

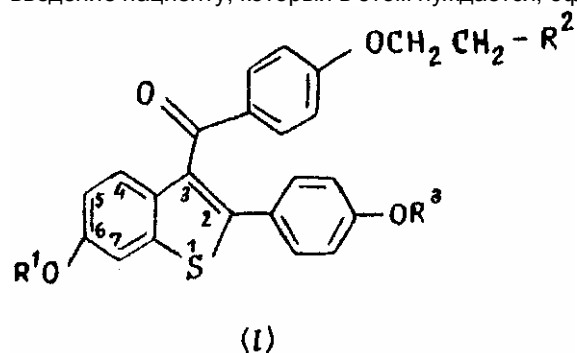
Возрастные изменения внешнего вида и структуры кожи общеизвестны и подтверждены документально как количественно, так и качественно. Это явление весьма субъективно по своей оценке и конечному воздействию на индивидуум. Чаще всего эффект общей возрастной атрофии кожи является чисто косметическим, но может иметь и патологические последствия, многие из которых являются физиологическими по своей природе, например, чувство "наступающей старости", депрессия, потеря сексуальной привлекательности и т.д. В некоторых случаях атрофия кожи у людей старшего возраста может приводить к прямой патологии, например, к патологии восстановления кожи при заживлении ран. В целом, атрофия кожи рассматривается как нормальное и постепенное последствие процесса старения и воспринимается спокойно. Однако, даже если женщина правильно воспринимает старение, в ее жизни существует определенное время, т.е., менопауза, когда наступающее старение резко ускоряется, особенно, в том, что касается атрофии влагалища и кожи. Зачастую это резкое ускорение и внезапность перемен могут вносить большой вклад в развитие патологического и психологического дистресса. Помимо этого, вагинальная атрофия может причинять дискомфорт, например, зуд, сухость и болезненность полового акта, которые могут привести к утрате сексуального удовольствия и гармонии между партнерами и в некоторых случаях - к социальным последствиям таким, как развод.

Как уже было упомянуто выше, атрофия или старение кожи может иметь как качественные, так и количественные аспекты. Качественными аспектами являются: изменение гладкости и текстуры, вызывающее ощущение и внешний вид "грубой кожи"; изменение эластичности кожи, влияющее на ее механические свойства, и изменение пигментации. Результатом этих качественных изменений является общеизвестное состояние атрофированной кожи, которое характеризуется появлением морщин, грубостью, вялостью и пигментными пятнами. Количественно старение кожи у женщин после менопаузы можно оценивать следующим образом: по снижению частоты митозов кератиноцитов, по изменению толщины собственно кожи, уменьшению количества глюкозаминогликанов и растворимого коллагена, которые связаны с содержанием влаги в коже, и по снижению выделения гидроксипропилина с мочой, что является показателем снижения обновляемости коллагена. Качественные изменения кожи, т.е. ухудшение внешнего вида и механических свойств, являются результатом количественных изменений, т.е. утраты или изменения внеклеточных компонентов матрикса. Исходя из этого, представляется возможным оценивать благоприятные воздействия лечения на возрастную атрофию кожи, связанную с менопаузой, не полагаясь при этом полностью на субъективный анализ, несмотря на то, что субъективное улучшение может быть конечным желаемым эффектом такого лечения. В случае вагинальной атрофии, количественным аспектом является степень увлажнения влагалища, контролируемого величиной секреции дермальными железами; качественным аспектом - субъективный комфорт.

В настоящее время для лечения атрофии кожи и влагалища у женщин с наступившей менопаузой существуют два основных способа лечения. Первый из них является чисто косметическим, например, использование макияжа, увлажнителей кожи, ночных кремов, вагинальных лубрикантов и т.д. Хотя эта косметическая терапия и не затрагивает собственно физиологическую причину атрофии, зачастую она все же приносит некоторое субъективное облегчение. Второй способ включает лечение самих физиологических причин активными лекарственными агентами, особенно витамином А и эстрогенами. Эффективность витамина А является спорной; известно также, что он обладает существенными нежелательными побочными эффектами, которые ограничивают его применение.

