

EESTI VABARIIK
PATENDIAMET

(11) **EE 200100053 A**

(51) Int. Cl.⁷: A61K 31/565

(12) **PATENDITAOTLUS**

<p>(21) Patenditaotluse number: P200100053</p> <p>(85) Rahvusvahelise patendi- taotluse siseriiklikku faasi esitamise kuupäev: 26.01.2001</p> <p>(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse number: PCT/DE99/01496</p> <p>(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse esitamise kuupäev: 13.05.1999</p> <p>(43) Patenditaotluse avaldamise kuupäev: 17.06.2002</p> <p>(30) Prioriteediandmed: 28.07.1998 DE 19834931.9</p>	<p>(71) Patenditaotleja: Jenapharm GmbH & Co. KG Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena, DE</p> <p>(72) Leiutise autorid: Walter Elger Schorlemerallee 12 B, D-14195 Berlin, DE</p> <p>Pekka Lähteenmäki Luotsinkatu 20, FIN-20900 Turku, FI</p> <p>Matti Lehtinen Kirjosieponkatu 2, FIN-20760 Piispanristi, FI</p> <p>Gudrun Reddersen Friedrich-Engels-Strasse 10, D-07749 Jena, DE</p> <p>Holger Zimmermann Triniusstrasse 12, D-98693 Ilmenau-Roda, DE</p> <p>Michael Oettel Beethovenstrasse 30, D-07743 Jena, DE</p> <p>Sigfrid Schwarz Ottogerd-Mühlmann-Strasse 17, D-07743 Jena, DE</p> <p>(74) Patendivolinik: Juta-Maris Uustalu OÜ Lasvet Suurtüki 4a, 10133 Tallinn, EE</p>
--	--

(54) **Biogeensete östrogeensulfamaatide kasutamine hormoonasendusraviks**

(57) Leiutis käsitleb biogeensete östrogeensulfamaatide kasutamist peroraalseks ebaregulaarseks manustamiseks hormoonasendusravivis (HRT). Ebaregulaarsel manustamisel on manustamiste vahe 2 kuni 40 päeva. Leiutis pakub lisaks gestageeni manustamist, eelistatavalt pidevalt implantanaadi või intrauteriitse vabastamissüsteemi (IUD) kujul. Biogeensete östrogeensulfamaatidena kasutatakse östroonsulfamaati, östradioolsulfamaati või östrooni, östradiooli või östriooli kuni 7 süsinikuaatomit atsüülahelas omavat N-atsüülsulfamaati, või kahe või mitme toimeaine kombinatsiooni.

(57) The invention relates to the use of biogenic estrogen sulfamates for the oral discontinuous application for hormone replacement therapy (HRT). The discontinuous administration takes place in intervals ranging from 2 to 40 days. The invention also provides the additional application of gestagens, preferably continuously in the form of an implant or in the form of an intrauterine releasing system (IUD). Estrone sulfamate, estradiol sulfamate or an N-acyl sulfamate of estrone, estradiol or estriol having up to 7 C-atoms in the acyl chain, or a combination comprised of two or more of said active ingredients are used as biogenic estrogen sulfamates.

**BIOGEENSETE ÖSTROGEENSULFAMAATIDE KASUTAMINE
HORMOONASENDUSRAVIKS**

5 Leiutis käsitleb biogeensete östrogeensulfamaatide kasutamist peroraalseks ebaregulaarseks manustamiseks hormoonasendusra-
vis (HRT, *hormone replacement therapy*).

Östrogeene moodustavad munasarjas peamiselt Graafi folliiku-
10 lid ja kollaskeha. Peale selle on paljud organid ja koed või-
melised tekitama östrogeene näiteks androsteendioonist ning
dehüdroepiandrosteroonist, mida sekreteeritakse inimese nee-
rupealise poolt küllaltki suures koguses. Vastavates muutus-
tes osalevad teatavates tingimustes paljud ensüümid ja viimaks
15 ahela lõpus aromataas. Östrogeenide tekkimise teiseks teeks
koes on looduslike östrogeenide konjugaatide, esmajoones öst-
roonsulfaadi hüdrolüütiline lõhustumine. Sellest tuleneb, et
koes tekkivatel östrogeenidel on tähtis osa lokaalsetes füsi-
oloogilistes ja patoloogilistes protsessides. Siiski ei ole nad
20 võimelised takistama östrogeenide defitsiiti kogu organismis,
mis ovariaalfunktsiooni kustumisega saabub pärast 50. eluaas-
tat.

Östrogeenidel on oluline osa hormonaalses kontratseptsioonis
25 ja klimakteerses hormoonasendusravis (HRT), samuti günekoloo-
giliste (nt rinnanäärmevähk) ning androloogiliste (nt ees-
näärmevähk) haiguste ravis. Kontratseptsiooni korral vajatak-
se östrogeene selleks, et kindlalt alla suruda folliikuli val-
mimist ja ovulatsiooni, teisest küljest asendavad nad siis
30 ulatuslikult endogeenselt pärsitud östradioli ovariaalset
sekretsiooni. See asendamine on oluline kunstliku menst-
ruaaltsükli ja teiste suguorganite funktsioonide säilitami-
seks, mis ei õnnestu rahuldavalt üksnes gestageeniga. Peale
selle on endogeensetel ning eksogeensetel östrogeenidel naise
35 organismis tähtsaid kesknärvisüsteemi- ja ainevahetusfunkt-
sioone. Heale tervisele aitab otsustavalt kaasa normaalne
östrogeenide kontsentratsioon. Nende olemasolu mõjutab erine-
vate mehhanismide kaudu südame-veresoonkonna haiguste tekki-
mist: "kasulike" lipoproteiinide tekitamise kaudu veres, li-

piidide ladestumise pärssimise kaudu veresoone seinas, vere-
rõhu alandamise kaudu, mõjutades soodsalt veresoonte toonust,
perfusioonitakistuse vähendamise kaudu veresoonte tähtsates
piirkondades, kontraktiilse ärrituse allasurumise kaudu vere-
5 soone silelihases. Veresoonte siseseinad vabastavad östrogene-
nide toimel faktoreid, mis pärsvivad vere hüübimist. Östro-
geenid on hädavajalikud naise luude struktuuri säilitami-
seks. Nende kadumine võib põhjustada luuhõrenemise tekkimist
(osteoporoosi). Östrogenide viimatimainitud toimed "kesknär-
10 visüsteemile" ja "ainevahetusele" on olulised hormoonasendus-
ravi (HRT) seisukohast.

Östrogenravi kõikide positiivsete aspektidega kaasneb lahen-
damata probleeme, mis piiravad östrogenide terapeutilist ka-
15 sutamist või toovad kaasa soovimatuid toimeid, nende üle
arutletakse leiutise objekti silmas pidades järgmistes peatük-
kides.

