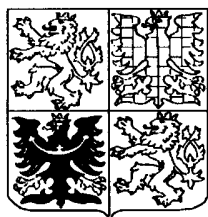


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 14.12.94
(32) 21.12.93
(31) 93/171392
(33) US
(40) 13.09.95

(21) 3156-94

(13) A3

6(51)

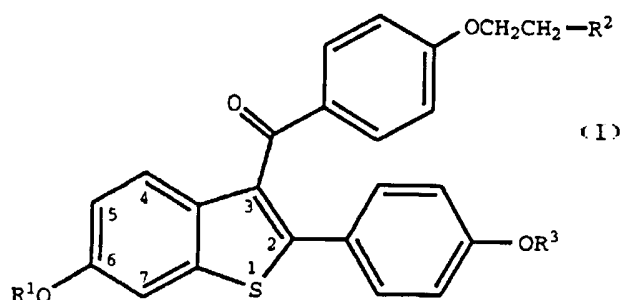
A 61 K 31/38
A 61 K 31/40
A 61 K 31/445

(71) ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Fontana Steven Anthony, Martinsville, IN, US;

(54) **Farmaceutický prostředek pro ošetřování
menstruačních symptomů**

(57) Farmaceutický prostředek pro ošetřování menstruačních symptomů, který obsahuje derivát 2-fenyl-3-arylbzeno-thiofenu obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^3 na sobě nezávisle H, CH_3 , $-CO-(C_{1-6}alkyl)$ nebo $-CO-Ar$, kde znamená Ar popřípadě substituovaný fenyl, R^2 pyrrolidino-hexamethylenimino- nebo piperidinoskupinu nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solváty.



ÚŘAD
STÁTNÍHO
VLASTNICTVÍ

Číslo	6 4 4 0 4
Došlo	1 4. XII 9 4

Farmaceutický prostředek pro ošetřování menstruačních symptomů

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku pro ošetřování menstruačních symptomů.

Dosavadní stav techniky

U žen je normální menstruační cyklus charakterizován četnými neuroendokrinními a fyziologickými změnami. Vedle hormonálních změn dochází v průběhu luteální fáze k nárůstu tělesné hmotnosti a základní metabolické rychlosti a v mozkové elektrické aktivitě a smyslové funkci byly zjištěny spolehlivé, jakkoli komplexní rozdíly mezi fázemi cyklů. Avšak klinická pozorování a kontrolní studie nadále zjišťují, že mezi symptomy uváděnými ženami s menstruačními potížemi převažují nejvíce psychologické poruchy a změny pocitu pohody.

Mezi psychologické symptomy a symptomy pocitu pohody, nastávající během menstruace, patří například menší pracovní a školní výkonnost, zvětšená spavost a doba v posteli, zvýšená doba pobytu doma, odmítání sociálních aktivit, snížená účinnost, nespavost, zapomětlivost, podrážděnost, horší úsudek, obtížnost koncentrace, rozptýlenost, zvětšená nehodovost, horší koordinace pohybů, křik, pocit osamělosti a bázlivosti, nepokoj, rozptýlenost, změny nálady, deprese a napětí. Účinek těchto symptomů mohou doprovázet fyzikální menstruační symptomy, jako jsou například závratě, mdloby, studený pot, rýma, zvracení, horké návaly, tuhost svalů, bolesti hlavy, křeče, bolesti zad, únava, všeobecná bolestivost a strach a zadržování vody, například zvyšování hmotnosti, narušení pleti, bolestivé dýchání a otoky. [Viz například Penland, J.G a kol. Am. J. Obstet. Gynecol, 168,(5), str. 1417 až 1423 (1993)]. Dohromady jsou tyto a ostatní známé příznaky menstruace označovány zde jako menstruační symptomy.

