



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0029369

(51)⁷ A61K 31/565; A61P 5/34; A61P 5/30; (13) B
A61K 31/57; A61K 9/16

(21) 1-2012-01691

(22) 14/12/2010

(86) PCT/MX2010/000154 14/12/2010

(87) WO 2011/074931 23/06/2011

(30) MX/a/2009/013768 15/12/2009 MX

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/10/2012 295A

(73) TECHSPHERE, S.A. DE C.V. (MX)

Heriberto Frías No. 1035, Col. del Valle, C.P. 03100 México D.F., Mexico

(72) ÁNGELES URIBE, Juan (MX); SAVOIR VILBOEUF, John Claude (MX).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG HUYỀN PHÙ DÙNG NGOÀI ĐƯỜNG TIÊU HÓA CÓ
TÁC DỤNG GIẢI PHÓNG KÉO DÀI Ở MỨC LIỀU THẤP VÀ SIÊU THẤP
DÙNG TRONG TRỊ LIỆU HORMON HỘI CHỨNG MÃN KINH

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm hoặc chế phẩm dược giải phóng kéo dài trong hỗn dịch dùng ngoài đường tiêu hóa, chứa các hạt estradiol và progesteron giải phóng kéo dài để thay thế hormon ở động vật có vú giống cái ở mức liều thấp và siêu thấp, chế phẩm dược gồm huyền phù dùng để tiêm chứa các hạt estradiol và các hạt progesteron và chất hoạt động bề mặt, chất đẳng trương, chất làm đặc, và một hoặc nhiều chất bảo quản, trong đó estradiol là hạt có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 1 đến 100 micron, để áp dụng nó ở dạng dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, trong cơ, dưới da hoặc trong biểu bì.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dạng huyền phù giải phóng kéo dài dùng ngoài đường tiêu hóa ở mức liều thấp và siêu thấp, dùng trong trị liệu hormon trong hội chứng mãn kinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hội chứng mãn kinh hoặc mãn kinh là hiện tượng sinh lý đánh dấu sự kết thúc của tuổi đời sinh sản ở phụ nữ, nó xảy ra phổ biến đối với tất cả phụ nữ ở độ tuổi trung niên. Trên toàn cầu (đàn ông và phụ nữ), hội chứng này tiêu biểu trong năm 1990, 10% dân số thế giới (5-8% ở các nước chưa phát triển và gần 15% ở các nước công nghiệp. Hill, K. 1996. The demography of menopause. *Maturitas*. Vol. 23, No.2: 113-127). Từ năm 1990 đến 2000, mỗi năm ước tính 24,5 triệu phụ nữ trải qua sự mãn kinh, chỉ tính riêng ở Trung Quốc; con số này là gần 5 triệu người mỗi năm. Trong năm 2020, lượng này sẽ tăng gấp đôi, trong đó có một nửa là phụ nữ ở châu Á. Độ tuổi trung bình mãn kinh ở châu Âu và Hoa Kỳ là 50 tuổi (Ginsberg, J. 1991. What determines age at the menopause? *Br. Med. J.* Vol. 302, No. 6788:1288-1289), trong khi ở Ấn Độ và Philippin, độ tuổi trung bình mãn kinh là 44 tuổi (Goodman, M.J., et al. 1985. Menarche, pregnancy, birth spacing and menopause among Agta women foragers of Cagayan province, Luzon, Philippines. *Ann. Hum. Biol.* Vol.12, No. 2: 169-177; Sharma, V.K., & Saxena, M. S. 1987. Climacteric symptoms: A study in the Indian context. *Maturitas*. Vol. 3, No. 1:11-20), ở tiểu vương quốc Ả Rập thống nhất là 48 tuổi (Rizk, D.E., et al. 1998. age and symptomatology of natural menopause among United Arab Emirates women. *Maturitas* Vol. 29, No.3: 197-202), cũng như ở Thổ Nhĩ Kỳ, Isaren, và hầu hết các vùng ở châu Á, Mêhicô, Nigeria và Ghana (Khwak, K.T. 1992, Epidemiology of menopause, *Br. Med. Bull.* Vol. 48: 249-261). Mãn kinh được xác định là sự ngừng kinh nguyệt vĩnh viễn do mất chức năng của buồng trứng có

nang, có nhiều triệu chứng có liên quan đến mãn kinh, với tần xuất và mức độ nghiêm trọng khác nhau, trong số các triệu chứng này, triệu chứng vận mạch, chứng bốc hỏa, đổ mồ hôi về đêm, khô âm đạo, tâm trạng xấu, dễ bị kích thích, chứng lo lắng, chứng trầm cảm, chứng mất ngủ, đau đầu, rối loạn tiểu tiện, cơn đau ở khớp và mệt mỏi (Ringa, V. 2000. Menopause and treatments. Quality of life research. Vol. 9: 695-707). Mãn kinh tương ứng với giai đoạn kinh nguyệt cuối cùng xảy ra do sự mất tính hoạt động của buồng trứng và được nhận biết khi qua 12 tháng mất kinh (Malacara, J.M. 2003. Menopausia: Nuevas evidencias, nuevos enigmas. Rev. Endocrinol y Nutr. Abr.-Jun. Vol. 11, No.2: 61-72). Nó chỉ xuất hiện ở loài người, mặc dù ở một số động vật có vú như sư tử hoặc khỉ đầu chó, chức năng buồng trứng giảm (Packer, C., et al. 1998. Reproductive cessation in female animals. Nature. Vol. 392: 807-811).

Trong việc điều trị triệu chứng và nỗi lo lắng liên quan đến mãn kinh, sự thay thế hormon đã được sử dụng, tuy nhiên, việc điều trị này liên quan đến sự xuất hiện của một số dạng ung thư (Zárate A., & Hernández Valencia, M. 2002. Terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas tratadas por cancer mamario. Rev Med. IMSS Vol. 40, No. 5: 369-371; Cópola, Francisco, et al. 2004. La terapia hormonal en la post-menopausia y las promesas incumplidas. Rev. Méd. Uruguay. Vol. 20, No. 2: 130-135; Schairer, C., et al. 2000, Menopausal estrogen ad estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA. Vol. 283, No.4: 485-491), trong khi các trị liệu khác đã chứng tỏ là có công hiệu ít hơn nhiều. Mục tiêu của các hợp chất hoặc chế phẩm có công hiệu cho mục đích đã định là để đạt được sự cân bằng estradiol (phân tử có tác dụng hữu hiệu trong tử cung, làm cho nó duy trì chức năng, tuy nhiên, nó làm tăng nguy cơ mắc ung thư tử cung), với chất bảo vệ tử cung như progesteron (tuy nhiên, nó dường như làm tăng khả năng mắc ung thư vú) vì lợi ích của điều này, các tác giả sáng chế nghĩ đến việc sử dụng liều lượng thấp và siêu thấp trong trị liệu thay thế.

