первичные, вторичные и третичные амины, алифатические диамины и гидроксиалкиламины. Основания, особенно полезные для получения солей присоединения, включают гидроокись аммония, карбонат калия, бикарбонат натрия, гидроокись кальция, метиламин, диэтиламин, этилендиамин, циклогексиламин и этаноламин.

Фармацевтически приемлемые соли обычно имеют большую растворимость по сравнению с соединением, из которого они были образованы, и зачастую более полезны для приготовления составов в виде жидкостей или эмульсий.

Фармацевтические составы могут быть приготовлены известными способами. Например, соединения можно смешивать с обычными наполнителями, разбавителями, носителями и сформировать в виде таб-

леток, капсул, суспензий, порошков и т.п. Примерами связующих, разбавителей и носителей, пригодных для приготовления таких составов, являются следующие: связующие и инертные наполнители, такие как крахмал, сахара, маниит и производные кремневой кислоты; связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон; увлажняющие средства, такие как глицерин; разрыхлители, такие как карбонат кальция и бикарбонат натрия; средства, замедляющие растворение, такие как парафин; вещества, способствующие быстрому всасыванию, такие как четвертичные аммониевые соединения; поверхностно-активные вещества, такие как цетиловый спирт и моностеарат глицерина; сорбентные носители, такие как каолин и бентонит; смазывающие средства, применяемые при приготовлении таблеток, такие как тальк, стеараты кальция и магния и полиэтиленгликоли.

25

Соединения можно также использовать для получения составов в виде эликсиров или растворов, пригодных для орального назначения или растворов для парентерального назначения, например, внутримышечного, подкожного или внутривенного. Далее, соединения удобны для приготовления дозировочных форм, обеспечивающих медленное высвобождение препарата и т.п. Подобные составы могут быть приготовлены таким образом, что они высвобождают активные ингредиенты в определенном месте желудочно-кишечного тракта или через определенный промежуток времени. Покрытия, оболочки и защитные матрицы для них могут быть изготовлены, например, из полимерных веществ или восков.

Конкретная доза соединения по формуле I, необходимая для ингибирования эндометриоза, в соответствии с настоящим изобретением, будет зависеть от степени тяжести состояния, пути введения и других связанных с этим факторов и будет определена лечащим врачом. В случае допустимая и эффективная дневная доза составляет приблизительно от 0,1 до приблизительно 1000 мг/день, более типично приблизительно от 50 до приблизительно 200 мг/день. Эти дозы могут быть назначены пациенту, которому необходимо подобное лечение, от одного до трех раз ежедневно или более часто для более эффективного ингибирования эндометриоза.

Предпочтительнее обычно назначать соединение по формуле I в виде кислотно-аддитивной соли, что является обычным при введении фармацевтических средств, содержащих группу, обладающую свойствами основания, например, пиперидиновое кольцо. Пожилым людям (например, женщинам после наступления климакса) предпочтительно также принимать указанное соединение орально. Для этого имеются следующие дозировочные формы.

В представленных далее составах "активный ингредиент" означает соединение по формуле I.

С о с т а в 1 Желатиновые капсулы

Ингредиент	К-во, м г/капсула
Активный ингредиент	0,1-1000
Крахмал (чистота соответствует добавлениям к американской фармакопее)	0-650
Способный течь порошок крахмала	0-650
Кремнийорганическая жидкость с вязкостью 350 сСт	0-15

Ингредиенты смешивают, просеивают через сито 45 меш и заполняют в оболочку из твердого желатина.

Примерами приготовленных конкретных составов в виде капсул соединения формулы I, в которых R обозначает пиперидино-группу (ралоксифен), представлены ниже.

