

(19)



(10) **LT 4072 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4072**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/57**

(21) Paraiškos numeris: **96-027**

A61K 9/00

A61K 47/32

(22) Paraiškos padavimo data: **1996 03 11**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1996 07 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 11 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US 94/10270**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1994 09 13**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1996 03 11**

(31, 32, 33) Prioritetas: **122371, 1993 09 15, US**

(72) Išradėjas:

William Joseph Bologna, US

Howard Leslie Levine, US

(73) Patento savininkas:

**COLUMBIA LABORATORIES, INC., Suite PH-II-B, 2665 South Bayshore
Drive, Coconut Grove, Florida 33133, US**

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**Susiūto polikarboksilinio polimero ir progesterono panaudojimas vaistų
gamybai**

(57) Referatas:

Išradimas apima susiūto polikarboksilinio polimero ir progesterono panaudojimą vaistų gamybai. Išradime pateikiama, kad santykinai žemas progesterono kiekis serume nuo 1 iki 6 ng/ml gali būti panaudojamas užkirsti kelią gimdos gleivinės vėžiui. Makštinis aprūpinimas progesteronu panaudojant susiūtą polikarboksilinį polimerą užtikrina tokį žemą progesterono kiekį serume, tuo pat metu užtikrinamas gimdos gleivinės sekrecijos pasikeitimas, nurodantis progesterono veiksmingumą. Tokie žemi progesterono kiekiai serume sumažina susirgimo krūtų vėžiu riziką, kuris, kaip žinoma iš praktikos, pasitaiko moterims, kurioms taikoma hormonų pakeičiamoji terapija ("HRT"), ir sumažina kitus nepageidaujamus su progesteronu susijusius pašalinius poveikius.

Išradimas priklauso vaistų gamybos sričiai, būtent, susiūto polikarboksilinio polimero ir progesterono panaudojimui vaistų gamybai.

Progesteronas yra natūraliai egzistuojantis steroidas, kuris yra pagrindinis steroidas, išskiriamas vaisingo amžiaus moterų organizmo. Šis steroidas buvo išsamiai tyrinėjamas ir buvo nustatyta, kad jis yra svarbus daugelio kitų steroidų biosintzei, jų tarpe gliukokortikoidų, androgenų ir estrogenų. Progesteronas taip pat skatina gimdos vystymąsi ir daug kitų specifinių pasikeitimų gimdos gleivinėje ir gimdos raumeniniame audinyje, o tai yra labai svarbu decidualinio audinio vystymuisi ir daugiasluoksnio plokščiojo epitelio ir liaukinio epitelinio audinio diferenciacijai. Progesteronas taip pat įvairiai veikia esant nėštumui, būtent, turi įtakos krūtų didėjimui, gimdos susitraukimų slopinimui, nėštumo palaikymui, imunologinei embriono apsaugai ir prostaglandinų sintezės slopinimui. Progesteronas buvo farmaciškai naudojamas gydant daugelį klinikinių susirgimų, tokių kaip liuteinizacijos fazės nepakankamumas, disfunkcinis gimdos kraujavimas, endometrioze, gimdos vėžys, gerybinės krūtų ligos, preeklampsija ir dalyvauja *in vitro* apvaisinime, užkertant kelią priešlaikiniam persileidimui ir silpnina gimdos gleivinės ląstelių hiperplazijos paplitimą naudojant estrogenų pakeičiamąją terapiją (ERT).

Plačiausiai paplitusi naudojama medžiaga yra sintetinis progesterono pakaitalas, kuris turi nepageidautiną veikimo efektą, tokį kaip depresija ir vandens sulaikymas audiniuose. Be to, dauguma progestinų, gautų iš 19-nor-

testosterono lemia teigiamą estrogenų poveikį lipoproteinų kiekiui (HDL). Iš kitos pusės, natūralus progesteronas nesąlygoja vandens sulaikymo audiniuose, retai susijęs su depresija ir neturi neigiamos įtakos lipidų kiekiui.

Gydant moteris menopauzės laikotarpiu progesteronu naudojant hormonų pakeičiamąją terapiją (HRT) yra pavojus susirgti krūtų vėžiu, dėl to lygiai vienodai gali būti kalti tiek estrogenas, tiek progesteronas. Galinio latako skiltelinio vieneto proliferacija, iš kurios daugiausia ir išsivysto krūtų vėžys, menstruacijų ciklo folekulinėje fazėje (tik estrogenas) yra palyginti nedidelė. Ji vėliau padidėja dėl vieno iš dviejų veiksnių viduryje vėlyvosios liuteininės fazės (estrogenas ir progesteronas). Tuo būdu estrogeno ir progesterono derinimas parodo, kad galima turėti didesnę ląstelių dalinimuisi stimuliavimo efektą, negu vien estrogenu, palyginus su progesteronu, esančiu gimdos gleivinėje kaip antimitoziniu agentu. Šie stebėjimai leido išvystyti krūtų vėžio etiologijoje "estrogeno didėjimo greta progesterono" hipotezę. Ši hipotezė pagrįsta tuo, kad krūtų vėžio susirgimo rizika didėja vien dėl estrogeno, bet toliau didėja tuo pat laiku neapsaugant krūtų epitelio estrogenu ir progesteronu. Remiantis Švedijoje gautais duomenimis buvo padaryta prielaida, kad ši rizika, susijusi su kombinacija HRT, yra didesnė, negu remiantis vien tik ERT, ką parodo krūtų mitozės greitis.

