

Дисфункциональное маточное кровотечение является общей клинической проблемой в гинекологии. Любая женщина может страдать от этого в репродуктивном и более позднем возрасте. Дисфункциональное маточное кровотечение характеризуется меноррагией (чрезмерное циклическое кровотечение более чем или равное 80мл/цикл) (Gleeson et al., Eur. J. Obstet Gynecol Reprod. Biol., 1993, 48(3), 207 - 214), метроррагией (ненормальная частота циклов), кровотечением в дополнение к нормальным циклам, или кровотечением без нормальных циклов.

Возможные причины ненормального кровотечения многочисленны и включают физиологический переход (например, менопауза), беременность, внутриматочную карциному, или фибромиому, и таким образом диагноз дисфункциональное маточное кровотечение должен быть поставлен после тщательного исследования, чтобы исключить эти другие факторы (Galle et al., Postgrad Med., 1993, 93(2), 73 - 76).

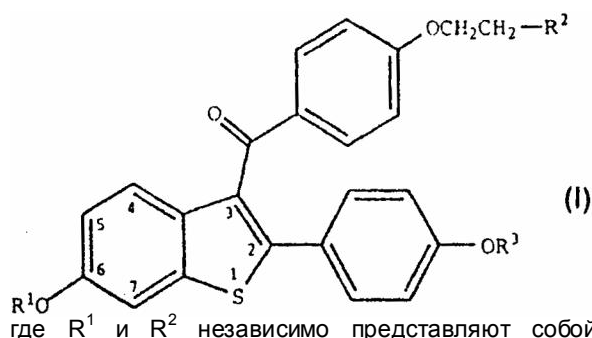
В большинстве случаев дисфункциональное маточное кровотечение связано с ановуляцией (Bayer et al., JAMA, 1993, 269 (14), 1823 - 1828). Ановуляторное кровотечение - частое явление в пубертатном и перименопаузном периодах и обусловлено физиологическими причинами, вероятно изменением эстрогенных уровней (Там же). Однако кровотечение может быть вызвано хронической ановуляцией как следствие беспрепятственной эстрогенной секреции, вызывающей внутриматочную пролиферацию, и связано с повышенным риском внутриматочной карциномы (Там же). Несоответствующие эстрогенные уровни, либо избыточный уровень эстрогена, либо эстроген, не компенсируемый соответствующим уровнем прогестерона (прогестерона), считаются вероятной причиной многих случаев дисфункционального маточного кровотечения.

Лечение ановуляторного кровотечения обычно имеет целью снижение кровотечения, и в частности остановку сильного кровотечения, предотвращение рецидива, кровотечения, и предупреждение длительных осложнений (Там же).

Первоначальные подходы к лечению являются лекарственными, а области и ограничения доступных вариаций сведены в таблицу.

Когда эти терапии не имеют успеха, обычно показано оперативное вмешательство. Таким оперативным вмешательством обычно является или удаление эндометрия, или удаление матки (гистерэктомия), но эти процедуры связаны со значительными расходами и побочными эффектами (Thomas et al., Supra; Perino, Acta Eur Ferti, 1990, 21 (6), 313 - 317), некоторые с неблагоприятным исходом до 20% (Fraser, Supra; Hellen, Histopathology, 1993, 22 (4), 361 - 365). Значительная часть из 500,00 операций по удалению матки, осуществляемых ежегодно в США, проводится для лечения дисфункционального маточного кровотечения (Perino, Supra).

Метод подавления дисфункционального маточного кровотечения предусматривает назначение нуждающейся в этом женщине эффективного количества соединения, имеющего формулу:



где R^1 и R^2 независимо представляют собой

водород, $-CH_3$, $-C(=O)-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-C(=O)-Ar$, где Ar является фенилом, возможно замещенным;

R^2 выбирают из группы, состоящей из пирролидина, гексаметиленамино, и пиперидино; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Настоящее изобретение касается открытия, состоящего в том, что соединения формулы (I) являются полезными для подавления дисфункционального маточного кровотечения. Способы лечения, предлагаемые этим изобретением, осуществляются на практике путем назначения женщинам дозы соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которая эффективно подавляет дисфункциональное маточное кровотечение.

Термин "подавление дисфункционального маточного кровотечения" включает снижение частоты и/или объема кровотечения, будь то в пределах или вне нормального цикла, либо в отсутствии цикличности, либо в связи с ненормальной циклическостью, или подавление метроррагии. Кроме того, настоящий метод включает применение лекарства как в терапевтических, так и/или в профилактических целях, смотря по необходимости.

