

UŽITNÝ VZOR

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2012 - 26944**

(22) Přihlášeno: **05.11.2012**

(47) Zapsáno: **28.01.2013**

(11) Číslo dokumentu:

24860

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/718 (2006.01)
A61K 31/569 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

(73) Majitel:

Zentiva, k.s., Praha - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Řezáč Jaroslav, Neratovice, CZ
Heřt Jakub, Dobřejovice, CZ

(74) Zástupce:

Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing. Jana
Fuchsová, Vinohradská 37, Praha 2, 12000

(54) Název užitečného vzoru:

**Antikoncepční tableta pro orální užití, jenž je součástí kombinovaného
antikoncepčního prostředku**

CZ 24860 U1

Antikoncepční tableta pro orální užití, jenž je součástí kombinovaného antikoncepčního prostředku

Oblast techniky

5 Technické řešení se týká antikoncepční tablety pro orální užití, obsahující dienogest, ethinyl-estradiol a kombinaci kukuřičného škrobu a sodné soli karboxymethylškrobu a kombinovaného antikoncepčního prostředku pro orální užití, který obsahuje 24 antikoncepčních tablet zabalených do blistru.

Dosavadní stav techniky

10 Kombinované antikoncepční přípravky obsahující některou látku ze skupiny gestagenů spolu s látkou ze skupiny estrogenů nebo jejich derivátů jsou nejčastěji využívanou metodou antikoncepce u žen v plodném věku. Jsou známy různé režimy jejich užívání, jako např. 21 tablet užívaných během 21 po sobě následujících dnů, následovaných sedmidenním obdobím bez užívání tablet. Stále častěji se však hovoří o výhodě režimu, kdy je užíváno 24 tablet během 24 dní z 28 denního cyklu. Při takovémto užívání dochází k menšímu kolísání hormonálních hladin během 15 jednoho cyklu, a také dávky hormonů v jednotlivých tabletách mohou být nižší.

Dienogest je derivátem 19-nortestosteronu, na rozdíl od jiných gestagenů této skupiny má však na pozici 17 místo ethinylové skupiny skupinu kyanomethylovou. Tato ve světě steroidních hormonů zcela originální struktura (z přírodních látek se vyskytuje např. u vitamínu B12) mu propůjčuje řadu nových vlastností. Například tu, že se vyhýbá oxidativní metabolizaci na jaterním 20 cytochromovém systému P-450 a nedochází tedy k interferencím s odbouráváním jiných endogenních látek ani léčiv.

Dienogest má silný gestagenní efekt při absenci androgenního působení a současně i značný účinek antiandrogenní, neboť antagonizuje účinky androgenů na genové úrovni (potlačuje proliferaci buněk stimulovanou androgeny) rovněž inhibuje endogenní biosyntézu androgenů. Po per 25 orálním podání se dienogest velice dobře vstřebává a minimálně se váže na transportní proteiny v krvi. Tím je dána jeho vysoká biologická dostupnost a také vysvětlení, proč má dienogest i přes relativně slabou afinitu k progesteronovému receptoru silný gestagenní účinek in vivo. Dienogest má zdaleka nejkratší poločas vylučování ze všech antikoncepčně využívaných progestinů (9 hodin), nedochází proto k jeho kumulaci v organismu.

30 Dienogest má příznivý vliv na periferní metabolismus androgenů nejen tím, že nevykazuje parazitní androgenní efekty jako jiné 19-norsteroidy a má i účinek antiandrogenní, ale významný je i fakt, že nevytěšňuje androgeny z vazby na transportní proteiny. Vede tak k významnému poklesu sérových koncentrací volného testosteronu a ovlivňuje tak příznivě androgen-dependentní kožní jevy, zvláště akné, vnímané ženami velmi nepříznivě.

35 Výraznými periferními účinky a zároveň poměrně slabými centrálními účinky lze vysvětlit, proč má dienogest velmi silné postovulační účinky antikoncepční (i když účinek antigonadotropní je jen slabý) a proč je velmi vhodným lékem např. pro léčbu endometriózy (Gynekolog, 2007 (5), str. 184-186).