Estrogen liều lượng thấp và siêu thấp. Trong các tài liệu y học hiện nay, cụm từ này bao hàm sản phẩm bất kỳ được tạo ra từ estrogen, tự nhiên hoặc tổng hợp, có chứa một nửa hoặc ít hơn một nửa so với lượng thường được sử dụng cho trị liệu thay thế

hormon dùng qua đường miệng hoặc qua da trong thời kỳ mãn kinh hoặc sau mãn kinh, trong khi liều lượng siêu thấp là tương đương với một phần tư của liều lượng tiêu chuẩn, tức là, 1,0mg estradiol và 20,0mg progesteron đối với liều lượng thấp và, từ 0,25 đến 0,50 mg estradiol và 15,0 mg progesteron đối với liều lượng siêu thấp (Velasco-Murillo V. 2006. Estrógenos a dosis bajas y estrógenos de síntesis. ¿Opciones para el remplazo hormonal en el climaterio? Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007; Vol. 45, No. 4: 381-387. Carranza Lira, S. 2008. Dosis baja de terapia hormonal durante el climaterio. Ginecol. Obstet. Mex. Vol. 76, No. 5: 267-274). Liều hormon bằng 1mg estradiol và 20mg progesteron, hoặc 0,5mg estradiol và 15 mg progesteron để sử dụng trong cơ hàng tháng, được đề xuất trong sáng chế này, phù hợp với các tiêu chuẩn đối với liều lượng thấp để sử dụng trong trị liệu thay thế hormon trong thời kỳ mãn kinh, đối với cả hai loại hormon. Lợi ích từ việc điều trị bằng estrogen ở liều lượng thấp được đánh giá bằng các kết quả trong bảng 1 dưới đây:

Bảng 1. Công hiệu và tác dụng phụ của estrogen ở liều lượng tiêu chuẩn và liều lượng thấp.

	Liều lượng tiêu chuẩn	Liều lượng thấp
Công hiệu		
Ức chế rối loạn vận mạch	80 đến 90%	60 đến 70%
Thời gian đạt được công hiệu tối đa	4 tuần	8 đến 12 tuần
Làm thuyên giảm sự teo âm đạo	Tác dụng có lợi	Tác dụng có lợi
Tăng mật độ khoáng của xương	Tác dụng có lợi	Tác dụng có lợi
Tác dụng phụ		
Tỷ lệ xuất hiện sự chảy máu bất thường	23%	12%
Tỷ lệ xuất hiện đốm hoặc điểm tím	44%	22%

kiểm		
Tỷ lệ xuất hiện sự tăng sản màng trong dạ con với estrogen đơn	27,3%	3,2%

(Velasco-Murillo V. 2006. Op. Cit.)

Có một vài lựa chọn để điều trị và chữa vấn đề này, ví dụ, Patent Mỹ số 3 733 407 bộc lộ phương pháp cho phương pháp thay thế hormon để làm giảm nhẹ hoặc ngăn ngừa triệu chứng của mãn kinh, với nhược điểm là liều lượng hàng ngày làm cho bệnh nhân bỏ quên điều trị.

Patent Mỹ số 4 425 339 bộc lộ phương pháp điều trị để làm giảm nhẹ triệu chứng mãn kinh sử dụng estrogen và progesteron trong trình tự bốn giai đoạn, trong thời gian 100 ngày, với nhược điểm là có thể dẫn đến hiện tượng bỏ điều trị.

Patent Mỹ số 4 900 734 bộc lộ được phẩm có chứa estradiol và progesteron để sử dụng qua đường miệng, estradiol được chứa trong dung dịch định liều có chứa hỗn dịch progesteron được micron hóa được sử dụng trong một viên nang.

Patent Mỹ số 4 945 103 bộc lộ phương pháp điều trị cho phụ nữ có triệu chứng tiền mãn kinh, thông qua việc sử dụng melatonin và progesteron, với nhược điểm là nó cần phải được sử dụng hàng ngày, điều này có thể dẫn đến hiện tượng bỏ điều trị.

Patent Mỹ số 5 514 382 bộc lộ thuốc bổ khoáng chất và vitamin để hấp thụ hàng ngày có chứa vitamin α -, β -caroten, niacin, ribloflavin, axit pantothenic, pyridoxin, biotin, axit aminobenzoic, inositol, iot, sắt, magie, mangan, molybden, selen, kẽm và bioflavonoit để làm giảm nhẹ triệu chứng mãn kinh, nó cần phải được sử dụng hàng ngày với nhược điểm là có thể dẫn đến hiện tượng bỏ điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm hoặc chế phẩm có công hiệu, để dùng trong trị liệu hormon ở phụ nữ có tử cung để làm giảm nhẹ triệu chứng và khó chịu liên quan đến hội chứng mãn kinh.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm được có tác dụng, để dùng trong trị liệu hormon ở phụ nữ có tử cung, trong quá trình điều trị triệu chứng và để làm giảm nhẹ nỗi lo lắng có liên quan đến triệu chứng mãn kinh.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm được có tác dụng, cho trị liệu hormon ở phụ nữ có tử cung, đối với hội chứng mãn kinh, với dạng liều lượng cho phép tuân thủ điều trị, ví dụ, hàng tháng trong trường hợp áp dụng qua da.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm được có tác dụng cho trị liệu hormon ở phụ nữ có tử cung, trong việc điều trị triệu chứng và khó chịu liên quan đến hội chứng mãn kinh, trong liều lượng thấp để làm giảm thiểu nguy cơ xuất hiện tác dụng phụ, như ung thư vú.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm được có tác dụng cho trị liệu hormon ở phụ nữ có tử cung để điều trị triệu chứng và khó chịu liên quan đến hội chứng mãn kinh, với liều lượng siêu thấp để làm giảm thiểu nguy cơ xuất hiện tác dụng phụ như ung thư vú.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm hoặc chế phẩm được có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, tức là, theo cách trong cơ hoặc dưới da.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị đánh giá chứng bốc hỏa mỗi tháng trong khoảng thời gian sáu tháng.

Fig.2 là đồ thị có liên quan của sự tiến triển chứng bốc hỏa trong 6 tháng phân tích (chứng bốc hỏa nghiêm trọng).

Fig.3 là đồ thị có liên quan của sự tiến triển chứng bốc hỏa trong 6 tháng phân tích (chứng bốc hỏa vừa phải).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế gồm được phẩm hoặc chế phẩm được ở dạng huyền phù giải phóng kéo dài dùng ngoài đường tiêu hóa mà có thể được sử dụng trong cơ, chứa các hạt estradiol được tạo huyền phù, và progesteron để thay thế hormon ở động vật có vú

giống cái, với liều lượng thấp và siêu thấp. Chế phẩm dược chứa các hạt estradiol có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 5 đến 100 micromét, các hạt progesteron có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 5 đến 100 micromét, chất hoạt động bề mặt, chất đẳng trương, chất làm tăng độ nhớt và một hoặc nhiều chất bảo quản.

Chất hoạt động bề mặt bất kỳ có khả năng làm biến đổi sức căng bề mặt được chọn để làm ẩm các hạt kỵ nước của estradiol và progesteron.

Chất đẳng trương được chọn chỉ nếu như nó có khả năng tạo ra tính đẳng trương giống như các tế bào.

Chất làm tăng độ nhớt được chọn chỉ nếu như nó có khả năng làm biến đổi độ nhớt của môi trường dẫn thuốc cho các hạt có khả năng tạo huyền phù hoặc tái tạo huyền phù.

Chất bảo quản được chọn chỉ nếu như nó có khả năng ức chế sự phát triển vi khuẩn.

Chất để điều chỉnh độ pH được chọn chỉ nếu như nó làm cân bằng độ pH của hợp chất trong các điều kiện sinh lý.

Dược phẩm có thể được tiêm và nó được giải phóng theo kiểu kéo dài trong một tháng vì liều lượng này có thể là hàng tháng.

Dược phẩm thu được qua việc sử dụng các vi hạt như các vi hạt được điều chế theo patent Mỹ số 2005/0025827, tuy nhiên, trong trường hợp này, đây là trị liệu hàng tháng, qua hợp chất dùng để tiêm trong đó cỡ hạt của esteridol và progesteron ổn định là từ 5 đến 100 micromét giữ được từ đầu đến cuối.

