(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 961098 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 961098

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.09.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.03.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.04.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **08.09.1994 PCT/EP1994/002997**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.09.1993 NL 9301562 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Saturnus AG, 11, rue Aldringen, 2960 Luxembourg, LUXEMBURG, (LU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Koninckx, Philippe Robert Marie, Bierbeek, BELGIA, (BE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Heinänen Oy Patenttitoimisto, Airport Plaza, Äyritie 8 D, 01510 Vantaa

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Menetelmä progestogeniä ja estrogeniä sisältävän korvikkeen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av surrogat innehållande progestogen och estrogen

(57) Tiivistelmä - Sammandrag - Abstract

Keksintö koskee korvaushoitoon ja suun kautta tapahtuvaan raskauden ehkäisyyn tarkoitettua valmistetta, joka sisältää vähintään yhtä progestiinia ja vähintään yhtä estrogeenia ja jossa estrogeeniannos vaihtelee jaksottain siten, että verenvuoto vältetään oleellisesti, jolloin jakso on edullisesti vähemmän kuin 10 päivää, edullisesti vähemmän kuin 7 päivää, kuten valmisteita, jotka sisältävät progestiinia ja/tai estrogeenia suun kautta otettavassa, transdermaalisessa, parenteraalisessa ja/tai implantoitavassa käyttömuodossa. Uppfinningen avser en produkt för substitution terapi och hämmande av graviditet genom munnen, som innehåller åtminstone en progestin och åtminstone en estrogen och vid vilken estrogendosen varierar periodvis så, att blödningen väsentligen undviks, varvid perioden är företrädesvis mindre än 10 dagar, fördelaktig mindre än 7 dagar, såsom produkter, som innehåller progestin och/eller estrogen i transdermal, parenteral och/eller implanterbar form som tas genom munnen.

VÄHINTÄÄN YHTÄ PROGESTIINIA JA VÄHINTÄÄN YHTÄ ESTROGEENIA SISÄLTÄVÄ VALMISTE KORVAUSHOITOA VARTEN

Tämä keksintö koskee valmistetta korvaushoitoa varten ja raskauden ehkäisyä varten otettavaksi suun kautta. Erityisesti tämä keksintö koskee toisaalta niiden vaikutusten lievittämistä, jotka ilmenevät, kun munasarjat vähentävät naishormonien tuotantoa tai lakkaavat tuottamasta niitä, esimerkiksi menopaussin aikana. Korvaushoito on pääasiallisesti tarkoitettu amenorrean (kuukautisvuodon puuttumisen) aiheuttamiseksi verenvuodon ollessa merkityksetöntä.

Menopaussin aikana ja sen jälkeen nämä vaikutukset käsittävät kuumat aallot ja yöhikoamisen, emättimen surkastumisen, joka voi johtaa seksuaalisiin vaikeuksiin, luun kalkkikadon, sydän- ja verisuonitautien lisääntymisen ja psyykkiset oireet, joihin liittyy syy-yhteys, joka on tavallisesti vaikea osoittaa.

Tämän päivään saakka on käytetty erityyppisiä korvaushoitoja, jotka käsittävät hormonihoidon käyttämällä yhtä tai useampaa estrogeenia tai yhtä tai useampaa progestiinia.

Yhden hoidon mukaisesti potilaalle annetaan pieniä annoksia estrogeenia ja progestiinia, mutta tällainen hoito on tehotonta kalkkikadon ja sydän- ja verisuonitautien suhteen.

Toisessa hoidossa estrogeenin ja progestiinin luonnollista sykliä noudatetaan niin tarkasti kuin mahdollista. Tämä hoito johtaa väistämättä kuukautisiin ja sen etu on vähentynyt kohtusyöpäriski.

Vielä muun hoidon mukaisesti potilaalle annetaan vain estrogeeneja annos, joka on pienempi kuin kynnysannos, joka tarvitaan kuukautisvuodon aikaansaamiseksi. Tämän hoidon haittapuolena on kuitenkin lisääntynyt kohtusyöpäriski.

Viimeisimmän tunnetun hoidon mukaisesti potilaalle annetaan estrogeeneja ja progestiineja jatkuvasti siten, että kohdun limakalvo ei lisäänny. Tämän hoidon haittapuolena on kuitenkin vähäisen, epäsäännöllisen verenvuodon esiin-

tyminen luvattoman usein.