Kita problema, susijusi su progesteronu, yra centrinės nervų sistemos (CNS) depresija. Per daug progesterono gali sukelti nuovargį ir progesteronas gali būti naudojamas tam tikrais atvejais kaip nuskausminantis vaistas.

Buvo daug sunkumų skiriant natūralų progesteroną pacientams, kad jo būtų atitinkamas kiekis serume ir audiniuose. Kai skiriama progesteroną per burną, jis yra greitai suskaidomas. Žiūrėti, pavyzdžiui, Adlecruz, H. and Martin, F. J. Steroid Biochem., 13:231-244 (1980) and Maxson, W.S., and Hargrove, J.T., Fertil. Steril., 44:622-626 (1985). Kai kurie tyrimai parodė, kad reikiama progesterono koncentracija audinyje gali būti pasiekta 200 mg progesterono doze, progesterono kiekiai serume buvo užrašomi šešias valandas, bet buvo platus variacijų diapazonas tarp ligonių. Žiūrėti Maxson, W.S. and Hargrove, J.T., Fertil. Steril., 44:622-626(1985); Whitehead, M.I., et al., Br. Med. J., 180: 825-827 (1980); Sitruk-Ware, R., et al., Contraception 36: 373-402 (1987).

Progesterono paskyrimas į tiesiąją žarną taip pat buvo išbandytas, skiriant 25 mg ir 100 mg progesterono dozes, pasiekiant maksimalų progesterono kiekį plazmoje nuo 4 iki 8 valandos po paskyrimo, po to buvo pastebėtas laipsniškas jo mažėjimas, bet tokiu būdu palaikyti stabilų progesterono kiekį plazmoje buvo sudėtinga. Žiūrėti Maxson, W.S. Clinical Obset. Gynecol., 30:465-477 (1987); Nillius, S.J. and Johansson, E.D.B. Am. J. Obstet. Gynecol., 110: 470-479 (1971). Poliežuvinis paskyrimas davė greitą rezultatą - progesteronas greitai pasirodė serume, pasiekdamas maksimalią reikšmę, 10 kartų didesnę už bazinį kiekį, bet grįždamas prie bazinio kiekio per 24 valandas. Žiūrėti Villanueva, B., et al., Fertil. Steril., 35:433-437 (1981). Paskyrimas į nosį, panaudojant 20 mg ir 30 mg dozes, pasiekė vidutines maksimalias koncentracijas 2,1 ir 4,1 ng/ml, atitinkamai, apytikriai 30 ir 240 minutę, atitinkamai.

Buvo atlikti bandymai paskiriant progesteromą į raumenis. Buvo bandyta su 100 mg progesterono doze, kuria buvo pasiekta nuo 40 iki 50

ng/ml progesterono koncentracija serume laikotarpyje nuo 2 iki 8 valandos po paskyrimo. Žiūrėti Nillius, S.J. and Johansson, E.D.B., Am. J. Obstet. Gynecol., 110: 470-479 (1971). Šitoks paskyrimas parodė, kad tokios injekcijos, kad duotų rezultatus, turi būti skiriamos kiekvieną dieną arba kas antrą dieną. Žiūrėti Whitehead, M. and Godfree, V. in Hormone Replacement Therapy, Churchill Livingstone Edinburgh 1992, pp 91. Poodinis paskyrimas taip pat buvo tirtas su šešiomis 100 mg progesterono kapsulėmis, implantuojant jas pagimdžiusioms moterims. Žiūrėti Croxatto, H.B., et al., Acta Endocrinol, 100:630 (1982). Progesterono kiekiai pasiekia maksimumą 4,4 ng/ml pirmos savaitės po implantavimo bėgyje ir pasiekia aukščiausią vidutinį lygį 1,9 ng/ml po 6 mėn. po implantavimo. Progesterono implantavimas nėra patogus ciklininei terapijai ir, be to, tokiu būdu fiziologiniai progesterono kiekiai nėra pasiekiami.

Buvo įrodyta, kad vietiniai panaudojus radioaktyvųjį progesteroną, jis gali būti absorbuotas per odą. Žiūrėti Mauvais-Jarvis, Progesterone., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 29: 1580-1587 (1969). Žymėti metabolitai buvo rasti šlapime praėjus 48 valandoms po paskyrimo. Nežiūrint to, absorbcija buvo tik 10 % įvestos dozės. Geras progesterono tirpumas riebaluose garantuoja ilgą šių steroidų išsilaikymą, bet ekstensyvi vietinė medžiagų apykaita sumažina bendrą steroidų poveikį. Pasirodė, kad gydymas vietiniu progesterono taikymu krūtų gydymui, neturėjo įtakos gimdos gleivinės histologijai arba kraujavimui, jei buvo plyšimų. Žiūrėti Sitruk-Ware, R., et al., J. Clin. Endocrin. Metab., 44: 771-774 (1977).

Progesteronas taip pat buvo įvedamas į makštį postmenopauzės metu moterims gaunant ERT. Žiūrėti Villanueva, B., et al., Fertil. Steril., 35: 433-437 (1981). 50 mg/ml progesterono suspensijos, turinčios karboksilmetilo

celiuliozės ir metilceliuliozės, įvedus į makštį parodė greitą progesterono absorbciją per makšties gleivinę. Periferinėje kraujo apytakoje hormonai tiesiogiai pasirodydavo po 15 min. padidėję 10 kartų virš bazinio serumo kiekio (0,34 ng/ml). Maksimalus progesterono kiekis buvo pasiektas po 1 arba 2 valandų po paskyrimo ir buvo 30-40 kartų padidėjęs virš bazinio kiekio (12,25 ng/ml). Progesterono kiekiai serume pasiliko šiame lygyje daugiau kaip 7 valandas, sumažėjo palaipsniui per kitas tolimesnes dešimt valandų iki 3,68 ng/ml. Žiūrėti Villanueva, B., et al., Fertil. Steril., 35: 433-437 (1981). Šie tyrimai parodė, kad progesterono absorbcija buvo padidinta moterims taip pat gavusioms ERT.

