



H U 0 0 0 2 2 7 1 9 8 B 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **227 198**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 05173**(22) A bejelentés napja: **2001. 11. 27.**(51) Int. Cl.: **A61K 31/56** (2006.01)**A61P 15/18** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2003. 08. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértékesítőben: **2010. 10. 28.**

(72) Feltalálók:

dr. van Look, Paul, Genf (CH);
dr. Balogh Illésné, Budapest (HU);
dr. Kománde Katalin, Budapest (HU);
Nemes László, Budapest (HU);
dr. Szabó Zsolt, Csömör (HU)

(73) Jogosult:

Richter Gedeon Nyrt., Budapest (HU)

(74) Képviselő:

Kőszegi Béla, Richter Gedeon Vegyészeti Gyár
Rt., Budapest(54) **Levonorgesztrelt tartalmazó készítmény sürgősségi fogamzásgátlásra**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát sürgősségi fogamzásgátlásra szolgáló készítmények, a levonorgesztrelt ilyen célra szolgáló készítmények előállítására történő alkalmazása, valamint az ilyen célra szolgáló készítmények előállítására szolgáló eljárás képezi.

A levonorgesztrelt hatóanyaggal végzett találmány szerinti sürgősségi fogamzásgátlásra az jellemző, hogy a hatóanyag-bevitel a coituszt követő 72 órán belül

egyetlen, $1,5 \pm 0,2$ mg levonorgesztrelt hatóanyagot tartalmazó adagolási egység beadásával történik.

A találmány szerinti készítmények adagolási egységeként hatóanyagként csak $1,5 \pm 0,2$ mg levonorgesztrelt tartalmaznak a gyógyászati készítmények előállításánál szokásos töltő-, hígító-, íz- és illatadó, stabilizáló- és a formulázást megkönnyítő segéd- és adalék anyagok mellett.

HU 227 198 B1

A találmány tárgyát sürgősségi fogamzásgátlásra szolgáló adagolási módszer, az erre a célra való készítmények, a levonorgesztreln ilyen célra szolgáló készítmények előállítására történő alkalmazása, valamint az ilyen célra szolgáló készítmények előállítási eljárása képezi.

Ismeretes, hogy számos esetben jön létre olyan közösülés, amelynél feltétlenül el kell kerülni a fogamzást. A rendszeres, illetve előre tervezett közösülésekhez a nemkívánatos teherbeesés elkerülésére az alkalmas eszközök és gyógyászati készítmények bő választéka áll rendelkezésre. Példaképpen csak a gumi óvszert, a hüvelyi pesszáriumot, az intrauterin eszközöket, valamint a különféle egy és többfázisú fogamzásgátló gyógyszerkészítményeket említjük meg.

Az előre nem tervezett, vagy a hibás védekezés mellett végzett közösüléseknél azonban ezek az eszközök általában nem vagy nem megfelelő módon állnak rendelkezésre, így a fogamzás megakadályozására a közösülést követően kell intézkedni. Ilyen szituáció például a nem rendszeres nemi életet élő nőknél, vagy a nemi erőszak áldozatainál, illetve akkor fordulhat elő, ha a védekezésre használt mechanikus eszköz, mint a gumi óvszer, megsérül, elszakad. Mivel ezekben az esetekben a megtermékenyített petesejt beágyazódását megelőzően – viszonylag rövid idő alatt – kell a fogamzásgátlást eszközözni, ezért az ilyen eljárásokat sürgősségi fogamzásgátlásnak nevezik.

A norgesztreln [$\pm$ -17 α -13-etil-17-hidroxi-18,19-dinorpregn-4-én-20-in-3-on] és a levonorgesztreln, azaz a norgesztreln D-izomerjét már régóta alkalmazták fogamzásgátlóként kombinációs készítményekben. Ilyen volt például az 1968-ban megjelent, 0,05 mg etinil-ösztadiolt és 0,5 mg norgesztreln tartalmazó OVRAL nevű készítmény. 5 mg norgesztreln-hatóanyag-tartalmú anabolikus hatású tabletták, kapszula és szuszpenzió előállítását ismerteti a nagy-britanniai 1,041,280 számú szabadalmi dokumentum, bár a hatóanyag biológiai hatásának ismertetésekor a progeszteronhoz képest 53,7-szeres ösztrogénantagonista és a progeszteronnal megegyező mértékű progesztogénaktivitást is közölnek.

Az 1970-es években átfogó kísérleteket folytattak [The Journal of Reproductive Medicine, 13(2), (1974), Contraception, 7(5), 367–379. (1973), Reproduccion, 2(1), 61–62. (1975), International Journal of Fertility, 20, 156–160. (1975)] több progesztin, köztük a levonorgesztreln rutin posztkoitális fogamzásgátlóként felhasználhatóságát illetően. A rutin posztkoitális fogamzásgátlás azt jelenti, hogy a szexuális életet ritkán élő nők előre eltervezetten, de a közösülést követően alkalmazzzák a szert. Az alkalmazott egyszeri napi dózisok 150 μ g-tól 1000 μ g-ig terjedtek. A vizsgálatok eredményeiből azt a következtetést vonták le, hogy a levonorgesztrelnnek mint posztkoitális fogamzásgátlónak a hatékonysága – ha egymagában adják – még 1 mg-os dózisban is kicsi.