Во время менопаузы уровни эстрогена, вырабатываемого яичниками, быстро снижаются. Это снижение уровней эстрогена имеет выраженное воздействие на кожу и влагалище, вызывая стремительное ускорение естественного процесса атрофии. При лечении атрофии кожи и влагалища заместительная терапия эстрогенами часто оказывается благоприятной. Однако и она имеет нежелательные побочные эффекты, из которых наиболее серьезным является возрастание вероятности возникновения рака. Включение прогестинальных агентов ведет к нежелательным психологическим эффектам. Применение заместительной терапии эстрогенами с единственной целью лечения атрофии кожи и влагалища не получило широкого распространения из-за негативных побочных эффектов. При этих условиях ясно, что был бы весьма полезен такой эффективный и безопасный агент, который бы положительно воздействовал на физиологические причины названных состояний и, таким образом, улучшал качественные характеристики кожи и влагалища у женщин после менопаузы.

Настоящее изобретение создает способы ингибирования атрофии кожи или влагалища, включающие введение пациенту, который в этом нуждается, эффективного количества соединения формулы (I)



$$\begin{array}{ccc} \text{O} & & \text{O} \\ || & & || \\ -\text{C}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил}) & \text{или} & -\text{C}-\text{Ar} \end{array}$$

где R¹ и R³ независимо представляют водород, -CH₃, -C(C₁-C₆ алкил) или -C-Ar, где Ar является, возможно, замещенным фенилом;

R² выбирают из группы, включающей пирролидин, гексаметиленмин и пиперидин, или его фармакологически приемлемой соли или сольвата.

Настоящее изобретение касается открытия того, что определенная группа 2-фенил-3-ароилбензотиофенов (бензотиофенов), имеющих формулу I, является полезной для ингибирования атрофии кожи и влагища. Способы, обеспечиваемые настоящим изобретением, на практике осуществляются введением пациенту, который в этом нуждается, дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которая является эффективной для ингибирования атрофии кожи или влагища. Термин "ингибирование" употребляется здесь в общепринятом значении, которое включает профилактическое введение человеку препарата для предупреждения описанных состояний и для осуществления контроля и/или лечения уже существующих состояний. Настоящее изобретение, с этой точки зрения, включает как терапевтическое медикаментозное, так и/или профилактическое лечение, в зависимости от ситуации.

Ралоксифен, предпочтительное соединение формулы (I), является гидрохлоридом соединения формулы (I), в которой R¹ и R³ представляют водород, а R² представляет 1-пиперидинил, и обладает регуляторными свойствами по отношению к ядру клетки. Показано, что ралоксифен связывает рецепторы эстрогена, поэтому сначала полагали, что это соединение по своим функциям в фармакологии является антиэстрогеном в том, что касается блокирования способности эстрогена активировать ткань матки и развитие эстроген-зависимого рака груди. На самом деле, ралоксифен блокирует действие эстрогена на некоторые клетки; однако, в других типах клеток ралоксифен активирует те же гены, что и эстроген, и демонстрирует такую же фармакологию, например, остеопороз, гиперлипидемию. В результате ралоксифен рассматривают как анти-эстроген со смешанными агонистическими и антагонистическими свойствами. Уникальный характер действия ралоксифена и отличия его от эстрогена, как полагают в настоящее время, происходит благодаря уникальной активации и/или супрессии различных функций гена ралоксифен-эстроген рецепторным комплексом, в противоположность активации и/или супрессии генов эстроген-эстроген рецепторным комплексом. Следовательно, несмотря на то, что ралоксифен и эстроген конкурируют за один и тот же рецептор, фармакологический результат геной регуляции двумя препаратами предсказать нелегко, и для каждого из них этот результат уникален.

Ралоксифен и некоторые его аналоги являются безопасными и эффективными агентами, которые оказывают положительное влияние на причинные физиологические механизмы атрофии кожи и влагища. Результатом этого положительного эффекта ралоксифена и некоторых его аналогов является улучшение качественных характеристик кожи и влагища.

В большинстве случаев соединение формулы (I) можно сочетать с общеупотребительными носителями, растворителями или наполнителями, прессовать в таблетки или создавать эликсиры или растворы для удобства орального применения, вводить внутривенно или внутримышечно или применять местно. Эти соединения можно вводить чрескожным путем и создавать на их основе препараты с замедленным высвобождением лекарственного агента.