Progesterono paskyrimas į makštį yra nepatogus dėl pacientų įvairumo. Šalutinis efektas pasireiškė makšties dirglumu ir išskyromis, makšties uždegimu, niežuliu ir atsitiktiniu mėnesinių pradžios sulaikymu. Žiūrėti Maxson, W.S. Clinical Obstet. Gynecol., 30: 465-477 (1987). Nežiūrint to, jokių kitų nepageidautinų efektų nebuvo pastebėta.

Šis išradimas apima vaisto gamybą, pagrįstą susiūto polikarboksilinės rūgšties polimero panaudojimu, kai vaistas naudojamas įvedant progesteroną lokaliai į makštį. Šis paskyrimo būdas duoda progesterono kiekį serume nuo 1 ng/ml iki 6 ng/ml, nors vis dar parodomas pilnas gimdos gleivinės sekrecijos pasikeitimas. Tuo būdu žemas progesterono kiekis kraujotakoje sumažina šalutinių poveikių pasirodymo riziką, kartu apsaugoma nuo gimdos gleivinės vėžio.

Fig. 1 grafiškai pavaizduota progesterono kiekio serume priklausomybė nuo gydymo laiko, kai pagal išradimą 45 mg progesterono

dozė buvo paskirta į makštį kas antrą dieną moterims, turėjusioms kiaušidžių nepakankamumą.

Fig. 2 grafiškai pavaizduota progesterono kiekio serume priklausomybė nuo gydymo laiko, kai pagal išradimą 90 mg progesterono dozė buvo paskirta į makštį kas antrą dieną moterims, turėjusioms kiaušidžių nepakankamumą.

Fig. 3 grafiškai pavaizduota progesterono kiekio serume priklausomybė nuo gydymo laiko, kai pagal išradimą 180 mg progesterono dozė buvo paskirta į makštį kas antrą dieną moterims, turėjusioms kiaušidžių nepakankamumą.

Šis išradimas taip pat susijęs su progesterono paskyrimu moterims į makštį patobulintu būdu. Progesteronas, kuris naudojamas išvengti gimdos gleivinės vėžio, turi dalyvauti didžiajame kraujo apytakos rate ir krūtyse esant reikalingai mažiausiai koncentracijai ir reikalingą minimalų dienų skaičių, kad būtų pasiektas gimdos gleivinės augimą stabdantis efektas, išlaikant krūtų vėžio išsivystymo naudojant progesteroną minimalią riziką. Be to, mažas progesterono kiekis serume neiššaukia galimos CNS depresijos ir kitų galimų pašalinių simptomų. Lėtai išsilaisvinančio biolipnaus polimero su santykinai mažu progesterono kiekiu panaudojimas paskiriant progesteroną į makštį parodė stebinantį rezultatą, kad pilna gimdos gleivinės sekrecija įvyksta esant labai nedideliems progesterono kiekiams serume, kurie sumažina krūtų vėžio riziką ir kitus su progesteronu susijusius pašalinius poveikius. Dėl to šis būdas duoda galimybę praktiniam progesterono panaudojimui.

Sekrecijos fazės pakitimai gimdos gleivinėje po progesterono įvedimo buvo naudojami kaip indikatorius, kai gimdos gleivinėje buvo pasiektas terapinis progesterono efektas. Naudojant šį išradimą pirmiausia galima gauti šį sekrecijos pasikeitimą gimdos gleivinėje paskiriant progesteroną į makštį, kai išlaikoma žema cirkuliuojančio progesterono serume koncentracija nuo maždaug 1 ng/ml iki apie 6 ng/ml ir geriau nuo maždaug 1 ng/ml iki 4 ng/ml, ir dar geriau nuo maždaug 1 ng/ml iki 2 ng/ml. Anksčiau žinomuose būduose, tarpe jų ir naudojant žvakutes į makštį, būtinas cirkuliuojantis progesterono kiekis buvo daug didesnis, nuo maždaug 10 ng/ml iki 12 ng/ml, duoda tokius pat pakitimus. "Normalios" fiziologinės liuteinizacijos stadijos progesterono koncentracija kraujyje turi pasiekti bent 7 ng/ml, kad būtų gautas sekrecijos pasikeitimas gimdos gleivinėje, nes tai yra būtina fiziologinė koncentracija, reikalinga kad vyktų sekrecijos pasikeitimas gimdos gleivinėje.

