

Даний винахід відноситься до способу лікування клімактеричних розладів, тобто, сухості піхви або статеві дисфункції у жінок під час або після менопаузи.

Публікації і інші матеріали, використані в описі винаходу для освітлення передумов винаходу, і, зокрема, випадки, які надають додаткові деталі, що відносяться до практики, включені як посилання.

Під час або після менопаузи у немолодих жінок звичайно розвиваються симптоми, які пов'язані з естрогенною недостатністю. Ці симптоми включають припливи, пітливість, безсоння, депресію, сухість піхви, нетримання сечі, нудоту, біль, остеопороз, коронарну хворобу серця, хворобливість в молочних залозах, набряки, втому, знижену статеву активність, а також подальші психологічні проблеми (Paye, 1990; Rekers, 1990). Крім того, передбачається, що естрогени надають нейропротекторну дію. Таким чином, концентрації естрогенів, що знижуються, можуть негативно впливати на психічну діяльність старіючих жінок (Schneider & Finch, 1997; Wickelgren, 1997). Відомо, що естрадіол є відмінним засобом при лікуванні клімактеричних симптомів, і його застосування при лікуванні цих симптомів швидко зростає. Однак естрогени викликають підвищений ризик раку ендометрію і молочних залоз. Канцерогенність в плані розвитку раку ендометрію можна знизити послідовним введенням прогестину, але прогестини не зменшують ризик рака молочних залоз. Ризик канцерогенності обмежує тривалість естрогенної замісної терапії, хоч було б дуже корисно продовжити терапію протягом тривалого періоду в зв'язку із захисними впливами естрогенів на кістки, серцево-судинну систему, центральну нервову систему і відносно симптомів з боку сечовивідної системи.

Антиестрогени, що часто іменуються в цей час як "SERM" (виборчі модулятори естрогенних рецепторів), володіють і естрогеноподібними, і антиестрогенними властивостями (Kauffman & Bryant, 1995). Їхні дії можуть бути тканинностецифічними, як у випадку тамоксифену і тореміфену, які надають естрогеноподібний ефект на кістки, частково естрогеноподібний ефект на матку і печінку і чисто антиестрогенний ефект при раковій молочної залози. Ралоксифен і дролоксифен аналогічні тамоксифену і тореміфену, за винятком того, що їхні антиестрогенні властивості переважають. На основі опублікованої інформації більш ймовірно, що всі SERM скоріше викликать симптоми менопаузи, ніж запобігатимуть ним. Однак вони надають інші важливі сприятливі ефекти у немолодих жінок: вони знижують рівень загального холестерину і холестерину ліпопротеїду низької щільності (ЛШЦ), таким чином, зменшуючи ризик серцево-судинних захворювань, і вони можуть запобігти остеопорозу і інгібувати зростання ракової пухлини молочної залози у жінок в постменопаузі. У цей час також розробляються майже чисті антиестрогени. Вони головним чином націлені на лікування раку молочної залози (Wakeling & Bowler, 1988).

Сполука (деаміногідрокси)тореміфен, яка також відома під кодом FC-1271a, надає відносно слабу естрогенну і антиестрогенну дію при класичних гормональних тестах (Kangas, 1990). Вона надає антиостеопорозну дію і знижує рівень загального холестерину і холестерину ЛПЩ і в експериментальних моделях, і у людей-добровольців (Міжнародні патентні публікації WO 96/07402 і WO 97/32574). Вона також володіє протипухлинною активністю на ранній стадії раку молочної залози на експериментальній моделі раку молочної залози. Раніше вплив антиестрогенів на клімактеричні симптоми не вивчався. FC-1271a є першим SERM, який, як було показано, надає сприятливі ефекти відносно пов'язаних з віком синдромів у здорових жінок.

Винахід відноситься до способу лікування сухості піхви або статеві дисфункції у жінок під час або після менопаузи, причому вказаний спосіб включає введення жінці ефективної кількості сполуки (деаміногідрокси)тореміфену або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру або метаболіту.

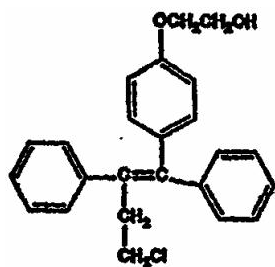
Винахід також відноситься до застосування сполуки (деаміногідрокси)тореміфену або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру або метаболіту для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування сухості піхви або статеві дисфункції у жінок під час або після менопаузи.

