



(10) **LT 5239 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5239** (51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/565**
A61K 31/715
A61K 31/375
A61K 33/04
A61K 33/34
A61K 33/26
A61K 31/567
- (21) Paraiškos numeris: **2004 065**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2004 07 08**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2005 04 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2005 07 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP01/14726**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2001 12 14**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2004 07 08**
- (30) Prioritetas: —
- (72) Išradėjas:
Matthias RATH, NL
Aleksandra NIEDZWIECKI, US
Shrirang NETKE, CA
Vadim IVANOV, US
- (73) Patento savininkas:
Matthias RATH, Twentepoort Oost 3a, 7609 RG-Almelo, NL
- (74) Patentinis patikėtinis:
Jurga PETNIŪNAITĖ, AAA Baltic Service Company, Jasinskio g. 16B,
Biurų centras Victoria, LT-01112 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Estrogeno ir kitų hormonų kompozicija su askorbatu, lizinu, prolinu ir kitomis medžiagomis

- (57) Referatas:

Šis išradimas apima estrogeno ir giminingų hormonų kompozicijas derinyje su askorbatu, lizinu, prolinu ir kitomis medžiagomis, paveikiančiomis jungiamuosius audinius, jų gebėjimą ir jų panaudojimą kontracepcijoje, hormonų pakaitų terapijoje menopauzės metu, ir taikymą kitose medicinos, fiziologijos, farmakologijos, farmacijos ir kosmetikos srityse.

Šis išradimas apima estrogeno ir giminingų hormonų kompozicijas derinyje su askorbatu, lizinu, prolinu ir kitomis medžiagomis, paveikiančiomis jungiamuosius audinius, jų gebėjimą ir jų panaudojimą kontracepcijoje, hormonų pakaitų terapijoje menopauzės metu, ir taikymą kitose medicinos, fiziologijos, farmakologijos, farmacijos ir kosmetikos srityse.

Estrogenai ir giminingi hormonai yra plačiai panaudojami medicinoje. Jų svarbiausias pritaikymas yra kontracepcijoje ir hormonų pakaitų terapijoje menopauzės metu ir kitur.

Tačiau ilgalaikis estrogeno ir giminingų hormonų naudojimas turi žymių ir įprastų pašalinių poveikių, apimančių vėžį, ypač krūties vėžį, gimdą ir kitų reprodukcinės sistemos organų supiktybėjimus, širdies ligas ir kitas ligas, kurios susijusios su ekstraceliulinio matrikso degeneracija. Pagal vertinimus, rastus keliuose šaltiniuose (Pschyrembel, Klinisches Woerterbuch, 259 leidini), gydymas estrogenais prieštarauja tokiais atvejais, kai gydoma nuo estrogeno priklausančius auglius, ūmias ir chronines kepenų ligas, tromboemboliją ir padidėjusį kraujospūdį. Tromboembolinių ir išeminių ligų, padidėjusio kraujospūdžio atveju gydymas estrogenu turi būti nedelsiant nutrauktas.

Estrogenai ir kiti giminingi hormonai pagerina vėžio išsivystymą ir kitų ligų paūmėjimą silpnindami ekstraceliulinį matriksą. Šis estrogeno poveikis yra tarpininkaujamas jungiamojo audinio aktyvacijos skaldant fermentus, apimant plazminą, kolagenazes, ir kitais tiesioginiais ir netiesioginiais mechanizmais, destabilizuojančiais jungiamąjį audinį.

Iš Europos patento paraiškos Nr. 00115643.9, publikuotos 2001-01-17, žinoma, kad farmacinės kompozicijos, turinčios askorbato arba kompozicijos, turinčios askorbato ir fibrinolizės inhibitorius, tokius kaip lizinas ir prolinas, derinyje su kitomis medžiagomis, tokiomis kaip tokoferolis, karotinas, selenas, provitaminai ir mikroelementai, yra tinkamos farmacinės kompozicijos patologinių būsenų, giminingų ekstraceliulinio matrikso degradacijai, apimant degeneracines ligas, ypač aterosklerozę, vėžį ir kitas giminingas ligas, profilaktikai ir gydymui.

Todėl egzistuoja aiškus poreikis vystyti gydymo strategijas, kad iki minimumo sumažėtų kitų naudingų hormonų terapijos gydymo estrogenu pašaliniai poveikiai.