Peroraalsel manustamisel on looduslikud östrogenid (östra-
20 diool, östroon, östroonsulfaat, östradioli ester, östriool)
ainult vähesel määral biosaadavad. See osa on individuaalselt
nii erinev, et ei ole võimalik anda annustamise üldisi soo-
vitusi. Väga sageli tuleb hormoonasendusravis (HRT) östro-
geeni annust individuaalselt kohaldada. Probleemaatiline on ka
25 ainete kiire elimineerumine verest. Isegi ravimpreparaadi
igapäevasel peroraalsel manustamisel elimineeruvad toimeaine
ja selle tähtsamad metaboliidid kahe manustamiskorra vahel
nii ulatuslikult, et sellest ei saa teha järeldusi östrogene-
nide häiriva toime kohta. Von Kuhnzi jt uuringutes (Kuhnz, W.,
30 Gansau, C., Mahler, M., Pharmacokinetics of Estradiol, Free
and Total Estrone in Young Women Following Single Intravenous
and Oral Administration of 17- β -Estradiol, *Arzneim. - Forsch./
Drug Res.*, 43 (2), 9, 966-973 (1993)) leiti, et östradioli ja
östrooni väärtused olid vähenenud 24 tundi pärast östradioli
35 erinevate annuste (2, 4 ja 8 mg ühekordse annusena) manus-
tamist vähem kui 50% maksimaalsest kontsentratsioonist. See
tähelepanek näitab, et annuse suurendamine ei ole hoopiski

võimeline kõrvaldama hormooni kontsentratsiooni tugeva kõikumise probleemi 24-tunnises rütmis ravimpreparaadi igapäevasel sissevõtmisel. Selle oletuse tähtsust toetavad ka teised tähelepanekud. Östriool ei osutunud ka väga suurte peroraalsete annuste korral postmenopausaalsetel naistel osteoprotektiivselt toimivaks (Lindsay, R., Hart, D. M., Maclean, A., Garwood, J., Clark, A. C., Kraszewski, A., Bone loss during estriol therapy in postmenopausal women, *Maturitas* Jun., 1 (4), 279-285 (1979)). Sellel on naistel kasutamise korral eriti lühike poolväärtusaeg, umbes 1,5-5,3 tundi (Heithecker, R., Aedo, A. R., Landgren, B. M., Cekan, S. Z., Plasma Estriol Levels after Intramuscular Injection of Estriol and Two of Its Esters, *Horm. Res.*, 35, 234-238 (1991)). Tõestati, et see östrogeen toimib luudes pärast ovariektoomiat kaitsvalt, kui veres säilitatakse toimeaine ühtlane kontsentratsioon (Elger, W., Schneider, B., Oettel, M., Ernst, M., Hübler, D., Dittgen, M., Verwendung von Oestriol zur Behandlung von klimakterischer Osteoporose, patent DE-A 42 09 295).

Viimastel aastatel on välja töötatud transdermaalsed ravimeetodid. Need vähendavad östrogeeni kontsentratsiooni kõikumist veres, kuid ei suuda seda täielikult vältida. Selle manustamisviisi oluline puudus võrreldes lihtsa peroraalse manustamisega seisneb tõenäoliselt komplitseeritud kasutamises. Peroraalsed ravimpreparaadid valitsevad endiselt hormoonasendusravi (HRT) turgu, vaatamata nende vaieldavatele puudustele. Pealegi loobuvad kasutajad transdermaalsetest ravimvormidest varem kui peroraalsetest ravimpreparaatidest.

Arstiteaduse seisukohast seda ei tunnusta, viidates metaboolsele toimele hormoonasendusravi (HRT) kasutusel. Tähtsaim sünteetiliselt muudetud östrogeenne steroid on etüüülöstradiool (EE). See östrogeen on valitsev peroraalses hormonaalses kontratseptsioonis. Etüüülöstradiooli (EE) kõrval lisatakse mõnedesse ravimpreparaatidesse mestranooli, see on eelravim ja muutub organismis etüüülöstradiooliks (EE). Etüüülöstradiooli (EE) biosaadavus on peroraalsel manustamisel

inimesele palju parem kui ülalmainitud looduslikel östrogeenidel, siiski varieerub selle peroraalne biosaadavus individuaalselt erakordselt tugevalt. Erinevad autorid on viidanud sellele asjaolule ja selle aine kontsentratsiooni osaliselt korrapäratule käitumisele pärast peroraalset manustamist (Goldzieher, J. W., Pharmacology of contraceptive steroids: A brief review, Am. f. Obstet. Gynaecol., 160, 1260-1264 (1989); Goldzieher, J. W., Selected aspects of the pharmacokinetics and metabolism of ethinyl estrogens and their clinical implications, Am. J. Obstet. Gynaecol., 163, 318-322 (1990); Hümpel, M., Täuber, U., Kuhn, W., Pfeffer, M., Brill, K., Heithecker, R., Louton, T., Steinberg, B., Comparison of Serum Ethinyl Estradiol, Sex-Hormone-Binding Globulin, Corticoid-Binding Globulin and Cortisol Levels in Women Using Two Low-Dose Combined Oral Contraceptives, Horm. Res., 33, 35-39 (1990); Kuhn, W., Louton, T., Back, D. J., Michaelis, K., Radioimmunological Analysis of Ethinylestradiol in Human Serum, Arzneim. - Forsch./Drug Res., 43 (1), Nr. 1, 16-21 (1993)).

20

Peroraalsel kasutamisel jõuavad toimeained pärast soolevalendikust imendumist maksa kaudu organismi. Östrogeensete toimeainete jaoks on see tõsiasi erilise tähendusega, kuna maks on östrogeenide sihtorgan ja nende peroraalne manustamine ning sellega seotud maksapassaaž põhjustab östrogeeni tugevaid toimeid maksas.

Östrogeenide kaudu reguleeritava inimese maksa sekretoorse tegevuse juurde kuuluvad muuhulgas transportvalkude CBG, SHBG, TBG sünteesid, angiotensinogeenid, vere hüübimise füsioloogias tähtsat osa omavad erinevad faktorid ja lipoproteiinid.

Kui looduslikke östrogeene viiakse naise organismi maksapassaaži vältides, näiteks transdermaalse manustamisega, siis nimetatud maksafunktsioonid praktiliselt ei muutu. Looduslike östrogeenide terapeutiliselt ekvivalentsed annused põhjusta-

vad peroraalsel manustamisel selgeid muutusi maksafunktsioonide parameetrites: SHBG, CBG, angiotensinogeeni, HDL (kõrge tihedusega lipoproteiinid) aktiivsuse suurenemist. Looduslikest östrogeenidest on selgelt tugevamini väljendunud östrogeenide vastavad hepaatilised toimed hobuste östrogeenisegude, nn konjugeeritud östrogeenide korral (Campbell, S., Whitehead, M. I., Potency and hepato-cellular effects of estrogens after oral, percutaneous and subcutaneous administration, International Congress of the Menopause (3rd: Ostend, Belgium, 10 1981), Workshop 12, 103-125 in The controversial climateric / MTP Press Lancaster 1982, editors Van Keep, P. A., Utian, W. H., Vermeulen). Veel tugevamat hepaatilist östrogeensust omavad etünüülöstradiool ja DES. Antigonadotroopsete omaduste poolest on etünüülöstradiool (EE) maksas umbes 4-18 korda tugevama östrogeense aktiivsusega kui peroraalselt manustatavad looduslikud östrogeenid (Campbell, S. et al., ibid.). Niisiis on tegemist väga ebasoodsa omaduste lahknemisega, kuna soovitud süsteemsed toimed (toimed genitaaltraktis, luudes, kesknärvisüsteemis) taanduvad soovimatute hepaatiliste toimete 20 ees.

