

(19)



(10)

LT 4341 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4341**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 38/00**

C07K 5/00

(21) Paraiškos numeris: **97-021**

C07K 7/00

C07K 17/00

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 02 20**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 02 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1998 05 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US95/08996**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 07 18**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 02 20**

(31, 32, 33) Prioritetas: **279593, 1994 07 22, US**
467860, 1995 06 06, US

(72) Išradėjas:

Gary D. Hodgen, US

Audrey Philips, US

(73) Patento savininkas:

**THE MEDICAL COLLEGE OF HAMPTON ROADS, 358 Mowbray Arch,
Norfolk, VA 23507, US**

**ORTO PHARMACEUTICAL CORPORATION, U.S. Route 202, P.O. Box 300,
Raritan, NJ 08869-0602, US**

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

**Toninės kiaušidžių estrogeno sekrecijos suregulavimas pailgintiems
terapiniams režimams**

(57) Referatas:

Šiame išradime aprašomas gonadotropiną išlaisvinančio hormono (GnRH) antagonistų panaudojimas gamybai vaistų, skirtų nuo lytinių steroidų priklausančių būsenų ilgalaikiam gydymui, skiriant GnRH antagonisto dozę, kuri efektyviai inhibuoja gimdos gleivinės audinio proliferaciją, bet nepilnai sustabdo endogeninio estrogeno gaminimąsi. Pateikamas dozės nustatymo būdas kiekvienam konkrečiam individui, kelis kartus panaudojant progesterono poveikio testą. Nustatytos individualios dozės užtikrina efektyvią gimdos gleivinės audinio proliferacijos inhibiciją ir nesukelia nepageidaujamų pašalinių poveikių, atsirandančių dėl estrogeno trūkumo.

Šis išradimas dalinai yra tęsinys paraiškos Ser. Nr. 08/279593, paduotos 1994 m. liepos 12 d.

Endometrioze yra ektopinis endometrinio tipo liaukų ir stromos buvimas ne gimdoje esančiose vietose. Šis ektopinis endometrinio audinio atsiradimas dažnai sudaro cistas, turinčias pakeistą kraują. Tokia būseną duoda silpnumą sukeliantį skausmą milijonams moterų visame pasaulyje ir ypatingai atsiranda kartu su mėnesine endometrinio audinio proliferacija. Dažniausiai tai yra visą gyvenimą trunkanti būseną, kartais susijusi su nevaisingumu.

Endometrioze gali būti gydoma, panaudojant įvairius medicinines terapijos būdus, bet nei vienas iš jų nėra pakankamai saugus arba efektyvus ilgalaikiam gydymui, trunkančiam šešis arba daugiau mėnesių. Gal būt seniausias terapijos būdas, duodantis pastebimą efektą, yra progestino vartojimas tiek injekcijomis, tiek ir peroraliniu būdu, arba kartu su peroralinio vartojimo kontraceptinėmis priemonėmis. Tačiau ilgalaikis progestinų vartojimas susijęs su keletu nepageidaujamų pašalinių efektų, bei su abejotinu jo efektyvumu, ir tokiam vartojimui nepritariama Jungtinėse Valstijose.

Buvo parodyta, kad steroidas, išvestas iš etisterono - būtent 17- α -pregna-2,4-dien-20-ino[2,3-d]-izoksazol-17-olis, taip pat žinomas kaip danzolis ir parduodamas su prekybiniu ženklu "danokrinas" - yra efektyvus vaistas endometrioze gydymui, duodantis hipoestrogeninę terpę. Deja, šis vaistas taip pat turi daug androgeninių pašalinių efektų. Šalia vazomotorinių estrogeno pašalinimo protrūkių, jis sukelia svorio augimą, raumenų spazmas, krūtų atrofiją, karščio priepuolius, nuotaikos svyravimus, odos riebaluotumą, depresiją, edemą, nuplikimą, nuovargį, gauruotumą, lytinio potraukio pokyčius, galvos skausmą, odos išbėrimus ir balso pažemėjimą.

Vienas iš efektyviausių endometrioze gydymo būdų yra gonadotropiną išlaisvinančio hormono (GnRH) agonisto skyrimas pacientei, norint sumažinti gonadotropino sekreciją iš hipofizio, tokiu būdu sukeliant grįžtamos pseudomenopauzės būseną, t.y. skyrimas žeminančios dozės. Nors individualūs

atsakai į vaistą yra kintami, endometrinės žaizdos, susijusios su endometrioze, paprastai greitai regresuoja ir mažėja jų dydis tik trijų mėnesių laikotarpyje nuo gydymo pradžios. Nutraukus gydymą, dažniausiai vėl pradeda skaudėti ir vėl atsiranda endometrioze, praėjus keletui mėnesių po normalaus menstruacinio ciklo atsiradimo. Šį vaistą taip pat galima vartoti fibroidinių auglių (lejomios) gydymui.

Pagrindinis šios ilgalaikės terapijos trūkumas yra keletas pašalinių efektų, atsirandančių dėl uždelsto didelės hipoeestrogenijos arba pseudomenopauzės būsenos, kurias sukelia didelis estrogeno netekimas, būtent karščio priepuoliai, kaulų mineralų kiekio sumažėjimas ir su estrogenu susijusios širdies-kraujagyslių apsaugos sumažėjimas. Nors individualūs atsakai ir vėl skiriasi, kaulų mineralų kiekio sumažėjimas paprastai pasidaro pastebimas maždaug po 3 mėnesių gydymo, o kai kuriais atvejais maždaug po 6 mėnesių gydymo labiausiai pažeidžiamų pacienčių atveju tampa labai išreikštas. Šis kaulų mineralų kiekio sumažėjimo pašalinis efektas yra visiškai nepriimtinas rizikos-naudos požiūriu - moterys, išgyvenusios po menopauzės tik 3,2 metų, patiria šlaunies kaulų lūžius. Dėl šio pašalinio efekto JAV Maisto ir Vaistų administracija (FDA) draudžia skirti gonadotropiną išlaisvinančio hormono analogą, kai jis jau buvo vartotas 6 mėnesius. Kitaip sakant, pagal FDA reikalavimus, šis vaistas negali būti vėl skiriamas po tam tikro vaisto nevartojimo laikotarpio.