Tämän keksinnön kohteena on korvaushoidon tuottaminen, jolloin mainitulla hoidolla edellä kuvattuja haittapuolia esiintyy paljon vähäisemmässä määrin ja tavoitteena on amenorrean aiheuttaminen verenvuodon ollessa merkityksetöntä pitkäksi aikaa (monista kuukausista vuosiin).

Toisaalta tämä keksintö koskee valmisteita, jotka on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn otettavaksi suun kautta, oleellisesti jatkuvaan käyttöön.

Käytetettäessä jatkuvasti suun kautta otettavaa raskaudenehkäisyvalmistetta välivuotoja esiintyy usein. Tämän keksinnön mukaiset valmisteet on suunniteltu kuukautisvuodon aiheuttamiseksi säännöllisesti, pidennetyn kierron puitteissa tai lopulta pysyvän amenorrean aiheuttamiseksi, mutta ne ovat tunnettuja optimaalisesta (kierron) kontrolloinnista ja/tai oleellisesti vähentyneestä välivuotojen esiintymisestä.

Julkaisussa EP-A-559 240 julkaistaan valmisteet korvaushoitoa varten ja raskauden ehkäisyä varten otettavaksi suun kautta, jolloin valmisteissa estrogeeniannos on muuttumaton ja progestiiniannosta muutetaan jaksottain.

Kuitenkin parannus kohdun limakalvon verenvuodon estämiseksi on vähäinen. Kuitenkin, koska suurempien progestiiniannosten käyttö tuotti parempia tuloksia kuin pienempien annosten käyttö, näyttää epäloogiselta käyttää jaksottain vaihtelevia estrogeeniannoksia.

Tämä keksintö perustuu havaintoon, että yllättäen käytettäessä jaksottain vaihtelevia estrogeeniannoksia, verenvuodon ja välivuotojen esiintyminen vältetään oleellisesti. Tällöin estrogeeniannos vaihtelee siten, että estrogeenivaltaiset ja progestiinivaltaiset jaksot esiintyvät vuorotellen jaksojen ollessa riittävän lyhyitä. Tämä lyhyt jaksotus estrogeeniannoksessa on välttämätön verenvuodon välttämiseksi.

Yksinkertaisesti kun potilaalle annettiin ajoissa progestiinin tai estrogeenin annos, joka oli oleellisesti

muuttumaton, ja ajoissa estrogeenia tai progestiinia, jonka määrä vaihteli vähintään kahden annospitoisuuden välillä, oli mahdollista aiheuttaa haluttu amenorrea ilman että verenvuotoa ilmeni pitkään aikaan.

Siten tämä keksintö koskee valmistetta korvaushoitoa varten ja raskauden ehkäisyä varten otettavaksi suun kautta, jolloin se sisältää vähintään yhtä progestiinia ja vähintään yhtä estrogeenia ja siinä estrogeeniannos vaihtelee jaksottain siten, että verenvuoto vältetään oleellisesti.

Pannaan merkille, että valmiste formuloidaan siten, että progestiinin tai estrogeenin osalta saavutetaan oleellisesti muuttumaton konsentraatio veressä, samalla kun esterogeenin konsentraatio veressä vaihtelee kahden konsentraation välillä. Jakson täytyy olla riittävän lyhyt ja yleensä se on vähemmän kuin 10 päivää. Jakson pituus on tavallisesti vähemmän kuin 7 päivää. Jakson pituus on yleensä 2 - 9 päivää, edullisesti 2 - 6 päivää. On kuitenkin ilmeistä, että jaksotus riippuu käytetyistä estrogeeneista ja progestiineista ja käytetyistä annoksista. Sekä estrogeenin että progestiinin jaksotus että konsentraatiot on helppo määrittää käyttämällä rutiininomaista kokeilua.

Keksinnön erään suoritusmuodon mukaisesti valmiste sisältää muuttumattoman progestiiniannoksen, kun taas estrogeeniannos vaihtelee kahden pitoisuuden välillä. Tämä valmiste on suositeltava, koska tällöin on olemassa suurempi varmuus verenvuodon välttämiseksi pitkän aikaa.