Hormoonasendusravivis (HRT) ja kontratseptsiooniks kasutatakse östrogene üsna ülekaalukalt kombinatsioonis gestageeniga, näiteks levonorgöstreeli, desogöstreeli, noretisterooni, med- 25 roksüprogesteroonatsetaadi, megöstrooli, küproteroonatsetaadi, kloormadinoonatsetaadi, dienogesti, drospirenooniga. Sellist östrogeeni kombinatsiooni gestageeniga kirjeldatakse näiteks patenditaotluses US-PS 5 633 242. Kontratseptiivistrateegia korral saavutatakse ovulatsiooni mahasurumine östrogeeni ja 30 gestageeni kombinatsiooni sünergismi tulemusel. Östrogeeni ja gestageeni kombinatsiooni teine tähtis aspekt on emaka limaskesta muutmine analoogiliselt protsessiga, mis füsioloogiliselt toimub normaaltsükli luteaalfaasis.

35 Mõlema hormoonitüübi vastastikune mõju selles koes takistab östrogeeni toime prevaleerimist, mis, nagu on kindlaks tehtud, soodustab emaka limaskestavähi teket. Lisaks sellele viiakse

emaka limaskest seisundisse, mis pärast ravi ärajätmist viib "menstruaalsele" verejooksule.

Hormoonasendusravis (HRT) on kombinatsioonil gestageeniga ot-
5 sustav osa proliferatsioonitoime pärssimisel emaka limaskestas. Selle kombinatsiooni teised vastastikused mõjud on ravi-
eesmärkide saavutamiseks tähtsusetud või isegi problemaatilised. Arstiteaduses ei vaidlustata, et vastuvõtlikel naistel
võib kombinatsioon gestageeniga tugevasti kahjustada östro-
10 geenravi positiivset toimet (Breckwoldt et al., "Consensus
der Menopause Gesellschaft deutschsprachiger Länder" in Menopause 6 / Aesopus Verlag GmbH Basel, 173-177 (1993), Editor
Lauritzen, C.). Selle näiteks on depressiivsete meeleolude
esinemine. Kombinatsiooni võimalikud negatiivsed toimed võr-
15 reldes puhta östrogeenraviga on pikaajaliste vaidlusküsimuste
teemaks, pidades silmas kardiovaskulaarset haigestumist ja
suremust (Lobo, R. A., Whitehead, M., Too much of a good
thing? Use of progestogens in the menopause: an international
consensus statement, Fertility and Sterility, 51 (2), Feb.
20 1989; Kuhl, H., Hormonale Kontrazeption und Substitutions-
therapie: Die Bedeutung des Gestagens für kardiovaskuläre Er-
krankungen, Geburts. u. Frauenheilk., 52, 653-662 (1992)).
Teine problemaatiline valdkond on östrogeeni ja gestageeni
kombinatsiooni toime latentse rinnanäärmevähi arengu soodus-
25 tamisel. Piimanäärmes on progesteroonil raseduse ajal näärme
struktuuris oluline osa. Seda osa organis vaadeldakse kui vas-
tavat mitoose vallandavat faktorit osalt sarnaselt östrogeeni
osaga emakas (Zumoff, B., Biological and endocrinological in-
sights into the possible breast cancer risk from menopausal
30 estrogen replacement therapy, Steroids, 58, 196-204 (1993);
Said, T. K., Conneely, O. M., Medina, D., O'Malley, B. W.,
Lydon, J. P., Progesterone, in Addition to Estrogen, Induces
Cyclin D1 Expression in the Murine Mammary Epithelial Cell, in
Vivo, Endocrinology, 138 (9), 3933 (1997); von Schoultz, B.,
35 Söderqvist, G., Tani, E., Skoog, L., Effects of female sex
steroids on breast tissue, European Journ. of Obstet. & Gynaecol.
and Reproductive Biol., 49, 55 (1993)).

Selleks, et gestageenide kasutamisel kindlaks tehtud puudusi ja nimetatud kaheldavusi hormoonasendusravivis (HRT) vältida, on vajalikud uued ravistrateegiad, mis on suunatud võimalikult minimaalsele või lokaalsele gestageenravile, kusjuures gestageeni lisamise põhimõttelises vajalikkuses ei ole mingit kahtlust.

Looduslike ja sünteetiliste östrogenide farmakokineetilistel ning farmakodünaamilistel kitsaskohtadel on samuti suur kliiniline tähtsus. Östrogenravivis östrogeni suurte annustega on tuntud komplikatsiooniks letaalse kuluga trombemboolsed haigused. Nõrgendatud vormis määrab see tavaliste östrogenide potentsiaalne kõrvaltoime peroraalse hormonaalse kontratseptioonistrateegia. Pidades silmas soovitatavat kontratseptiivset toimet, on igakuise menstruatsiooni säilitamine potentsiaalseid kõrvaltoimeid arvestades delikaatne tasakaalu hoidmine.

Kaasaegse tehnoloogiaga nõuab ravi looduslike östrogenidega annuse täielikult individuaalset kohaldamist. Vastavad ravid on suuresti kaheldavad ning sisaldavad konkreetset üle- ja alaannustamise ohtu. Peroraalse raviga on tõestatud ka soovimatuid hepaatilisi toimeid looduslike östrogene (östradiool, östradioolvaleraat, östroonsulfaat, nn konjugeeritud östrogenid) kasutades. Lisaks tuleneb sellest, et manustatava östrogeni ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsiooni mittefüsioloogiliselt tugevad kõikumised veres toimivad negatiivselt ravieesmärgi saavutamiseks. Konkreetselt tähendab see, et tavaline peroraalne hormoonasendusravi (HRT) jääb maha oma teoreetilistest võimalustest.

30

Transdermaalne hormoonasendusravi (HRT) või teised hormoonide manustamise parenteraalsed meetodid (implantaadid, süstimine) väldivad mõningaid peroraalse hormoonasendusravi (HRT) vaeeldavaid puudusi. Puuduseks on see, et nad on kasutatavad ainult arsti abiga (süstimine, implantaadid) või kujutab nende kasutamine suurendatud koormust, mis viib ravist loobumisele,

nii et kaob hormoonasendusravi (HRT) kasulikkus tervisele ja elukvaliteedile.

WO-A 9501161-st on tuntud pakend hormoonasendusravivis kasutamiseks, milles östrogeenid, eriti östradiool manustatakse subdermaalse implantaadina koos progestiiniga, mis manustatakse intrauteriinse vabastamissüsteemi kaudu. Sellise pakendi puuduseks on, et implantaat tuleb igal juhul arsti abiga sisse panna.

10

WO 97/33589 kohaselt seisneb järgmine hormoonasendusravi puuduste ületamise katse biogeensete östrogeensulfamaatide kasutamises. Nende positiivseid omadusi, kusjuures aluseks võetakse katsed rottidega, kirjeldatakse ajakirjades Expert Opinion Invest. Drugs, 7 (4), 575-589 (1989) ja Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 55 (3-4), 395-403 (1995). Katseandmete kohaselt on siiski puuduseks, et vältimatuks osutub igapäevane või isegi päevas mitmekordne peroraalne manustamine.

20

Käesoleva leiutise eesmärgiks on biogeense östrogeensulfamaadi ja sellele vastava farmatseutilise kompositsiooni sobiva kasutuskeemi väljatöötamine kasutamiseks inimeste hormoonasendusravivis (HRT).

25

Leiutise kohaselt lahendatakse eesmärk biogeense östrogeensulfamaadi ja sellele vastava farmatseutilise kompositsiooni kasutamiseiga peroraalseks hormoonasendusraviviks vahemikuga 2-40 päeva, kusjuures 1-3-päevase manustamiste vahe korral on üksikuks ühikannuseks 20-300 μg biogeenset östrogeensulfamaati, 5-10-päevase manustamiste vahe korral 0,5-5,0 mg biogeenset östrogeensulfamaati või 2-40-päevase manustamiste vahe korral 2,0-20 mg biogeenset östrogeensulfamaati.