Dưới đây, theo cách giải thích, nhưng không giới hạn ở, các tác giả sáng chế đưa ra một loạt các Ví dụ tập trung vào việc điều chế sản phẩm, dạng sản phẩm thu được chứa các hạt estradiol và progesteron được đề xuất dưới dạng chế phẩm dược cũng như chế phẩm để tiêm

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ để điều chế các hạt estradiol và progesteron

Thu nhận các hạt estradiol

Estradiol được làm nóng chảy và được tán nhỏ bằng cách ly tâm trong máy phun bằng cách làm đông lạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 165 đến 190°C. Trong cùng thiết bị, các vi giọt được tạo thành được làm đông lạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến -5°C.

Các hạt rắn thu được được kết tinh theo quy trình được bộc lộ trong đơn xin cấp patent Mỹ số US 2005/0025827, thu được dạng ổn định của hoạt chất này.

Sau đó, phân loại các hạt rắn thu được theo cỡ hạt của chúng qua sàng siêu âm, xem là thích hợp, các hạt mà có kích cỡ nằm trong khoảng từ 1 đến 100 micromét.

Các hạt thu được từ bước trên, được khử trùng bằng etylen oxit.

Thu nhận các hạt progesteron.

Progesteron được làm nóng chảy và được tán nhỏ bằng cách ly tâm, trong máy phun bằng cách làm đông lạnh, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 130 đến 170°C. Trong cùng thiết bị, các vi giọt được tạo thành được làm đông lạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến -20°C.

Phân loại các hạt rắn thu được theo kích cỡ của chúng qua sàng siêu âm, xem là thích hợp, các hạt này có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 1 đến 100 micromét.

Sau đó, các hạt được quan tâm được kết tinh trong lò, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 105°C, thu được dạng ổn định của hoạt chất này.

Các hạt thu được từ bước trên, được khử trùng bằng etylen oxit.

Để thu được sản phẩm cuối cùng, các hạt estradiol và progesteron ổn định này được trộn với chất hoạt động bề mặt, chất đẳng trương và chất bảo quản, theo cách được ưu tiên, như được minh họa trong ví dụ sau.

Các thành phần được dùng có thể là:

Chất hoạt động bề mặt	Polysorbat 20, polysorbat 80, dioctyl natri sulfosuxinat, dầu nhựa cây polyoxyetylen.
Chất đẳng trương	Natri clorua, lactoza, trehaloza, manitol, glyxerin, sucroza
Chất làm tăng độ nhớt	Natri carboxymetyl xenluloza, polyetylen glycol 300, polyetylen glycol 400, polyetylen glycol 3350
Chất bảo quản	Metylparaben, propylparaben, phenol, thiomersal, m-cresol, clobutanol, benzalkoni clorua, rượu benzylic, 2-phenoxyetanol.
Chất điều chỉnh độ pH	Axit clohydric, axit phosphoric, natri hydroxit, axit sulfuric

Ví dụ chế phẩm chứa estradiol và progesteron

Ví dụ 1

Ống tiêm có thuốc bột:

0,25 mg hạt estradiol vô trùng và 1,50 mg hạt progesteron vô trùng thu được theo quy trình ở trên, được trộn vô trùng trong máy trộn V, khi đó thu được hỗn hợp đồng nhất. Sản phẩm thu được được lắng đọng vô trùng trong ống tiêm, sử dụng máy nạp và đóng ống tiêm.

Môi trường dẫn thuốc chứa nước

được tạo ra từ thành phần sau:

Thành phần	Công thức đơn nhất
Metylparaben	0,69 mg
Propylparaben	0,08 mg
Manitol	24,00 mg
Natri carboxymetyl xenluloza	0,38 mg
Polysorbat 80	0,10 mg
Nước để tiêm	0,50 ml
Axit clohydric 1,0 N	để điều chỉnh độ pH, nếu cần

Tất cả nguyên liệu thô là mức dược phẩm.

Hòa tan paraben được trong nước để tiêm, hòa tan manitol và natri carboxymetyl xenluloza nóng và trong cùng dung dịch.

Riêng biệt là, hòa tan polysorbat trong nước để tiêm và cả hai dung dịch được kết hợp.

Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến giá trị nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,5. Dung dịch này được khử trùng bằng cách lọc và được nạp vô trùng vào lọ nhỏ bằng máy cho mục đích này.

Sản phẩm, bột có thể phân tán, gồm có ống tiêm có thuốc bột và lọ nhỏ có chất dẫn thuốc. Các thành phần này được đưa vào sản phẩm duy nhất vào thời điểm sử dụng.

Việc thu nhận dạng ổn định đạt được, dạng này là thuốc tiêm, trong cơ hoặc dưới da, liều lượng duy nhất duy trì được các tính chất lý học, hóa lý và vi sinh học trong ít nhất hai năm, mà lại không ảnh hưởng đến tác dụng trị liệu.

Ví dụ 2

Ống tiêm có thuốc bột: 0,50mg hạt estradiol vô trùng và 15,0mg hạt progesteron vô trùng thu được theo quy trình trên, chúng được trộn vô trùng trong máy trộn V, khi đó thu được hỗn hợp đồng nhất. Sản phẩm thu được được lắng đọng vô trùng trong ống tiêm, sử dụng máy nạp và đóng ống tiêm.

Chất dẫn thuốc lỏng chứa nước.

Các thành phần sau đây được sử dụng:

Thành phần	Công thức đơn nhất
Metylparaben	0,69 mg
Propylparaben	0,08 mg
Manitol	24,00 mg
Natri carboxymetyl xenluloza	0,38 mg
Polysorbat 80	0,10 mg
Nước để tiêm	0,50 ml
Axit clohydric 1,0 N	để điều chỉnh độ pH, nếu cần

Tất cả nguyên liệu thô là mức được phẩm.

Hòa tan paraben trong nước để tiêm, hòa tan manitol và natri carboxymetyl xenluloza nóng và trong cùng dung dịch.

Một cách riêng biệt, hòa tan polysorbat trong nước để tiêm và cả hai dung dịch được kết hợp.

Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến giá trị nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,5. Dung dịch này được khử trùng bằng cách lọc và được nạp vô trùng vào lọ nhỏ bằng máy cho mục đích này.

Sản phẩm, bột có thể phân tán, gồm có ống tiêm có thuốc bột và lọ nhỏ có chất dẫn thuốc. Các thành phần này được đưa vào sản phẩm duy nhất vào thời điểm sử dụng.

Việc thu nhận dạng ổn định đạt được, dạng này là thuốc tiêm, trong cơ hoặc dưới da, liều lượng duy nhất duy trì được các tính chất lý học, hóa lý và vi sinh học trong ít nhất hai năm, mà lại không ảnh hưởng đến tác dụng trị liệu.

Ví dụ 3

Ống tiêm có thuốc bột:

1,00mg hạt estradiol vô trùng và 20,0mg hạt progesteron vô trùng thu được theo quy trình trên, chúng được trộn vô trùng trong máy trộn V, khi đó thu được hỗn hợp đồng nhất. Sản phẩm thu được được lắng đọng vô trùng trong ống tiêm, sử dụng máy nạp và đóng ống tiêm.

Chất dẫn thuốc lỏng chứa nước.

Các thành phần sau đây được sử dụng:

Thành phần	Công thức đơn nhất
Metylparaben	1,37 mg
Propylparaben	0,15 mg
Manitol	48,00 mg
Natri carboxymetyl xenluloza	0,75 mg
Polysorbat 80	0,20 mg
Nước để tiêm	1,0 ml
Axit clohydric 1,0 N	để điều chỉnh độ pH, nếu cần

Tất cả nguyên liệu thô là mức dược phẩm.

Hòa tan paraben trong nước để tiêm, hòa tan manitol và natri carboxymetyl xenluloza nóng và trong cùng dung dịch.

Một cách riêng biệt, hòa tan polysorbat trong nước để tiêm và cả hai dung dịch được kết hợp.