Šie gimdos gleivinės biopsijos rezultatai po progesterono panaudojimo pagal išradimą parodė sekrecijos fazės pasikeitimą, viršijantį laukiamą, gautą dėl tokio progesterono kiekio, kalba apie gimdos selektyvumą vaisto paskyrimui per makštį. Greta to, žinoma, kad dalis progesterono, paskirto per makštį, prieš patenkant į pagrindinę kraujotaką, pereina per gimdą. Tikslus mechanizmo "pirminio perėjimo per gimdą" efektas nėra pilnai suprantamas. Trys hipotezės gali būti paaiškinamos duomenimis, rodančiais pirminio perėjimo per gimdą efektą: (1) į makštį paskirtas progesteronas gali pereiti į gimdą per vietinę kraujagyslių sistemą, (2) gali būti tiesioginis progesterono išsisklaidymas į gimdą arba (3) progesteronas gali pasiekti gimdą per limfagysles. Patvirtinant šią paskutiniąją hipotezę nustatyta, kad makšties vėžys siekia aukščiausiai 1/3

gimdos, toliau plinta gimdos limfagyslių takais. Pagal antrąją hipotezę, progesteronas gali išsisklaidyti pasyviai tarp ląstelių ir artimai pasiekti gimdą. Rezultatai, gauti naudojant šį išradimą, gali būti taikomi gimdos gleivinei ir tuo būdu sumažinti iki minimumo progesterono nuostolius, progesterono kiekį kraujo apytakoje ir kartu vykstančius pašalinius poveikius.

Šis išradimas sumažino iki minimumo susirgimo vėžiu riziką, susijusią su HRT. Progesterono, įvedamo į kūną pagal šį išradimą, koncentracija yra nepakankama tam, kad būtų padidinta mitozės trukmė galiniame skiltelinio latako mazge, nors suteikiamas teigiamas poveikis gimdos gleivinei.

Kitas šio išradimo pranašumas yra tas, kad kai nuo 10 mg iki 200 mg progesterono dozė skiriama moterims menopauzės metu, gaunančioms HRT, kad būtų užkirstas kelias gimdos gleivinės vėžiui, vainikines kraujagysles plečiantis efektas, kurį duoda folekulinas, nepašalintas.

Papildomai, šis išradimas nurodo raiščių estrogenas/ progesteronas naudingumo trūkumą ir kontraceptinių priemonių, vartojamų per burną, pritaikymą HRT. Šie režimai paveiktų krūtis kasdieniniu sužadinimu didelio kiekio estrogeno ir progesterono kombinacija.

Kad būtų pasiektas norimas progesterono kiekis serume 1 - 6 ng/ml per visą nepertraukiamą maždaug 48 valandų laikotarpį, kai pasiekiamas gimdos gleivinės sekrecijos pasikeitimas, nuo 10 iki 200 mg progesterono yra paskiriama vaistų paskyrimo sistema pagal šį išradimą kas antrą dieną 12 dienų laikotarpyje, skiriant dozes (6 dozės) į makštį, kurios įvedamos į

makštį kiekvieną kartą panaudojant 10 - 12 masės % progesterono. Įvedant vaistus į makštį, kad būtų pasiektas norimas progesterono kiekis serume, būtinas progesterono kiekis vaistų įvedimo sistemoje keisis priklausomai nuo paciento fiziologinių savybių ir polimero, naudojamo vaistų įvedimo sistemoje, atlaisvinimo greičio. Be to, jei yra reikalingas kasdieninis ar tankesnis progesterono dozavimas, progesterono kiekis, įvestas į kiekvieną dozę, gali būti mažinamas.

Pagal šį išradimą progesterono kiekiai serume yra išlaikomi santykinai siaurame diapazone, t.y. 1 - 6 ng/ml ir nesikeičia po kiekvienos dozės, kaip anksčiau buvo manyta. Be to, nors gimdos gleivinėje progesterono kiekį nėra paprasta greitai išmatuoti, bet kad yra pastovus gimdos gleivinės būklės efektas parodo tai, kad sekrecijos fazės pasikeitimas tęsiasi visą gydymo laikotarpį.

45 mg progesterono paskyrimas į makštį kas antrą dieną pagal šį išradimą, kol vyksta sekrecijos pasikeitimas, duoda sunkiai išmatuojamą koncentraciją serume nuo 1 iki 3 ng/ml. Klinikiniai tyrimai parodė, kad toks progesterono kiekio paskyrimas daugiau kaip 12 dienų slopins augantį estrogeno poveikį gimdos gleivinei. Pagal išradimą kas antrą dieną tiekama 90 arba 180 mg progesterono dozė duoda koncentraciją serume apytikriai 4 - 6 ng/ml, iš kitos pusės, nepaisant to, sukelia gimdos gleivinės antimitozę ir sekrecijos pasikeitimo efektas. Tokios didelės dozės gali būti reikalingos moterims, kurioms taikoma apvaisinimo *in vitro* procedūra (IVF). Panaudojus IVF, gimdos gleivinė gali pasidaryti jautri augančiam kiaušinėliui, išimtinai dėl ekzogeninių hormonų, kurie gali atsirasti dėl estradiolo (E₂) ir progesterono režimų pakitimo. Toks aukštas progesterono kiekis kraujyje dalyvauja išvengiant pašalinių simptomų, kuriuos duoda

progesteronas, t.y. CNS depresijos ir krūtų vėžio susirgimo rizikos IVF metu.

Vaistų įvedimo į organizmą sistema pagal šį išradimą aprašyta US patente Nr. 4 615 697 aprašyme, autorius Robinsonas. Ši biolipni polimerinė sistema yra pranašesnė, kadangi ji patalpinama į makštį santykinai ilgam laikui, t.y. nuo 48 iki 72 valandų, tuo tarpu, kai dauguma vaistų tiekimo sistemų atkrinta nuo makšties sienelių mažiau negu po keturių valandų. Polimeras laiko progesteroną ir jį, laikui bėgant, lėtai atlaisvina. Vaistų tiekimo sistema leidžia betarpiškai susiliesti su makšties epiteliumi, kuris leidžia tiesiogiai aprūpinti jį vaistu, kaip tai aprašyta aukščiau. Tiekimo sistema nelauktai aprūpina pakankamu progesterono kiekiu gimdos gleivinę tokiu žemu kraujotakos lygiu, kokį duoda taikomas progesterono įvedimo būdas.