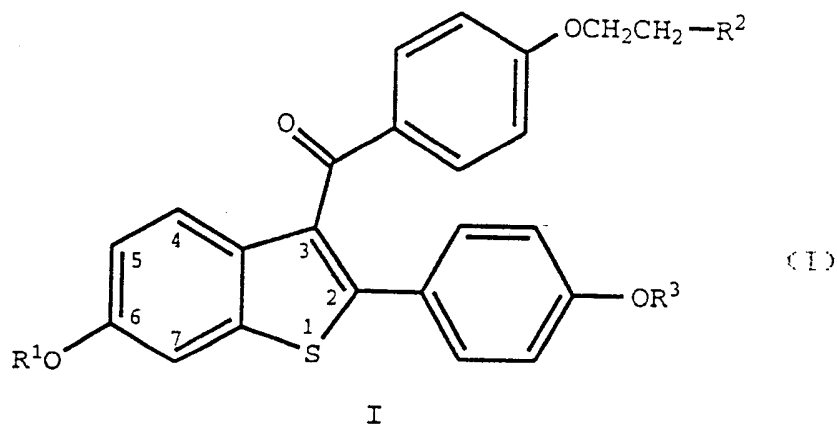
Ke zmírnění nebo minimalizaci menstruačních symptomů bylo

navrženo mnoho postupů. Patří mezi ně například změny celkového přísunu energie a konzumace proteinů, tuku, uhlohydrátů, vitaminů B a E, hořčíku, zinku, vápníku, manganu a mastných kyselin, jako je kyselina linolenová (prvosenkový olej) [viz například Penland, J.G. a kol. jak shora uvedeno]. Mezi jiné postupy patří podávání analgeticko protizánětlivých činidel, jako je ibuprofen v kombinaci s diuretiky a případně antihistamin, jako je pyrrolaminmaleát (například americký patentový spis číslo 4 888343).

Ačkoli jsou tyto a jiné možnosti dostupné, trpí mnoho žen jedním nebo několika menstruačními symptomy každý měsíc a hledají se stále stále nové prostředky k jejich zmírnění.

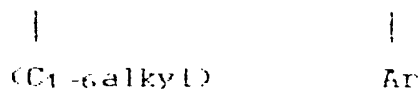
Podstata vynálezu

Farmaceutický prostředek pro ošetřování menstruačních symptomů spočívá podle vynálezu v tom, že obsahuje jakožto účinnou látku derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I



kde znamená

R¹ a R³ na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce -C = O



kde znamená Ar popřípadě substituovanou fenylovou skupinu,

R² pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu,

nebo jeho farmaceuticky vhodné soli a solváty.

Vynález se také týká podávání uvedeného farmaceutického prostředku ženám spolu s farmaceutickým prostředkem ze souboru zahrnujícího analgetika, diuretika a antihistaminy. Farmaceuticky účinnou látkou se proto zde také míní analgetika, diuretika a/nebo antihistamin.

Vynález je založen na objevu, že vybrané deriváty 2-fenyl-3-aroylbenzothiofenu (benzothiofeny) obecného vzorce I jsou užitečné pro ošetřování menstruačních symptomů žen. Podle vynálezu se postupuje tak, že se ženám, které takové ošetření potřebují, podává dávka vybraného derivátu 2-fenyl-3-aroylbenzothiofenu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solvátu, účinná pro zmírňování menstruačních symptomů.

Výraz "zmírňování" zde má obecně známý význam a zahrnuje profylaktické ošetřování žen, které by mohly trpět shora uvedenými menstruačními symptomy a kontrolu a/nebo ošetřování již nastalých takových symptomů. Farmaceutické prostředky podle vynálezu jsou užitečné jak pro terapeutické tak pro profylaktické ošetřování.