Điều chỉnh độ pH của dung dịch đến giá trị nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,5. Dung dịch này được khử trùng bằng cách lọc và được nạp vô trùng vào lọ nhỏ bằng máy cho mục đích này.

Sản phẩm, bột có thể phân tán, gồm có ống tiêm có thuốc bột và lọ nhỏ có chất dẫn thuốc. Các thành phần này được đưa vào sản phẩm duy nhất vào thời điểm sử dụng.

Việc thu nhận dạng ổn định đạt được, dạng này là thuốc tiêm, trong cơ hoặc dưới da, liều lượng duy nhất duy trì được các tính chất lý học, hóa lý và vi sinh học trong ít nhất hai năm, mà lại không ảnh hưởng đến tác dụng trị liệu.

Ví dụ 4.

Ống tiêm có thuốc bột:

0,25mg hạt estradiol vô trùng và 15,0mg hạt progesteron vô trùng thu được theo quy trình trên, chúng được trộn vô trùng trong máy trộn V, khi đó thu được hỗn hợp đồng nhất. Sản phẩm thu được được lắng đọng vô trùng trong ống tiêm, sử dụng máy nạp và đóng ống tiêm.

Chất dẫn thuốc lỏng chứa nước.

Các thành phần sau đây được sử dụng:

Thành phần	Công thức đơn nhất
Polyetylen glycol 400	200 mg
Polysorbat 80	2,41 mg
Manitol	16,0 mg
Nước để tiêm	1,0 ml
Axit clohydric 1,0 N	để điều chỉnh độ pH, nếu cần

Tất cả nguyên liệu thô là mức dược phẩm.

Hòa tan polyetylen glycol, manitol và polysorbat trong nước để tiêm.

Điều chỉnh độ pH của dung dịch đến giá trị nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,5. Dung dịch này được khử trùng bằng cách lọc và được nạp vô trùng vào lọ nhỏ bằng máy cho mục đích này.

Sản phẩm, bột có thể phân tán, gồm có ống tiêm có thuốc bột và lọ nhỏ có chất dẫn thuốc. Các thành phần này được đưa vào sản phẩm duy nhất vào thời điểm sử dụng.

Việc thu nhận dạng ổn định đạt được, dạng này là thuốc tiêm, trong cơ hoặc dưới da, liều lượng duy nhất duy trì được các tính chất lý học, hóa lý và vi sinh học trong ít nhất hai năm, mà lại không ảnh hưởng đến tác dụng trị liệu.

Ví dụ 5

Ống tiêm có thuốc bột:

1,00mg hạt estradiol vô trùng và 20,0mg hạt progesteron vô trùng thu được theo quy trình trên, chúng được trộn vô trùng trong máy trộn V, khi đó thu được hỗn hợp đồng nhất. Sản phẩm thu được được lắng đọng vô trùng trong ống tiêm, sử dụng máy nạp và đóng ống tiêm.

Chất dẫn thuốc lỏng chứa nước.

Các thành phần sau đây được sử dụng:

Thành phần	Công thức đơn nhất
Polyetylen glycol 3350	28,9 mg
Polysorbat 80	2,41 mg
Manitol	8,68 mg
Nước để tiêm	1,0 ml
Axit clohydric 1,0 N	để điều chỉnh độ pH, nếu cần

Tất cả nguyên liệu thô là mức dược phẩm.

Hòa tan polyetylen glycol, manitol và polysorbat trong nước để tiêm.

Điều chỉnh độ pH của dung dịch đến giá trị nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,5. Dung dịch này được khử trùng bằng cách lọc và được nạp vô trùng vào lọ nhỏ bằng máy cho mục đích này.

Sản phẩm, bột có thể phân tán, gồm có ống tiêm có thuốc bột và lọ nhỏ có chất dẫn thuốc. Các thành phần này được đưa vào sản phẩm duy nhất vào thời điểm sử dụng.

Việc thu nhận dạng ổn định đạt được, dạng này là thuốc tiêm, trong cơ hoặc dưới da, liều lượng duy nhất duy trì được các tính chất lý học, hóa lý và vi sinh học trong ít nhất hai năm, mà lại không ảnh hưởng đến tác dụng trị liệu.

Nghiên cứu lâm sàng

Công hiệu

Nghiên cứu lâm sàng về công hiệu và an toàn được tiến hành ở 103 phụ nữ tiền và sau mãn kinh có triệu chứng vận mạch và âm hộ - âm đạo, sử dụng ba liều hỗn dịch khác nhau chứa estradiol: vi cầu cholesteol/progesteron, được sử dụng cứ 30 ± 3 ngày, trong 6 tháng liên tục:

0,5 mg Estradiol/ 15 mg Progesteron

1,0 mg Estradiol/ 20 mg Progesteron

1,0 mg Estradiol/ 30 mg Progesteron

Các kết quả về công hiệu và độ an toàn được trình bày dưới đây.

Công hiệu đối với các triệu chứng vận mạch.

Công hiệu của ba mức liều lượng của Estradiol (E2)/Progesteron (P4): 0,5mg E2/15 mg P4, 1 mg E2/20 mg P4, 1 mg E2/30 mg P4, được sử dụng cứ 30 ± 3 ngày, trong việc làm giảm nhẹ các triệu chứng vận mạch theo tần suất và mức độ (vừa phải và nghiêm trọng) ở phụ nữ tiền và sau mãn kinh ở độ tuổi trong khoảng từ 40 đến 65, được đánh giá trong 6 tháng nghiên cứu (n= 103). Ba mức liều lượng được đánh giá

không được trình bày, trong số đánh giá đó sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê giảm số lần bốc hỏa ở lần dùng thứ ba và thứ sáu *, ** ($p > 0,05$).

Bảng 2. Số lượng, trung bình và tỷ lệ phần trăm giảm tổng số lần bốc hỏa cho điều trị và liều lượng sử dụng.

Loại điều trị	Phân tích	Đánh giá (hàng tháng)							Giá trị p
		Ban đầu	1	2	3*	4	5	6**	
A 0,5 mg E ₂ / 15mg P ₄	n trung bình (DE)	38 165,84 (112,95)	38 104,68 (72,91)	38 60,34 (55,78)	37 49,11 (47,89)	35 39,97 (54,16)	34 39,29 (48,22)	34 27,09 (41,27)	p<0,05
	Tỷ lệ phần trăm giảm	0%	37%	64%	70%	76%	76%	84%	-
B 1,0 mg E ₂ / 20mg P ₄	n trung bình (DE)	29 174,76 (221,31)	27 102,93 (114,72)	26 50,73 (51,77)	25 23,36 (23,98)	24 27,46 (50,20)	24 23,42 (58,72)	24 18,54 (40,32)	p<0,05
	Tỷ lệ phần trăm giảm	0%	41%	71%	87%	84%	87%	89%	-
C 1,0 mg E ₂ / 30mg P ₄	n trung bình (DE)	36 220,19 (222,52)	33 124,33 (105,03)	32 67,28 (70,13)	29 39,21 (42,17)	26 32,88 (49,17)	26 21,00 (34,24)	26 16,23 (24,04)	p<0,05
	Tỷ lệ phần trăm giảm	0%	44%	69%	82%	85%	90%	93%	-

Thử nghiệm Friedman ($p \leq 0,05$)

* $p=0,056$ khi so sánh ba nhóm theo liều lượng 3.

** $p=0,478$ khi so sánh ba nhóm theo liều lượng 6.

Mức độ của các cơn bốc hỏa được đánh giá ở tháng thứ 6 cho thấy giảm đáng kể về mặt thống kê ($p < 0,05$) ở ba mức liều lượng. Trong việc đánh giá ở 3 tháng, việc

giảm cơn bốc hỏa vừa phải là lớn hơn trong việc điều trị B (1,0 mg E2/20 mg P4) khi so với điều trị A và C (lần lượt là 0,5mg E2/15mg P4 và 1,0mg E2/ 30mg P4) ($p \leq 0,05$).