Patente Nr. 4 615 697 naudojami polimerai yra susiūti polimerai, kurių bent 80 procentų monomerų, sudarančių polimerą, turi bent vieną funkciškai aktyvią karboksilo grupę. Geriau naudojamas polimeras yra Polikarbofilas, aprašytas US patente ir kuris prekybos tinkle yra žinomas kaip B.F.Goodrich Speciality Polymers of Cleveland, OH, kurio prekės ženklas NOVEON[®]- AA1. Šie polimerai negali būti naudojami jų druskų pavidale, kadangi tai sumažintų jų biolipniąsias savybes. Susiūtas agentas sudaro nuo 0,1 iki 6,0 polimero masės %, geriau nuo 1,0 iki 2,0 masės %. Tinkami susiūti agentai turi divinilbenzeno, N,N-dialilakrilamido, 3,4-dihidroksi-1,5-heksadieno, 2,5-dimetil-1,5-heksadieno ir panašių medžiagų. Be to, JAV patente Nr. 4 615 697 papildomai nurodoma, kad maksimalų vaisto įsisavinimo efektyvumą galima gauti panaudojus jį su susiūtu

polimeru, tuo pačiu metu jis patogus naudoti pacientams. Pagalbinėmis medžiagomis gali būti tepalai, plastifikuojančios medžiagos, rišliosios medžiagos, dažančios medžiagos, skonio ir/arba kvapo reguliavimo medžiagos ir panašios medžiagos.

Polimerai, aprašyti JAV patente Nr. 4 615 697, gali būti pritaikyti kontroliuoti progesterono įsisavinimo greitį, t.y. keičiant susiūto agento kiekį. Paprastai, vaisto kiekio, esančio polimere, išlaisvinimo greitis yra svarbiausias veiksnys, taigi šis išlaisvinimo greitis gali būti sureguliuotas tiekiant atitinkamą kiekį progesterono, žinant, kad polimeras lieka vietoje apytikriai 48 valandas. Buvo įvertinta, kad apytiksliai 10 % - 12 % progesterono kiekio, esančio vaistų įvedimo sistemoje, atsilaisvina iš polimero, kuriame jis yra, 24 valandų laikotarpyje.

Vaistų įvedimo sistema su vaistu joje, kaip mokslui žinoma, gali būti patalpinta į makštį įvairiais būdais, t.y. plūduru, dušo ir rankiniu būdu. Pirmenybė teikiama įvedimo būdai, kai naudojami prietaisai, aprašyti JAV dizaino paraiškose Nr. 07/863 879 ir Nr. 07/862 282. Šie įrenginiai yra pailgi tuščiaviduriai konteineriai, kurių vienas galas gali būti atidarytas, o kitas galas, kuriame yra įvedamas vaistas, gali būti įterpiamas. Toks įrenginys leidžia iš anksto išmatuoti polimero ir vaisto kiekius, patalpinamus į hermetiškai uždarytą konteinerį, kurį palyginti lengvai gali panaudoti moterys. Tokie konteineriai taip pat išlaiko vaistą ir polimerą sterilioje aplinkoje iki jo panaudojimo. Prieš naudojant konteineris yra atidaromas, ir atidarytasis galas yra įvedamas į makštį, tuo tarpu kitas galas yra suspaudžiamas tam, kad išstumtų konteinerio turinį į makštį.

PAVYZDYS

Aštuoniolika jaunų moterų, kurioms buvo iš anksto užslopinta kiaušidžių funkcija, sutiko būti kandidatėmis kiaušinėlio apvaisinimui *in vitro* ir savanoriai dalyvauti tyrinėjime. Geras nėštumų dažnis, apie ką dėl kiaušinėlio apvaisinimo buvo visapusiškai atsiskaitoma, paskatino panaudoti estradiolo ir progesterono pakeičiamuosius ciklus kaip tyrimų sistemą analizuojant gimdos gleivinės sugebėjimą įsisavinti hormonus. Ankstesniuose darbuose buvo parodyta, kad žymus estradiolo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas liuteinizacijos stadijoje nepaveikia gimdos gleivinės morfologijos embriono implantacijos metu (20 dieną) arba vėlyvoje liuteinizacijos fazėje (24 dieną), todėl progesteronas tikriausiai yra labai svarbus hormonas, kurio kiekį galima keisti. Visoms tiriamoms pacientėms tai buvo patvirtinta dokumentais, kad kiaušidžių veiklos slopinimas buvo užbaigtas, ką parodė ultragarso bazinė linija ir hormonų kontūras (žemas E₂ (estradiolas) ir aukštas kiaušidžių pūslelių, kuriose susidaro kiaušialąstė, sužadinimas hormonu (FSH kiekiai)). Po išsamaus informavimo apie planuojamus tyrimus buvo sudarytas pacienčių sąrašas ir joms įvesta per odą E₂ dozės nuo 0,1 iki 0,4 mg kiekvienai, naudojant vieną arba kelias perodines sistemas (EstradermTM TTS 100, Ciba Pharmeceuticals, Paris, France), tiekiant 0,1 mg E₂ į dieną. 15-ąją dieną, kai pacientės buvo gavusios E₂ 14 dienų, jos buvo tiriamos klinikinių tyrimų centre. 15-osios dienos rytą pacientės buvo atsitiktinai paskirstytos į 3 grupes ir joms buvo duodama viena iš trijų progesterono dozių. Progesteronas buvo paskirtas į makštį, naudojant jo laipsniško atsilaisvinimo sistemą, pagamintą pagal šį išradimą, kurios sudėtis buvo 12,9 masės % glicerolio, 4,2 masės % mineralinės alyvos, 1 masės % hidrinto palmių