Manoma, kad kai estrogeno skiriamas derinyje su askorbatu, lizinu, prolinu ir kitomis medžiagomis, poveikis kiekvienos iš tokių kompozicijų panaikintų vienas kitą. Gydytas estrogenais veda į ekstraceliulinio matriksio degradaciją, tuo tarpu žinomos kompozicijos iš askorbo rūgščių, ypač derinyje su lizinu ir prolinu, sumažina arba stabdo tokias degradacijas, todėl gydymas estrogenais tampa nebenaudingas. Tačiau yra nuostabu, kad tai yra bent jau iš dalies negalima, nes dėl tokių askorbo rūgšties kompozicijų, ypač, kai yra derinyje su lizinu ir prolinu, sinergistinio poveikio, kurios iš vienos pusės apsaugo arba slopina ekstraceliulinio matriksio degradaciją, o iš kitos pusės, vis dėl to pagerina kolageno sintezę, ypač su askorbo rūgštimi, kuri sukuria ir sustiprina ekstraceliulinį matriksą.

Junginiai, panaudoti šiame išradime, skirti panaudoti derinyje arba terapiniam taikymui su estrogenais ir giminingais hormonais, yra parenkami, kad neutralizuotų jungiamojo audinio susilpninimą tokiais hormonais. Žinoma, kad askorbatas stimuliuoja kolageno, elastino ir kitų jungiamojo audinio makromolekulių sintezę nuo fibroblasto ir giminingų ląstelių. Aminorūgštys lizinas ir prolinas yra vyraujančios aminorūgštys, reikalingos jungiamojo audinio molekulių sintezei. Geležis ir varis yra mikroelementai, kurie katalizuoja šių makromolekulių gamybą.

Fiziologinių būsenų, tokių kaip ovuliacija arba nėštumas, metu jungiamojo audinio degradacija estrogenais yra neutralizuojama natūralių mechanizmų reguliavimo sistema, kad apsaugotų kolageno degradaciją. Esant patologinėms būsenoms, iššauktoms naudingos hormonų terapijos pašalinių poveikių, natūralus mechanizmas, kuris yra daugiau nebeaktyvus menopauzės metu arba po jos, gali būti pakeistas šio išradimo derinių terapiniu panaudojimu. Jie yra naudingi sumažinti arba apsaugoti nuo ilgai trunkančios hormonų terapijos pašalinių poveikių, apimančių vėžį ir kitas sunkias sveikatos būsenas, tuo tarpu leisdami pasireikšti estrogeno ir giminingų hormonų norimam medicininiam arba terapiniam efektui.

Skirtingi junginiai, pareikšti šioje paraiškoje, gali būti vartojami kartu kovalentinės jungties junginių formoje arba kaip fiziniai mišiniai, arba bet kuriame kitame derinyje.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Estrogeno ir giminingų hormonų farmacinė kompozicija derinyje su farmacinėmis kompozicijomis, skirta patologinių būsenų, giminingų ekstraceliulinio matrikso degeneracijai, profilaktikai ir gydymui.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad apima askorbo rūgštį ir askorbato druskas.

3. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad apima estrogeną, estradiolį, etinilestradiolį, estriolį, noretisteroną, linestrenolį ir giminingus hormonus, apimanti liziną arba lizino druskas arba hidroksiliziną arba hidroksilizino druskas.

4. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad apima proliną arba prolino druskas arba hidroksiproliną arba hidroksiprolino druskas.

5. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad apima seleną arba seleno druskas, varį arba vario druskas, geležį arba geležies druskas, ir kitus mineralus arba mikroelementus.

6. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad apima chondroitino sulfatą, glikozaminoglikanus arba kitus proteoglikanus arba glikoproteinus, žinomus kaip ekstraceliulinio matrikso dalis.

7. Kompozicijų pagal bet kurį iš 1-6 punktų panaudojimas gamyboje farmacinės kompozicijos, skirtos nėštumo kontrolei, hormonų pakaitinei terapijai, palengvinimui tipinių simptomų, susijusių su menopauze.

8. Kompozicijos pagal bet kurį iš 1-6 punktų panaudojimas gamyboje farmacinės kompozicijos, skirtos osteoporozės, širdies-kraujagyslių ligų ir kitų negalavimų menopauzės metu profilaktikai.

9. Panaudojimas pagal 7 arba 8 punktą, kur farmacinė kompozicija yra geriamomis formomis, tabletėmis, kapsulėmis arba bet kuria kita forma, tinkama virškinimui, po liežuviu, intraveniškai, po oda, į raumenis, per odą ir bet kuriam kitam parenteraliniam vartojimui.