40 Patent EP 0 956 024 nárokuje užívání antikoncepčního přípravku obsahujícího estrogen a jeden gestagen vybraný ze skupiny trimegeston a dienogest po dobu 23 až 25 dní z 28 denního menstruačního cyklu, následované 3 až 5 denním užíváním placeba bez antikoncepčního účinku nebo 3 až 5 denním vynecháním užívání antikoncepčních tablet. Dávka dienogestu v jedné antikoncepční tabletě se může pohybovat v rozmezí 250 mg až 4 g. V dokumentu však není uvedený žádný příklad kompozice obsahující dienogest. Jediný uvedený příklad kompozice je kompozice 45 obsahující trimegeston a 0,15 µg ethinylestradiolu. Jako plnivo byla použita laktóza, jako rozvolňovaadlo mikrokrytalická celulóza a draselná sůl polakrilinu, jako lubrikant magnezium stearát a potah byl tvořen směsí Opadry Pink, polyethylenglykol 1500 a vosk.

Mezinárodní přihláška WO 2006/087173 A1 popisuje farmaceutické kompozice obsahující 1,5 mg nebo 2 mg dienogestu a 0,015 mg nebo 0,02 mg ethinylestradiolu pro užívání po dobu alespoň 21 dní. V tomto dokumentu však opět nejsou popsány žádné konkrétní kompozice obsahující tyto účinné látky.

- 5 Kombinovaný přípravek pro antikoncepci, který se užívá po dobu 23 až 24 dní od začátku menstruačního cyklu s následným 3 až 4 denním vynecháním užívání (případně podáváním placeba bez účinných látek), přičemž celý cyklus trvá 28 dní, byl popsán v patentu EP 0 735 883. V tabletách s účinnými látkami byl kombinován estrogen vybraný ze skupiny 17 β -estradiol a ethinylestradiol s gestagenem vybraným ze skupiny gestoden, levonorgestrel, desogestrel, ketodesogestrel, norgestimat, norethisteron a cyproteron acetát. V tomto dokumentu však nejsou uvedeny
10 žádné příklady kompozicí obsahujících tyto účinné látky.

- Přihláška WO 2009/015766 A1 popisuje jednofázový farmaceutický přípravek k léčbě krevního tlaku obsahující kombinaci dienogestu a ethinylestradiolu v nejméně 21 denních dávkách. V tomto dokumentu jsou popsány formulace s modifikovaným uvolňováním jednotlivých účinných
15 látek, kdy je dienogest v jádře s postupným uvolňováním a ethinylestradiol v potahové vrstvě. Dále jsou popsány formulace obsahující kromě dienogestu a ethinylestradiolu také kyselinu listovou, v nichž je jako jediné rozvolňovadlo použit kukuřičný škrob.

Podstata technického řešení

- 20 Podstatou technického řešení je tableta pro orální užití jako součást kombinovaného antikoncepčního přípravku, obsahující dienogest a ethinylestradiol, která obsahuje dienogest v množství 2 mg, ethinylestradiol v množství 0,02 mg, plnivo, rozvolňovadlo a případně další farmaceuticky přijatelné pomocné látky, přičemž jako rozvolňovadlo je použita kombinace kukuřičného škrobu a sodná sůl karboxymethylškrobu.

- 25 Ve výhodném provedení takováto tableta obsahuje 69 až 92 % hmotn. plniva, 6 až 21 % hmotn. rozvolňovadla, 0,5 až 3 % hmotn. kluzné látky a až 5 % hmotn. pojiva, vztaheno k celkové hmotnosti tablety bez potahu.

Jako plnivo může být použita jedna nebo více látek:

- a) ze skupiny monosacharidů nebo disacharidů, jako je laktóza, sacharóza, rafinóza, glukóza, fruktóza, a další známé ze stavu techniky,
30 b) ze skupiny alkoholických cukrů, jako je manitol, sorbitol, maltitol, xylitol, laktitol a další známé ze stavu techniky,
c) ze skupiny polysacharidů nebo modifikovaných polysacharidů, jako je mikrokrytalická celulóza, prášková celulóza, silikonizovaná mikrokrytalická celulóza,
d) ze skupiny vápenatých solí, jako je hydrogenfosforečnan vápenatý, uhličitan vápenatý, mléčnan vápenatý,
35 nebo jakékoli plnivo známé ze stavu techniky. Preferovaným plnivem je laktóza a případně kukuřičný škrob.