Соединения настоящего изобретения можно приготовить согласно установленным процедурам, которые описаны, например, в Патентах США №№ 4133814, 4418068 и 4380635, включенных в настоящий документ в качестве ссылок. В основном, процесс начинается с бензо[в]триофена, имеющего 6-гидроксильную группу и 2-(4-гидроксифенил) группу. Исходное соединение защищают ацилируют и удаляют защитные группы, в результате чего получают соединения формулы (I). Примеры приготовления таких соединений приводятся в упомянутых выше патентах США. Необязательно замещенный фенил включает фенил или фенил, замещенный одним или двумя заместителями из следующей группы: C₁-6 алкил, C₁-4 алкокси, гидрокси, нитро, хлор, фтор и три(хлор- или фтор-)метил.

Соединения, используемые в способах настоящего изобретения, образуют фармацевтически приемлемые кислые и основные соли с целым рядом органических и неорганических кислот и оснований и включают физиологически приемлемые соли, которые часто используются в фармакологической химии. Подобные соли также являются частью настоящего изобретения. Типичными неорганическими кислотами для получения таких солей являются хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, азотная, серная, фосфорная, гипохлоритная и другие. Также можно использовать соли, полученные с органическими кислотами такими, как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксипропановые и гидроксипропановые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты. Такие фармацевтически приемлемые соли включают ацетат, фенилацетат, трифторацетат, акрилат, аскорбат, бензоат, хлорбензоат, динитробензоат, гидроксибензоат, метоксибензоат, метилбензоат, о-ацетоксибензоат, нафталин-2-бензоат, изобутират, фенилбутират, β-гидроксипропанат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,4-диоат, капринат, каприлат, циннамат, бромид, хлорид, цитрат, формат, фумарат, гликолят, гептаноат, гиппурат, лактат, малат, малеат, гидроксималеат, малонат, манделат, мезилат, никотинат, изоникотинат, нитрат, оксалат, фталат, тетрафталат, фосфат, гидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, пропионат, пропионат, фенилпропионат, салицилат, себагинат, сукцинат, суберинат, сульфат, бисульфат, пиросульфат, сульфит, бисульфит, сульфонат, бензосульфонат, о-бромфенилсульфонат, хлорбензосульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, метансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, p-

толуолсульфонат, ксилосульфат, тартрат и т.п. Предпочтительной солью является соль хлористоводородной кислоты.

Фармацевтически приемлемые кислые соли обычно получают посредством реакции соединения формулы I с эквивалентным или избыточным количеством кислоты. Реагирующие вещества обычно помещают в растворитель, подходящий для обоих веществ такой, как диэтиловый эфир или бензол. Образованная соль обычно выпадает из раствора в осадок в течение от одного часа до 10 дней и может быть собрана фильтрованием или растворитель можно отгонять с помощью стандартных методик.

Основания, которые обычно применяют для образования этих солей, включают гидроксид аммония, гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов, карбонаты, а также алифатические первичные, вторичные и третичные амины, алифатические диамины. Особенно подходящие для приготовления солей основания включают гидроксид аммония, карбонат калия, метиламин, диэтиламин, этилендиамин и циклогексилламин.

Фармацевтически приемлемые соли обычно демонстрируют лучшую, чем у соединений, из которых они были получены, растворимость, и поэтому, часто больше подходят для рецептур в виде растворов или эмульсий.

Фармацевтические рецептуры можно приготовить посредством стандартных методик. Например, соединения можно соединять с обычными носителями, растворителями или наполнителями и изготавливать таблетки, капсулы, суспензии, порошки и т.п. Примеры носителей, растворителей и наполнителей включают следующие: наполнители такие, как крахмал, сахара, маннитол и производные кремневой кислоты; связующие агенты такие, как карбоксиметилцеллюлоза, и другие производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон; увлажнители такие, как глицерол; дезинтегрирующие агенты такие, как карбонат кальция и бикарбонат натрия; агенты, задерживающие растворение, такие, как парафин; ускорители резорбции такие, как четвертичные аммониевые соединения; поверхностно-активные агенты такие, как цетиловый спирт, глицерола моностеарат; адсорбционные носители такие, как каолин и бентонит; лубриканты такие, как тальк, стеарат магния и стеарат кальция, твердые полиэтиленгликоли.

Соединения для использования в способах настоящего изобретения можно готовить в виде эликсиров или растворов, удобных для орального применения, или растворов, удобных для парентерального применения, например, для внутримышечного, подкожного и внутривенного введения. Помимо этого, эти соединения хорошо подходят для рецептур с замедленным высвобождением лекарственного агента. Рецептуры могут быть составлены таким образом, что активный ингредиент высвобождается из них только или главным образом в определенной части желудочно-кишечного тракта, возможно, в течение какого-либо отрезка времени. Оболочки и покрытия, а также защитный матрикс могут быть изготовлены, например, из полимерных веществ или восков.