Taigi, svarstant GnRH agonisto terapinį panaudojimą, remiamasi pripažinimu, kad vaisingo amžiaus moterų pailgintas hipoeestrogeninis būvis gali duoti susikaupiančius estrogeno išsivikvojimo pašalinius efektus, ypač pagreitintą kaulų tankio sumažėjimą, galimą vis didėjančią padidintą osteoporozės ir kaulų lūžių riziką. Pacientės, gaunančios GnRH agonisto "mažinančią" dozę, turi labai mažus estrogeno kiekius, artimus pomenopauzinėms būsenoms. Tokios pasekmės motyvavo "mažinimo-didinimo" režimų klinikinius tyrimus, paremtus "estrogeno slenksčio hipoteze", kuriuose pacientės, turinčios kliniškai reikšmingą gimdos fibromą, buvo gydomos GnRH agonistu kombinacijoje su mažos dozės estrogeno-progestino hormono pakeitimo terapija; pastaroji yra panaši į įprastus pomenopauzės gydymo režimus. Gydymo tikslas buvo pasiekti pakankamą endogeninio kiaušidžių estrogeno sekrecijos sumažinimą, panaudojant agonistą kartu su mažo kiekio egzogeninio

estrogeno-progestino papildymu taip, kad klinikiniai privalumai nebūtų prarasti dėl „mažinimo-didrinimo“ hormono pakeitimo terapijos režimo.

Mokslinėje literatūroje aprašomas galimas gonadotropiną išlaisvinančio hormono antagonistų panaudojimas, kuris gali būti veiksmingas endometriozės ir gimdos leiomiomos gydyme. Pavyzdžiui, Gordon *et al.*, Suppression of Ovarian Estradiol Secretion by Single Injection of Antide in Monkeys Follicular Phase: Intermediate, Sustained and Reversible Actions, J. Clin. Endocrin. Metab., 73:1262 (1991), ištyrė GnRH antagonisto antido poveikius, ir šie autoriai padarė išvadą, kad antagonistas, panaudojus jo pakankamą vienkartinę dozę, gali sukelti staigią ir išlaikytą hipofizio-kiaušidžių ašies inhibiciją. Susidaro hipoestrogeninė terpė, ir galima tikėtis, kad toks pacienčių gydymas leis kontroliuoti įvairias nuo lytinių hormonų priklausančias būsenas, tokias kaip endometriozė ir gimdos leiomioma, neuždelsiant ir be galimų įprastų protrūkių ir žeminančio atsako į GnRH agonisto įvedimo terapijos pasekmių. Tačiau autoriai taip pat pažymi, kad labai pageidautinos yra kompozicijos, kurios turėtų geriau kontroliuojamą bioprieinamumą ir savo ruožtu duotų mažiau individualius atsakus.

Šio išradimo antagonisto panaudojimo išeities taškas remiasi pripažinimu, kad, skirtingai nuo agonisto produktų, kurie veikia pilnai inhibuodami per GnRH receptoriaus sistemos stabdymą, antagonistas užima GnRH receptorių konkurenciniu būdu, ir taip pasiekiami skirtingi inhibicijos lygiai, kurie priklauso nuo dozės. Todėl, panaudojus reikiamą GnRH antagonisto dozę, galima palaikyti toninės kiaušidžių estradiolio sekrecijos vidutinį lygį, kuris yra pakankamai sumažintas, kad būtų galima kontroliuoti nuo estrogeno priklausančias ginekologines problemas, bet vis tik dar yra pakankamai aukštas, kad būtų galima išvengti aiškaus estrogeno nepakankamumo ilgalaikių pasekmių.

Reikalinga nustatyti GnRH antagonisto dozę ir/arba GnRH režimą, kurie duotų optimalius estrogeno kiekius serume. Kaip pažymėta aukščiau nurodytame Gordon ir kt. straipsnyje, atsakas į konkretų GnRH antagonistą skiriasi pereinant nuo vieno individo prie kito. Todėl, norint pasiekti reikiamą estrogeno sekrecijos laipsnį, GnRH antagonisto dozavimas turi būti pritaikytas kiekvienam individui. Iš to seka,

kad taip pat reikalingas patogus būdas, leidžiantis nustatyti, ar pasiektas reikiamas estrogeno lygis.

Reikia pripažinti, kad yra daug terapinių režimų, kuriuose pageidautina išlaikyti toninę kiaušidžių estrogeno sekreciją. Kaip pavyzdžius galima paminėti endometriozę ir lejomios gydymą. Egzistuoja tam tikras agento kiekis, kurio reikia saugiam (t.y. išvengiant menopauzės pašalinių efektų, tokių kaip kaulų tankio sumažėjimas) ir efektyviam (t.y. ligos gydymui) ilgalaikiui nuo lytinių steroidų priklausančių būsenų terapiniam gydymui. Šiame išradime duodamas toks kiekis ir jo nustatymo būdas.

Trumpas brėžinių aprašymas

Fig.1 iliustruoja, kad liekamoji kiaušidžių estrogeno sekrecija priklauso nuo GnRH antagonistų dozės ir kad inhibicijos laipsnis stabilizuojasi po 7-10 dienų nuo gydymo pradžios.

Fig.2 iliustruoja, kad galima pasiekti norimą menstruojančių primatų populiacijų kiaušidžių estrogeno sekrecijos dalinės inhibicijos lygį.