35 Leiutise kohaselt on eelistatav, et biogeenseks östrogeensulfamaadiks on östroonsulfamaat, östradioolsulfamaat, östrioolsulfamaat või östrooni, östradiooli või östriooli kuni 7 süsi-

nikuaatomit atsüülahelas omav N-atsüülsulfamaat, või kahe või mitme nimetatud toimeaine kombinatsioon. Eriti eelistatavad on sulfamaadi N-atsetüül- ja N-propionüülderivaadid.

5 Leiutise kohaselt on eelistatav, et üksikute manustamiste vahe on 2 kuni 40 päeva. Eelistatavalt manustatakse östrogeensulfamaadi või selle N-atsüülderivaadi leiutisekohasel kasutamisel lisaks vähemalt üks gestageen.

10 Leiutise kohaselt on siin eelistatavateks gestageenideks levonorgöstreel, desogöstreel, noretisteroon, medroksüprogesteroonatsetaat, megöstrool, küproteroonatsetaat, kloormadinoon-
atsetaat, dienogest, drospirenoon või kombinatsioon kahest või mitmest nimetatud toimeainest.

15

Seejuures on leiutise kohaselt eriti eelistatav, et gestageeni manustatakse pidevalt implantaadi või intrauteriinse vabastamissüsteemi (IUD, *intrauterine releasing system*) kujul või nimetatud manustamisviiside kombinatsioonina.

20

Ovariektomeeritud rottidel täheldati pärast ravi östradiool-sulfamaadiga tugevat peroraalset östrogeenset toimet. Võrreldes östradiooli ekvimolaarse annusega täheldati pärast östradioolsulfamaadi (J995) manustamist östradiooli ning östrooli
25 kõrgemat ja kauem kestvat kontsentratsiooni veres. Need vabastamisprotsessid olid 24 tunni pärast lõppenud. Ka väga suured J995 annused ei pikendanud östrogeeni toimet.

Üllatavalt leiti nüüd, et nimetatud hormooni vabastamine sul-
30 famaateelravimist kulgeb inimorganismis palju aeglasemalt kui roti organismis.

Üllatavalt võis östrogeeni vabastamise ja hormooni toime kes-
tust mõjustada annuse suurusega, ilma et esineks toimeaine
35 liigset kontsentratsiooni veres või toimeid.

Ka 4 nädalat pärast ühekordset manustamist mõõdeti farmakodünaamiliselt olulist toimeaine kontsentratsiooni veres.

Igapäevasel väikeste annustega (100 μg J995 päevas) ravimisel saadi toimeaine (östradiool, östroon) täiesti ühtlane kontsentratsioon veres ja tõestati selle bioloogilist tähtsust.

Üllatavalt leiti, et võrreldavate östrooni ja östradiooli kontsentratsioonide korral veres pärast naiste peroraalset ravi östradioolvaleraadi või östradioolsulfamaadiga indutseerib viimane umbes 10 korda madalama östroonsulfaadi kontsentratsiooni veres. Kuna seda östrogeni metaboliiti kahtlustatakse latentselt olemasoleva rinnanäärmevähi arengu soodustamises, on tähelepanek östroonsulfaadi madalama kontsentratsiooni kohta veres üllatavalt kasulik võrreldes tavalise peroraalse hormoonasendusraviga. Östroonsulfaadi kontsentratsiooni suurenemise suhtes on ravi östradioolsulfamaadiga ja transdermaalne ravi võrreldavad. Seda peetakse peroraalse ravi võimaluste märkimisväärseks täiustamiseks.

20

Käesoleval leiutisel on tehnika tasemega võrreldes rida eeliseid. Leiutis täiustab hormoonasendusravi (HRT) tavalist strateegiat kõikides tavalise hormoonasendusravi vaidluse all olevates probleemsetes valdkondades.

25

Hormoonasendusraviga nõustatakse üha enam. Leiutisekohase hormoonasendusraviga tõestatakse, missuguse peroraalse hormoonasendusravi (HRT) viisiga säilib või isegi paraneb eba-regulaarse ravi valikul kasutajasõbralikkus, näiteks nädalase või kuuse manustamisvahemikuga alternatiivina igapäevasele ravile.

Leiutisekohase kasutamisega paraneb tunduvalt ka farmakodünaamika. Östradiooli või östrooni vabanemine sulfamaateelravimist toimub nii, et terapeutiliste annuste kasutamisel pole oodata östrogeni hepaatilist toimet. See on oluline edusamm võrreldes tavalise peroraalse hormoonasendusraviga (HRT).

Edaspidi jääb östroonsulfaadi kontsentratsioon kaugemale alla tavalise peroraalse hormoonasendusravi (HRT) omast. (Latentse) rinnanäärmevähi korral lõhustatakse östroonsulfaat selle kõrge sulfataasiaktiivsuse tõttu. Selle soodustamises seisneb 5 tavalise peroraalse hormoonasendusravi (HRT) oht. Seda ohtu vähendatakse käesoleva leiutisega.

Leiutisekohasel kasutamisel on ka farmakokineetika seisukohast tunduvaid eeliseid. Sulfamaateelravimist aeglase vabanemisega 10 võib leiutise kohaselt inimorganismis saavutada loodusliku östrogeeni väga ühtlase, täpselt defineeritava kontsentratsiooni veres.

Looduslike östrogeenide aeglane vabanemine manustatavatest 15 leiutisekohase kõrge peroraalse biosaadavusega steroidosa sisaldavatest östradioolsulfamaatühenditest võimaldab kasutamist suuremate vahemikega.

Leiutise kohaselt võib annuse suurusega juhtida hormooni toime 20 kestust. Väga väikesed annused (20-300 µg) on optimaalsed 1-3-päevaseks ravivahemikuks, keskmised annused (0,5-5,0 mg päevas) sobivad leiutise kohaselt 5-10-päevaseks ravivahemikuks, suured annused (2,0-20 mg päevas) sobivad leiutise kohaselt 20-40-päevaseks ravivahemikuks.

25

Tunduvalt paraneb ka nõustumine lisaks saadava gestageenraviga. Vastuvõtlikkus leiutisekohasele hormoonasendusravile 30 pareneb gestageenraviga, kasutades intrauteriinset süsteemi (IUS) või implantaati, mis vabastavad pidevalt ja pikema aja jooksul gestageeni toimeaineid pärast ühekordset sisestamist arsti poolt. Nii säilib eelisena leiutisekohase ebaregulaarse östrogeenravi mugavus. Vastav eelis ei realiseeru kombinatsioonis tavalise östrogeenraviga.

35 Leiutisekohase gestageenraviga pareneb ka farmakodünaamika. Toimeaine madala süsteemse vabanemise (implantaat) või toimeaine vabanemise piiramisega emakas ei kahjustata östrogeeni

soodsat toimet hormoonasendusraviks (HRT). Süsteemsetest gestageeni toimetest tuleneda võivad probleemid vähenevad miinimumini.