На Фіг.1A-1D показані зміни (з початку до 12 тижнів лікування) показника каріопікнозу поверхневих клітин вагінального епітелію в індивідуумів, що отримували лікування щоденним введенням 30мг FC-1271a (1A), 60мг FC-1271a (1B), 90мг FC-1271a (1C) і 60мг ралоксифену (1D).

На Фіг.2 показаний ефект добових доз 30мг, 60мг і 90мг FC-1271a і ралоксифену (добова доза 60мг) на сухість піхви за оцінкою у вигляді суб'єктивних показників індивідуумів.

Даний винахід відноситься до застосування модулятора естрогенних рецепторів FC-1271a, (деаміногідрокси)тореміфену, немолодими жінками, що страждають на сухість піхви або статеву дисфункцію. FC-1271a, один з основних метаболітів тореміфену, як відомо, являє собою естрогенний агоніст і антагоніст (Kangas, 1990; Міжнародні патентні публікації WO 96/07402 і WO 97/32574).

Формула FC-1271a (або (деаміногідрокси)тореміфену) являє собою



Сполука також включає його геометричні ізомери і стереоізомери.

Термін "метаболіт" охоплює будь-який вже описаний метаболіт (деаміногідрокси)тореміфену або метаболіт, який має бути відкритий. Як приклади таких метаболітів можуть бути згадані метаболіти окислення, згадані в публікації Kangas (1990) на стор.9 (TORE VI, TORE VII, TORE XVIII, TORE VIII, TORE XII), зокрема, TORE VI і TORE XVIII, і інші метаболіти сполуки.

При клінічному дослідженні був виявлений новий і дивний ефект даної сполуки. У даному дослідженні ралоксифен (60мг/д) або FC-1271a в різних дозах давали немолодим жінкам-добровольцям протягом

періоду Зміс. При дозах 30, 60 і 90мг/добу спостерігалось значне зменшення сухості піхви. Відзначалася також поліпшена статевая активність. Дані властивості є новими і незвичайними у відомих селективних модуляторів естрогенних рецепторів (SERM) і вказують на те, що FC-1271a в дозах від 25мг до рівня трохи нижче, ніж 100мг/добу, зокрема, від 30 до 90мг/добу, може успішно застосовуватися для полегшення сухості піхви і порушення статевої функції у немолодих жінок.

Крім того, FC-1271a має переважний профіль естрогенних і антиестрогенних ефектів при порівнянні з будь-якою відомою антиестрогенною або SERM сполукою.

Було виявлено, що сполука FC-1271a полегшує порушення статевої функції і збільшує статеву активність. Типи і причини порушення статевої функції у жінок являють собою 1) розлади бажання, 2) розлади збудження, 3) розлади оргазму і 4) хворобливий статевий акт (диспареунія). Більшість з них викликана гормональними причинами, зокрема, зниженими концентраціями естрогенів і тестостерону. Сухість піхви являє собою одну з головних причин порушення статевої функції у жінок і звичайно розвивається після менопаузи, коли знижуються концентрації естрогенів. Звичайно це веде до хворобливого статевого акту, що може непрямо вплинути на будь-який тип статевої дисфункції, включаючи психологічні причини. У немолодих жінок сухість піхви часто являє собою головну причину зниженої статевої активності (Spector IP, Carey MP: Incidence and prevalence of sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. Archives of Sexual Behaviour 19: 389-408, 1990).

Естрогени і тестостерон являють собою корисні засоби фармацевтичного лікування сухості піхви, і не дивно, що чисті антиестрогени, подібні ралоксифену, викликають сухість піхви. У подальшому пацієнтки не задоволені лікуванням, яке викликає хворобливий статевий акт, і припиняють лікування.

Сполука може бути введена різними шляхами, з яких найбільш переважними є пероральний або трансдермальний шляхи введення.

Відповідні форми препарату включають, наприклад, таблетки, капсули, гранули, порошки, суспензії, сиропи і трансдермальні мазі або гелі.

#### Експерименти

Клінічне дослідження I-II фази провели для вивчення впливів FC-1271a на товщину ендометрію, патоморфологію ендометрію (біопсію брали кюретажем, як описано Vuorala et al., 1982) і шийний мазок у здорових жінок-добровольців в постменопаузі у віковому діапазоні від 55 до 69 років. Оцінювали також переносимість і фармакокінетику. Як контроль застосовували ралоксифен (60мг/добу). FC-1271a вводили перорально в дозах 30, 60 і 90мг/добу. На кожному рівні доз, а також в групі ралоксифену було 29 добровольців. FC-1271a вводили в желатинових капсулах, що містять 30, 60 або 90мг FC-1271a. Товщину ендометрію оцінювали ультразвуковим дослідженням з використанням приладу Hitachi EUB-405. Вагінальний епітелій оцінювали показником каріопікнозу, який є добре відомим способом оцінки серед фахівців в даній області. При даному способі вагінальну фракцію шийних мазків оцінюють у вигляді процентного вмісту кількості клітин з різних шарів: парабазального клітинного шару, проміжного клітинного шару і поверхневого клітинного шару. Естрогенність видна по зсуву в напрямі до поверхневої клітинної фракції. У жінок в постменопаузі дана фракція звичайно близька до нуля, і лікування естрадіолом збільшує фракцію майже до 100. Зразки брали до і після лікування (через Зміс).