Ở cuối quá trình này, không thấy sự chênh lệch đáng kể giữa ba lần điều trị liên quan đến giảm các tỷ lệ.

Bảng 3. Thay đổi mức độ cơn bốc hỏa trong việc đánh giá ban đầu, giữa và cuối trong mỗi loại điều trị.

Mức độ nghiêm trọng của cơn bốc hỏa	Điều trị											
	A				B				C			
	Ban đầu n=38	Giữa n=37	Cuối n=34	Giá trị p	Ban đầu n=29	Giữa n=25	Cuối n=24	Giá trị p	Ban đầu n=36	Giữa n=29	Cuối n=26	Giá trị p
Nhẹ Trung bình (DE)	73,0 (65,3)	25,9 (29,0)	15,8 (27,0)	$p < 0,05$	78,8 (131,9)	18,7 (20,7)	13,7 (33,3)	$p < 0,05$	108,6 (118,2)	24,2 (29,7)	12,1 (22,2)	$p < 0,05$
Vừa phải Trung bình (DE)	69,5 (110,9)	18,5 (24,1)	10,2 (26,7)	$p < 0,05$	64,6 (72,8)	3,9 (6,8)	4,0 (9,2)	$p < 0,05$	54,4 (78,4)	12,6 (22,8)	4,0 (9,0)	$p < 0,05$
Nghiêm trọng Trung bình (DE)	23,3 (50,3)	4,7 (12,2)	1,2 (4,1)	$p < 0,05$	31,4 (62,8)	0,7 (3,6)	0,9 (3,7)	$p < 0,05$	57,3 (107,1)	2,4 (8,7)	0,1 (0,4)	$p < 0,05$

Ban đầu (-1 tháng), giữa (tháng thứ 3) và cuối (tháng thứ 6); Thử nghiệm Friedman ($p \leq 0,05$)

Công hiệu đối với các triệu chứng âm hộ - âm đạo

Các triệu chứng âm hộ-âm đạo giảm đáng kể trong ba nhóm ($p<0,05$).

Khó tiểu tiện biến mất ở nhóm dùng 1mg Estradiol/ 30 Progesteron (P4)m mặc dù nó không liên quan đến nhóm dùng 1mg Estradiol (E2)/ 20mg Progesteron, có thể là do trong nhóm này, từ giai đoạn ban đầu, tỷ lệ là thấp hơn so với nhóm A và C.

Giao hợp đau đã giảm đáng kể ở nhóm B (1,0 mg E2/20mg P4) ($p<0,05$).

Tỷ lệ những người tình nguyện bị chảy máu sau khi giao hợp là thấp liên quan đến những người tình nguyện còn lại có các triệu chứng âm hộ-âm đạo trong giai đoạn ban đầu và biến mất hoàn toàn ở ba nhóm điều trị.

Bảng 4. Biến đổi các triệu chứng teo âm hộ - âm đạo.

Các triệu chứng và dấu hiệu	Điều trị											
	(A)				(B)				C			
	0,5mg E ₂ và 15mg P ₄				1,0mg E ₂ và 20mg P ₄				1,0mg E ₂ và 30mg P ₄			
	Ban đầu n=38 %	Giữa n=37 %	Cuối n=34 %	Giá trị p	Ban đầu n=29 %	Giữa n=25 %	Cuối n=24 %	Giá trị p	Ban đầu n=36 %	Giữa n=29 %	Cuối n=26 %	Giá trị p
Khô âm đạo	50,0	24,3	17,6	$p<0,05$	58,6	12,0	8,3	$p<0,05$	36,1	31,0	23,1	$p>0,05$
Kích thích âm hộ và âm đạo và bệnh ngứa	42,1	24,3	14,7	$p<0,05$	37,9	16,0	4,2	$p<0,05$	30,6	13,8	15,4	$p<0,05$
Khó tiểu tiện	28,9	2,7	2,9	$p<0,05$	10,3	4,0	0,0	$p<0,05$	19,4	10,3	0,0	$p<0,05$
Giao hợp đau	18,4	5,4	2,9	$p>0,05$	17,2	4,0	0,0	$p<0,05$	8,3	0,0	3,8	$p>0,05$
Chảy máu sau giao hợp	2,6	2,7	0,0	$p>0,05$	6,9	0,0	0,0	$p>0,05$	5,6	0,0	0,0	$p>0,05$

Ban đầu : -1 tháng, giữa : 3 tháng, cuối : 6 tháng. Thử nghiệm Cochran ($p\leq 0,05$).

Chất lượng cuộc sống

Việc đánh giá chất lượng cuộc sống được thực hiện qua thang điểm Utian. Các kết quả được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5. Đánh giá chất lượng cuộc sống (thang điểm Utian)

Phạm vi	Giá trị tham khảo trung bình	Điều trị											
		(A)				(B)				(C)			
		0,5mg E ₂ và 15mg P ₄				1,0mg E ₂ và 20mg P ₄				1,0mg E ₂ và 30mg P ₄			
		Ban đầu	Giữa	Cuối	p	Ban đầu	Giữa	Cuối	p	Ban đầu	Giữa	Cuối	p
Nghề nghiệp Trung bình (SD)	25	26,1 (8,0)	30,7 (5,5)	29,7 (7,0)	0,001	28,0 (8,0)	29,5 (6,1)	29,8 (5,6)	0,481	22,6 (9,6)	27,7 (6,0)	28,5 (5,6)	0,003
Khỏe Trung bình (SD)	21	21,3 (5,4)	22,9 (4,4)	23,1 (4,0)	0,671	22,0 (5,1)	23,3 (4,8)	22,7 (4,2)	0,471	21,8 (6,1)	22,0 (4,3)	21,6 (3,1)	0,674
Dễ xúc động Trung bình (SD)	20	18,2 (4,7)	17,6 (3,7)	17,0 (3,3)	0,031	19,3 (4,3)	18,6 (3,7)	17,1 (4,1)	0,004	20,2 (5,2)	18,2 (4,2)	18,2 (4,3)	0,104
Giới tính Trung bình (SD)	8	9,6 (3,5)	10,7 (2,4)	10,4 (2,3)	0,434	9,4 (3,6)	10,2 (3,1)	10,5 (2,7)	0,330	9,1 (2,9)	10,5 (2,1)	10,4 (2,6)	0,198
Tổng cộng trung bình (SD)	74	75,0 (16,8)	81,8 (10,3)	80,0 (11,9)	0,175	78,6 (12,2)	81,6 (10,5)	80,1 (11,1)	0,867	73,7 (17,7)	78,3 (9,9)	78,6 (10,1)	0,070

Ban đầu (-1 tháng), giữa (tháng thứ 3) và cuối (tháng thứ 6); Thử nghiệm Friedman ($p \leq 0,05$)

Chất lượng cuộc sống (thang điểm Utian) của những người tham gia cho thấy tăng đáng kể ($p < 0,05$) trường hợp theo nghề nghiệp (điều trị A và C) và dễ xúc động (điều trị A và B), trường hợp khỏe mạnh và giới tính không thấy tăng đáng kể ($p > 0,05$).

Độ an toàn

Tiến hành nghiên cứu theo dõi 6 tháng ở 103 phụ nữ tiền và sau mãn kinh (tử cung còn nguyên vẹn) mà đã được điều trị cứ 30 ± 3 ngày bằng cách tiêm IM huyền phù chứa nước chứa vi cầu của estradiol/progesteron, đánh giá độ an toàn màng trong tử cung sử dụng các thông số sau: độ dày màng trong tử cung được xác định qua siêu âm trong tử cung và sinh thiết màng trong tử cung.