- Příkladem farmaceuticky akceptovatelných pojiv mohou být polyvinylpyrrolidony (PVP) o různých hodnotách K (tj. vykazující různé viskozity v roztoku), mikrokrytalická celulóza, hydroxypropylmethylcelulóza nebo další estery celulózy, étery celulózy, škrob, předželovaný škrob, polymetakrylát a jakékoli jejich směsi. Preferovaným pojivem je PVP K-30.
40

- Příkladem kluzných látek mohou být kyselina stearová nebo její soli, jako je magnezium stearát, magnezium palmitát, magnézium oleát, hydrogenovaný rostlinný olej, hydrogenovaný ricinový olej, mastek, stearyl fumarát sodný, makrogoly (tj. polyethylenglykoly) a jakékoli jejich směsi.
45 Preferovanou kluznou látkou je magnézium stearát.

5 Ve zvláště výhodném řešení tableta obsahuje 69 až 72 % hmotn. laktózy, 14 až 16 % hmotn. kukuřičného škrobu, 5 % hmotn. sodné soli karboxymethylškrobu, 4 % hmotn. povidonu K-30 (tj. polyvinylpyrrolidonu s molekulovou hmotností definovanou hodnotou K 30), 1 % hmotn. magnezium stearátu, vztaženo k celkové hmotnosti tablety bez potahu. Na tuto tabletu je s výho-
dou aplikován potah obsahující jako změkčovaadlo makrogol 6000 (tj. polyethylenglykol o průměrné relativní molekulové hmotnosti 6000), a dále hypromelózu (tj. hydroxypropylmethyl celulózu), oxid titaničitý a mastek.

10 Tabletů, která je předmětem tohoto technického řešení, lze připravit přímým tabletováním nebo granulací ve fluidní vrstvě. V obou případech musí těmto operacím předcházet trituration účinných látek s plnivem při 30 otáčkách za minutu po dobu 30 minut.

15 Tablety, které jsou předmětem technického řešení, jsou určeny pro výrobu kombinovaného antikoncepčního přípravku pro orální použití a mohou být s výhodou baleny do blistrů z fólie obsahující vrstvu PVC (tj. polyvinylchloridu), vrstvu PE (tj. polyethylenu) a vrstvu PVDC (tj. polyvinylidenchloridu) uzavřených hliníkovou fólií (tzv. PVC/PE/PVDC//ALU blistry) nebo do blistrů z hliníkové fólie uzavřených hliníkovou fólií (tzv. ALU//ALU blistry), a to v počtu 24 kusů.

Ve zvláště výhodném provedení obsahuje tento kombinovaný antikoncepční přípravek kromě 24 aktivních tablet (tj. tablet, které jsou předmětem technického řešení, tedy tablet obsahujících dienogest a ethinylestradiol) ještě další čtyři neaktivní tablety bez obsahu jakýchkoli účinných látek (placebo). Celkový počet tablet v blistru je tedy 28.

20 V ještě výhodnějším provedení je kombinovaný antikoncepční přípravek obsahující 24 aktivních tablet a čtyři tablety bez obsahu účinných látek vložen do kartonové krabičky spolu s informačním příbalovým letákem, informujícím ženu, užívající kombinovaný antikoncepční přípravek, o způsobu užívání kombinovaného antikoncepčního přípravku. Kombinovaný antikoncepční přípravek se užívá tak, že po dobu 24 dní z 28 denního cyklu, počínaje prvním dnem menstruačního
25 cyklu, se užívá jedna aktivní tableta denně a následují čtyři dny, během nichž se užívá jedna neaktivní tableta denně.

Tablety, které jsou předmětem tohoto technického řešení, obsahují jako rozvolňovaadlo kombinaci kukuřičného škrobu a sodné soli karboxymethylškrobu. Tato kombinace rozvolňovadel se ukázala jako obzvláště výhodná z hlediska optimální doby rozpadu tablet a uvolňování účinných
30 látek při disolučních testech. Bylo také dosaženo významné snížení koncentrace oxidačních nečistot z ethinylestradiolu.

Přesto je jako jedno z výhodných řešení uveden kombinovaný antikoncepční přípravek, obsahující 24 aktivních tablet a případně 4 neaktivní tablety, zabalený do blistru ALU//ALU v inertní atmosféře. Touto inertní atmosférou se rozumí atmosféra s obsahem kyslíku nižším, než je přirozený obsah kyslíku ve vzduchu. Obsah kyslíku v inertní atmosféře je tedy menší než 21 % obj., s
35 výhodou však menší než 5 % obj. Za zvláště výhodnou inertní atmosféru lze pokládat takovou, která je tvořena alespoň 95 % obj. dusíku nebo 95 % obj. argonu.