Raloxifen, sloučenina spadající pod obecný vzorec I, je hydrochloridovou solí sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R¹ a R³ atom vodíku a R² 1-piperidinylovou skupinu a je nukleární regulátorovou molekulou. Ukázalo se, že raloxifen se váže na estrogenový receptor a původně se považoval za molekulu, jejíž funkce a farmakologie byla antiestrogenní v tom, že blokoval schopnost estrogenu aktivovat děložní tkáň a rakoviny prsu, závislé na estrogenu. Tím raloxifen blokuje činnost estrogenu v některých buňkách avšak v buňkách jiného typu aktivuje raloxifen některé geny jako estrogen a má stejnou farmakologii, například osteoporosu a hyperlipidemia. Proto se raloxifen označuje jako antiestrogen se smíšenými agonist-antagonistovými vlastnostmi. Jedinečný profil, který raloxifen má a odlišnost od estrogenu se nyní považují za jedinečné k aktivaci a/nebo k potlačování různých funkcí genu raloxifen-estrogenovým receptorovým komplexem jako protikladu k aktivaci a/nebo k potlačování genů estrogenovým receptorovým komplexem. Proto jakkoliv raloxifen a estrogen využívají stejného receptoru, farmakologický výsledek z regulace ge-

nu těmito dvěma látkami není snadno předpověditelný a je pro každou z nich jedinečný.

Obecně se sloučeniny zpracovávají s běžnými excipienty, ředidly nebo nosiči a lisují se na tablety nebo se zpracovávají na elixíry nebo roztoky pro běžné orální podání nebo pro intramuskulární nebo intravenozní podání. Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou podávat transdermálně a mohou se formulovat na farmaceutické prostředky s prodlouženým uvolňováním.

Deriváty 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I se mohou připravovat o sobě známými způsoby nebo způsoby podrobně popsány v amerických patentových spisech číslo 4 133814, 4 418068 a 4 380635. Obecně se vychází z benzo[b]thiofenu majícího v poloze 6 hydroxylovou skupinu a 2-(4-hydroxyfenyl)ovou skupinu. Do výchozí látky se zavádí chránicí skupina, sloučenina se alkyluje, chránicí skupina se odstraní za získání sloučeniny obecného vzorce I. Příklady způsobu přípravy takových sloučenin jsou popsány ve shora uvedených amerických patentových spisech. Jakožto substituovaná fenyllová skupina se uvádějí fenyllová skupina substituovaná jedním nebo dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxykupinu, nitroskupinu, atom chloru nebo fluoru nebo trichlormethylovou nebo trifluormethylovou skupinu. Výrazy "alkylová skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku" mají ve shora uvedených patentových spisech vysvětlený význam.

Deriváty 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu (benzothiofeny) obecného vzorce I, používané podle vynálezu, vytvářejí farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou nebo se zásadou s nejrůznějšími anorganickými a organickými kyselinami a zásadami a vynález se tedy také týká fyziologicky vhodných solí, běžně používaných ve farmaceutickém průmyslu

Jakožto příklady farmaceuticky vhodných minerálních kyselin, použitelných pro přípravu farmaceuticky vhodných solí, se uvádějí příkladně kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, dusičná, fosforečná, fosforná a sírová. Může se také používat so-

lí odvozených od organických kyselin. Jako jsou například alifatické monokarboxylové a dikarboxylové kyseliny, fenylovou skupinou substituované alkanooové kyseliny, hydroxyalkanoové a hydroxyalkandioové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny.

Jakožto takové farmaceuticky vhodné soli, připravené za použití minerálních nebo organických kyselin, se uvádějí příkladně acetát, fenylacetát, trifluoracetát, akrylát, askorbát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, methoxybenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, *o*-acetoxybenzoát, naftalen-2-benzoát, bromid, isobutyrylát, fenylbutyrylát, β -hydroxybutyrylát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, kaprát, kaprylát, chlorid, cinnamát, citrát, formát, fumarát, glykolát, heptanoát, hippurát, laktát, malát, maleát, hydroxymaleát, malonát, mandelát, mesylát, nikotinát, isonikotinát, nitrát, oxalát, ftalát, tereftalát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, propiolát, propionát, fenylpropionát, salicylát, sebakát, sukcinát, suberát, sulfát, hydrogensulfát, pyrosulfát, sulfit, hydrogensulfit, sulfonát, benzensulfonát, *p*-bromfenylsulfonát, chlorbenzensulfonát, ethansulfonát, 2-hydroxyethansulfonát, methansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát, *p*-toluensulfonát, xylensulfonát a tartrát. ~~Vhodnou~~ Je hydrochloridová sůl.

Farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou se zpravidla připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce I s ekvimolekulárním nebo s nadbytečným množstvím kyseliny. Reakční složky se zpravidla mísí v rozpouštědle obou složek, jako jsou diethylether nebo benzen. Soli se zpravidla vysrážejí z roztoku v průběhu jedné hodiny až deseti dnů a mohou se izolovat filtrací nebo se rozpouštědlo může odehnat o sobě známými způsoby.

Jakožto zásady, používané pro přípravu adičních solí se zásadami, se uvádějí například hydroxid amonný a hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhlíčitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jakož také alifatické a primární, sekundární a terciární aminy, alifatické diaminy a hydroxyalkylaminy. Jakožto obzvláště vhodné zásady pro přípravu adičních solí se zásadou se uvádějí

hydroxid amonný, uhličitan draselný, hydrogenuhlíčan sodný, hydroxid vápenatý, methyamin, diethylamin, ethylendiamin a cyklohexylamin.

Farmaceuticky vhodné adiční soli mají obecně zlepšenou rozpustnost ve srovnání se sloučeninou, od které jsou odvozeny a proto se jich s výhodou používá pro přípravu kapalin nebo emulzí.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známými způsoby. Například se sloučeniny obecného vzorce I mohou zpracovávat s běžnými excipienty, ředidly nebo nosiči na formu tablet, pilulek, kapslí, suspenzí a prášků.

Jakožto příklady vhodných nosičů, excipientů a ředidel se uvádějí plnidla a nastavovače, jako jsou škrob, cukry, mannitol a deriváty kyseliny křemičité; pojidla, jako jsou karboxymethylcelulóza a jiné deriváty celulózy, algináty, želatina a polyvinylpyrrolidon; zvlhčovače, jako je glycerol; rozptylovací přísady, jako je uhličitan vápenatý a hydrogenuhlíčan sodný; činidla, zpomalující rozpouštění, jako je parafin; činidla urychlující resorpci, jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny; povrchově aktivní činidla, jako je cetylalkohol, glycerolmonostearát; adsorpční nosiče, jako jsou kaolin a bentonit; a mazadla, jako je masť, stearát vápenatý a hořečnatý a pevné polyethylenglykoly.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou zpracovávat na elixíry a roztoky pro běžné orální podání nebo na roztoky, vhodné pro parenterální podání, například intramuskulární, subkutánní nebo intravenózní cestou. Kromě toho jsou sloučeniny obecného vzorce I velmi dobře vhodné pro přípravu farmaceutických prostředků s pozdrženým uvolňováním účinné látky. Farmaceutické prostředky se mohou připravovat také tak, aby uvolňovaly účinnou látku pouze nebo výhodně v určité části zažívacího traktu po možnosti po určité době. Povlaky, obaly a chránící matrice se mohou připravovat například z polymerních látek nebo z vosků.

Při podání farmaceutického prostředku podle vynálezu samotného nebo v kombinaci se shora uvedenými účinnými látkami je určitá dávka podávané sloučeniny obecného vzorce I, potřebná pro ošetřování menstruačních symptomů závislá na závažnosti stavu, na

cestě podání a na podobných skutečnostech a stanovuje ji lékař. Zpravidla je denní dávka sloučeniny obecného vzorce I přibližně 0,1 až přibližně 1000 mg/den a především přibližně 50 až přibližně 600 mg/den. Taková dávka se podává najednou nebo ve třech denních dávkách nebo i častěji podle potřeby efektivního ošetření.

Obecně je výhodné podávat sloučeninu obecného vzorce I ve formě adiční soli s kyselinou, jak je běžné pro sloučeniny, které mají zásaditou skupinu, například piperidinový kruh. Vhodné je podávání orální cestou.