5 Biogeensete östrogeenide sulfamaadid ja nende N-atsüülderivaadid on tuntud. Neid ühendeid valmistatakse biogeensetest östrogeenidest tuntud viisil sünteetiliselt. Seejuures varustatakse vajaduse korral osa vabadest OH-rühmadest või teis-
10 test reaktiivsetest rühmadest sobivate kaitserühmadega, mis eraldatakse uuesti pärast järgnevat sünteesi. Sulfamaadi N-atsüül-
15 derivaadi valmistamiseks viiakse sünteesi vastavat N-atsüülitud amidovävelhappe derivaati.

Leiutisekohaseks kasutamiseks vajalike farmatseutiliste kom-
15 positsioonide valmistamine on eriala asjatundjatele tuntud. See vastab näiteks peroraalsete hormonaalsete kontratseptiivide valmistamisest tuntule.

Leiutisekohaseid ravimeid valmistatakse tuntud viisil tavaliste
20 tahkete või vedelate kandjate või lahjenditega ja sobivas annuses tavalisel viisil kasutatavate farmatseutilistehniliste
25 abiainetega vastavalt soovitavale manustamisviisile. Eelistatavad ravimid on peroraalseks manustamiseks sobivates väljastatavates ravimvormides. Sellisteks väljastatavateks
30 ravimvormideks on näiteks tabletid, õhukese polümeerikilega kaetud tabletid, dražeed, kapslid, pillid, pulbrid, lahused või suspensioonid või depoovormid.

Vastavaid tablette võib saada näiteks toimeaine segamisel
30 tud abiainetega, näiteks inertsete lahjendite, nagu dekstroos, sahharoos, sorbiit, manniit, polüvinüülpürrolidoon, desintegratsiooni soodustavate ainete, nagu maisitärklis või algiinhape, sideainete, nagu tärklis või želatiin, libiainete, nagu magneesiumstearaat või talk, ja/või depootoime saavutamiseks
35 vajalike ainetega, nagu karboksüülpolümetüleen, karboksüülmetüültselluloos, tselluloosetaatftalaat või polüvinüülatsetaat. Tabletid võivad koosneda ka mitmest kihist.

Vastavalt võib valmistada dražeesid, kattes tablettidega analoogiliselt valmistatud tuumad tavalisel viisil dražeeakateteks kasutatavate ainetega, näiteks polüvinüülpürrolidooni või šellaki, kummiaraabiku, talgi, titaandioksiidi või sahharoosiga. 5 Seejuures võib ka dražeeakate koosneda mitmest kihist, kusjuures võib kasutada ülalpool tablettide juures mainitud abiaineid.

Implantaatide või intrauteriinsete vabastamissüsteemide (IUD) 10 valmistamine gestageenide manustamiseks on eriala asjatundjale samuti tuntud.

Järgnevad näited selgitavad leiutist lähemalt.

15 Järgnevates näidetes määrati östrogeeni kontsentratsioon vereplasmas tuntud ja tunnustatud kehtivate meetoditega.

Näide 1

20 Östradioolvaleraadi ja östradioolsulfamaadi võrdlus indutseeritava östroonsulfaadi kontsentratsiooni suhtes postmenopausaalsete naiste veres (joonis 1).

Pärast 2 mg östradioolvaleraadi (EV) või 2 mg östradioolsulfa- 25 maadi ühekordset peroraalset manustamist suureneb östroonsulfaadi kontsentratsioon plasmas. See suurenemine on östradioolvaleraadi (EV) korral palju tugevam, aga lõpeb ka kiiremini, nii et 48 tundi pärast östradioolsulfamaadi manustamist on östroonsulfaadi kontsentratsioon kõrgem kui pärast östra- 30 dioolvaleraadi (EV) manustamist.

Näide 2

Östradioolvaleraadi ja östradioolsulfamaadi võrdlus indutseeritava östrooni kontsentratsiooni suhtes postmenopausaalsete 35 naiste veres (joonis 2).

Pärast 2 mg östradioolvaleraadi (EV) või 2 mg östradioolsulfamaadi ühekordset peroraalset manustamist suureneb östrooni kontsentratsioon plasmas. See suurenemine on alguses östradioolvaleraadi (EV) korral palju tugevam, aga lõpeb ka kiiremini. Juba 24 tundi pärast östradioolsulfamaadi manustamist on östrooni kontsentratsioon kõrgem kui pärast östradioolvaleraadi (EV) manustamist. Selline suurenemine püsib kaua.

Näide 3

10

Östradioolvaleraadi ja östradioolsulfamaadi võrdlus indutseeritava östradiooli kontsentratsiooni suhtes postmenopausaalsete naiste veres (joonis 3).

15 Pärast 2 mg östradioolvaleraadi (EV) või 2 mg östradioolsulfamaadi ühekordset peroraalset manustamist suureneb östradiooli kontsentratsioon plasmas. See suurenemine on östradioolvaleraadi (EV) korral nõrgem, lõpeb ka palju kiiremini. Ka nädal pärast ravi esineb veres östradiooli kontsentratsioon, mis on
20 selgelt lähteväärtustest suurem.

Näide 4

Östrooni ja östradiooli tekemehhanism östradioolvaleraadi ja
25 östradioolsulfamaadi peroraalsel kasutamisel (joonis 4).

Östradioolvaleraadiga (EV) tekitatakse veres östroonsulfaadi "varu". Hüdroolüüsil vabaneb sellest östroon, mis metaboliseerub väheses osas uuesti östradiooliks. Östroonsulfaadi palju
30 madalam kontsentratsioon pärast östradioolsulfamaadi manustamist võrreldes östradioolvaleraadi (EV) manustamisega, kuid östrooni kogusummas ulatuslikum vabanemine pärast östradioolsulfamaadi manustamist (kõveraalne pindala) kinnitab sulfamaadi otsest muutumist terapeutiliselt olulisteks östro-
35 geenideks östrooniks ja östradiooliks. Östroonsulfaat on sel juhul ainult sulfamaadist tekkinud peamine östrogeni metaboliit.

Näide 5

Östrogeeni vabanemise kestus östradioolsulfamaadist peegeldatuna östroonsulfaadi suurenenud kontsentratsiooni kaudu post-
5 menopausaalsete naiste veres (joonis 5).

Östroonsulfaadi kontsentratsiooni keskmised väärtused kolme postmenopausaalse naise veres pärast 2 mg koguse ühekordset manustamist näitavad 600 tunni jooksul lähteväärtustest sel-
10 gelt suuremaid väärtusi.

Näide 6

Östrogeeni vabanemine östradioolsulfamaadist peegeldatuna öst-
15 roonsulfaadi suurenenud kontsentratsiooni kaudu väga väikeste annuste igapäevasel manustamisel postmenopausaalsetele naistele (joonis 6).

Joonis 6 näitab östroonsulfaadi kontsentratsiooni veres 0,1 mg
20 östradioolsulfamaadi igapäevasel manustamisel. Esimese 24 tunni jooksul pärast ravi algust ei näita mõõtmine selget kontsentratsiooni suurenemist. Ravi lõpus esineb kontsentratsiooni selge suurenemine. Viimane 14-st manustamisest põhjustas östroonsulfaadi kontsentratsiooni märgatava suurenemise plas-
25 mas, see ei kadunud ka veel kuue päeva pärast. Paralleelselt mõõdeti ka oluliselt suurenenud östrooni kontsentratsiooni plasmas. Ravi lõppedes täheldati lähteväärtusega võrreldes selget toime tugevnemist emaka limaskestale.