Было показано, что ралоксифен, или хлористоводородная соль, соединения формулы (I), в которой R^1 представляет собой водород, R^2 - 1-пиперидинил и R^3 - водород, связывает рецептор эстрогена. Первоначально полагали, что он является молекулой, имеющей функцию и фармакологию антиэстрогена в том, что он блокирует способность эстрогена активировать ткань матки и эстрогензависимые карциномы молочной железы. И действительно, ралоксифен препятствует действию эстрогена в некоторых клетках, однако, в других типах клеток ралоксифен активирует те же самые гены, что и эстроген, и обнаруживает ту же самую фармакологию, например, остеопороз, гиперлипидемию. Теперь найдено, что уникальный профиль ралоксифена, отличающийся от профиля эстрогена, обусловлен своеобразной активацией и/или супрессией разнообразных генных функций посредством ралоксифен-эстроген рецепторного комплекса в противоположность активации и/или супрессии генов посредством эстроген-эстроген рецепторного комплекса. Поэтому, хотя ралоксифен и эстроген, конкурируя из-за него, утилизируют тот же самый рецептор, фармакологический исход генной регуляции этих двух трудно предсказуем и уникален для каждого.

Обычно, соединение включают в рецептуру с

общими наполнителями, растворителями и носителями, и прессуют в таблетки, или включают в рецептуру эликсиров или растворов для удобного орального применения, или вводятся внутримышечно или внутривенно. Соединения могут вводиться через кожу или интравагинально, и могут входить в состав лекарственных форм с замедленным высвобождением и т.п.

Соединения, используемые в способах согласно данному изобретению, могут быть изготовлены согласно существующим методикам, таким как детально описаны в патентах США №4133814, 4418068 и 4380635, все они включены здесь в качестве ссылок. В общих чертах, процесс начинается с бензо[б]тиофена, имеющего 6-гидроксильную группу и 2-(4-гидроксифенил)-группу. Гидроксильные группы исходного соединения защищены, третья позиция ацилируется и с продукта снимается защита для получения соединений формулы (I). Примеры приготовления таких соединений указаны в патентах США, обсужденных выше. Термин "фенил, возможно замещенный", включает фенил или фенил, замещенный один раз или дважды C₁-C₆ алкилом, C₁-C₄ алкокси, гидрокси, нитро, хлором, фтором, или три(хлор- или фтор)метилом.

Соединения, используемые в способах данного изобретения, образуют фармацевтически приемлемые кислотные и основные соли присоединения с разнообразными органическими и неорганическими кислотами и основаниями и включают физиологически приемлемые соли, которые часто используются в фармацевтической химии. Такие соли составляют также часть данного изобретения. Типичные неорганические кислоты, используемые для получения таких солей, включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, серную, фосфорную, гипофосфорную и тому подобные. Могут также быть использованы соли, полученные из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксисаллановые моно- и дикислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты. Такие фармацевтически приемлемые соли таким образом включают ацетат, фенилацетат, трифторацетат, акрилат, аскорбат, бензоат, хлорбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксibenзоат, метилбензоат, о-ацетоксibenзоат, нафталин-2-бензоат, бромид, изобутират, фенилбутират, β-гидроксibenзутират, бутен-1,4-диоат, гексин-1,4-диоат, каприлат, каприлат, хлорид, циннамат, цитрат, формиат, фумарат, гликолят, гептаноат, гиппурат, лактат, малат, малеат, гидроксималеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, никотинат, изоникотинат, нитрат, оксалат, фталат, терафталат, фосфат, вторичный кислый фосфат, первичный кислый фосфат, метафосфат, пиррофосфат, пропионат, пропионат, фенилпропионат, салицилат, себацинат, сукцинат, суберат, сульфат, бисульфат, пиросульфат, сульфит, бисульфит, сульфонат, бензолсульфонат, п-бромбензолсульфонат, хлорбензолсульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, метансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, п-толуолсульфонат, ксилосулфонат, тартрат и

тому подобные. Предпочтительной является хлористоводородная соль.

Фармацевтические приемлемые кислотные соли присоединения, как правило, получают реакцией соединения формулы (I) с эквимоллярным или избыточным количеством кислоты. Реагирующие вещества обычно смешивают во взаимном растворителе таком как диэтиловый эфир или бензол. Соль обычно осаждается из раствора за период от 1ч до 10 дней и может быть выделена фильтрацией, или растворитель может быть отогнан обычными способами.