Конкретная доза соединения формулы I при системном введении, которая должна ингибировать атрофию кожи или влагетища, зависит от тяжести состояния, пути введения и сопутствующих факторов, и подбирается лечащим врачом. В общем случае, эффективные дневные дозы составляют приблизительно от 0,1 до 1000 мг в день, обычно, приблизительно от 50 до 200 мг в день. Эти дозы вводят пациенту, который в этом нуждается, от одного до трех раз в день, или чаще, если это необходимо.

Для местного применения соединения могут быть сформированы в виде рецептур, хорошо известных специалистам, для прямого нанесения на какой-либо участок тела. Стандартные формы для этих целей включают мази, лосьоны, пасты, гели, спреи и аэрозоли. Весовое процентное содержание соединения настоящего изобретения в рецептуре для местного применения зависит от разных факторов, но, в основном, составляет приблизительно от 0,5 до 95% от общего веса препарата, обычно 1-25%.

Композиции могут принимать форму водного или неводного раствора или образовывать эмульсию или суспензию.

Эти композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые хорошо известны специалистам в этой области. Возможно, например, готовить растворы, используя один или более органических растворителей, которые являются приемлемыми с физиологической точки зрения и избираются в дополнение к воде из растворителей таких, как ацетон, этанол, изопропиловый спирт, эфиры гликоля, которые есть в продаже под названием "Dowanol", полигликоли и полиэтиленгликоли, C₁ - 4 алкиловые эфиры кислот с короткой цепью, предпочтительно, этил- или изопропиллактат, триглицериды жирных кислот такие, как продукты, которые есть в продаже под названием "Miglyol", изопропилмиристат, животные, минеральные и растительные масла и полисилоксаны.

Композиции настоящего изобретения могут содержать также загустители такие, как целлюлоза и/или производные целлюлозы. Они также могут содержать смолы такие, как ксантан или аравийская камедь, или полиэтиленгликоли, бентониты и монтмориллониты и т.п.

Можно также, если необходимо, добавлять вспомогательные вещества, например, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, другие консерванты, пленкообразующие, кератолитические или комедилитические агенты, отдушки и красители. Также можно добавлять другие активные ингредиенты для лучшего лечения описанных или иных состояний.

Например, среди антиоксидантов можно отметить t-бутилгидрохинон, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол и α-токоферол и его производные.

Галеновые формы, применяемые, главным образом, местно, принимают формы кремов, молочка, гелей, дисперсий или микроэмульсий, лосьонов большей или меньшей густоты, импрегнированных прокладок, мазей или палочек, или образуют аэрозоли в виде пены или спрея или мыло в кусочках.

Композиции.

В композициях, описания которых следуют, "активный ингредиент" означает соединение формулы (I).
Композиция 1. Желатиновые капсулы (табл. 1).
Твердые желатиновые капсулы приготовили, используя следующие вещества:

Таблица 1

Ингредиент	Количество, мг/капсулу
Активный ингредиент	0,1 - 1000
Крахмал, NF	0 - 650
Крахмал, текучий порошок	0 - 650
Жидкий силикон 350сСт	0 - 15

Ингредиенты смешивают, пропуская через сито, меш № 45 (США) и наполняют твердые желатиновые капсулы.

Примеры рецептов ралоксифена для капсул включают следующие.

Композиция 2. Ралоксифен капсулы (табл. 2).

Таблица 2

Ингредиент	Количество, мг/капсулу
Ралоксифен	1
Крахмал, NF	112
Крахмал, текучий порошок	225,3
Жидкий силикон 350сСт	1,7

Композиция 3. Ралоксифен капсулы (табл. 3).

Таблица 3

Ингредиент	Количество, мг/капсулу
Ралоксифен	5
Крахмал, NF	108
Крахмал, текучий порошок	225,3
Жидкий силикон 350сСт	1,7

Композиция 4. Ралоксифен капсулы (табл. 4).

Таблица 4

Ингредиент	Количество, мг/капсулу
Ралоксифен	10
Крахмал, NF	103
Крахмал, текучий порошок	225,3
Жидкий силикон 350сСт	1,7

Композиция 5. Ралоксифен капсулы (табл. 5).