Příklad provedení

Název látky	Množství (mg/tableta)	Funke	Specifické
Účinné látky			
Dienogest	2,00	účinná látka	In-house
Ethinylestradiol	0,02	účinná látka	Ph.Eur.
Jádro tablety			
Monohydrát laktózy	57,18	plnivo	Ph.Eur.
Kukuřičný škrob	12,00	plnivo, rozvolňovadlo	Ph.Eur.
Polyvinylpyrrolidon molekulové hmotnosti definované hodnotou K 30 (Povidon K-30)	3,00	pojivo	Ph.Eur.
Sodný glykolát škrobu	5,00	rozvolňovadlo	Ph.Eur.
Magnézium stearát	0,80	kluzná látka	Ph.Eur.
Potah tablety			
Hydroxypropylmethyl celulóza	3,60	filmotvorná látka	Ph.Eur.
Polyethylenglykol o průměrné relativní molekulové hmotnosti 6000 (Macrogol 6000)	0,48	změkčovadlo	Ph.Eur.
Oxid titaničitý	0,90	barvivo	Ph.Eur.
Mastek	1,02	kluzná látka	Ph.Eur.
Celkem	86,00		

NÁROKY NA OCHRANU

- 5 1. Tableta pro orální užití jako součást kombinovaného antikoncepčního přípravku obsahující dienogest a ethinylestradiol, **vyznačující se tím**, že obsahuje dienogest v množství 2 mg, ethinylestradiol v množství 0,02 mg, plnivo, rozvolňovadlo a případně další farmaceuticky přijatelné pomocné látky, přičemž jako rozvolňovadlo je použita kombinace kukuřičného škrobu a sodná sůl karboxymethylškrobu.

2. Tableta podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsahuje 69 až 92 % hmotn. plniva, 6 až 21 % hmotn. rozvolňovadla, 0,5 až 3 % hmotn. kluzné látky a až 5 % hmotn. pojiva, vztaženo k celkové hmotnosti tablety bez potahu.
- 5 3. Tableta podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že obsahuje 69 až 72 % hmotn. laktózy, 14 až 16 % hmotn. kukuřičného škrobu, 5 % hmotn. sodné soli karboxymethylškrobu, 4 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu s molekulovou hmotností definovanou hodnotou K 30, 1 % hmotn. magnezium stearátu, vztaženo k celkové hmotnosti tablety bez potahu.
- 10 4. Tableta podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že tableta je opatřena potahem obsahující polyethylenglykol o průměrné relativní molekulové hmotnosti 6000, hydroxypropylmethyl celulózu, oxid titaničitý a mastek.
5. Kombinovaný antikoncepční přípravek pro orální použití, **vyznačující se tím**, že obsahuje 24 tablet podle nároků 1 až 4 uložených v blistru z fólie obsahující vrstvu polyvinylchloridu, vrstvu polyethylenu a vrstvu polyvinylidenchloridu uzavřenou hliníkovou fólií nebo v blistru z hliníkové fólie uzavřeném hliníkovou fólií.
- 15 6. Kombinovaný antikoncepční přípravek podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje 4 tablety bez účinných látek.
7. Kombinovaný antikoncepční přípravek podle nároku 5 nebo 6, **vyznačující se tím**, že blistr je vložen do kartonové krabičky spolu s informačním příbalovým letákem, informujícím ženu, užívající kombinovaný antikoncepční přípravek, o způsobu užívání kombinovaného antikoncepčního přípravku.
- 20 8. Kombinovaný antikoncepční přípravek podle nároku 5, 6 nebo 7, **vyznačující se tím**, že tablety jsou uloženy v blistru z hliníkové fólie, uzavřené hliníkovou fólií - ALU//ALU pod inertní atmosférou.
9. Kombinovaný antikoncepční přípravek podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že obsah kyslíku v inertní atmosféře je menší než 21 % obj.
- 25 10. Kombinovaný antikoncepční přípravek podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že obsah kyslíku v inertní atmosféře je menší než 5 % obj.
11. Kombinovaný antikoncepční přípravek podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že inertní atmosféra je tvořena alespoň 95 % obj. dusíku.
- 30 12. Kombinovaný antikoncepční přípravek podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že inertní atmosféra je tvořena alespoň 95 % obj. argonu.

Konec dokumentu