Симптоми сухості піхви оцінювали також за допомогою візуальної аналогової шкали, коли самі добровольці реєстрували свої суб'єктивні оцінки. Шкала являє собою 100-міліметрову лінію на папері. Лівий кінець представляє відсутність симптому, а правий кінець - найгірший можливий симптом. Оцінювали зміну оцінок від періоду перед лікуванням до Зміс. лікування і вважали, що вона вказує на ефективність лікування.

Між групами не було відмінностей в демографічних даних при вимірюваннях до лікування.

Оцінка вагінального естрогенного ефекту FC-1271a

У табл.1 показана зміна показника зрілості для парабазальних клітин (MI 1) і показника зрілості для поверхневих клітин (MI 3), після тримісячного введення доз, що міняються FC-1271a або ралоксифена.

Таблиця 1

Зміна показника зрілості для парабазальних клітин (MI 1) і показника зрілості для поверхневих клітин (MI 3) після тримісячного введення доз, що міняються FC-1271a або ралоксифену (MI 1: показник 100 - відсутність естрогенності; показник 0 - повний естроген, а показник MI 3: показник 100 - повний естроген; показник 0 - відсутність естрогенності)

Сполука і доза	MI середній	MI 1 стандартне відхилення	MI 3 середній	MI 3 15 стандартне відхилення
FC-1271a, 30мг (n=21)	-40	42	+12,4	13,6
FC-1271a, 60мг (n=20)	-26	39	+5,5	13,4
FC-1271a, 90мг (n=22)	-48	44	+12,5	14,0
Ралоксифен, 60мг (n=19)	-2	34	-0,3	4,1

На Фіг.1A-1D показані зміни (з початку до 12 тижнів лікування) показника каріопікнозу для поверхневих клітин вагінального епітелію в індивідуумів, що отримували лікування 30мг FC-1271a (1A), 60мг FC-1271a (1B), 90мг FC-1271a (1C) і 60мг ралоксифену (1D).

Оцінки шийних мазків вказують на те, що ні у однієї пацієнтки з групи ралоксифену (Фіг.1D) не було значущої зміни показника каріопікнозу поверхневих клітин від початкового рівня до періоду після лікування. У більшості індивідуумів в групах FC-1271a було незначне збільшення показника, але в інших суб'єктів естрогенний ефект був дуже слабким, якщо взагалі таким, що його можна було визначити. У всіх випадках збільшення було невеликим (<40, за винятком одного випадку в групі 90мг, в якому воно становило 45), в порівнянні з естрадіолом, який, як відомо, збільшує показник по суті в 100 раз. Тому був документований слабкий, але статистично значущий естрогенний ефект в шийному мазку. Ні в одному зразку не були видні

патологічні зміни.

На Фіг.2 показано, що ралоксифен спричинив лише невелике зниження сухості піхви за суб'єктивною оцінкою індивідумів, в той час як всі рівні дозування FC-1271a вказали на виразний зменшувачий ефект. Найкращий результат дав рівень дози FC-1271a 60мг/добу.

Оцінка естрогенного ефекту FC-1271a на ендометрій

FC-1271a надавав слабкий естрогенний ефект на гістологію ендометрію. Даний ефект виразно слабший, ніж ефект, що спостерігався при естрогенній замісній терапії. В ендометрії не було виявлено злоякісних уражень. За даними оцінки ультразвуковим дослідженням, було лише невелике, статистично незначуще збільшення товщини ендометрію (в середньому на 0,2мм, 0,5мм і 0,5мм) відповідно на рівні доз 30, 60 і 90мг. Виміряні величини були завжди менше за 8мм, яка вважається товщиною, що вказує на фізіологічно значущу естрогенність антиестрогенних препаратів, подібних до тамоксифену (Nash et al., 1997; Lahti et al, 1993).