PATENDINÕUDLUS

1. Biogeensete östrogeensulfamaatide kasutamine ravimite valmistamiseks peroraalseks ebaregulaarseks manustamiseks hormoonasendusravivis, kusjuures üksikute manustamiste vahe on 2 kuni 40 päeva.
2. Biogeensete östrogeensulfamaatide kasutamine vastavalt nõudluspunktile 1, **mida iseloomustab see**, et biogeenseks östrogeensulfamaadiks on östroonsulfamaat, östradioolsulfamaat, östrioolsulfamaat või östrooni, östradiooli või östriooli kuni 7 süsinikuaatomit atsüülahelas omav N-atsüülsulfamaat, või kahe või mitme nimetatud toimeaine kombinatsioon.
3. Kasutamine vastavalt ühele eelnevatest nõudluspunktidest, **mida iseloomustab see**, et lisaks manustatakse vähemalt üks gestageen.
4. Kasutamine vastavalt nõudluspunktile 3, **mida iseloomustab see**, et gestageeniks on levonorgöstreel, desogöstreel, noretisteroon, medroksüprogesteroonatsetaat, megöstrool, küproteroonatsetaat, kloormadinoonatsetaat, dienogest, drospirenoon või kombinatsioon kahest või mitmest nimetatud toimeainest.
5. Kasutamine vastavalt nõudluspunktile 4, **mida iseloomustab see**, et gestageeni manustatakse pidevalt implantaadi või intrauteriinne vabastamissüsteemi (IUD) kujul või nimetatud manustamisviiside kombinatsioonina.
6. Kasutamine vastavalt ühele nõudluspunktidest 1-5, **mida iseloomustab see**, et manustamiste vahe on 5-10 päeva ja biogeense östrogeensulfamaadi üksikuks ühikannuseks selles manustamisvahemikus on 0,5-5,0 mg.
7. Kasutamine vastavalt ühele nõudluspunktidest 1-5, **mida iseloomustab see**, et manustamiste vahe on 20-40 päeva ja biogeen-

se östrogeensulfamaadi üksikuks ühikannuseks selles manustamisvahemikus on 2,0-20,0 mg.

8. Farmatseutiline kompositsioon, mis sisaldab vähemalt ühte
5 biogeenset östrogeeni kombinatsioonis farmatseutiliselt vastuvõetavate abiainetega ja kandjatega, mida iseloomustab see, et üksikuks ühikannuseks 1-3-päevase manustamise vahe korral on 20-300 µg biogeenset östrogeensulfamaati, 5-10-päevase manustamise vahe korral 0,5-5,0 mg biogeenset östrogeensulfamaati
10 või 20-40-päevase manustamise vahe korral on 2,0-20 mg biogeenset östrogeensulfamaati.

9. Farmatseutiline kompositsioon vastavalt nõudluspunktile 8, mida iseloomustab see, et biogeenseks östrogeensulfamaadiks
15 on östroonsulfamaat, östradioolsulfamaat, östrioolsulfamaat või östrooni, östradiooli või östriooli kuni 7 süsinikuaatomit atsüülalajas omav N-atsüülsulfamaat, või kahe või mitme nimetatud toimeaine kombinatsioon.

20 10. Farmatseutiline kompositsioon vastavalt ühele nõudluspunktidest 8 ja/või 9, mida iseloomustab see, et lisaks manustatakse vähemalt üks gestageen.

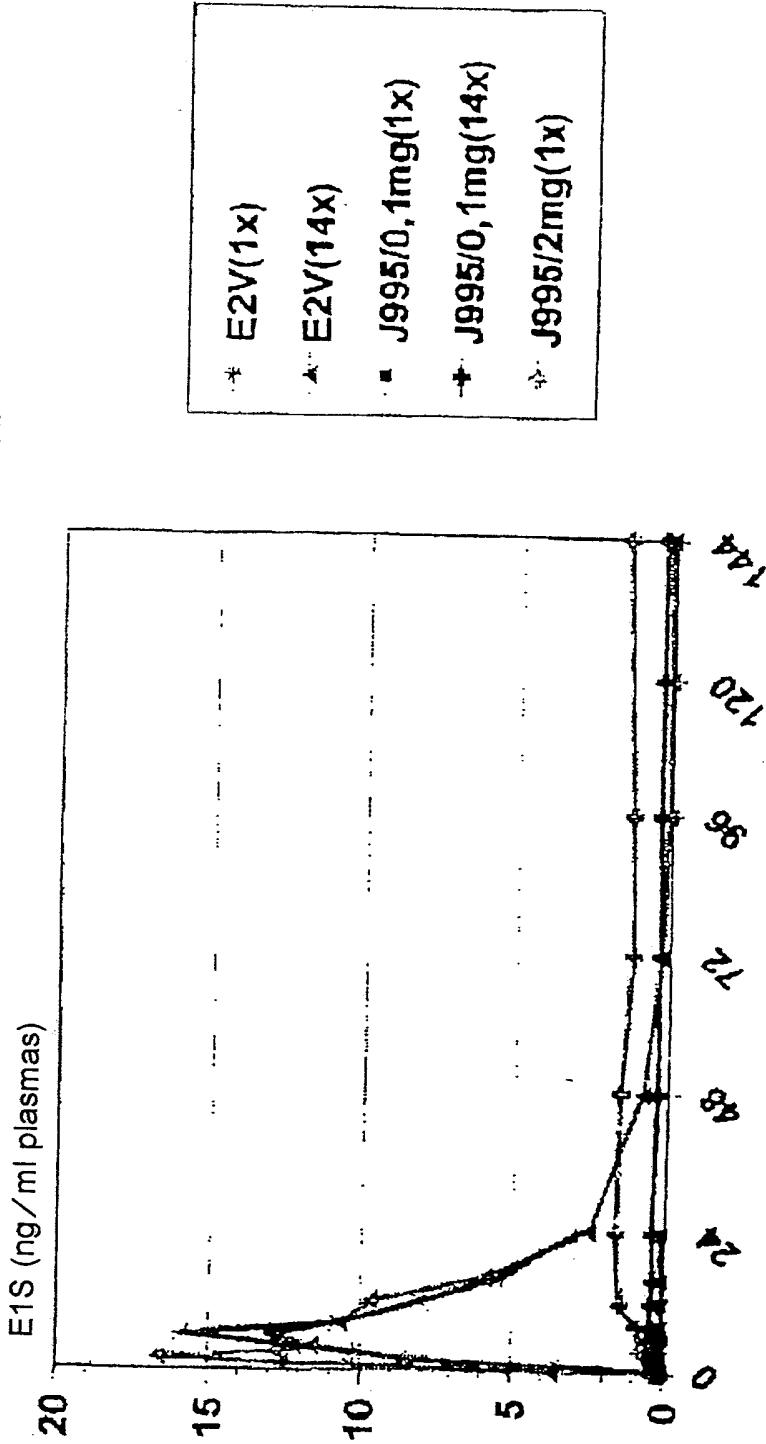
11. Farmatseutiline kompositsioon vastavalt nõudluspunktile
25 10, mida iseloomustab see, et gestageeniks on levonorgöstreel, desogöstreel, noretisteroon, medroksüprogesteroonatsetaat, megestrool, küproteroonatsetaat, kloormadinoonatsetaat, dienogest, drospirenoon või kombinatsioon kahest või mitmest nimetatud toimeainest.