A. A. Yuzpe és munkatársai a The Journal of Reproductive Medicine című folyóiratban [13(2) (1974)] azokról a vizsgálatokról számoltak be, melyekben

posztkoitális fogamzásgátlás céljából egyszeri dózisban egy 100 μ g etinil-ösztadiolt és 1,0 mg norgesztreln tartalmazó készítményt alkalmaztak. A készítményt a védekezés nélküli közösülést követő 5 napon belül adták be. Később a módszert módosították. Egyrészt a készítmény beadhatóságának időintervallumát csökkentették le 5 napról 72 órára, másrészt megduplázták a beadást úgy, hogy megismételték azt az első beadás utáni 12. órában. [Fertility and Sterility, 28, 932–936. (1977), ibid 37, 508–513 (1982), International Journal of Gynecology and Obstetrics, 15, 133–136. (1977)]. Ez a módosítás növelte az eredményességet.

A. A. Yuzpe és munkatársai vizsgálatait követően számos más vizsgálat történt a kombináció hatékonyságának kimutatására. Ezekben a teljes etinil-ösztadiol-dózis 0,2 mg volt 2,0 mg norgesztrelnnel, illetve 1,0 mg levonorgesztrelnnel kombinálva. A vizsgálatok eredményeiből levonható az a következtetés, hogy habár a fenti beadási mód (Yuzpe regimen) kevesebb mellékhatást okozott, mint a korábban (főleg a hatvanas években) használt nagy dózisú ösztrogének, az émelygés és a hányás előfordulásának gyakorisága továbbra is igen magas volt (50, illetve 20%). Ezek a mellékhatások főleg az ösztrogénhatásnak tulajdoníthatók, és a gyógyszeresedési készség csökkenéséhez vezetnek, sőt amennyiben hányás is előfordul, az a hatékonyság rovására mehet.

A levonorgesztreln sürgősségi fogamzásgátlásban való alkalmazhatóságát az 1990-es években ismerték fel. A vizsgálatokról két jól ellenőrzött tanulmányban számoltak be [Lancet, 352, 428–433. (1998) és Human Reproduction, 8(3), 389–392. (1993)]. A csak 0,75 mg levonorgesztreln tartalmazó és a Yuzpe-féle 0,1 mg etinil-ösztadiol+1,0 mg levonorgesztreln kombinációt tartalmazó tabletták hatékonyságát vizsgálták 12 órás időközökben beadott dózisokkal a fogamzásgátló védelem nélkül történt nemi aktust követő 48, illetve 72 órán belül. Az eredmények azt mutatták, hogy a két 0,75 mg levonorgesztreln-tablettával a Yuzpe-féle eljárásnál nagyobb védeettséget lehetett elérni, de a csak levonorgesztreln kapott személyeknél szignifikánsan kevesebb mellékhatást észleltek, amit az etinil-ösztadiol hiányának lehet tulajdonítani.

A levonorgesztreln posztkoitális fogamzásgátlóként történő alkalmazásának hatásmechanizmusát számos vizsgálatban próbálták meghatározni. Keserü és Garmendia mutatott rá, hogy az antioovulatorikus hatás valószínűleg egyrészt az utolsó tabletták bevétele és az ovuláció között eltelt idő, másrészt a bevitt hormon mennyiségétől függ [Contraception, 10, (1974)]. Más szerzők véleménye szerint az ovulációgátláson kívül egyéb tényezők is közrejátszhatnak a fogamzásgátló hatásban [Contraception, 63, 123–129. (2001)]. A follikuláris fázisban adott levonorgesztreln csökkentette az endometrium proliferációs aktivitását, míg a luteális fázisban hatás nem volt megfigyelhető [Contraception, 39(3), 275–289. (1989)].

Számos vizsgálat történt a levonorgesztreln méhnyaknyákra történő hatásának kimutatására, amely az adagolást követő néhány óra múlva már megfigyelhető

volt. A levonorgesztre a spermiumoknak a felső genitális traktusba jutását akadályozza oly módon, hogy a hormon felszívódását követően szinte azonnal a cervikális nyák megvastagodását okozza. Azt is kimutatták, hogy 400 µg levonorgesztre adását követően a méhüri folyadék alkalizációja az adagolást követően már 4 óra múlva elkezdődik és mintegy 48 órán keresztül megmarad. Ez a hatás szerepet játszhat a spermiumok mozgásának gátlásában, ezáltal a fogamzásgátló hatásban is [Contraception, 11(1), (1975)].

