

(19)



(10) **LT 3526 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3526**

(51) Int. Cl.⁵: **B29C 31/06**
A61K 37/24

(21) Paraiškos numeris: **IP1981**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 06 28**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 11 27**

(31, 32, 33) Prioritetas: **083184, 1993 06 29, US**

(72) Išradėjas:
Hannu Allonen, FI

(73) Patent savininkas:
LEIRAS Oy, Pansiontie 45-47, SF-20210 Turku, FI

(74) Patentinis patikėtinis:
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Paketas, skirtas hormonų pakaitos terapijai

(57) Referatas:

Paketas, turintis pirmą pateikimo sistemą su estrogenu subdermaliniam vartojimui ir antrą pateikimo sistemą su progestinu skyrimui į gimdos ertmę, abi pateikimo sistemas skiriančią kartu hormonų pakaitos terapijos moterims po menopauzės metu. Išradimas taip pat susijęs su hormonų pakaitos terapijos priemone, apimančia efektyvaus estrogeno kiekio skyrimą po oda ir efektyvaus progestino kiekio skyrimą į gimdos ertmę.

Šis išradimas susijęs su paketu, skirtu klimakterinio periodo moterų gydymui, ypač postmenopauzinių simptomų gydymui. Konkrečiai, šis išradimas susijęs su gydymo priemone, būtent, su tam tikslui vartojamu paketu, kuriuo, plačiausia išradimo prasme, estrogenas yra skiriamas po oda, o progestinas yra skiriamas į gimdos ertmę.

Estrogenų terapijos nauda klimakterinio periodo moterims yra tvirtai nustatyta. Tai yra efektyvus menopauzės simptomų gydymas, osteoporozės profilaktikos priemonė, o taip pat atrodo, kad yra ryšys su sumažėjusia širdies ir kraujagyslių susirgimų rizika.

Vis dėlto, taip pat yra tvirtai nustatyta, kad gydant tik estrogenais sukelta endometriumo proliferacija padidina endometriumo hiperplazijos ir karcinomos riziką. Ryšium su tuo, nepriešpastatomas estrogenas nerekomenduojamas moterims su intaktine gimda. Kad sumažėtų endometriumo hiperplazijos ir karcinomos rizika, kartu su estrogenu buvo papildomai skiriamas peroralinis progestinas, sukeliantis endometriumo deskvamaciją. Paprastai progestinas skiriamas ciklais 10 ar 12 kiekvieno gydymo ciklo dienų. Tačiau pasirodo, kad įprastinis progestino skyrimas turi kai kuriuos trūkumus:

- Daug peroralinių progestinų yra metabolizuojami tik patekę į kepenis, kas gali turėti reikšmės vėlyvų komplikacijų atsiradimui, ypač ryšium su jų poveikiu lipidų metabolizmui.

- Cikliškas gydymas sukelia kas mėnesį atsirandančius kraujavimus po preparato nutraukimo, ką kai kurios moterys

laiko nepriimtinu dalyku, ir kas pasirodė svarbi priežastis, dėl kurios hormonų pakaitos terapija buvo nutraukiama.

- Vartodamos peroralinį progestiną, moterys dažnai patiria nepageidaujamus pašalinius efektus (pseudopremenstrualinis sindromas).

Levonorgestrelis yra vartojamas hormonų pakaitos terapijoje peroralinėmis tabletėmis nuo 75 iki 250 µg per dieną. Hormoną išskirianti intrauterininė kontraceptinė priemonė, kuri lėtai 20µg/24 val. išskiria progestageną levonorgestrelį (LNG), jau yra plačiai išbandyta kaip kontraceptinė priemonė (plg. pvz. JAV patentą 4 341 728). Plataus masto tyrimai parodė, kad esant šiai priemonei endometriumas išlieka neproliferacijos, atrofijos būklėje (Silverberg et al., Int. J. Gynecol. Pathol. 1986; 5:235-41).