Vynález se rovněž týká shora uvedeného způsobu ošetřování menstruačních symptomů žen podáváním farmaceutického prostředku podle vynálezu a zároveň podáváním účinného množství alespoň jedné další farmaceuticky účinné látky ze souboru zahrnujícího analgetika, diuretika a antihistaminy.

Výraz "analgetika" zahrnuje v oboru o sobě známé farmaceuticky účinné látky, jako jsou například kyselina salicylová (aspirin), acetaminofen a ibuprofen. Z těchto látek jsou výhodnými kyselina salicylová a ibuprofen pro svoji současnou protizánětlivou účinnost. Obecně se tato analgetika berou v o sobě známém množství. Například ibuprofen se podává v denní dávce přibližně 100 mg až přibližně 2 g a s výhodou přibližně 200 až přibližně 800 mg. Střední denní dávka aspirinu je přibližně 200 mg až přibližně 5 g, s výhodou přibližně 500 mg až přibližně 2 g.

Výraz "diuretika" zahrnuje v oboru o sobě známé farmaceuticky účinné látky, jako jsou například benzothiadiazidy například chlorthiazid, hydrochlorthiazid a benzthiazid, acetazolamid a jeho analogy, ethakrynická kyselina, furosemid, bumetanid, amilorid, triamteren, xanthin a kombinační sloučenina například pamabrom. Z uvedených diuretik jsou výhodnými hydrochlorthiazid a pamabrom. Množství podávaného diuretika je přibližně 2 mg až přibližně 502 mg. Hydrochlorthiazid se podává ve střední denní dávce přibližně 5 až přibližně 500 mg. Jako výhodná se pro obě tyto látky uvádí dávka přibližně 25 mg až přibližně 200 mg.

Výraz "antihistamin" zahrnuje v oboru o sobě známé sloučeniny, jako jsou například ethanolaminy (například difenylhydramin,

karbinoxamin), ethylendiaminy (například tripelenamin a pyrila-
min), alkylaminy (například chlorfeniramin, triprolidin) a feno-
thiaziny (například promethazin, azatadin). Výhodnými antihista-
miny jsou sloučeniny, které mají sedativní/uklidňující působení a
obzvláště výhodným antihistaminem je pyrilamin nebo jeho farma-
ceuticky vhodné soli. Množství případně podávaného antihistaminu
je přibližně 12 mg až přibližně 400 mg. Výhodný pyrilamin (nebo
jeho farmaceuticky vhodná sůl, především maleát) se podává ve
střední denní dávce přibližně 125 až přibližně 400 mg.

Shora uvedené farmaceutické prostředky se připravují buď s ú-
činnou látkou podle vynálezu nebo spolu s přídatnými účinnými
látkami a způsob podání jsou v oboru o sobě známy (například ame-
rický patentový spis číslo 4 888343).

Sloučeniny obecného vzorce I buď samotné nebo v kombinaci
s dalšími farmaceutiky účinnými látkami se podávají premenopau-
sální ženě po přibližně 5 až přibližně 10 dní v každém měsíci.
Podávání sloučeniny obecného vzorce I buď samotné nebo v kombina-
ci s dalšími farmaceutiky účinnými látkami začíná první den men-
struace a končí poslední den menstruace. V případě většiny žen se
farmaceutický prostředek podle vynálezu podává 5 až 7 dní v měsí-
ci.

Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku pro ošet-
řování menstruačních symptomů žen, obsahujícího sloučeniny podle
vynálezu obecného vzorce I a alespoň jednu farmaceuticky účinnou
látku ze souboru zahrnujícího analgetika, diuretika a antihista-
miny, spolu s farmaceuticky vhodným nosičem, ředidlem nebo exci-
pientem.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se shora uvedenými
účinnými látkami se připravují o sobě známým způsobem. Výhodné
jsou následující orální formy, které jsou však míněny toliko jako
objasňující příklady a nijak vynález neomezují. Účinnou látkou se
vždy myslí sloučenina obecného vzorce I.