Toisen suoritusmuodon mukaisesti valmiste sisältää vaihtelevat määrät progestiinia ja estrogeenia suhteiden vaihdellessa kuitenkin siten, että verenvuoto vältetään ja saadaan aikaan amenorrea.

Yleensä voidaan käyttää kaikkia tunnettuja progestiineja, kuten

progesteronia	300 - 900 mg/päivä
noretisteroniasetaattia	2 - 5 mg/päivä
medroksiprogesteroniasetaattia	1 - 5 mg/päivä
d-norgestreelia	30 - 150 µgr/päivä

desogestreelia	30 - 150 µgr/päivä
norgestimaattia	30 - 150 µgr/päivä
syproteroniasetaattia	0,2 - 2 mg/päivä
gestodeenia	10 - 150 µg/päivä
3-ketodesogestreelia	10 - 150 µg/päivä
drospirenonia	0,2 - 3,0 mg/päivä

tai niiden yhdistelmiä. On huomattava, että valmiste voi sisältää yhtä tai useampaa progestiinia tai estrogeenia.

On ilmeistä, että progestiinin ja estrogeenin määrä riippuu henkilöstä (yleisrakenteesta ja iästä), progestiin(e)ista ja estrogeen(e)ista, antiprogestiinista ja antiestrogeenista ja edellä mainittujen antomuodosta.

Progestiini ja estrogeeni voivat olla kumpikin läsnä suun kautta otettavassa, transdermaalisessa, parenteraalisessa tai implantoitavassa käyttömuodossa korvaushoitoa varten. Valmiste voi olla esimerkiksi käyttömuoto, joka sisältää progestiinin ja estrogeenin, ja toinen vastaava käyttömuoto, joka sisältää progestiinin ja lisätyn annoksen estrogeenia. Progestiini ja estrogeeni voivat tietysti olla läsnä vastaavissa, mutta erillisissä käyttömuodoissa tai keskenään erilaisissa käyttömuodoissa. Progestiini voi olla esimerkiksi implantoitavassa käyttömuodossa, kun taas estrogeeni annetaan suun kautta, transdermaalisesti tai parenteraalisesti annoksena, jossa otetaan huomioon tarvittava ajanjakso keksinnön mukaisesti.

Suun kautta otettava käyttömuoto käsittää tabletit, kapselit, siirapin ja liuokset. Transdermaaliset käyttömuodot käsittävät geelit ja laastarit. Voidaan käyttää esimerkiksi liuskoja, joihin progestiinia ja estrogeenia sisältävät tabletit on järjestetty aikajärjestykseen halutussa suhteessa ja halutuissa jaksoissa. Parenteraalinen käyttömuoto käsittää ruiskenesteen ja vastaavan. Implantoitava käyttömuoto käsittää esimerkiksi tunnetun, implantoitavan, pitkäaikaisesti lääkettä vapauttavan valmisteen.

Valmisteet, jotka on tarkoitettu otettavaksi suun kautta raskauden ehkäisyä varten, sisältävät estrogeeneja ja

progestiineja yleisessä muodossa.

Keksinnön mukaisia valmisteita annettiin 3 - 12 kuukauden ajan 40 naiselle, jotka olivat menopaussissa. Käyttämällä keksinnön mukaisia yhdistelmävalmisteita voitiin saavuttaa pysyvä amenorrea yli 90 %:lla naisista, jolloin kliininen sietokyky havaittiin optimaaliseksi ja jolloin nainen ei erottanut omakohtaista eroa muuttumattoman ja muuttuvan esterogeeniannoksen välillä jakson ollessa noin yhden viikon pituinen.

Käytettäessä keksinnön mukaisia valmisteita suun kautta raskauden ehkäisyyn välivuodot vähenevät oleellisesti.

Esimerkki 1

Keksinnön mukainen valmiste käsitti tyypin A tabletit, jotka sisälsivät 10 µg etinyyliestradiolia, 1 mg estradiolivalerianaattia ja 0,5 mg noretisteronia, ja tyypin B tabletit, jotka sisälsivät 15 µg etinyyliestradiolia 10 µg:n sijasta. Antamalla potilaalle vuorotellen tabletteja A ja B 7 päivän jakson ajan amenorrea voitiin aiheuttaa ilman verenvuotoa hyvin pitkäksi aikaa.