30

12. Farmatseutiline kompositsioon vastavalt nõudluspunktile
11, mida iseloomustab see, et gestageeni manustatakse pidevalt implantaadi või intrauteriinse vabastamissüsteemi (IUD) kujul või nimetatud manustamisviiside kombinatsioonina.

35

Östroonsulfaadi kontsentratsioon pärast östradioolsulfaadi (J995) või östradioolvaleraadi (E2V) ühekordset manustamist või kasvufaasis pärast 14-päevast igapäevast ravi. Kõrgenenud östroonsulfaadi kontsentratsioon peegeldab östroonsulfaadi pikemaajalist hüdrolüütilist lõustumist, mis tekitab östradiooli, östrooni ja lõpuks östroonsulfaadi.



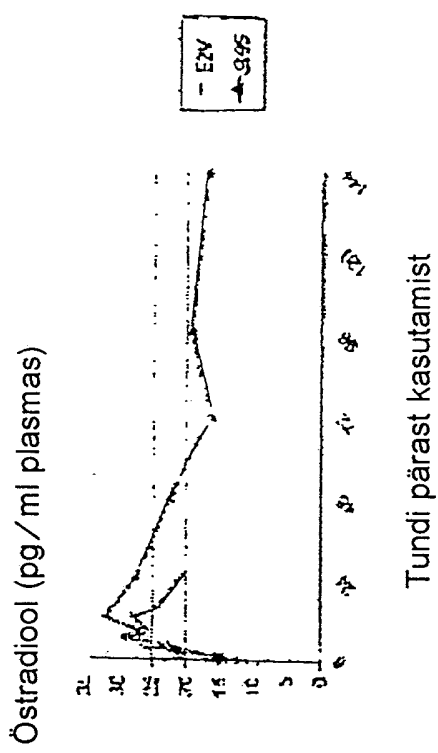
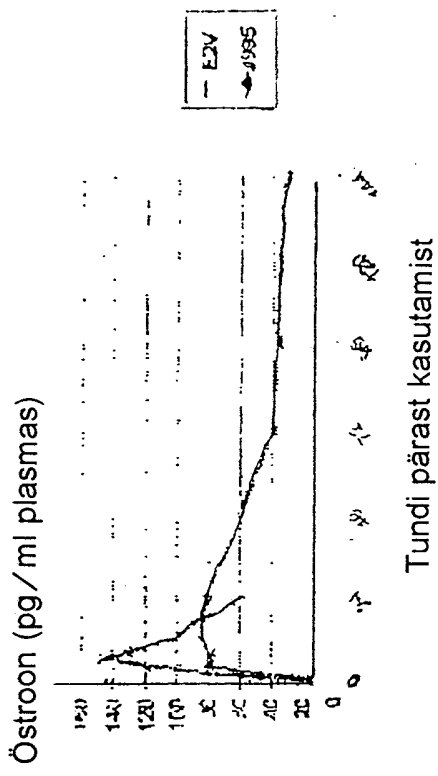
Tundi pärast kasutamist

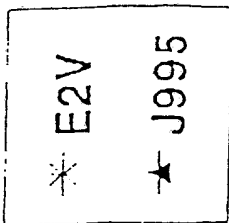
EnTec
ME97094R

Joonis 1

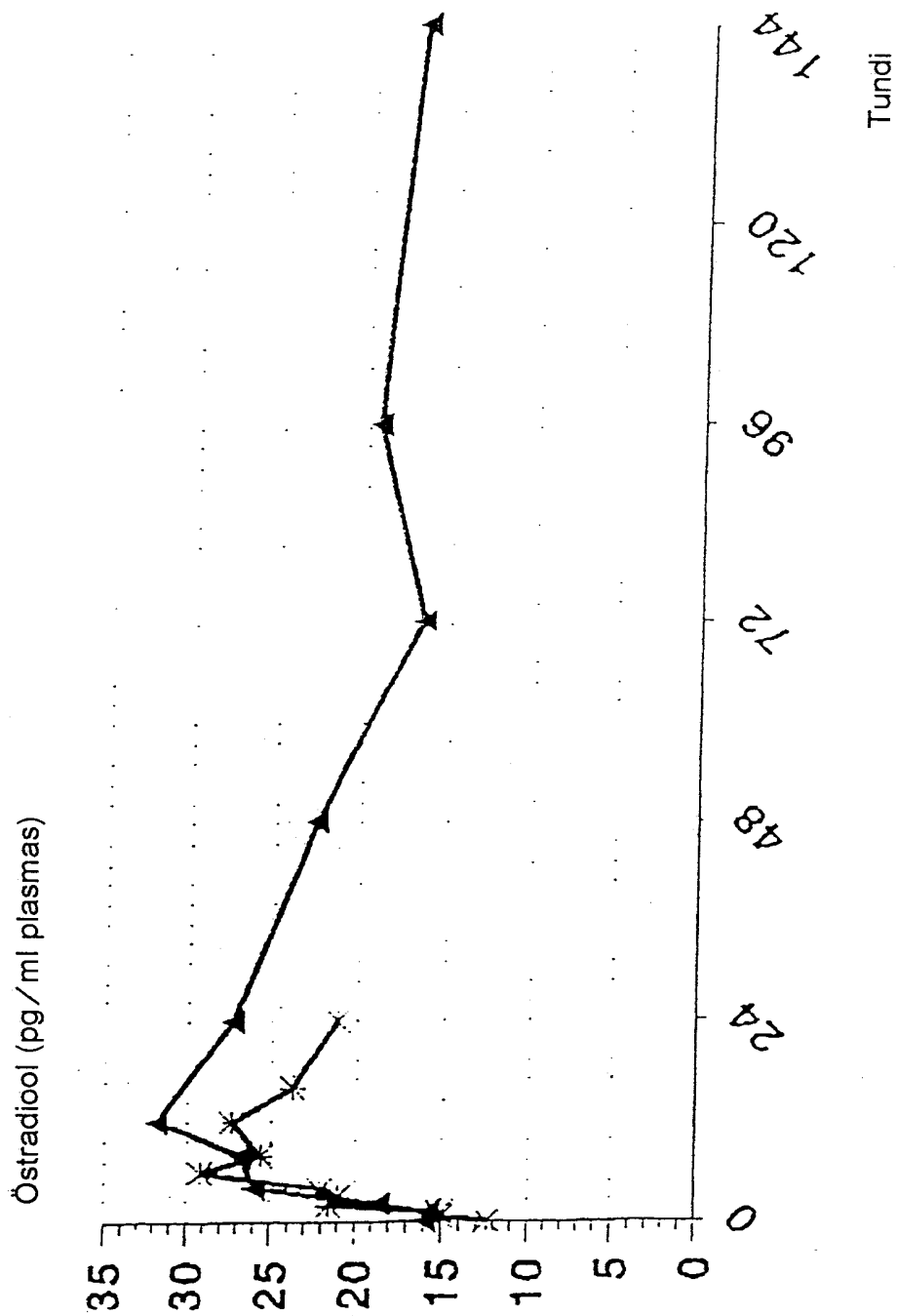
Joonis 2

Östrooni ja östradioli kontsentratsioon postmenopausalsete naiste veres pärast 2 mg östradioolsulfamaadi (J995) ja 2 mg östradioolvaleraadi (E2V) ühekordset peroraalset manustamist