Išradimo santrauka

Šis išradimas plačiąja prasme susijęs su nuo lytinių steroidų priklausančių būsenų, tokių kaip endometrioze, gimdos lejomioza, priešmenstruacinis sindromas ir disfunkcinis gimdos kraujavimas, gydymu. Tiksliau sakant, šis išradimas yra susijęs su šių nuo lytinių steroidų priklausančių būsenų saugiu ir efektyviu gydymu, panaudojant GnRH antagonistų vartojimo režimą, kuris efektyviai inhibuoja endometrinio audinio proliferaciją menstruojančių moterų organizme, bet negal iš esmės sustabdyti estrogeno gaminimosi, t.y. negali iš esmės sukelti kastratų endogeninio estrogenų lygio. Kiti tinkami išradimo įgyvendinimo variantai skirti GnRH antagonistų dozėms, kurios yra efektyvūs kiekiai, inhibuojantys menstruojančių moterų endometrinio audinio proliferaciją, bet jie negali iš esmės sustabdyti endogeninio estrogeno gaminimosi. Ypatingai tinkamame išradimo įgyvendinimo variante siūlomas režimas ir dozės leidžia pakankamą endogeninio estrogeno gaminimąsi, kad pasigaminusio ir išsilaikančio estradiolio koncentracija serume būtų maždaug 30-50, geriau 35-45 pg/ml, ribose.

Šiame išradime taip pat pateikiamas būdas, leidžiantis nustatyti, ar individualaus žinduolio hipoestrogeninė terpė yra tokia, kai estradiolio koncentracija

yra sumažinta iki optimalaus lygio, reikalingo šio individo nuo lytinių steroidų priklausančių būsenų terapiniam gydymui, panaudojant GnRH antagonisto skyrimą šiam individui tam tikromis dozėmis, nustatytomis titravimo būdu, t.y. atliekant šio individo progesterono poveikio testą.

Smulkus išradimo aprašymas

Pagal šį išradimą, pateikiamas režimas arba GnRH antagonisto dozės, kurios efektyviai inhibuoja endometrinio audinio proliferaciją menstruojančių moterų organizme, bet negali iš esmės sustabdyti endogeninio estrogeno gaminimosi. Nors GnRH antagonistas, vartojamas režime tam tikromis dozėmis, kiekis atskiriems subjektams gali keistis, paprastai režimas ir dozės parenkamos taip, kad 24 valandų laikotarpyje būtų pasiektas serumo estradiolio kiekis maždaug 30-50, geriau 35-45 pg/ml, ribose.

Buvo pasiūlyta, kad estradiolio kiekio serume mažinimas turi norimą menstruojančių moterų endometrinio audinio proliferacijos inhibavimo poveikį. Tačiau čia susiduriama su gimininga problema, kai gali nebeužtekti estrogeno, kuris sušvelnintų, leistų išvengti arba apsisaugoti nuo panašių į menopauzinius simptomų, kurie susiję su estrogeno kiekiais, panašiais į kastratų kiekius. Pavyzdžiui, kai endogeninio estrogeno kiekis nukrenta žemiau maždaug 15 pg/ml, atsiranda estrogeno trūkumo pašaliniai efektai. Norint išvengti šių pašalinių efektų po endogeninio estrogeno išsiekvojimo, iki šiol buvo tik vėl pridedama estrogeno, t.y. taip vadinama "mažinimo-didinimo terapija". Ir tik šis išradimas duoda galimybę gydyti nuo lytinių steroidų priklausančias būsenas, palaikant endogeninio estradiolio kiekius serume bent apie 30 pg/ml, nepasikliaunant "mažinimu-dinimu".

Tam tikrų ginekologinių ligų, kurios priklauso nuo estrogeno, tokių kaip endometrioze, klinikinis gydymas yra sudėtingesnis, nei paprastas pacientės estrogeno išsiekvojimas. Faktiškai sukėlus rimtą hipoestrogenemiją tam tikrą ilgesnį laikotarpį, pacientės patiria ne tik pagrindinių estrogeno trūkumo simptomų nemalonumus, bet atsiranda ir vis didėjanti kaulų tankio sumažėjimo rizika ir širdies-kraujagyslių rizikos faktorių, susijusių su ilgalaikiu estrogeno trūkumu, padidėjimas.

Optimalios terapinės sąlygos gali leisti ilgalaikę tokių sutrikimų klinikinę priežiūrą, apriboti kiaušidžių estrogeno sekreciją iki tokio kiekio, kuris yra terapiškai

naudingas (t.y. žymiai sumažinami arba visai pašalinami skausmai dubens srityje, atsirandantys dėl ektopinių endometrinų žaizdų), tuo pačiu metu palaikant liekamąją (bazinę) estrogeno sekreciją iš kiaušidžių, aukštesnę nei kastratinis (panašus į menopauzę) žemiausias lygis, ir taip užtikrinant geresnę sveikatą.

Šis priėjimas yra geresnis už estrogeno-progestino „mažinimo-didinimo“ terapiją, kadangi GnRH antagonisto režimas suderinamas su individualiomis reikmėmis, kuriame įvertinama liekamojo estrogeno kiekiai kraujyje ir nustatoma, ar yra pakankama endometrinė proliferacija, leidžianti grįžtamąjį kraujavimą po trumpo progestino terapijos kurso.

Trumpai tariant, ši metodika duoda praktišką būdą, kuriame estrogeno kiekiai yra pakankamai maži, kad būtų gaunama nauda iš sumažinto estrogeno padavimo, bet pakankamai dideli, kad būtų išvengiama arba sumažinamos ilgalaikio estrogeno trūkumo pasekmės.

Nagrinėjant atitinkamų dozių nustatymą, svarbu pripažinti, kad paprastas estradiolio sekrecijos lygio išmatavimas gali neduoti pakankamos informacijos. Dabar yra pripažinta, kad kinta ne tik estradiolio sekrecijos lygis pereinant nuo vieno individo prie kito, esant tai pačiai GnRH antagonisto dozei, bet ir antagonisto dozė, kurios reikia, kad pasireikštų individo amenorėja, taip pat kinta, pereinant nuo vieno individo prie kito. Todėl buvo priimta, kad dozių nustatymas turi būti atliekamas, titruojant GnRH antagonisto dozes, pavyzdžiui, panaudojant progesterono poveikio testą.