Вплив на статеву активність

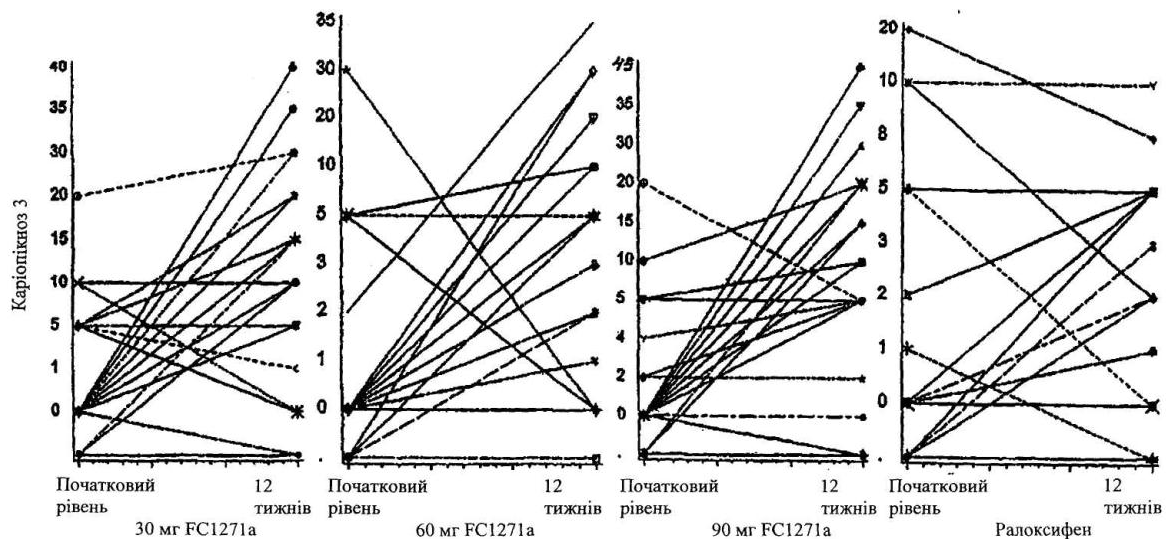
У клінічному дослідженні, в якому вивчали впливи FC-1271a на якість життя і параметри серцево-судинної системи, пацієнок питали про статеву активність. Запитувач включав "погіршення" або "відсутність ефекту" на статеву активність. Про поліпшення статевої активності не питали. Коли 70 пацієнок спостерігали протягом 6 тижнів, 27 з них спонтанно повідомили дослідникам про збільшену статеву активність. Аналогічні повідомлення були незалежно отримані з інших центрів дослідження. Це вагомо свідчить про те, що FC-1271a надає позитивний ефект на статеву активність і якість життя.

Отримані результати показують, що FC-1271a має незвичайний фармакологічний профіль відносно ефектів, подібних естрогенним, на сухість піхви і надає незначні впливи на ендометрій. У клінічному дослідженні FC-1271a має слабу активність, подібну естрогенній, відносно піхви і матки. У цих тканинах естрогенність помітно нижче, ніж активність відомих антиестрогенів тамоксифену і тореміфену, але вище, ніж активність ралоксифену. На відміну від інших антиестрогенів, він не викликає симптоми менопаузи. Насправді, FC-1271a в дозах 25мг або більше, а особливо 30-90мг/добу, полегшував такі симптоми. FC-1271a надає особливо сприятливий ефект на зменшення сухості піхви і статеву дисфункцію. На основі цих даних, очікується, що оптимальна клінічна доза вище, ніж 25мг/добу і нижче, ніж 100мг/добу. Особливо переважна добова доза виявлена в діапазоні від 30 до 90мг. У більш високих дозах (100 і 200мг/добу) FC-1271a виявляє властивості, більш схожі на антиестрогенні, і поводить майже як тамоксифен і тореміфен. FC-1271a являє собою особливо цінний препарат, тому що він має відмінну переносимість. Крім того, FC-1271a знижує рівень загального холестерину і холестерину ЛНЩ, підвищує рівень холестерину ліпопротеїду високої щільності і запобігає остеопорозу і раку молочної залози на ранніх стадіях. Даний, винахід свідчить про те, що FC-1271a може також застосовуватися під час менопаузи як гормональна замісна терапія замість естрогенів, які, як відомо, збільшують ризик раку молочної залози і ендометрію.

Потрібно розуміти, що способи даного винаходу можуть бути втілені у вигляді різних варіантів реалізації, лише деякі з яких розкриті в описі. Для фахівця в даній області буде очевидним, що існують інші варіанти реалізації, і вони не відійдуть від суті винаходу. Таким чином, описані варіанти реалізації є ілюстративними і не повинні розглядатися як обмежувальні.