Таблица 5

Ингредиент	Количество, мг/капсулу
Ралоксифен	50
Крахмал, NF	150
Крахмал, текучий порошок	397
Жидкий силикон 350сСт	3,0

Вышеописанные рецепты могут изменяться в зависимости от специфических потребностей.

Рецептуру для таблеток готовили, используя следующие ингредиенты.

Композиция 6. Таблетки (табл. 6).

Таблица 6

Ингредиент	Количество, мг/таблетку
Активный ингредиент	0,1 - 1000
Целлюлоза, микрокристаллическая	0 - 650
Диоксид кремния, тонкий порошок	0 - 650

Стеариновая кислота	0 - 15
---------------------	--------

Компоненты смешивают и прессуют в таблетки.

Таблетки, содержащие 0,1 - 1000мг активного ингредиента, можно приготовить по-другому.

Композиция 7. Таблетки (табл. 7).

Таблица 7

Ингредиент	Количество, мг/таблетку
Активный ингредиент	0,1 - 1000
Крахмал	45
Целлюлоза, микрокристаллическая	35
Поливинил пирролидон (в виде 10% водного раствора)	4
Натрий карбоксиметилцеллюлоза	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускают через сито, меш № 45 (США) и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона смешивают с полученным порошком, после чего пропускают через сито, меш № 14 (США). Полученные гранулы сушат при 50 - 60°С и пропускают через сито, меш № 18 (США). К полученным гранулам добавляют натрий карбоксиметилцеллюлозу, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито, меш № 60 (США) и после перемешивания прессуют на машине в таблетки.

Суспензии, содержащие 0,1 - 1000 медикамента на дозу в 5мл, изготавливают следующим образом.

Композиция 8. Суспензии (табл. 8).

Таблица 8

Ингредиент	Количество, мг/5мл
Активный ингредиент	0,1 - 1000
Натрий карбоксиметилцеллюлоза	50
Сироп	1,25
Раствор бензойной кислоты	0,10мл
Корригент (отдушка)	Произвольно
Краситель	Произвольно
Очищенная вода до	5мл

Лекарственный агент пропускают через сито, меш № 45 (США) и смешивают с натрий карбоксиметилцеллюлозой и сиропом до получения однородной массы. Раствор бензойной кислоты, корригент и краситель разводят в небольшом количестве воды и добавляют, перемешивая, к пасте. Затем добавляют воду до заданного объема.

Композиции для местного применения приготавливают следующим образом.

Композиция 9 (табл. 9).

Таблица 9

Ингредиент	Количество, г/5мл
Гидроксипропилцеллюлоза	1,5
Активный ингредиент	1,5 - 30
Изопропанол qs	100

Композиция 10 (табл. 10).

Таблица 10

Ингредиент	Количество, г/5мл
Гидроксипропилцеллюлоза	1,5
Эгиллактат	15,0
Активный ингредиент	1,5 - 30
Изопропанол qs	100

Композиция 11 (табл. 11).

Таблица 11

Ингредиент	Количество, г/5мл
Гидроксипропилцеллюлоза	1,0
Бутилированный гидрокситолуол	0,02
Активный ингредиент	1,5 - 25
Этанол	1000

Композиция 12 (табл. 12).

Таблица 12

Ингредиент	Количество, г/5мл
Гидроксипропилцеллюлоза	1,5
Бутилированный гидрокситолуол	0,01
Триглицериды жирных кислот C ₈₋₁₂	10,0
Активный ингредиент	1,5-30
Изопропанол qs	100

Композиции 9-12 имеют форму геля.
Композиция 13 (табл. 13).

Таблица 13

Ингредиент	Количество, г/5мл
Изопропанол	46,0
Активный ингредиент	1,0 - 15
Триглицериды жирных кислот C ₈₋₁₂	49,0

Композиция 14 (табл. 14).

Таблица 14

Ингредиент	Количество, г/5мл
Этанол	69,0
Этиллактат	10,0
Активный ингредиент	1,5 - 20
Триглицериды жирных кислот C ₈₋₁₂	30,0

Композиция 15 (табл. 15).

Таблица 15

Ингредиент	Количество, г/5мл
Изопропанол	47,0
Ацетон	10,0
Этиллактат	10,0
Активный ингредиент	1 - 15
Триглицериды жирных кислот C ₈₋₁₂	30,0

Композиция 16 (табл. 16).