Tokiu būdu, pagal šį išradimą, nuo lytinių steroidų priklausančios būsenos valdymas yra pasiekiamas, skiriant individui GnRH antagonistą ir tada titruojant antagonistą pasirinktai dozei arba režimui taip, kad būtų pasiekta optimali hipoeestrogeninė terpė.

Gonadotropiną išlaisvinantis hormonas yra mažas polipeptidas, kurį gamina pogumburis, ir jis kartais vadinamas gonadotropiniu išlaisvinančiu hormonu, luteinizuojantį hormoną išlaisvinančiu hormonu, GnRH arba LHRH. Šiame išradime vartojami šio polipeptido tokie analogai arba peptidiniai imitatoriai, kurie yra antagonistai.

Gonadotropiną išlaisvinančio hormono antagonistus, tarp kitko, galima rasti JAV patentuose Nr. 4409208, 4547370, 4565804, 4569927 ir 4619914, 5198533, bei WO 89/01944, kurių aprašymai duodami kaip literatūros šaltiniai. Tokių antagonistų pavyzdžiais yra azalinas B, antidas (dekapeptidas, kurio formulė yra D-Ac-D-2-Nal¹-DpClPhe²-D-3-Pal³-Ser⁴-NiLys⁵-D-NicLys⁶-Leu⁷-ILys⁸-Pro⁹-D-Ala¹⁰), [Ac-D4ClDPhe¹, D4ClDPhe², Dtrp³, Darg⁶, DAla¹⁰]GnRH, [Ac-4ClDPhe², D₃Pal³, Arg⁵, D₂Nal⁶, DAla¹⁰]GnRH, [Ac-D2-Nal¹, 4ClDPhe², DTrp³, DArg⁶, DAla¹⁰]GnRH, [Ac-D₂Nal¹, 4FDPhe², Dtrp³, DArg⁶]GnRH, [Ac-D2Nal¹, 4ClDPhe², DTrp³, DhArg(Et₂)⁶, DAla¹⁰]GnRH, ir [Ac-Nal¹, DME4ClPhe², DPal³, Ser⁴, Tyr⁵, Darg⁶, Leu⁷, Ilys⁸, Pro⁹, DAla¹⁰]GnRH.

Šiame išradime gonadotropiną išlaisvinančio hormono antagonistus galima vartoti farmaciškai tinkamų netoksiškų druskų arba kompleksų formoje. Druskos apima adityvines druskas su rūgštimis, tokias kaip, pavyzdžiui, hidrochloridas, hidrobromidas, sulfatas, fosfatas, nitratas, oksalatas, fumaratas, gliukonatas, tanatas, maleatas, acetatas, benzoatas, sukcinatas, alginatas, malatas, askorbatas, tartratas ir pan. Kompleksai gali būti su metalais, tokiais kaip, pavyzdžiui, cinkas, baris, kalcis, magnis, aliuminis ir pan.

Galima naudoti bet kokią GnRH antagonistą. Vaisto vartojimo būdas gali būti toks pats, kaip ir iki šiol naudoti panašių vaistų, t.y. GnRH agonistų, vartojimo būdai, šio išradimo praktikoje pakeičiant antagonistu anksčiau naudotą agentą. Taigi, vaisto vartojimo būdas gali būti bet koks įprastas būdas, kuriame analogas yra aktyvus, pavyzdžiui, peroralinis, intraveninis, subkutaninis, intraraumeninis, poliežuvinis, perkutaninis, rektalinis, intranazalinis arba intravagininis. Tokiu būdu, vaisto forma gali būti tabletė, žirnelis, kapsulė, piliulė, milteliai į nosį, aerozolis ir pan.

Bendrai imant, pradinis gonadotropiną išlaisvinančio antagonisto kiekis skiriamas toks, kad jo pakaktų nureguliuoti cirkuliuojančio estrogeno kiekiui iki maždaug 25-50 pg/ml tikslinės koncentracijos. Priklausomai nuo konkretaus vartojamo antagonistų, paprastai pradinė dozė yra apie 0,001-0,5 mg/kg per dieną, jei vaistas vartojamas intraraumeniniu būdu, bet ji gali keistis labai plačiose ribose priklausomai nuo konkretaus įvedamo junginio. Vartojimas gali būti periodinis,

pavyzdžiui, kas savaitę arba kas mėnesį, arba nepertraukiamas, pavyzdžiui, kasdien. Tinkamesnis yra kasdieninis vartojimas, nes labiau tikėtina, kad individai laikysis gydymo režimo ir neužmirš arba nepraleis periodinio vaisto vartojimo grafiko. Gali būti patogus ir pacientės sutikimą paskatinantis vaisto telkinio (“depo”) vartojimo būdas.

Ar pakanka vartojamo antagonisto kiekio nuo lytinių steroidų priklausančios būsenos reguliavimui, galima labai lengvai nustatyti vien tik stebint išorinį būsenos pasireiškimą. Pavyzdžiui, nebuvimas skausmo rodo, kad GnRH antagonisto dozės pakanka entometrioizės išgydymui. Norint nustatyti, ar dozė tinka toninės estradiolio koncentracijos optimizavimui, atliekamas progesterono poveikio testas. Pats testas ir jo atlikimo būdas yra gerai žinomi. Žr. pavyzdžiui, Abbasi *et al.*, “Predicting the Predisposition to Osteoporosis”, JAMA, 255:1600 (1986) ir Kletzky *et al.*, “Clinical categorization of patients with secondary ammenorrhea using progesterone-induced uterine bleeding and measurement of serum gonadotropin levels”, Am. J. Obstet. Gynecol., 121:695 (1975). Trumpai tariant, tam tikra progesterono arba sintetinio progestino dozė vartojama trumpą laiką, pavyzdžiui, 7-14 dienų, ir nutraukus progestino vartojimą, stebimas dėl šio nutraukimo atsirandančio kraujavimo buvimas arba nebuvimas. Nutraukimo kraujavimo atsiradimas rodo, kad estradiolio koncentracijos pakanka gimdos gleivinės stimuliavimui, ir todėl ši koncentracija dar nepakankamai sumažinta. Šiuo atveju reikia padidinti GnRH antagonisto dozę. Atvirkščiai, nutraukimo kraujavimo nebuvimas rodo, kad pasiekta amenorėjos būsena ir kad estradiolio kiekis yra arba tinkamas, arba per mažas. Pastaruoju atveju galima sumažinti GnRH antagonisto kiekį ir vėl pakartoti poveikio testą. Antagonisto vartojimo ir poveikio testo ciklą galima kartoti tol, kol nustatoma tinkama antagonisto koncentracija, kurią ir reikia vartoti.