Бібліографія

1. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C: Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337: 1641-1647, 1997.
2. Ettinger B, Genant HK, Cam CE: Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 102: 319-324, 1985.
3. Hann LE, Giess CS, Bach AM, Tao Y, Baum HJ, Barakat RR: Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *Am J Roentgenol* 168: 657-661, 1997.
4. Gustafsson J-A: Estrogen receptor  $\beta$ -getting in on the action? *Nature Medicine* 3: 493-494, 1997.
5. Kangas L: Biochemical and pharmacological effects of toremifene metabolites. *Cancer Chemother Pharmacol* 27: 8-12, 1990.
6. Kauffman RF, Bryant HU: Selective estrogen receptor modulators. *Drug News Perspect* 8: 531-539, 1995.
7. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T: Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 81: 660-664, 1993.
8. Palkowitz AD, Glasebrook AL, Thrasher KJ, Hauser KL, Short LL, Phillips DL, Muchi BS, Sato M, Shetler PK, Cullinan GJ, Pell TR, Bryant HU: Discovery and synthesis of [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-2-(4-hydroxyphenyl)]benzo[b]thiophene: a novel, highly potent, selective estrogen receptor modulator. *Med Chem* 40: 1407-1416, 1997.
9. Payer L: The menopause in various cultures. In: *A portrait of the menopause. Expert reports on medical and therapeutic strategies for the 1990s*. Ed. Burger H & Boulet M, Parthenon Publishing, Park Ridge, NJ, USA, 1991, pp.3-22.
10. Rekers H: Maturing the menopause. In: *A portrait of the menopause. Expert reports on medical and therapeutic strategies for the 1990s*. Ed. Burger H & Boulet M, Parthenon Publishing, Park Ridge, NJ, USA, 1991, pp.23-43.
11. Schneider LS, Finch CE: Can estrogens prevent neurodegeneration. *Drugs & Aging* 11:87-95, 1997.
12. Spector IP, Carey MP: Incidence and prevalence of sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. *Archives of Sexual Behaviour* 19: 389-408, 1990.
13. Vuopala S, Kauppila A, Mikkonen M, Stenback F: Screening of asymptomatic postmenopausal women for gynecological malignancies, with special reference to endometrial sampling methods. *Arch Gynecol* 231: 119-127, 1982.
14. Wakeling AE, Bowler J: Biology and mode of action of pure antiestrogens. *J Steroid Biochem* 30: 1-6, 1988.
15. Wickelgren I: Estrogen stakes claim to cognition. *Science* 276: 675-678, 1997.

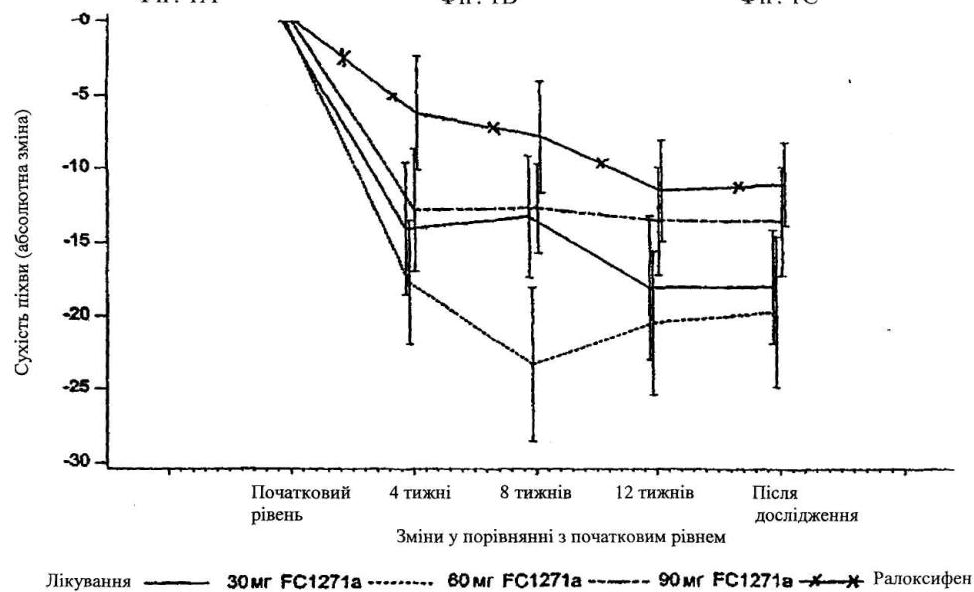


Фіг. 1А

Фіг. 1В

Фіг. 1С

Фіг. 1D



Фіг. 2