Таблица 16

Ингредиент	Количество, г/5мл
Этанол	95,08
Бутилированный гидрокситолуол	0,02
Активный ингредиент	1,5 - 25

Композиции 13-16 имеют форму лосьона.
Композиция 17 (табл. 17).

Таблица 17

Ингредиент	Количество, г/5 мл
Белый вазелин	50,0

Жидкий парафин	15,0
Очищенный парафиновый воск	32,0
Активный ингредиент	1 - 20

Композиция 18 (табл. 18).

Таблица 18

Ингредиент	Количество, г/5 мл
Белый вазелин	50,0
Жидкий парафин	13,0
Очищенный парафиновый воск	32,0
Активный ингредиент	1 - 20

Композиции 17 и 18 имеют форму карандаша.

Исследования.

Атрофия кожи.

Отбирали от трех до двадцати женщин с наступившей менопаузой, здоровых. Кроме того, отбор производили на основании наличия нескольких признаков атрофии кожи таких, как быстрое увеличение числа морщин на лице или "гусиных лапок", быстрое изменение пигментации кожи, т.е., "старческие пятна" и другие признаки быстрого старения кожи. Лечащему врачу необходимо помнить о том, что эти критерии могут быть чрезвычайно субъективными у различных пациентов, что необходимо принимать во внимание при отборе пациентов. Кроме того, атрофия кожи может быть результатом действия других факторов таких, как повреждение ультрафиолетовыми лучами солнца или другими воздействиями окружающей среды, и такие пациенты не должны включаться в настоящую терапию.

Первый компонент исследования является качественным и субъективным, т.е., производится оценка улучшения внешнего вида пациента. Такая оценка требует отправной точки для сравнения в будущем. Такими отправными моментами могут быть стандартизированные анкеты, в которых пациент самостоятельно оценивает свою внешность, фотографии пациента или психологический профиль самосознания пациента. Второй компонент является количественным; он включает определения экскреции гидроксипролина с мочой, содержания влаги в коже, гликозаминогликанов в коже, упругости и пластичности кожи. Способы для определения этих факторов можно найти в "The Menopause", Ed. R.J. Beard, University Press, Chapter 7 (1977) и "Methods in Skin. Research", Ed. Skerrow, D. and Skerrow C.J., John Wiley So Sons Ltd., Chp. 22, "Analysis of Sebaceous Lipids", p. 587 - 608 (1985), включенных в настоящий документ в качестве ссылки. Там же имеются и характеристики отправных точек этих количественных параметров.

Женщины, отобранные таким образом и получившие первоначальную оценку своего состояния, получали 40 - 400мг активного соединения настоящего изобретения орально, как в виде разовой, так и разделенных доз. Эти пациенты применяли также препараты местного действия на участках кожи, наиболее подверженных атрофии. Местное лечение включает применение подходящей композиции, содержащей 5 - 50% (по весу) активного соединения настоящего изобретения на пораженных участках кожи один или два раза в день. Оба этих вида лечения продолжались от двух до двенадцати месяцев. Последующая оценка производилась как количественно, так и качественно, в определенные промежутки времени.

Позитивным результатом являлось улучшение полного качественного индекса внешности пациента и/или улучшение количественных параметров, например, возрастание экскреции гидроксипролина с мочой, свидетельствующее об увеличении синтеза и обновляемости коллагена, увеличение содержания влаги, гликозаминогликанов в коже, ее эластичности и упругости.

Вагинальная атрофия.

Отбирали от трех до двадцати женщин, страдающих от вагинальной атрофии, связанной с менопаузой. В целом, состояние их здоровья было хорошим. Поскольку природа этого нарушения является крайне идиосинкразической и субъективной, оценка эффективности лечения неизбежно будет субъективной. Этих пациентов просили вести ежедневные записи, отмечающие такие детали, как зуд и количество отделяемого, а также степень комфорта при сексуальном контакте. Эти женщины проходили сходный курс лечения. Подчеркнем лишь использование вагинальных суппозиториях, содержащих 5 - 25% активного соединения настоящего изобретения.

Позитивным результатом являлось улучшение комфорта при сексуальном контакте и/или уменьшение вагинального зуда или жжения.

Полезность соединений, описанных в настоящем документе, подтверждается положительными результатами, наблюдаемыми в одном или в обоих вышеописанных исследованиях.