С о с т а в 2 Ралоксифеновая капсула

Ингредиент	К-во, м г/капсула
Ралоксифена гидрохлорид	1
Крахмал (чистота соответствует добавлениям к американской фармакопее)	*
Способный течь порошок крахмала	112
Кремнийорганическая жидкость с вязкостью 350 сСт	225.3
	1,7

С о с т а в
Ралоксифеновая капсула

Ингредиент	К-во, мг/кап-сула
Ралоксифена	5
гидрохлорид	
Крахмал (чистота соответствует добавлениям к американской фармакопее)	108
Способный течь порошок крахмала	225,3
Кремнийорганическая жидкость с вязкостью 350 сСт	1,7

С о с т а в
Ралоксифеновая капсула

Ингредиент	К-во, мг/кап-сула
Ралоксифена	10
гидрохлорид	
Крахмал (чистота соответствует добавлениям к американской фармакопее)	103
Способный течь порошок крахмала	225,3
Кремнийорганическая жидкость с вязкостью 350 сСт	1,7

С о с т а в
Ралоксифеновая капсула

Ингредиент	К-во, мг/кап-сула
Ралоксифенова	50
гидрохлорид	
Активный ингредиент	
Крахмал (чистота соответствует добавлениям к американской фармакопее)	150
Способный течь порошок крахмала	397
Кремнийорганическая жидкость с вязкостью 350 сСт	3.0

Конкретные составы, представленные выше, могут быть изменены в соответствующих пределах.

Составы в виде таблеток готовят, используя приведенные ниже ингредиенты.

С о с т а в 6

Таблетки

Ингредиент	К-во, мг/таблет-ка
Активный ингредиент	0,1-1000
Микрокристаллическая целлюлоза	0-650
Плавленый диоксид кремния	0-650
Стеариновая кислота	0-15

20

Компоненты смешивают и спрессовывают для образования таблетки. По другому способу таблетки, содержащие от 0,1 до 1000 мг активного ингредиента, 25 готовят следующим образом.

С о с т а в 7

Таблетки

Ингредиент	К-во, мг/таблет-ка
Ралоксифен гидрохлорид	0,1-1000
Крахмал	45
Микрокристаллическая целлюлоза	35
Поливинилпирролидон (в виде 10%-ного раствора в воде)	4
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1

Активный ингредиент, крахмал, тальк и целлюлозу просеивают через сито 45 меш и тщательно перемешивают. К полученной смеси порошков прибавляют раствор поливинилпирролидона и вновь просеивают через сито 14 меш. Полученные гранулы высушивают при 50-60°C и просеивают через сито 18 меш. К полученным гранулам прибавляют натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, стеарат магния и тальк, предварительно просеянные через сито 60 меш и после смешения прессуют на специальной машине, получая таблетки.

Суспензии, каждая из которых содержит 0,1-1000 мг медицинского средства в 5-миллилитровой дозе, получают следующим образом.

С о с т а в 8 Суспензии	
Ингредиент	К-во, содержание в 5 мл
Активный ингредиент	0,1-1000 мг
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	50 мг
Патока	1,25 мг
Раствор бензойной кислоты	0,10 мл
Отдушка	g.v.
Краситель	g/v.
Очищенная вода	В количестве, необходимом для доведения объема до 5 мл

Лекарство просеивают через сито 45 меш и смешивают с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы и патокой до образования однородной пасты. Добавляют при перемешивании раствор бензойной кислоты, отдушку и краситель, разбавленные небольшим количеством воды. Затем прибавляют достаточное количество воды для получения нужного объема.

Методики испытаний.

В Тестах 1 и 2 изучают влияние введения в течение 14 и 21 дн соединения по настоящему изобретению на рост эксплантатов эндометриоидных тканей, выращенных вне организма.

Тест 1.

В качестве подопытных животных используют от двенадцати до тридцати взрослых женских особей крыс из CD потомства. Их делят на три группы с равным количеством животных в каждой группе. Следят за эстронным циклом всех животных. При наступлении проэстронного дня каждую женскую особь подвергают хирургической операции. Животным из каждой группы удаляют левый отросток матки, рассекают на небольшие квадраты и свободно вшивают эти квадраты в различных местах, примыкающих к мезентериальному кровяному потоку. Далее у крыс второй группы удаляют яичники.