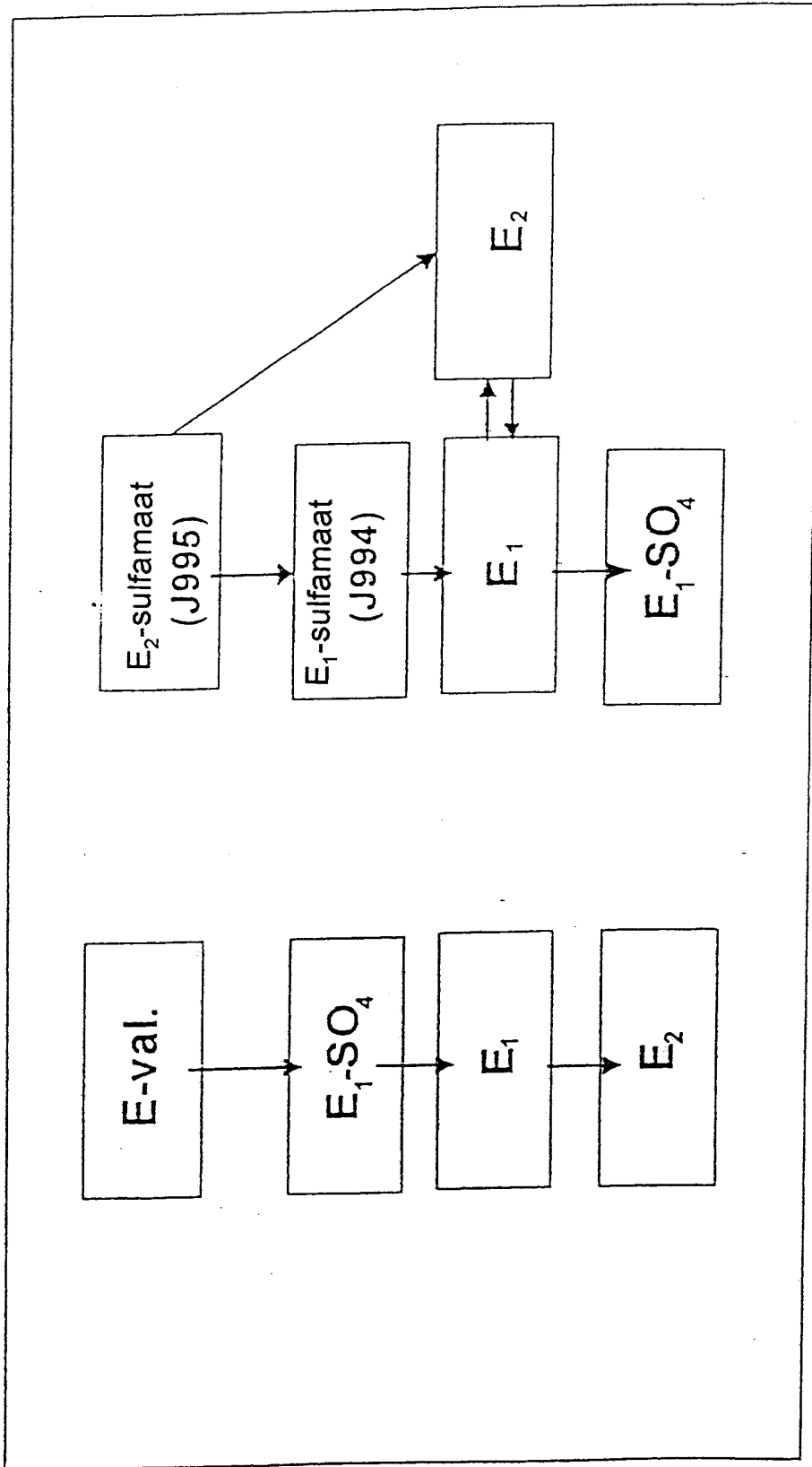




Joonis 3

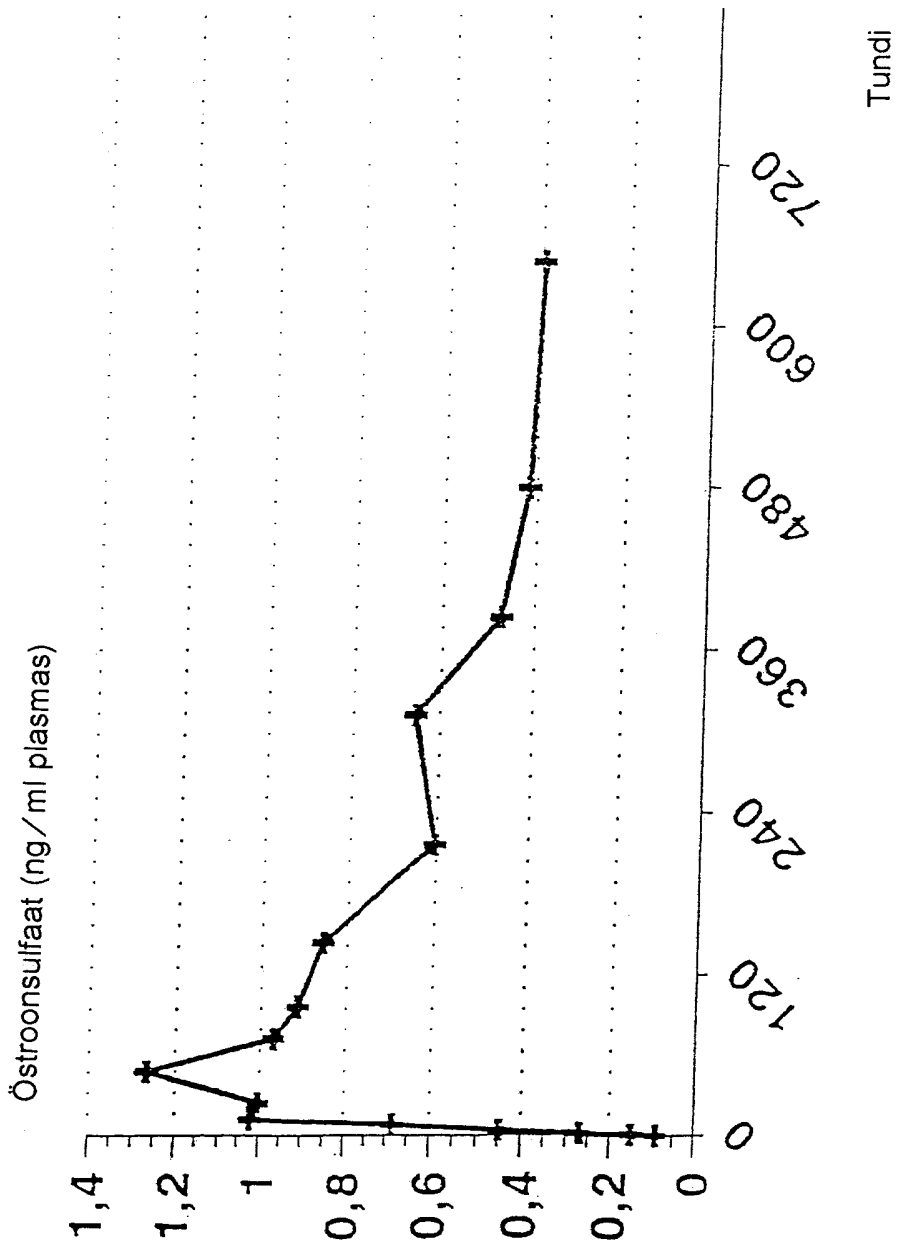


Joonis 4



+ 2,0mg J995

Joonis 5



Joonis 6