Kết quả của những nghiên cứu siêu âm.

Độ dày màng trong tử cung ban đầu ở nhóm tiền mãn kinh là 5,4mm và trị số cuối cùng là 4,9mm. Ở nhóm sau mãn kinh, độ dày màng trong tử cung ban đầu là 3,4mm và trị số cuối cùng là 3,0mm.

Kết quả sinh thiết màng trong tử cung

Tiến hành tổng cộng 55 sinh thiết màng trong tử cung, trong đó, sau 6 tháng điều trị liên tục, không tìm thấy báo cáo về sự tăng sản trong màng trong tử cung.

Bảng 6 trình bày các kết quả của đánh giá này.

Bảng 6. Tỷ lệ xuất hiện tăng sản nội mạc tử cung sau 6 tháng điều trị. Quần thể ITT.

Các đặc tính	(A) 0,5 mg E2/15 mg P4 n=38	(B) 1,0mg E2/20 mg P4 n=29	(C) 1,0mg E2/30 mg P4 n=36
Số những người tình nguyện có đánh giá sinh thiết ở 6 tháng	22	15	18
Số (%) những người tình nguyện bị tăng sản ở 6 tháng.	0,0	0,0	0,0

Công hiệu đối với chảy máu tử cung hoặc kiểu vết đốm.

Công hiệu của huyền phù chứa các vi cầu để tiêm của estradiol/progesteron đối với chảy máu tử cung hoặc vết đốm, đã được đăng ký trong 6 tháng liên tiếp trong báo cáo hàng ngày của bệnh nhân và được báo cáo trong những lần thăm khám theo chương trình. Kết quả được thể hiện ở trong các Bảng 7 và 8.

Trong 58 phụ nữ tiền mãn kinh, khoảng thời gian những ngày có vết đốm/chảy máu theo kiểu ban đầu của họ, giữ không thay đổi trong suốt sáu chu trình điều trị với ba liều lượng.

Bảng 7. Những ngày vết đốm/chảy máu trung bình trong mỗi đánh giá cho mỗi loại điều trị ở những phụ nữ tiền mãn kinh.

Các giá trị thay đổi	Phân tích	Đánh giá (tháng)						
		Ban đầu và bắt đầu điều trị	Tháng thứ nhất	Tháng thứ 2	Tháng thứ 3	Tháng thứ 4	Tháng thứ 5	Tháng thứ 6
Điều trị A n=22								
Vết đốm	n	9	11	11	10	10	9	8
	ngày trung bình	3,0	3,2	5,1	3,3	2,5	2,7	2,1
	(tối thiểu-tối đa)	(1,0-6,0)	(2,0-5,0)	(2,0-18,0)	(1,0-9,0)	(1,0-4,0)	(1,0-4,0)	(1,0-4,0)
Chảy máu	n	8	11	12	12	10	6	9
	ngày trung bình	3,4	4,1	3,9	4,0	3,8	3,2	4,0
	(tối thiểu-tối đa)	(1,0-5,0)	(1,0-8,0)	(1,0-10,0)	(2,0-7,0)	(3,0-7,0)	(1,0-5,0)	(3,0-7,0)
Điều trị B n=15								
Vết đốm	n	8	11	11	7	11	9	9
	ngày trung bình	3,6	4,4	3,4	4,3	3,1	3,1	2,6
	(tối thiểu-tối đa)	(2,0-8,0)	(2,0-13,0)	(2,0-5,0)	(2,0-12,0)	(2,0-6,0)	(2,0-5,0)	(1,0-4,0)

	tối đa)							
Chảy máu	n	8	11	9	8	10	9	11
	ngày trung bình	3,0	3,5	2,9	3,3	2,9	3,0	3,8
	(tối thiểu-tối đa)	(1,0-5,0)	(1,0-7,0)	(1,0-5,0)	(2,0-4,0)	(1,0-4,0)	(1,0-7,0)	(1,0-9,0)
Điều trị C n=21								
Vết đốm	n	7	10	11	9	9	10	10
	ngày trung bình	4,9	4,5	4,2	5,6	5,2	5,3	4,0
	(tối thiểu-tối đa)	(3,0-6,0)	(1,0-14,0)	(1,0-9,0)	(1,0-14,0)	(1,0-9,0)	(1,0-21,0)	(1,0-11,0)
Chảy máu	n	7	8	8	7	10	7	8
	ngày trung bình	3,4	3,8	3,9	3,9	3,7	2,6	2,9
	(tối thiểu-tối đa)	(1,0-5,0)	(2,0-7,0)	(3,0-7,0)	(2,0-7,0)	(1,0-6,0)	(1,0-4,0)	(1,0-7,0)

Trong số 45 phụ nữ sau mãn kinh, nhóm mà thể hiện tỷ lệ lớn nhất giai đoạn có vết đốm/chảy máu là giai đoạn mà nhận điều trị 1 mg Estradiol/30mg Progesteron (6 người ngoài khoảng 15 phụ nữ) với khoảng thời gian là 15 ngày.

Bảng 8. Ngày vết đốm/chảy máu trung bình trong mỗi đánh giá cho mỗi loại điều trị ở phụ nữ sau mãn kinh.

Các giá trị thay đổi	Phân tích	Đánh giá (tháng)						
		Ban đầu và bắt đầu điều trị	Tháng thứ nhất	Tháng thứ 2	Tháng thứ 3	Tháng thứ 4	Tháng thứ 5	Tháng thứ 6
Điều trị A n=16								
Vết đốm	n	1	1	-	1	-	-	1
	ngày trung bình	2,0	1,0	-	2,0	-	-	3,0
	(tối thiểu-tối đa)	(2,0)	(1,0)	-	(2,0)	-	-	(3,0)
Chảy máu	n	-	-	-	1	-	-	1
	ngày trung bình	-	-	-	4,0	-	-	1,0
	(tối thiểu-tối đa)	-	-	-	(4,0)	-	-	(1,0)
Điều trị B n=14								
Vết đốm	n	1	-	1	3	2	3	1
	ngày trung bình	5,0	-	3,0	2,3	3,5	2,3	5,0
	(tối thiểu-tối đa)	(5,0)	-	(3,0)	(1,0-5,0)	(1,0-6,0)	(1,0-4,0)	(5,0)
Chảy máu	n	-	-	1	1	-	1	-
	ngày trung bình	-	-	4,0	1,0	-	2,0	-

	(tối thiểu- tối đa)	-	-	(4,0)	(1,0)	-	(2,0)	-
Điều trị C n=15								
Vết đốt	n	-	2	3	6	4	5	6
	ngày trung bình	-	2,5	2,0	4,8	3,0	3,6	3,2
	(tối thiểu- tối đa)	-	(2,0- 3,0)	(1,0- 3,0)	(3,0- 6,0)	(2,0- 4,0)	(2,0- 5,0)	(1,0- 9,0)
Chảy máu	n	-	-	2	2	2	2	6
	ngày trung bình	-	-	3,5	1,0	3,0	3,0	2,2
	(tối thiểu- tối đa)	-	-	(2,0- 5,0)	(1,0)	(2,0- 4,0)	(3,0)	(1,0- 4,0)

Độ an toàn tại chỗ và toàn thân

Ba điều trị thể hiện khả năng dung chịu cục bộ hoặc toàn thân thành công sau khi áp dụng 545 lần tiêm hàng tháng. Các tác dụng phụ được quan sát thấy với số lần rất thường dụng ($\geq 10\%$) và thông thường ($\geq 10\%$, $<10\%$) được trình bày trong Bảng 9.