Příklady provedení

Příklad farmaceutického prostředku 1 - želatinová kapsle

Tvrdé želatinové kapsle se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	0,1 až 1000
škrob, NF	0 až 650
škrob, rozplývavý prášek	0 až 650
silikonová kapalina 350 mPas	0 až 15

Uvedené složky se smísí, vedou se sítím No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a plní se do tvrdých želatinových kapslí.

Jakožto příklady určitých farmaceutických prostředků ve formě kapslí se uvádějí prostředky obsahující účinnou látku obecného vzorce I, kde znamená R² piperidinoskupinu a R¹ a R³ atom vodíku (raloxifen). Takové kapsle mají následující složení:

Příklad farmaceutického prostředku 2 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	1,0
škrob, NF	112,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 3 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	5,0
škrob, NF	108,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 4 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	10,0
škrob, NF	103,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 5 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	50,0
škrob, NF	150,0
škrob, rozplývavý prášek	397,0
silikonová kapalina 350 mPas	3,0

Určité složení takových farmaceutických prostředků se může měnit podle účelu použití.

Příklad farmaceutického prostředku 6 - tablety

Tablety se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	2,5 až 1000
celulóza, mikrokrystalická	200,0 až 650
oxid křemičitý, sublimovaný	10,0 až 650
kyselina stearová	5,0 až 15

Uvedené složky se smísí a lisují se o sobě známým způsobem na tablety.

Příklad farmaceutického prostředku 7 - tablety

Tablety, obsahující vždy 0,1 až 1000 mg účinné látky obecného vzorce I se také mohou připravovat následujícím způsobem:

	Množství (mg/tableta)
účinná látka	25 až 1000
škrob	45,0
celulóza, mikrokrytalická	35,0
polyvinylpyrrolidon (10% roztok ve vodě)	4,0
natriumkarboxymethylovaný škrob	4,5
stearát hořečnatý	0,5
mastek	1,0

Účinná látka, škrob a celulóza se vedou sítím No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a důkladně se promísí. Se získaným práškem se smísí roztok polyvinylpyrrolidonu a směs se vede sítím No. 14 mesh U.S. (průměr ok 1400 mikrometrů). Takto získané granule se suší při teplotě 50 až 60 °C, vedou sítím No.18 mesh U.S. (průměr ok 1000 mikrometrů). Natriumkarboxymethylovaný škrob, stearát hořečnatý a mastek se vedou sítím No. 60 mesh U.S. (průměr ok 250 mikrometrů), přidají se do granulí, promísí se a směs se lisuje na tablety.

Příklad farmaceutického prostředku 8 - suspenze

Suspenze obsahující vždy 0,1 až 1000 mg účinné látky obecného vzorce I na 5 ml dávku se připravuje následujícím způsobem:

účinná látka	0,1 až 1000 mg
natriumkarboxymethylcelulóza	50,00 mg
sirup	1,25 mg
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
chuťová přísada	q.v.
barvivo	q.v.
čištěná voda do	5,0 ml

Účinná látka se vede sítím No. 45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a smísí se s natriumkarboxymethylcelulózou a sirupem za vzniku hladké pasty. Přidá se za míchání roztok kyseliny benzoové, chuťové přísady a barviva, zředěné trochou vody. Pak se přidá dostatečné množství vody k dosažení požadovaného objemu.

Příklad farmaceutického prostředku 9 - kapsle obsahující raloxifen, ibuprofen, pamabrom a pyrilaminmaleát

složka	množství (mg/kapsle)
raloxifenhydrochlorid	50,00
ibuprofen	150,00
pamabrom	25,00
pyrilaminmaleát	15,00
Avicel pH 101	50,00
škrob 1500	117,50
silikonový olej	2,00
Tween 80	0,50
Cab-O-Sil	0,25

Příklad farmaceutického prostředku 10 - kapsle obsahující raloxifen, ibuprofen a pamabrom

složka	množství (mg/kapsle)
raloxifenhydrochlorid	50,00
ibuprofen	150,00
pamabrom	25,00
Avicel pH 101	82,50
škrob 1500	90,00
silikonový olej	2,00
Tween 80	0,50