Начиная со следующего дня после проведения операции животные из первой и второй группы в течение 14 дн получают внутривенно инъекции воды, в то время как животные из третьей группы в течение этого же периода получают внутривенно инъекции соединения по настоящему изобретению в количестве 1,0 мг на килограмм веса тела. Через 14 дн животных убивают и извлекают эксплантаты эндометриоидных тканей, надпочечники, оставшиеся части матки и яичника, у тех животных, у которых они сохранились, и готовят их для проведения гистологических исследований. Яичники и надпочечники взвешивают. Тест 2.

В качестве подопытных животных используют от двенадцати до тридцати взрослых женских особей крыс из CD потомства. Их делят на две равные группы. Следят за эстронным циклом всех животных. При наступлении проэстронного дня каждую женскую особь подвергают хирургической операции. Животным из каждой группы удаляют левый отросток матки, рассекают на небольшие квадраты и свободно вшивают эти квадраты в различных местах, примыкающих к мезентериальному кровяному потоку.

Приблизительно через 50 дн после проведения операции животные, отнесенные к первой группе, получают внутривенно инъекции воды в течение 21 дн, в то время как животные второй группы в течение этого же периода получают внутривенно инъекции соединения по настоящему изобретению в количестве 1,0 мг на килограмм веса тела. Через 21 дн проведения испытаний животных убивают, удаляют и взвешивают эксплантаты эндометриоидных тканей и надпочечники. Проводят замеры эксплантатов в качестве свидетельства роста. Следят за эстронным циклом. Тест 3.

А. Хирургическое инициирование эндометриоза.

Аутоотрансплантаты эндометриоидных тканей используют для инициирования эндометриоза у крыс и/или кроликов. Женские особи животных, способных давать потомство, подвергают двухсторонней овариэктомии и вводят экзогенно эстроген, поддерживая специфический и постоянный уровень гормона. Аутогенные эндометриоидные ткани имплантируют в брюшину 5-150 животных и вводят эстроген, вызывая рост имплантированных тканей. Проводят обработку соединением по

настоящему изобретению, которое ежедневно в течение 3-16 нед вводят с помощью орошения в желудок, затем имплантанты удаляют и взвешивают для оценки прироста или регрессии. После того, как животных забивают, неповрежденный отросток матки удаляют и оценивают состояние эндометрия.

В. Имплантация эндометриоидных тканей человека голым мышам.

Патологические эндометриоидные ткани человека имплантируют в брюшину достигших половой зрелости кастрированных женских особей голых мышей. Вводят экзогенный эстроген для инициирования роста эксплантированных тканей. В некоторых случаях перед имплантацией выделенные клетки эндометриоидных тканей предварительно выращивают в условиях *in vitro*. Проводят обработку соединением по настоящему изобретению, которое ежедневно в течение 3-16 нед вводят с помощью орошения в желудок, затем имплантанты удаляют и взвешивают для оценки прироста или регрессии. После того, как животных забивают, матки удаляют и оценивают состояние неповрежденного эндометрия.

Тест 4.

А. Патологические эндометриоидные ткани человека отбирают и хранят в усло-

виях *in vitro* в качестве первичных нетрансформированных культур. Хирургические образцы продавливают через стерильную ячеистую сетку или сито или каким-либо иным путем получают препарат окружающих тканей для получения клеточной суспензии. Клетки хранят в среде, содержащей 10% сыворотки и антибиотиков. Определяют скорости роста в присутствии и в отсутствии эстрогена. Определяют способность клеток продуцировать компонент СЗ и их реакцию на действие факторов роста и гормона роста У культур, которые хранят в условиях *in vitro*. Исследуют пролиферативную реакцию в процессе последующей обработки прогестинами. GnRH, соединением по настоящему изобретению и носителем. Ежедневно изучают уровни рецепторов стероидного гормона с целью установить, поддерживаются ли важнейшие характеристики клетки в условиях *in vitro*. Используют клетки, полученные у 5-25 пациентов.

Активность, проявляемая в любом из указанных испытаний, свидетельствует о том, что соединения по настоящему изобретению полезны для лечения эндометриоза.

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М.Куль

Замовлення 540

Тираж

Підписне

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