Progesteroną galima vartoti bet kokioje tinkamoje farmacinėje kompozicijoje. Pavyzdžiui, tokios kompozicijos gali turėti progestiną ir tinkamą nešiklį, sudarant kietas dozuotas vaistines formas, tokias kaip tabletės, kapsulės, oblatės, rutuliukai, piliulės, milteliai arba granulės; vietinio vartojimo dozuotas formas, tokias kaip tirpalai, milteliai, skystos emulsijos, skystos suspensijos, pusiau kietos formos, tepalai, pastos, kremai, geliai arba želė ir putos; ir parenterines dozuotas formas, tokias kaip

tirpalai, suspensijos, emulsijos arba sausi milteliai, turintys efektyvų progesterono kiekį. Yra žinoma, kad veiklusis ingredientas - progestinas - tokiose kompozicijose gali būti kartu su farmaciškai tinkamais skiedikliais, užpildais, ardančiomis medžiagomis, rišikliais, tepalais, paviršiaus aktyviosiomis medžiagomis, hidrofobiniais nešikliais, vandenyje tirpiaisi nešikliais, emulgikliais, buferiais, drėkikliais, drėgmę traukiančiomis medžiagomis, tirpią gerinančiomis medžiagomis, konservantais ir kitokiomis medžiagomis, padidinančiomis vaistinio vieneti tūrį. Vaisto vartojimo būdai yra žinomi šioje srityje, ir specialistas gali juos surasti įvairiuose farmakologinės literatūros šaltiniuose. Pavyzdžiui, galima pasiskaityti "Modern Pharmaceutics" Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. 1979; Goodman & Gilman's "The Pharmaceutical Basis of Therapeutics" 6th Edition, McMillan Publishing Co., New York, 1980. Panašiu būdu amenorėjos nutraukimo teste gali būti naudojami progestinai (analogai), kurie imituoja progesterono biologinį aktyvumą.

Šio išradimo komponentų, kompozicijų ir metodų pritaikymą medicininiam ir/arba farmaciniam panaudojimui galima realizuoti bet kokiais klinikiniais, mediciniais ir farmaciniais metodais arba metodikomis, kuriuos žino šios srities specialistai dabar arba žinos ateityje.

Šiame išradime pirmą kartą įgyvendintas nuo lytinių steroidų priklausančių būsenų gydymas, palaikant pakankamą endogeninio estrogeno gamimą, kad būtų sušvelninami estrogeno sumažėjimo pašaliniai efektai. Šiame išradime pateikiama nekastruojanti GnRH antagonisto dozė, kuri nustatyta titruojant taip, kad duotų pakankamą endogeninio estrogeno kiekio sumažėjimą, inhibuojantį endometrinio audinio proliferaciją menstruojančių moterų organizme, bet ši dozė negali visiškai sustabdyti endogeninio estrogeno gaminimosi. Ši dozė gali būti efektyvi ir duoti serume esantį estrogeną tiksliniame maždaug 30-50, geriau 35-45 pg/ml, intervale, o tai sušvelnina menopauzės simptomus, tokius kaip kaulų mineralų kiekio sumažėjimas, karščio priepuoliai ir kt. Šis GnRH antagonisto dozės nustatymas titravimo būdu atlikas pirmą kartą, panaudojant aukščiau aprašytą su progestino nutraukimu susijusį kraujavimo testą. Jeigu po progestino nutraukimo kraujavimo nėra, terapeutas mato, kad GnRH antagonisto pakanka endogeninio estrogeno gaminimui inhibuoti iki pakankamai mažo kiekio, kuris sustabdo endometrinio

audinio proliferaciją. Ir cirkuliuojančio estrogeno kiekiai, ir pacientės atsakas į liekamąjį (bazinį) kiaušidžių estrogeno gaminimąsi parodys patenkinamą aprūpinimą endogeniniu estrogenu.

Norint toliau pailiuoti šį išradimą, atliktas žemiau aprašytas tyrimas. Tačiau reikia priimti dėmesin, kad šis tyrimas yra tik iliustracinis ir jis neriboja išradimo apimties.

Bandymui panaudota vienuolika suaugusių šunbeždžionių, turinčių reguliarius ir tikriausiai ovuliacinius menstruacinius ciklus. Kiekvieną mėnesį nustatomi kūno svoriai. Kiekvieną dieną registruojamas menstruacinis kraujavimas ir kraujo dėmių pasirodymas, atitinkamai apžiūrint išorinius lytinius organus ir įkišant į makštį tamponus, tam tikslui panaudojant druskos tirpalu sudrėkintą aplikatorių su medvilniniu galu. Iš femoralinių kraujagyslių imamas kraujas, ir serumas laikomas tolimesnei estradiolio ir progestino radioimuninei analizei (RIA). Šių bandymų variacijos koeficientai buvo: 7,4 ir 11,1; ir 7,0 ir 10,9 % atitinkamai kiekviename bandyme ir tarp bandymų. Naudotas GnRH antagonistas (GnRHant) buvo Nal-Glu: [Ac-D2NAL, 4CIDPhe², D3Pal³, Arg⁵, DGlu⁶(AA), DAla¹⁰]-GnRH.