Peroralinis estrogenas yra smarkiai metabolizuojamas tuoj po patekimo, ir reikia didelių dozių, kad būtų pasiektas sisteminis efektas (nuo 1 iki 2 mg per dieną estradiolio valerato arba 0,625 mg konjuguotų estrogenų). Metabolizavimo tuoj po patekimo galima išvengti skiriant preparatą per odą transkutaninių pleistų pavidalu nuo 25 iki 100 µg/24 val. arba perkutaninių gelių pavidalu. Šių būdų trūkumas yra vietinis dirginimas ir būtinumas skirti gydymą kasdien arba du kartus per savaitę. Buvo nustatyta, kad estrogeno-cholesterolio piliulės padidina cirkuliuojančio estrogeno lygį, tačiau jų efektas sumažėja po poros mėnesių laiko ir gali būti nenuspėjamas (Garnett et al., Brit. J. Obstet. Gynecol. 1990; 97: 917-921).

Neseniai buvo paskelbta kombinuota hormonų pakaitos terapija (Andersson, K. et al., Obstetrics & Gynecology, vol. 79, no.6, birželis 1992), į kurią įeina estrogeno

skyrimas per os kombinuojant su levonorgestrelio skyrimu arba per os, arba vietiškai IUP pavidalu. Tačiau ši kombinuota terapija vis tik susijusi su neigiamais poveikiais atsirandančiais skiriant estrogeną per os.

Šis išradimas susijęs su gydymo priemone, būtent, su tam tikslui vartojamu paketu, skirtu pomenopauzinio ir klimakterinio periodo moterims, kuriuo vienu metu estrogenas yra skiriamas po oda, o progestinas yra skiriamas į gimdos ertmę.

Taigi, išradimas pirmu požiūriu susijęs su paketu, turinčiu pirmą pateikimo sistemą su estrogenu subdermaliniam vartojimui ir antrą pateikimo sistemą su progestinu skiriant į gimdos ertmę, abi pateikimo sistemas skiriant kartu hormonų pakaitos terapijos moterims po menopauzės metu.

Pagal antrą realizaciją išradimas susijęs su estrogeno ir progestino, pateiktų atskirai, bet vartojamų vienu metu pakete turinčiu pirmą pateikimo sistemą su estrogenu subdermaliniam vartojimui ir antrą pateikimo sistemą su progestinu skiriant į gimdos ertmę, abi pateikimo sistemas skiriant kartu hormonų pakaitos terapijos moterims po menopauzės metu.

Progestino skyrimui geriausia vartoti tokios rūšies intrauterininę priemonę, kuri aprašyta JAV patente 4341728, kuris yra čia įtrauktas informacijai. Priemonė turi T formos rėmą, o hormonas homogeniškai diperguojamas silikoninėje gumoje, nebūtinai padengtoje membrana ir pritvirtintoje prie vertikalios T atšakos. Žinoma, kad tinka ir bet koks kitas intrauterininių priemonių, galinčių išskirti progestiną norimu greičiu, tipas. Tinkamiausias progestinas yra levonorgestrelis, kuris pagal tinkamą išradimo realizaciją inkorporuojamas tokiu

kiekiu, kad išsiskirtų 7-30 μg per dieną greičiu.

Geriausiai parenteraliai estrogeną skirti poodinio implantato pavidalu, pavyzdžiui NORPLANT tipo. Tinka silikoninio vamzdelio gabaliuko pavidalo implantatas, kuriame estradiolis yra pvz. silikoninio polimero, tokio kaip polidimetilsiloksanas, matrikse, iš kurio vaistas išsiskiria per ilgą laiko tarpą iš anksto nustatytu greičiu. Vaistas inkorporuojamas tokiu kiekiu, kad išsiskirtų 20-60 μg per dieną greičiu.

Hormonų pakaitos terapija paprastai skiriama ilgam laikui (nuo mėnesių iki metų), tačiau geriausia kombinuotą gydymą tęsti bent vienerius metus.

Levonorgestrelį išskiriančios IUP vartojimas kartu su gydymu estrogenu turi keletą privalumų lyginant su peroraliai skiriamais progestiniais, taigi juo galima pasiekti labiau priimtinas ir saugesnias kombinuotos hormonų pakaitos terapijos formas. Tiek progestino, tiek estrogeno per dieną reikalingos dozės (išsiskiriančios iš pateikimo sistemų) yra labai žemos, lyginant su dozėmis, reikalingomis per os. Vieną kartą paskyrus dvi pateikimo sistemas, asmuo ilgiau negu metus yra apsaugojamas nuo estrogeno trūkumo ir endometriumo proliferacijos. Nereikia kas dieną ar kas savaitę stengtis atsiminti išgerti tabletes ar pakeisti pleistrą. Moterims nereikia reguliariai turėti mėnesinių tokiame amžiuje, kai kraujavimą reikia laikyti nemalonumu.