Khả năng dung chịu cục bộ, đau ở điểm tiêm là trường hợp được phân loại là rất thường dụng và viêm ở điểm tiêm được quan sát là trường hợp thông thường trong ba lần điều trị được đánh giá.

Liên quan đến các tác dụng phụ toàn thân, đau đầu sau đó là đau vú là các trường hợp được quan sát thấy là rất thường dụng; tính dễ bị kích thích, ốm, chóng lo lắng và nhìn không rõ nét được quan sát là trường hợp thông dụng trong suốt nghiên cứu.

Bảng 9 Tác dụng phụ với phân loại rất thông dụng và thông dụng

Toàn thân bị ảnh hưởng	Các trường hợp	Rất thông dụng ($\geq 10\%$)			Thông dụng ($\geq 1\%$ đến $<10\%$)		
		A n=38	B n=29	C n=36	A n=38	B n=29	C n=36
Chung	Chứng chuột rút	--	--	--	✓	--	--
	Đau đầu	✓	✓	✓	--	--	--
Tim mạch	Đánh trống ngực	--	--	--	--	✓	--
	Thiếu mạch ngoại vi	--	--	--	--	--	✓
	Chứng tim đập nhanh	--	--	--	--	✓	--
Tiêu hóa	Cơn đau bụng hạ vị	--	--	--	✓	--	--
	Chứng biếng ăn	--	--	--	--	✓	--
	Chứng thèm ăn tăng	--	--	--	--	✓	--
	Buồn nôn	--	--	--	--	--	✓
Chuyển hóa dinh dưỡng	Giảm lipit huyết	--	--	--	✓	--	✓
	Chứng tăng lipit huyết	--	--	--	--	--	✓
Xương-cơ	Bệnh khớp	--	--	--	✓	--	✓
	Chứng đau cơ	--	--	--	✓	--	✓
	Đau xương	--	--	--	--	--	✓
Thần kinh	Chứng trầm cảm	--	--	--	✓	--	--
	Tính hưng hăng	--	--	--	--	--	✓

	Đau khổ	--	--	--	--	--	✓
	Chứng lo lắng	--	---	--	--	--	✓
	Chứng sợ đêm	--	--	---	--	--	✓
	Chứng mất ngủ	--	--	--	✓	--	✓
	Tính dễ bị kích thích	--	--	--	✓	✓	✓
	Óm	--	--	--	✓	✓	✓
	Tình trạng kích động	--	--	--	✓	✓	✓
Bệnh về da (ở vị trí áp dụng)	Nóng bỏng	--	--	--	--	✓	✓
	Tăng	--	--	--	✓	✓	✓
	Cơn đau	✓	✓	✓	--	--	--
	Vết bầm máu	--	--	--	--	--	✓
	Chai cứng	--	--	--	--	--	✓
	Chứng phù	--	--	--	✓	--	--
	Ban đỏ	--	--	--	--	✓	--
Cơ quan giác quan	Nhìn không rõ nét	--	--	--	✓	✓	✓
	Biến đổi thị giác	--	--	--	--	--	✓
Cơ quan sinh dục - niệu	Tăng độ dày màng trong dạ con	--	--	--	✓	✓	--
	Tăng chảy máu kinh nguyệt	--	--	--	--	--	✓
	Đau bụng kinh nguyệt	--	--	--	--	✓	--

	Thay đổi nang xơ vú	--	--	--	✓	--	--
	Phân hủy u nang	--	--	--	--	✓	--
	Viêm xương chậu	--	✓	--	✓	--	✓
	Đau vú	✓	--	✓	--	✓	--
	Giữ nước	--	--	--	✓	✓	--

Tóm tắt công hiệu và độ an toàn

Công hiệu

Kết quả thể hiện rằng ba lần điều trị có tác dụng làm giảm các triệu chứng hội chứng mãn kinh trong khoảng thời gian là 1 tháng, việc giảm này được duy trì với xu hướng giảm cho đến cuối nghiên cứu.

Giảm các triệu chứng vận mạch ở cuối tháng điều trị thứ sáu là:

84% với liều lượng là 0,5 mg E2/15 mg P4

89% với liều lượng là 1mg E2/20 mg P4

93% với liều lượng là 1mg E2/30 mg P4

Điều trị với 1 mg E2/20 mg P4 duy trì công hiệu tốt hơn và trạng thái cân bằng an toàn so sánh với hai điều trị khác.

Các triệu chứng âm hộ-âm đạo thể hiện xu hướng giảm với 3 lần điều trị, với sự khác biệt thống kê đáng kể trong điều trị với 1mg E2/20mg P4.

Chất lượng cuộc sống (được xác định theo thang điểm UTLAN) của phụ nữ tham gia trong nghiên cứu có sự tăng đáng kể ($p < 0,05$) theo phạm vi nghề nghiệp (điều trị A và C) và dễ xúc động (điều trị A và B) và trong phạm vi sức khỏe và giới tính, không thấy sự cải thiện đáng kể ($p > 0,05$).

Độ an toàn

Được đánh giá qua việc ghi nhận kiểu vết đốm/chảy máu và tác dụng phụ phản ánh khả năng dung chịu; tại chỗ, toàn thân và để thay đổi tình trạng màng trong dạ con.

Phụ nữ tiền mãn kinh vẫn có kinh nguyệt bình thường nhận ba điều trị. Số lần vết đốm/chảy máu giảm ở nhóm gồm phụ nữ sau mãn kinh mà nhận điều trị với liều lượng là 0,5mg E2/15mg P4 và 1,0mg E2/20 mg P4 so sánh với với liều lượng là 1,0 mg E2/30 mg P4.

3 điều trị đã được đánh giá về khả năng dung chịu cục bộ hoặc toàn thân có thể chấp nhận được trong tổng số 545 lần dùng trong cơ.

Về việc đánh giá khả năng dung chịu, triệu chứng thông thường nhất là đau ở vị trí áp dụng, trong việc điều trị bằng 1,0mg E2/30 mg P4 là 6,29%, điều trị bằng 1,0mg E2+20mg P4 là 5,26% và trong việc điều trị bằng 0,5mg E2/15mg P4 là 4,1%, nhưng không có trường hợp nào nó là lý do để bỏ điều trị.

Các tác dụng phụ toàn thân với mỗi liên quan rõ ràng, 8 trường hợp ngoài tổng cộng 317 trường hợp, thể hiện 2,5% của tổng số các trường hợp được ghi nhận. Chỗ xuất hiện đầu tiên được ghi nhận: Chứng đau cơ (3 trong số 317= 0,95%) liên quan đến nhóm bụng/xương chậu và chỗ thứ hai là đau vú (2 trong số 317=0,63%), là các trường hợp thường xuyên nhất liên quan đến Estradiol và Progesteron.

Các trường hợp mà là nguyên nhân bỏ nghiên cứu là đau đầu/rối loạn thị giác (4/103 người tình nguyện) và một trường hợp làm trầm trọng khả năng suy tĩnh mạch.

Không quan sát thấy tổn hại đến độ khỏe của màng trong dạ con với việc sử dụng những điều trị trong mẫu phân tích. Việc đánh giá độ an toàn màng trong dạ con được tiến hành qua siêu âm trong mẫu phụ của những người tình nguyện qua sinh thiết màng trong dạ con. Kết quả của siêu âm chứng tỏ rằng độ dày màng trong dạ con trung bình là từ nhỏ hơn đến 5mm cả ở những phụ nữ tiền mãn kinh và phụ nữ sau mãn kinh và sinh thiết màng trong tử cung được ghi nhận là không xuất hiện sự tăng sản.