Šio tyrimo I dalies tikslas buvo atlikti trumpą dozės nustatymo tyrimą, kuris parodytų sveikų primatų, prieš tai turėjusių reguliarių menstruacijų ciklą, liekamojo estradiolio kiekius serume. Ypatingai buvo stengiamasi nustatyti apytikrą minimalią dienos intraraumeninę (im) Nal-Glu dozę, kad jos pakaktų sumažinti cirkuliuojančio estradiolio kiekius iki tikslinio intervalo - mažiau nei 45 pg/ml, bet daugiau nei 35 pg/ml. Pradedant nuo antrosios menstruacinio ciklo dienos, 14 dienų tarp 9 ir 10 val. po pietų leidžiamas Nal-Glu GnRHant, suspenduotas sezamo aliejuje, imant 0,1 (n=5) ir 0,3 mg/kg (n=6) dozes. Femoralinis kraujas imamas kasdien, naudojant ketamino anesteziją. Serumo estradiolio RIA parodė, kad esant 0,1 mg/kg dozei, dažniausiai gaunamos estradiolio koncentracijos yra artimos tiksliniam intervalui (35-45 pg/ml), o 0,3 mg/kg dozė buvo per didelė, t.y. serumo estradiolio kiekiai buvo daug mažesni nei 30 pg/ml. Išeinant iš to, bandymo II dalyje Nal-Glu GnRHant dozės buvo sumažintos.

Po 60 dienų išsivalymo laikotarpio, suplanuotas II dalies eksperimentas turi du tikslus: 1) pabandyti nustatyti GnRHant dozę atskiroms beždžionėms taip, kad liekamoji kiaušidžių estrogeno sekrecija būtų dažniausiai tikslinėse ribose (estradiolio kiekis 35-45 pg/ml) kiek galima didesniame kraujo mėginių skaičiuje; ir 2) atlikti periodinius progesterono poveikio testus, kuriuose nutraukimo kraujavimas rodo reikšmingą estrogeno indukuotą gimdos gleivinės proliferaciją (t.y. per didelę estrogeno įtaką), lyginant su amenorėja (nutraukus progestiną, kraujavimo nestebima), kaip rodiklį, kad ši GnRHant dozė ir, savo ruožtu, toninė kiaušidžių estrogeno produkcija tarnauja kontroliuojamos estrogeninės terpės požymiu.

Eksperimento planas progresyvus tuo, kad visos 11 beždžionių iš pradžių gavo Nal-Glu GnRHant 0,05 mg/kg dozę, pradedant nuo antros menstruacinio ciklo dienos, ir preparatas buvo vartojamas kasdien tol, kol progesterono poveikio testas ir cirkuliuojančio estradiolio kiekiai parodė, kad reikia didinti dozę. Be to, gydymo GnRHant laikotarpiu nuo 20 iki 30 dienos po oda buvo įvesta pora progesteronu užpildytų silastikinių implantatų, o po to jie išimti. Jeigu nutraukimo menstruacijos atsirado kitos savaitės bėgyje, individuali Nal-Glu dozė buvo padidinta iki 0,1 mg/kg per dieną. Penkiasdešimtą gydymo GnRHant dieną, 10 dienų progesterono poveikio testas pakartotas visoms beždžionėms. Primatams, turintiems amenorėją, palikta ta pati Nal-Glu dozė, o visiems "kaujuojantiems" primatams GnRHant dozė padidinta iki 0,2 mg/kg per dieną iki pat 90-tos gydymo dienos, ir 80-90 dienomis atliktas paskutinis progesterono poveikio testas visoms beždžionėms. Vėl fiksuojama amenorėja arba nutraukimo menstruacijos.

Aiškumo dėlei reikia pažymėti, kad nutraukimo kraujavimas įskaitomas tada, kai ant išorinių lytinių organų dvi arba daugiau dienų iš eilės savaitės po progesterono nutraukimo laikotarpyje matomas kraujas. Kraujo dėmių atsiradimas įskaitomas tada, kai kraujas matomas tik pagal nusipalvinimą medvilninio tampono, įkišus jį į makštį.

Femoralinio kraujo mėginiai imami kas 10 dienų eksperimento eigoje estradiolio ir progesterono RIA.

Fig.1 pavaizduoti duomenys rodo Nal-Glu GnRHant dviejų dozių įtaką į beždžionių cirkuliuojančio estradiolio kiekius 14 dienų gydymo laikotarpyje, pradedant nuo antros menstruacinio ciklo dienos. Atkreipkite dėmesį, kad imant 0,1

mg/kg im per dieną dozę, gaunamos beveik visos vidutinės reikšmės toninio estradiolio tikslinės 35-45 pg/ml zonos ribose. Nors atrodo, kad ši Nal-Glu dozė yra beveik optimali, vidutinės reikšmės paslepia svarbius individualius skirtumus, ir kai kurie duomenys rodo, kad šis 0,1 mg/kg im GnRHant kiekis yra per didelis kai kuriems primatams, kurių serumo estradioliai buvo daug < 25 pg/ml. Kitu atveju, kai kurioms beždžionėms reikėjo didesnės GnRHant dozės, kad būtų pasiekiami pastovūs estradiolio kiekiai, mažesni nei 45 pg/ml. Be to, šie dozės nustatymo tyrimai aiškiai rodo, kad 0,3 mg/kg im per dieną Nal-Glu GnRHant yra per daug. Iš tikrųjų, serumo estradiolio kiekiai iš karto sumažinami iki daug mažesnės nei tikslinė zona (net < 20 pg/ml) ir per 14 dienų gydymo laikotarpį vis dar mažėja.