Buvo atlikti tokie tyrimai.

1 pavyzdys

Trisdešimt šešios moterys pomenopauzėje, kurioms buvo reikalingas klimakterinių simptomų gydymas, buvo įtrauktos į tyrimą. Visoms joms buvo pritaikyta intrauterininė

priemonė, kurios tipas atitinka JAV patentą 4 341 728, išskirianti 20 µg/24 val. levonorgestrelį. Išskiriantis 20 µg/24 val. estradiolio implantatas (NORPLANT tipo) buvo patalpintas po oda 16 šių moterų, o trys tokie pat implantatai buvo patalpinti po oda 20 moterų.

Estradiolio koncentracijos serume buvo matuojamos iki tyrimo ir po 2, 6 ir 12 gydymo mėnesių. Buvo gauti tokie koncentracijų vidurkiai (pmol/l), ir jie parodė, kad implantatai padidino estrogeno kiekį moterų serume priklausančiu nuo dozės pobūdžiu:

Laikas	Implantatų grupė	
	1 implantatas	3 implantatai
Iki tyrimo	90	110
2 mėn.	150	205
6 mėn.	130	170
12 mėn.	130	170

Levonorgestrelį koncentracijos serume buvo matuojamos tais pačiais intervalais, ir medialiniai lygiai (pg/ml) buvo:

Laikas	Implantatų grupė	
	1 implantatas	3 implantatai
Iki tyrimo	-	-
2 mėn.	267	321
6 mėn.	208	287
12 mėn.	257	267

Klimakteriniai simptomai buvo įvertinti vizualinėje

analogų skalėje 0 balų nesant simptomų ir maksimaliu balų skaičiumi lygiu 100. Vertinant karščio priplūdumus, tokie medialiniai balai buvo nustatyti, kurie rodė klimakterinių simptomų pagerėjimą:

Laikas	Implantatų grupė	
	1 implantatas	3 implantatai
Iki tyrimo	42	51
2 mėn.	2	3
6 mėn.	8	4
12 mėn.	11	3

To paties periodo metu buvo registruojami mėnesiniai kraujavimai. Tokie procentai moterų nekraujavo 30 dienų "ciklą" metu, kas rodo didėjantį gimdos vidinio sluoksnio slopinimą, sukeltą levonorgestrelį išskiriančios intrauterininės priemonės:

Laikas	Procentai moterų
2 mėn.	6
6 mėn.	50
12 mėn.	72

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Paketas, turintis pirmą pateikimo sistemą su estrogenų subdermaliniam vartojimui ir antrą pateikimo sistemą su progestinu skyrimui į gimdos ertmę, besiskiriantis tuo, kad abi pateikimo sistemos skiriamos kartu hormonų pakaitos terapijos moterims po menopauzės metu.
2. Paketas pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad pirmoji pateikimo sistema yra poodinis implantatas.
3. Paketas pagal p. 2, besiskiriantis tuo, kad estrogenas yra estradiolis.
4. Paketas pagal p. 3, besiskiriantis tuo, kad pirmojoje pateikimo sistemoje estrogeno kiekis yra toks, kad kasdien jo išsiskirtų 20-60 µg.
5. Paketas pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad antroji pateikimo sistema yra progestiną išskirianti intrauterininė priemonė (IUP).
6. Paketas pagal p. 5, besiskiriantis tuo, kad progestinas yra levonorgestrelis.
7. Paketas pagal p. 6, besiskiriantis tuo, kad antrojoje pateikimo sistemoje levonorgestrelio kiekis yra toks, kad kasdien jo išsiskirtų 7-30 µg.
8. Estrogeno ir progestino, esančių atskirai, bet skiriamų kartu pagal bet kurį ankstesnį punktą vartojimas paketo, skirto hormonų pakaitos terapijai moterims po menopauzės, gamybai.