aliejaus glicerolio, 0,08 masės % sorbino rūgšties, 0,18 masės % metilparabeno, 1 masės % CARBOPOL 934P (gaunamo iš B.F. Goodrich), 2 masės % polikarbofilo arba 4 arba 8 masės % progesterono ir likusi dalis vandens. 45, 90 ir 180 mg progesterono dozėse vaisto buvo: 45 mg dozei buvo naudota kompozicija su 4 masės % progesterono, o 90 mg ir 180 mg dozėms buvo naudota kompozicija su 8 masės % progesterono. Pavyzdžiui, 45 mg progesterono paskyrimui buvo naudota 1,125 gramo kompozicija, kurioje buvo 4 masės % progesterono. Pacientės buvo paskirstytos atsitiktinai į 3 grupes po 6 pacientės ir kiekvienoje grupėje buvo skiriama kiekvienai pacientei viena iš šių trijų dozių. Šias dozes pacientės gavo 15-tosios dienos 11-ą valandą ir toliau jos buvo kartojamos kas antrą dieną iki 25-osios dienos (viso 6 vaistų panaudojimai). Laike 6 dienų, praleistų ligoninėje, pacientėms kas 6 valandos hormonų matavimui buvo atliekama serijinė kraujo analizė (E_2 , estrono, LH (liuteinizacijos hormonai) FSH ir progesterono). Joms taip pat kasdien buvo atliekamas tyrimas ultragarsu per makštį naudojant aukštos skiriamosios galios zoną (ALT-HDI, 5-9 MHZ). 15 minučių gimdos gleivinės skenavimo ultragarsu seka buvo užrašyta S-VHS sistema tolimesniai autonominei vaizdo analizei, naudojant atitinkamą kompiuterinę sistemą.

Aštuoniolikai pacienčių, dalyvavusių tyrime, 24-ąją dieną buvo padaryta gimdos gleivinės biopsija (po 6 pacientės iš kiekvienos progesterono dozės grupės). Atskirai iš serijinių kraujo tyrimų, gautų laike 6 dienų, praleistų klinikoje, kai buvo atliekamas gydymas, visoms pacientėms taip pat buvo paimti kraujo pavyzdžiai 2 kartus per savaitę.

Gimdos gleivinės biopsija, paimta iš 18 pacienčių 24-ą dieną, parodė pilną gimdos gleivinės stromos sekrecijos pakitimą, išskyrus 2 pacientės, kurioms buvo parodytas simptomas, paprastai matomas mėnesinių metu

(mėnesinių gimdos gleivinė). Šioms dviems pacientėms buvo pastebėti tam tikri sekrecijos pakitimai gimdos gleivinės stromoje. Šios dvi pacientės buvo gydomos atitinkamai 180 mg ir 90 mg progesterono dozėmis. Gimdos gleivinės stromos sekrecijos pakitimai buvo pastebėti ir kitoms 16 pacienčių, kurioms įvyko pilna decidualinė reakcija. Echoskopijos duomenys patvirtino būdingą E₂ užpildymą, parodantį individualias gimdos gleivinės storio reikšmes, esančias tarp 5 ir 12 mm. Progesterono kiekiai plazmoje, stebėti progesterono terapijos metu moterims pirmąsias 6 dienas, yra pavaizduoti fig. 1, fig. 2 ir fig. 3, kurių kiekviena vaizduoja parodymus, kai moterims buvo duotos progesterono dozės atitinkamai 45 mg, 90 mg ir 180 mg. Apibendrinant, vidutiniai progesterono kiekiai ng/ml serume yra parodyti diagramoje, kur užrbūkšniuotas plotas atvaizduoja 95 % tikslumu intervalo ribas, palyginus su progesterono terapijos dienomis. Kaip matyti, progesterono kiekiai, gauti panaudojus dvi didesniąsias dozes (90 mg ir 180 mg), pasirodė panašūs ir buvo tarp 2 iki 8 ng/ml. Priešingai, progesterono kiekiai plazmoje, pasiekti kas antrą dieną panaudojus 45 mg dozę, buvo žemesni, t. y. tarp 1 iki 3 ng/ml. Iš šių duomenų seka, kad pilnas sekrecijos pasikeitimas pasireiškė visoms pacientėms, gavusioms 45 mg dozę. Iš duomenų, pateiktų literatūroje, taip pat kaip ir iš rezultatų, gautų atliekant tyrinėtojų eksperimentą, galima matyti, kad tokie žemi progesterono kiekiai plazmoje gali būti kaip išdava ženkliai nenormali gimdos gleivinės biopsija 24-ąją tyrimo dieną.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Susiūto polikarboksilinio polimero ir progesterono panaudojimas vaistų gamybai, skirtų palaikyti progesterono kiekį serume nuo 1,0 ng/ml iki 6,0 ng/ml, kai vaistas įvedamas į makštį gydant arba užkertant kelią klinikiams sutrikimams, kuriuos galima gydyti progesteronu pacientės moteris.
2. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad klinikiniai sutrikimai yra liuteinizacijos stadijos nebuvimas, disfunkcinis kraujavimas iš gimdos, endometrioze, gimdos vėžys, gerybinės krūtų ligos, preeklampsija, persileidimas ir gimdos gleivinės hiperplazija estrogenų pakeičiamos terapijoje.
3. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad klinikinis sutrikimas yra gimdos gleivinės sutrikimas.
4. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaistas skirtas pagerinti makšties sekrecijos pasikeitimą.
5. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaistas yra vienetinės dozės formos.
6. Panaudojimas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaistas turi nuo 10 mg iki 200 mg progesterono.

7. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad polimeras yra polikarbofilas.

8. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1 - 7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad progesterono kiekis serume būtų nuo 1 iki 4 ng/ml.

9. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1 - 8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaistas, skirtas ligų pagal 2 ir 3 punktus gydymui, paskiriamas į makštį, prieš tai įvedus estradiolą.

10. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1 - 9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaistas papildomai turi bent vieną adjuvantą.

11. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad polimeras yra susiūtas, kuriame nuo 0,1 iki 6,0 polimero masės % sudaro susiuvimo agentas.

1/3

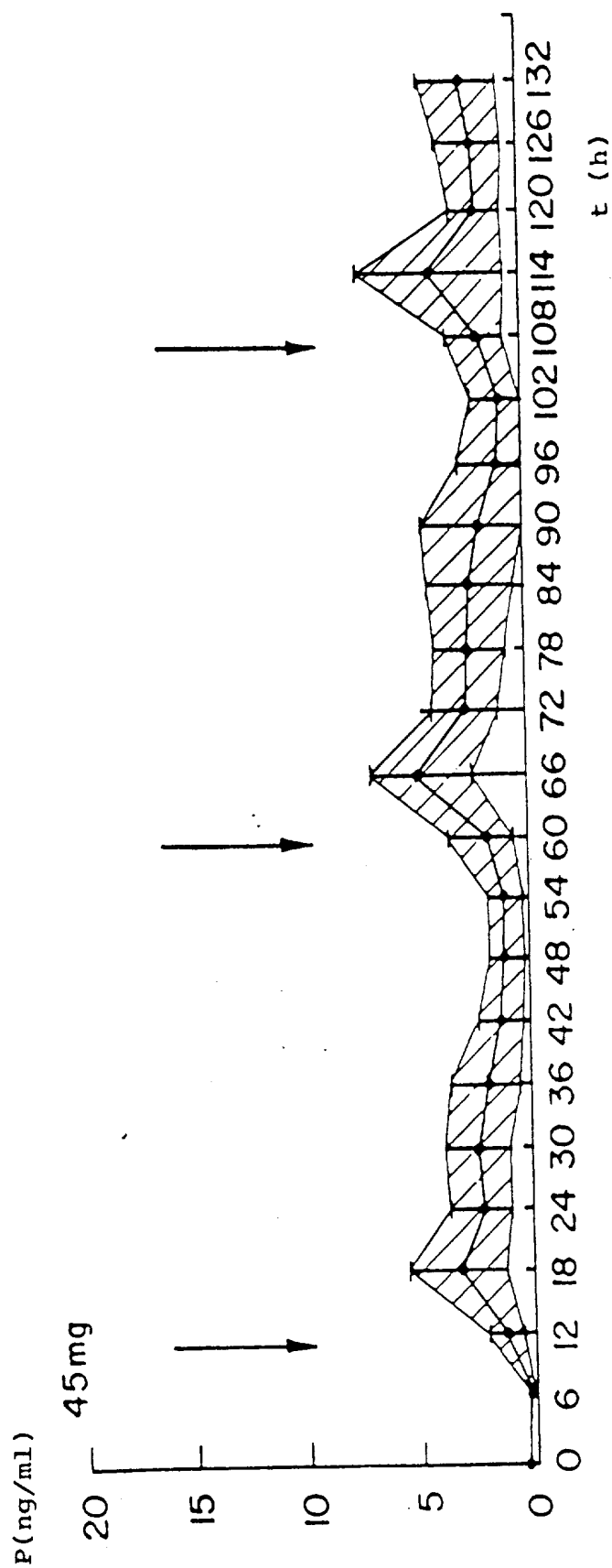


FIG. 1

2/3

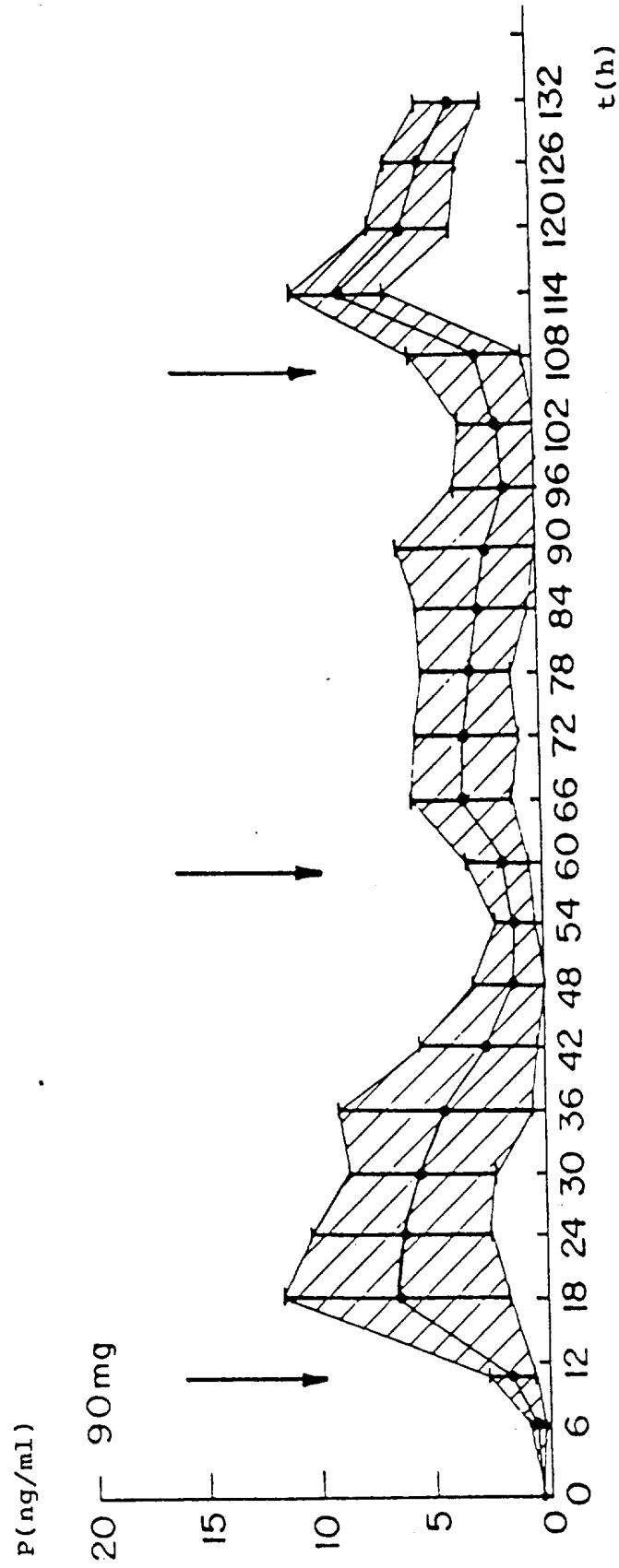


FIG. 2

3/3

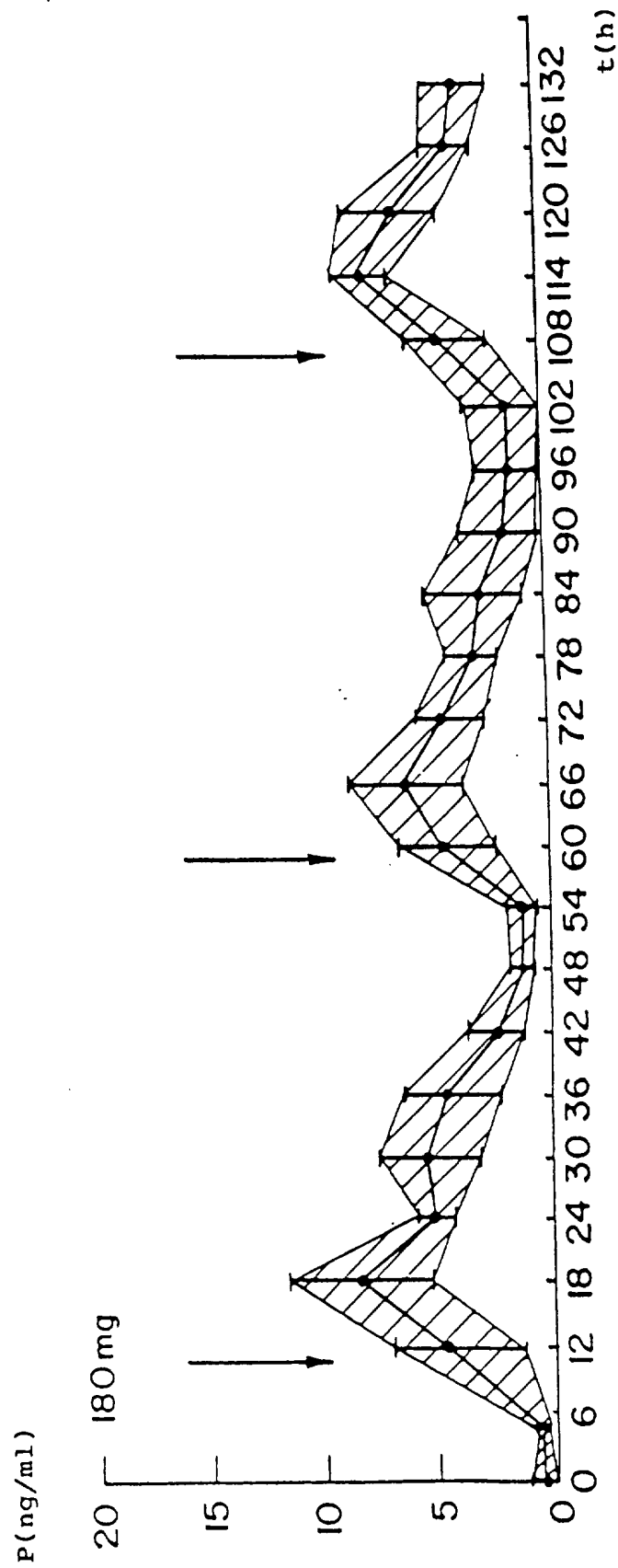


FIG. 3