Iš šių preliminarinių duomenų sukurtas individualizuotas progresyvus gydymo GnRHant'u režimas, kuriame kiekvienai beždžionei nustatoma optimali Nal-Glu dienos dozė. Pradedant 0,05 mg/kg im doze, tik du primatai turėjo nutraukimo amenorėją po pirmojo progesterono poveikio testo (žr. 1 lentelę). Fig.2 rodo, kad jų vidutiniai serumo estradiolio kiekiai svyruoja netoli tikslinės zonos. Kitos devynios beždžionės turėjo aiškias nutraukimo menstruacijas. Šiuos rezultatus visiškai atitinka dešimties dienų apdorojimo progesteronu, panaudojant subkutaninius silastikinius implantatus, duomenys. Paskutinę trijų gydymo kursų dieną serumo progesterono kiekis buvo $6,4 \pm 0,6$ ng/ml. Trisdešimt pirmą dieną buvo padidintos Nal-Glu dozės kitoms devynioms beždžionėms, kurios dabar gavo 0,1 mg/kg im per dieną. Antrasis progesterono poveikio testas parodė, kad nutraukimo amenorėja buvo 8 iš 9 beždžionių; viena beždžionė turėjo aiškų menstruacinį kraujavimą. Tos dvi beždžionės, kurioms buvo palikta 0,05 mg/kg GnRHant dozė, išliko amenorėjos būsenoje, nutraukus progesteroną. Fig.2 rodo, kad padidinus Nal-Glu dozę šioms 8 beždžionėms, sumažinamos jų vidutinės serumo estradiolio koncentracijos iki maždaug 40 pg/ml.

Vienintelei atspariai beždžionei Nal-Glu dozė buvo padidinta iki 0,2 mg/kg im per dieną (žr. fig.2). Dozės padidinimo rezultatas buvo labai didelis estradiolio nuslopinimas net iki mažesnių nei 20 pg/ml reikšmių. Trečiasis progesterono poveikio testas parodė, kad visos vienuolika beždžionių įgauna arba išlaiko amenorėjos

būseną, ir visų patelių vidutiniai cirkuliuojančio estradiolio kiekiai yra netoli tikslinės zonos, išskyrus tą, kuri gavo 0,2 mg/kg im per dieną.

1 lentelė

Progesterono nutraukimo savaitė (dienos)	Beždžionių skaičius dozei (mg/kg im per dieną)			Gauta amenorėja - (beždžionės)	Dėmių atsiradimo pradžia (dienos)
	0,05	0,1	0,2		
31-37	11	-	-	2/11	13
61-67	2	8	-	10/11	12
91-97	2	8	1	11/11	0

Duomenys, gauti iš šio bandymo su primatais, rodo individualių GnRHant dozių sureguliuvimą iki amenorėjos būsenos, išlaikant toninę kiaušidžių estradiolio sekreciją terpėje, tinkamoje pailgintiems terapiniams režimams. Pavyzdžiui, endometriozei priklausomybė nuo estrogeno gali būti kontroliuojama, palaikant serumo estradiolį tokiuose lygiuose, kurie nestimuliuoja gimdos gleivinės ląstelių proliferacijos (mitogenezės) tiek gimdoje, tiek ir ektopinėje vietoje. Tuo pačiu metu estradiolio kiekių sumažinimas cirkuliacijoje yra gana nuosaikus ir gali būti sureguliuotas netoli arba vos šiek tiek mažiau nei 40 pg/ml, panaudojant individualizuotą GnRHant dozės nustatymą, priklausantį nuo to, ar progesterono poveikio testas duoda nutraukimo amenorėją. Šį režimą reikia atlikti taip, kad būtų gaunama amenorėja, imant mažiausią efektyvią GnRHant dozę, tokiu būdu patiekiant vidutiniškus endogeninio estrogeno kiekius ir išvengiant aiškios hipoeestrogenemijos. Išeinant iš to, gali būti patikrinami ilgalaikio gydymo laikotarpiai. Iš tiesų, vien tik suregulius GnRHant dozę, gali būti taikoma kelių metų trukmės gydymo kursas vietoj apriboto 6 mėnesiais kurso dėl didelio estrogeno trūkumo, kuris atsiranda naudojant GnRH agonistą, beveik bet kokį arba be inhibitoriaus.

Šie duomenys aiškiai rodo, kad yra reikalingas labai individualus GnRHant režimas. Šis naujas terapinis priėjimas yra tinkamesnis, negu vieno GnRH agonisto vartojimas, arba GnRH agonisto plius HTR "mažinimas-didinimas", pirmiausia dėl to, kad išvengiama dviejų persidengiančių gydymo režimų sudėtingumo ir brangumo, ir, antra, dėl to, kad išvengiama galimų egzogeninio estrogeno-progestino režimų

nepageidaujamų poveikių į metabolizmą. Atkreipkite dėmesį, kad suregulius kiekvieną primatą iki amenorėjos būsenos, susidarius gimdos gleivinės mitogeninės ramybės būsenai, nebereikalinga progestino terapija, kuri kompensuoja per didelį estrogeno kiekį vis tik dalį jo paliekant, ir todėl, savo ruožtu, nebeiškyla endometrinės hiperplazijos arba endometrinės karcinomos pavojus. Iš to seka, kad daug ginekologinių sutrikimų, kurie iš esmės yra priklausomi nuo estrogeno, gali būti gydomi terapiškai, parenkant pacientėms žemiausią GnRHant dozę, kurios reikia individualiam amenorėjos slenksčiui pasiekti. Šiame režime išlaikomas pakankamas endogeninio kiaušidžių estrogeno gaminimosi laipsnis, kuris gali palaikyti reikiamą kaulų tankį ir širdies-kraujagyslių normalų funkcionavimą bei sumažinti karščio priepuolius. Tokiu būdu, suregulius individualizuotas GnRHant dozes iki amenorėjos būsenos, palaikant toninį estradiolį cirkuliacijoje, galima naudoti ilgalaikį gydymo kursą, kuriame išvengiama arba kontroliuojamos estrogeninės terpės terapinio efektyvumo paaukojimo, arba teigiamų estrogeno efektų į bendrą moters sveikatą paaukojimo.

Šiame išradime gali būti padaryti įvairūs pakeitimai ir modifikacijos, nenukrypstant nuo jo sferos ir esmės. Turima galvoje, kad įvairūs aukščiau aprašyti įgyvendinimo variantai yra tik kaip pavyzdžiai ir jie neriboja išradimo apimtį.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Gonadotropiną išlaisvinančio hormono (GnRH) antagonisto panaudojimas gamybai vaistų, skirtų žinduolių nuo lytinių steroidų priklausančių būsenų terapiniam valdymui per estrogeno tiekimo sumažinimą, efektyviai inhibuojant endometrinio audinio proliferaciją, bet iš esmės nesustabdant endogeninio estrogeno gaminimosi.

2. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad šis žinduolis yra moteris.

3. Panaudojimas pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad nuo lytinių steroidų priklausanti būseną yra endometrioze.

4. Panaudojimas pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad nuo lytinių steroidų priklausanti būseną yra lejomroma.

5. Panaudojimas pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad GnRH antagonisto kiekį nustato, skiriant tam tikrą šio antagonisto dozę moteriai ir atliekant šiai moteriai progesterono poveikio testą.

6. Panaudojimas pagal 5 punktą, besiskiriantis tuo, kad po poveikio testo pakeičia GnRH antagonisto dozę ir vėl atlieka šiai moteriai progesterono poveikio testą.

7. Panaudojimas pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad dozę pakeičia ją padidindami.

8. Panaudojimas pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad dozę pakeičia ją sumažindami.

9. Panaudojimas pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad dozės pakeitimo ir pakartotino progesterono poveikio testo seką atlieka daugiau negu vieną kartą.

10. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad dozę vartoja daug kartų kumuliatyviai tokiais kiekiais, kurie veiksmingai inhibuoja endometrinio audinio proliferaciją, bet šie kiekiai nėra pakankami, kad būtų sukliamas kumuliatyvus panašus į kastratų endogeninio estrogeno sekrecijos lygis.

11. Panaudojimas pagal 10 punktą, besiskiriantis tuo, kad kiekis, efektyviai inhibuojantis endometrinio audinio proliferaciją, leidžia efektyviai išvengti nutraukimo kraujavimo, kaip atsako į progesterono poveikio testą.

12. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad vartoja tokį GnRH antagonisto kiekį, kuris gali paveikti, kad vidutinis 24 val. estradiolio kiekis serume būtų maždaug 30-50 pg/ml ribose.

13. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad vartoja tokį GnRH antagonisto kiekį, kuris gali paveikti, kad vidutinis 24 val. estradiolio kiekis serume būtų maždaug 35-45 pg/ml ribose.

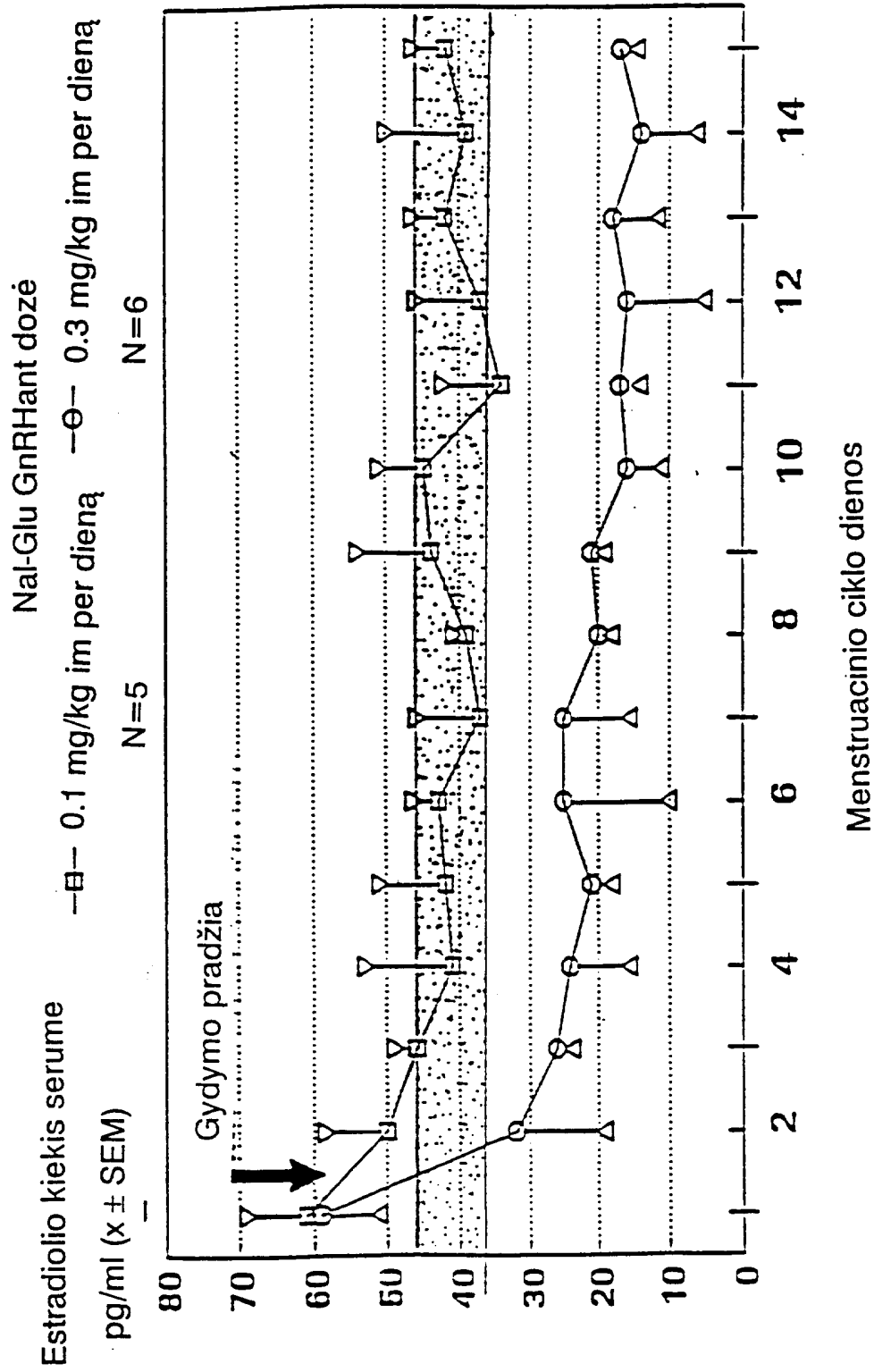


FIG. 1