Основания, обычно используемые для получения солей, включают гидроокись аммония и гидроокиси щелочных и щелочноземельных металлов, карбонаты, а также алифатические и первичные, вторичные и третичные амины, алифатические диамины. Основания, особенно полезные в приготовлении солей присоединения, включают гидроокись натрия, гидроокись калия, гидроокись аммония, карбонат калия, метиламин, диэтиламин, этилендиамин и циклогексилзамин.

Фармацевтически приемлемые соли обычно обладают повышенными характеристиками растворимости по сравнению с соединением от которого они произведены, и таким образом являются более доступными для составления лекарств в виде жидкостей или эмульсий.

Фармацевтические составы могут быть приготовлены по известным в технике методикам. Например, соединения могут быть смешаны, с обычными наполнителями, растворителями, или носителями, и сформованы в таблетки, капсулы, суспензии, порошки и тому подобное. Примеры наполнителей, растворителей и носителей, которые пригодны для таких составов, включают следующие: наполнители и инертные добавки, такие как крахмал, сахара, маннит и производные кремниевой кислоты, связывающие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, альгинаты, желатин, и поливинил пирролидон; увлажняющие агенты такие как глицерил, дезинтегрирующие добавки, такие как карбонат кальция и бикарбонат натрия; замедлители растворения, такие как парафин; ускорители ресорбции, такие как соединения четвертичного аммония; поверхностно-активные вещества, такие как ацетиловый спирт, моностеарат глицерина, адсорбционные носители, такие как каолин и бентонит; и смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция и магния, и твердые полиэтиленгликоли.

Соединения могут также быть введены в рецептуру эликсиров и растворов для удобного орального применения или растворов, подходящих для парентерального применения, например внутримышечным, подкожным или внутривенным путями. Вдобавок, соединения хорошо годятся для приготовления лекарственных форм с замедленным высвобождением и тому подобных. Композиции могут быть составлены так, что они высвобождают активный ингредиент только или преимущественно в каком-либо конкретном участке кишечного тракта, возможно через определенный период времени. Покрытия, оболочки и защитные матрицы могут быть изготовлены, например, из полимерных веществ или восков.

Конкретная доза соединения формулы (I), необходимая для подавления маточного кровотечения согласно данному изобретению,

будет зависеть от физических характеристик пациента, пути, введения и родственных факторов, которые определит лечащий врач. Обычно, принятые и эффективные ежедневные дозы будут приблизительно от 0,1 до 1000мг/день и более предпочтительно от приблизительно 30 до 600мг/день. Такие дозировки назначают пациенту от одного до приблизительно трех фаз каждый день.

Преимуществом является также то, что соединение применяется оральным способом. Для таких целей имеются следующие оральные лекарственные формы.

Составы

Термин "активный ингредиент" относится к соединению формулы (I).

Состав 1. Желатиновые капсулы Твердые желатиновые капсулы готовят, используя следующие ингредиенты, мг/капсула:

| | |
|---|------------|
| Активный ингредиент | 0,1 - 1000 |
| Крахмал (национальный фармакологический справочник) | 0 - 650 |
| Крахмальный сыпучий порошок | 0 - 650 |
| Силиконовая жидкость 350сСт | 0 - 15 |

Ингредиенты смешивают, пропускают через сито №45меш США и фильтруют в тяжелые желатиновые капсулы.

Примеры составов ралоксифеновых капсул приведены ниже.

Состав 2. Ралоксифеновая капсула, содержащая следующие ингредиенты, мг/капсула:

| | |
|---|-------|
| Ралоксифен | 1 |
| Крахмал (национальный фармакологический справочник) | 112 |
| Крахмальный сыпучий порошок | 225,3 |
| Силиконовая жидкость 350сСт | 1,7 |

Состав 3. Ралоксифеновая капсула, содержащая следующие ингредиенты, мг/капсула:

| | |
|---|-------|
| Ралоксифен | 5 |
| Крахмал (национальный фармакологический справочник) | 108 |
| Крахмальный сыпучий порошок | 225,3 |
| Силиконовая жидкость 350сСт | 1,7 |

Состав 4. Ралоксифеновая капсула, содержащая следующие ингредиенты, мг/капсула:

| | |
|---|-------|
| Ралоксифен | 10 |
| Крахмал (национальный фармакологический справочник) | 103 |
| Крахмальный сыпучий порошок | 225,3 |
| Силиконовая жидкость 350сСт | 1,7 |

Состав 5. Ралоксифеновая капсула, содержащая следующие ингредиенты, мг/капсула:

| | |
|---|-----|
| Ралоксифен, | 50 |
| Крахмал (национальный фармакологический справочник) | 150 |
| Крахмальный сыпучий порошок | 397 |
| Силиконовая жидкость 350сСт | 3,0 |

Специфические составы, приведенные выше, могут быть изменены в разумных пределах в соответствии с предлагаемыми вариантами.