Esimerkki 2

Keksinnön mukainen valmiste sisälsi 1 mg noretisteronia tai 0,5 mg syproteroniasetaattia ja 2 mg estradiolivalerianaattia. Lisäksi valmiste sisälsi tyypin B tabletteja, jotka sisälsivät 3 mg estradiolivalerianaattia 2 mg:n sijasta. Antamalla potilaalle vuorotellen (4 - 5 päivää) tabletteja A ja B tai B ja A amenorrea voitiin aiheuttaa ilman verenvuotoa pitkäksi aikaa.

Esimerkki 3

Keksinnön mukainen valmiste sisälsi tyypin A tabletteja, jotka sisälsivät 15 µg etinyyliestradiolia ja 1 mg estradiolivalerianaattia ja 1 mg noretisteronia. Lisäksi valmiste sisälsi tyypin B tabletteja, jotka sisälsivät 1,5 mg noretisteronia 1 mg:n sijasta. Antamalla potilaalle vuorotellen tabletteja A ja B jaksotuksen ollessa 4 - 7 päivää amenorrea voitiin aiheuttaa ilman verenvuotoa hyvin pitkäksi

aikaa.

Esimerkki 4

Keksinnön mukainen valmiste, joka on tarkoitettu otettavaksi suun kautta raskauden ehkäisyyn ja jolla on optimaalinen kierron kontrolli, koostuu tyypin A-tableteista, jotka sisältävät 20 µg etinyyliestradiolia ja 75 µg gestodeenia. Valmiste sisälsi tyypin B tabletteja, jotka sisälsivät 30 µg etinyyliestradiolia 20 µg:n sijasta. Tabletteja A ja B käytetään vuorotellen 4 jaksoa, jakson ollessa 6 päivää.

Esimerkki 5

Keksinnön mukainen valmiste, joka on tarkoitettu otettavaksi suun kautta raskauden ehkäisyyn ja jolla on optimaalinen kierron kontrolli, koostuu tyypin A-tableteista, jotka sisältävät 15 µg etinyyliestradiolia ja 75 µg gestodeenia, ja tyypin B tableteista, jotka sisälsivät 25 µg etinyyliestradiolia 15 µg:n sijasta. Tabletteja A ja B käytetään vuorotellen 6 jaksoa, jakson ollessa 4 päivää.

Esimerkissä 4 ja 5 käytetään vain etinyyliestradiolia mahdollisimman pienen estrogeeniannoksen käyttämiseksi. Kuitenkin voidaan käyttää suurempiakin estrogeeniannoksia. Muuttumattoman progestiiniannoksen sijasta voidaan käyttää muuttuvia annoksia, jotka vaihtelevat samanaikaisesti ja/tai kasvavassa määrin ottaen huomiooon vaihteleva estrogeeniannos.

Esimerkki 6

Keksinnön mukainen valmiste, joka on tarkoitettu otettavaksi suun kautta raskauden ehkäisyyn, käsittää tyypin A-tabletit, jotka sisältävät 20 µg etinyyliestradiolia ja 75 µg gestodeenia, ja tyypin B tabletit, jotka sisälsivät 30 µg etinyyliestradiolia ja 75 µg gestodeenia ja 50 µg onapristonea. Tabletteja A ja B käytetään vuorotellen 4 jaksoa, kunkin jakson ollessa 6 päivää.

Esimerkki 7

Keksinnön mukainen valmiste hormonin korvaushoitoa varten käsittää tyypin A-tabletit, jotka sisältävät 2 µg

estradiolivalerianaattia ja 50 µg gestodeenia. Tyypin B tabletit sisältävät 3 µg estradiolivalerianaattia ja 25 - 100 µg onapristonea. Käyttämällä tabletteja A ja B vuorotellen 7 päivän jakson ajan amenorrea voitiin aiheuttaa ilman verenvuotoa hyvin pitkäksi aikaa.