Příklad farmaceutického prostředku 11 - kapsle obsahující raloxifen, ibuprofen a hydrochlorthiazid

složka	množství (mg/kapsle)
raloxifenhydrochlorid	50,00
ibuprofen	200,00
hydrochlorthiazidhydrochlorid	12,50
škrob 1500	134,50
silikonový olej	2,00
Tween 80	0,50
Cab-O-Sil	0,25

Příklad farmaceutického prostředku 12 - tableta obsahující raloxifen, ibuprofen a hydrochlorthiazid

složka	množství (mg/kapsle)
raloxifenhydrochlorid	50,00
ibuprofen	200,00
hydrochlorthiazidhydrochlorid, USP	12,50
Povidone, K29-32	6,00
Avicel pH 101	41,50
Avicel pH 102	136,50
Crospovidone XL10	2,50
stearát hořečnatý	0,50
Cab-O-Sil	0,50

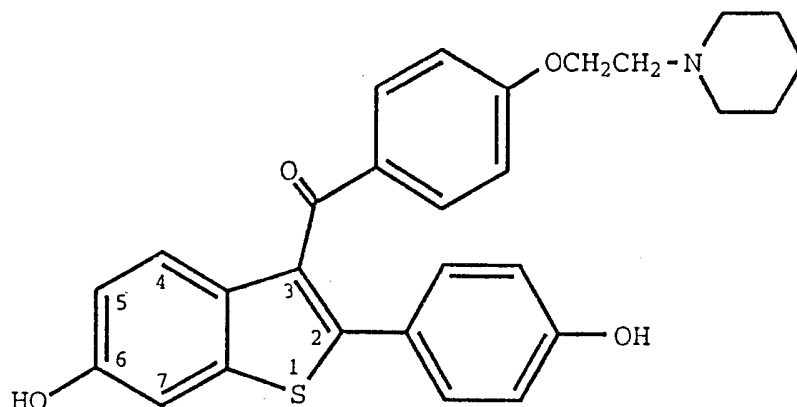
Testy farmaceutického prostředku

Pro klinickou studii se vybere 3 až 50 žen. Tyto ženy mají pravidelné menses, jsou v dobrém zdravotním stavu a trpí alespoň jedním, shora uvedeným menstruačním symptomem. Pro poněkud idiosynkratickou a subjektivní povahu těchto poruch se volí kontrolní skupina, to znamená, že jsou ženy rozděleny do dvou skupin, přičemž jedna skupina dostává účinnou látku podle vynálezu a druhá skupina dostává placebo. Ženám se podává orálně 50 až 600 mg účinné látky denně, přičemž terapie pokračuje po dobu 1 až 3 měsíců. Provádějí se přesné záznamy počtu a závažnosti shora uvedených symptomů žen v obou skupinách a na konci této studie se výsledky porovnávají jak pro ženy v jednotlivé skupině tak pro každou ženu před zkouškou a po zkoušce.

Užitečnost sloučeniny obecného vzorce I buď samotné nebo v kombinaci se shora uvedenými farmaceuticky účinnými látkami je doložena pozitivním působením v případě alespoň jednoho shora popsaného menstruačního symptomu.

Průmyslová využitelnost

Farmaceutický prostředek pro ošetřování menstruačních symptomů obsahující jako účinnou látku derivát 2-fenyl-3-arylbentothioferu nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl nebo solvát.



nebo jeho hydrochloridová sůl.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, 2 a 3, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou látku derivát
2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I a alespoň jednu
další farmaceuticky účinnou látku ze souboru zahrnujícího analge-
tika, diuretika a antihistaminy spolu s jedním nebo s několika
farmaceuticky vhodnými látkami ze souboru nosič, excipient a ře-
didlo.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou látku sloučeninu
obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 vždy atom vodíku a R^3 pi-
peridinoskupinu ve formě hydrochloridové soli.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 4 a 5, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako další účinnou látku
analgetikum.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 4 a 5, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako další účinnou látku
diuretikum.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 4 a 5, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako další účinnou látku
antihistamin.