Không quan sát thấy sự tăng sản sau sáu tháng áp dụng liên tục ba kiểu điều trị.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa giải phóng kéo dài trong hỗn dịch, chứa các hạt estradiol và progesteron giải phóng kéo dài để thay thế hormone ở động vật có vú giống cái ở mức liều thấp và siêu thấp, dưới dạng hỗn dịch thuốc tiêm được tạo ra bởi các hạt estradiol, các hạt progesteron, chất hoạt động bề mặt, chất đẳng trương, chất làm tăng độ nhớt và một hoặc nhiều chất bảo quản, khác biệt ở chỗ:

dược phẩm liều lượng thấp chứa estradiol với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 1,0mg và progesteron với lượng nằm trong khoảng từ 20mg đến 75mg, và

dược phẩm liều lượng siêu thấp chứa estradiol với lượng nằm trong khoảng từ 0,25mg đến 0,5mg và progesteron là 15,0mg.

2. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 1, trong đó các hạt estradiol có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 1 và 100 micromét.

3. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 1, trong đó các hạt progesteron có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 1 và 100 micromét.

4. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 1, trong đó sản phẩm thu được là hỗn dịch.

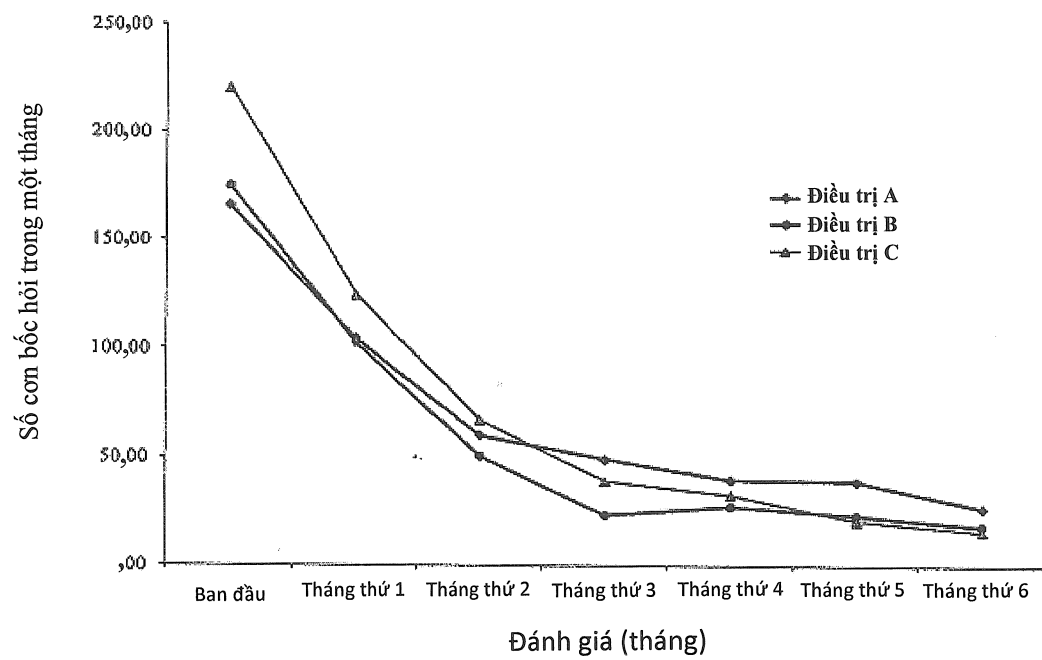
5. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm gồm: polysorbat 20 polysorbat 80, dioctyl natri sulfosuxinat và dầu nhựa cây polyoxyetylen.

6. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 1, trong đó chất đẳng trương được chọn từ nhóm gồm: natri clorua, lactoza, trehaloza, manitol, glyxerin và sucroza.

7. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 1, trong đó chất bảo quản được chọn từ nhóm gồm: metylparaben, propylparaben, phenol, thiomersal, m-cresol, clobutanol, benzalkoni clorua, rượu benzylic và 2- phenoxyetanol.

8. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 1, trong đó chất làm tăng độ nhớt được chọn từ nhóm gồm: natri carboxymetyl xenluloza, polyetylen glycol 300, polyetylen glycol 400, polyetylen glycol 3350.

9. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 8, trong đó độ pH của chế phẩm dùng để tiêm là nằm trong khoảng từ 4 và 7.

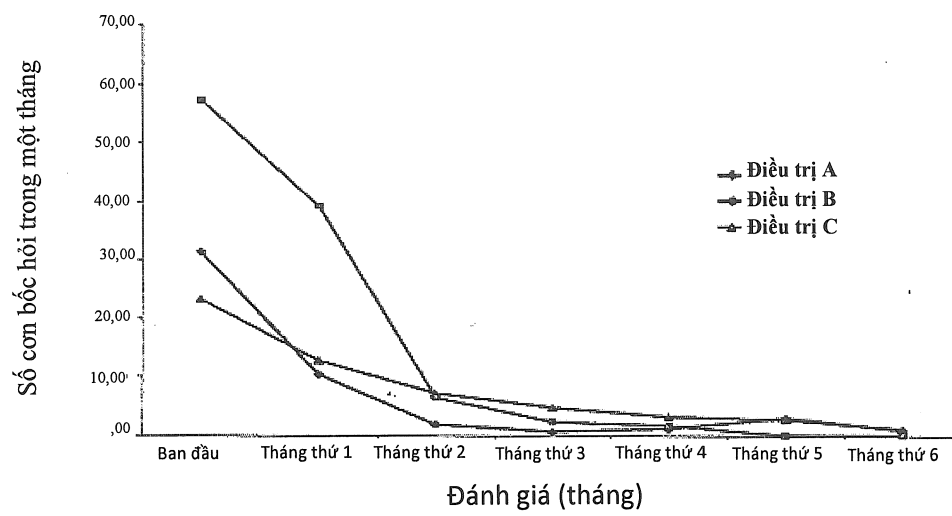


A= 0,5 mg E2 + 15 mg P4

B= 1,0 mg E2 + 20 mg P4

C= 1,0 mg E2 + 30 mg P4

FIG. 1

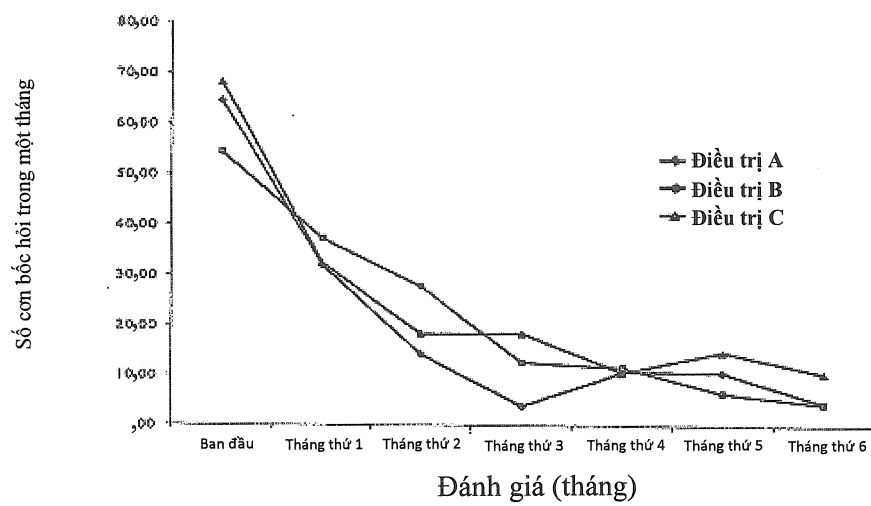


A= 0,5 mg E2 + 15 mg P4

B= 1,0 mg E2 + 20 mg P4

C= 1,0 mg E2 + 30 mg P4

FIG. 2



A= 0,5 mg E2 + 15 mg P4

B= 1,0 mg E2 + 20 mg P4

C= 1,0 mg E2 + 30 mg P4

FIG. 3