Таблеточный состав, включающий ралоксифен, готовят, используя приведенные ниже ингредиенты.

Состав 6. Таблетки, содержащие следующие ингредиенты, мг/таблетка:

| | |
|--------------------------------------|------------|
| Ралоксифен | 0,1 - 1000 |
| Целлюлоза, микрокристаллическая | 0 - 650 |
| Двуокись кремния, обработанная газом | 0 - 650 |

Стеариновая кислота 0 - 15

Компоненты смешивают и прессуют в таблетки.

Альтернативно, таблетки, содержащие каждая 0,1 - 1000мг активного ингредиента, готовят следующим образом.

Состав 7. Таблетки, содержащие следующие ингредиенты, мг/таблетка:

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

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускают через сито №45меш США и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона смешивают с полученными порошками, которые затем пропускают через сито №14меш. Полученные таким образом гранулы высушивают при 50 - 60°C и пропускают через сито 18меш США. Затем карбоксиметилкрахмал натрия, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито №60 США меш добавляют к гранулам, которые, после смешения, прессуют на таблеточной машине, получая таблетки.

Суспензии, содержащие каждая 0,1 - 1000мг лекарственного препарата на 5мл дозу, готовят следующим образом.

Состав 8. Суспензия, содержащая следующие ингредиенты, количество мг/5мл:

| | |
|-------------------------------|----------------------------|
| Активный ингредиент | 0,1 - 1000мг |
| Натрий карбоксиметилцеллюлоза | 50мг |
| Сироп | 1,25мг |
| Раствор бензойной кислоты | 0,10мл |
| Корригент | На усмотрение изготовителя |
| Красящее вещество | На усмотрение изготовителя |
| Очищенная вода | До 5мл |

Лекарственный препарат пропускают через сито №45меш США и смешивают с карбоксиметилцеллюлозой натрия и сиропом до образования однородной пасты. Раствор бензойной кислоты, корригент, и красящее вещество разбавляют некоторым количеством воды и добавляют при перемешивании. Затем добавляют достаточное количество воды для получения требуемого объема.

Методика испытания

Для клинического изучения отбирают по крайней мере пять женщин. Женщины страдают дисфункциональным маточным кровотечением. По причине идиосинкразической и субъективной природы изучение этих симптомов включает плацебо-контрольную группу, по тяжести женщины делятся на две группы, одна из которых получает активное вещество данного изобретения, а другая - плацебо. Пациентки оцениваются по характеру их дисфункционального маточного кровотечения (потеря крови, длительность, и т.д.) до начала изучения. Оценки также могут включать "показатели эстрогенности", маточной биопсии, полученные путем гистологической оценки, ультразвуковым, радиографическим методами, с помощью ЯМР или методом компьютерной аксиальной томографии толщины слизистой

оболочки матки. Женщины в испытываемой группе получают от 30 до 600мг лекарства в день оральным способом. Они продолжают эту терапию в течение 3 - 12 месяцев. В обеих группах ведут аккуратную регистрацию состояния их дисфункционального маточного кровотечения и в конце эти результаты сравнивают. Сравнивают результаты и между членами каждой группы. Результаты каждой пациентки сравнивают с симптомами, сообщенными каждой пациенткой перед началом исследований.

Полезность соединений данного изобретения иллюстрируется тем положительным влиянием, которое они оказывают на дисфункциональное маточное кровотечение пациенток.

Таблица

| Терапия | Цель (Цели) | Ограничение (я) |
|---|---|--|
| 1) GnRH Агонисты ¹ | Блокирует эстрогенную секцию на уровне гипоталамической-центральной нервной системы | <ul style="list-style-type: none"> • Путем инъекции • Ускоряет остеопороз • Ограничена дооперационным применением • Побочные эффекты |
| 2) Циклические оральные прогестагены ^{2,3} | Корректирует эстроген-прогестагенное соотношение | <ul style="list-style-type: none"> • Ограниченная эффективность • Побочные эффекты |
| 3) Нестероидные противовоспалительные агенты | Локальные внутриматочные действия | <ul style="list-style-type: none"> • Ограниченная эффективность • Неспецифический агент • Побочные эффекты |

¹Thomas et al., Gr. J. Obstet Gynaecol, 98(II), 1155-1159 (1991).

²Traser, Aust N2. J. Obstet Gynaecol, 30(4), 353-356 (1990).

³Bonduelle, Postgrad Med. J., 67 (791), 833-836 (1991).