Alan ammattimiehelle on ilmeistä, että esimerkeissä ajoittain annettua antiprogestiinia tai antiestrogeenia voidaan muutella yksin tai samanaikaisesti estrogeenien ja/tai progestiinien kanssa. Esimerkiksi antiprogestiinia lisätään muuttumaton annos estrogeenien ja progestiinien todellisiin ja edellä mainittuihin yhdistelmiin tuotteissa hormonin korvaushoitoa varten ja raskauden ehkäisyä varten.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä korvaushoitoa ja raskauden ehkäisyä varten suun kautta otettavan valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähintään yhtä progestiinia ja vähintään yhtä estrogeenia siten, että progestiiniannos on oleellisesti muuttumaton ja esterogeeniannos vaihtelee jaksottain siten, että esterogeenivaltaiset ja progestiinivaltaiset jaksot esiintyvät vuorotellen jolloin verenvuoto vältetään oleellisesti.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmän mukaisessa valmisteessa jaksotus on vähemmän kuin 10 päivää, edullisesti vähemmän kuin 7 päivää.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmän mukaisessa valmisteessa jakson pituus on 2 - 9 päivää, edullisesti 2 - 6 päivää.

4. Patenttivaatimusten 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä progestiini käsittää

progesteronin	300 - 900 mg/päivä
noretisteroniasetaatin	0,2 - 5 mg/päivä
medroksiprogesteroniasetaatin	1 - 5 mg/päivä
d-norgestreelin	30 - 150 µgr/päivä
desogestreelin	30 - 150 µgr/päivä
norgestimaatin	30 - 150 µgr/päivä
syproteroniasetaatin	0,2 - 2 mg/päivä
gestodeenin	10 - 150 µg/päivä
3-ketodesogestreelin	10 - 150 µg/päivä
drospirenonin	0,2 - 3,0 mg/päivä

tai niiden yhdistelmät.

5. Patenttivaatimusten 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä estrogeeni käsittää

etinyyliestradiolin	5 - 15 µg/päivä
estradiolivalerianaatin	1 - 4 mg/päivä
estradiolin	1 - 2 mg/päivä
konjugoidun estrogeenin	0,3 - 1,25 mg/päivä
estriolin	1 - 4 mg/päivä

tai niiden yhdistelmiä.

6. Patenttivaatimusten 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se sisältää antiprogestiinia.

7. Patenttivaatimusten 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se sisältää antiestrogeenia.

8. Patenttivaatimusten 1 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se sisältää progestiinia ja/tai estrogeenia suun kautta otettavassa, transdermaalisessa, parenteraalisessa ja/tai implantoitavassa käyttömuodossa.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
Patentti- ja innovaatiolinja
PL 1160
00101 Helsinki

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
961098	A61K 31/57 (2006.01) i

TUTKITUT PATENTTILUOKAT (luokitusjärjestelmät ja luokkatiedot)
TUTKIMUKSESSA KÄYTETYT TIETOKANNAT

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot ja tiedot sen olennaisista kohdista	Koskee vaatimuksia
	EP 559 240 A2, JENCAP RESEARCH LIMITED, 8.9.1993	

Jatkuu seuraavalla sivulla ☐

*) X Julkaisu, jonka perusteella keksintö ei ole uusi tai ei eroa olennaisesti ennestään tunnetusta tekniikasta.
Y Julkaisu, jonka perusteella keksintö ei eroa olennaisesti ennestään tunnetusta tekniikasta, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu yhdessä.
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu.

O Tullut julkiseksi esitelmän välityksellä, hyväksikäyttämällä tai muutoin muun kuin kirjoituksen avulla.
P Julkaistu ennen hakemuksen tekemispäivää mutta ei ennen aikaisinta etuoikeuspäivää.
T Julkaistu hakemuksen tekemispäivän tai etuoikeuspäivän jälkeen ja valaisee keksinnön periaatetta tai teoreettista taustaa.
E Aikaisempi suomalainen tai Suomea koskeva patentti- tai hyödyllisyysmallihakemus, joka on tullut julkiseksi hakemuksen tekemispäivänä (etuoikeuspäivänä) tai sen jälkeen.
D Julkaisu, joka on mainittu hakemuksessa.
L Julkaisu, joka kyseenalaistaa etuoikeuden, osoittaa toisen julkaisun julkaisupäivämäärän tai johon viitataan jostakin muusta syystä.

& Samaan patenttiperheeseen kuuluva julkaisu.

Lisätietoja liitteessä ☐

Päiväys	Tutkijainsinööri
28.7.2010	Puhelinnumero Katri Aalto