Az elvégzett vizsgálatok azt támasztják alá, hogy két, 0,75–0,75 mg levonorgesztrelt tartalmazó készítmény 12 órás időkülönbséggel alkalmazva a védekezés nélküli közösülést követően 72 órán belül eredményesen gátolja az egyébként létrejövő terhességek kialakulását. A hatékonyság szignifikánsan jobb a korábban világszerte elterjedten használt Yuzpe regimen hatékonyságánál. Az ösztrogénkomponens hiányából következően a gyógyszereszedési készség, illetve a hatékonyság romlásához vezető mellékhatások (émelygés, hányinger, hányás) viszont jóval ritkábban fordulnak elő ezt a módszert alkalmazva. A klinikai vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a hatékonyság annál nagyobb, minél korábban kezdik el a közösülést követően a kezelést. A tapasztalat szerint viszont, ha a nők az utasításokat korrekten be akarták tartani, gyakran késleltették az első tablettát bevétele miatt, hogy a 12 óra múlva esedékes második dózis ne essen egy rendkívül kényelmetlen időpontra (például hajnali 3 óra). A vizsgálatok tanúsága szerint a dózisok közötti 12 órás időkülönbség előírása rontja a gyógyszereszedési készséget. Statisztikai adatok szerint a nők többsége az elsőhöz képest 12 és 16 óra között vette be a második dózist [Lancet, 352, 428–33. (1998)].

A levonorgesztre posztkoitális fogamzásgátlóként történő alkalmazása hatásmechanizmusának vizsgálata azt mutatta, hogy az antiovlációs hatásnak nagy jelentősége van. Az antiovlációs hatás irodalmi adatok [Contraception, 63 123–129. (2001)] szerint a teljes hatásnak mintegy 42%-át jelenti, míg a többi megoszlik a cervicalis nyákra, a spermiumok mozgására, a megtermékenyített petesejt tubális transzportjára, az endometriumra, a beágyazódásra gyakorolt hatások között. Az ovulációgátló hatás egyrészt a bevitt hormon mennyiségétől, másrészt az adagolás és az ovuláció várható időpontja között eltelt időtől függ. Ez alátámasztani látszik a 12 órás időkülönbség jelentőségét.

A fenti ismeretek birtokában a sürgősségi fogamzásgátlásra a 72 órán belüli kétszer 0,75 mg levonorgesztre 12 órás időkülönbséggel történő bevétele indokoltnak tűnt. Ennek ellenére a 12 órás időkülönbség okozta hátrányok kiküszöbölésének céljából megvizsgáltuk annak a lehetőségét, hogy lehet-e a két dózist egyidejűleg alkalmazni a védekezés nélküli közösülést követő 72 órán belül. Meglepő módon azt találtuk, hogy két 0,75 mg levonorgesztre-hatóanyag dózis egyszerre történő bevétele nem okozza a hatékonyság csökkenését.

A találmány tárgya ezért sürgősségi fogamzásgátlásra szolgáló készítmény adagolási módszer és készítmény a módszer alkalmazásához. A találmány sze-

rinti módszer az, hogy a védekezés nélküli közösít követő 72 órán belül egyetlen adagolási egység formájában hatóanyagként csak 1,5±0,2 mg levonorgesztrelt tartalmazó gyógyászati adagolási egységet juttatunk be a kezelendő személy szervezetébe. A találmány további tárgyát a fenti adagolási módszer végrehajtásához szükséges adagolási egységek és ezek előállítása képezik.

A módszer végrehajtásához szükséges adagolási egységek szilárd vagy folyékony halmazállapotúak lehetnek, és megjelenésükben például tabletták, filmtabletták, dragsírozott tabletták, kapszulák, labdacskok, porkészítmények lehetnek. Ezek közé tartoznak a folyékony készítmények in situ elkészítését lehetővé tevő liofilizált porampullás készítmények is. A folyékony készítmények jellemző képviselői az injekciós és infúziós oldatok.

A találmány szerinti adagolási módszer hatékonyságát az ismert, 12 órás időközben beadott 0,75–0,75 mg levonorgesztrelt alkalmazó módszerrel az alábbi vizsgálat sorozatban hasonlítottuk össze.

A dupla vak randomizált multicentrikus, multinacionális vizsgálatban védelem nélküli közösít követő 72 órán belül 1356 nő a hagyományos módon, 12 órás időközben kapott 0,75–0,75 mg levonorgesztrelt, szintén 1356 pedig egyszerre kapta az 1,5±0,2 mg levonorgesztrelt. A hagyományos módon kezelt csoportban 1,77% volt a teherbeesési arány, míg ugyanez az érték az egydózisú csoportban 1,47% volt. Az úgynevezett Prevented fraction (ez a mutatószám jelöli, hogy az egyébként létrejövő terhességek kialakulásának hány százalékát akadályozta meg a kezelés) a hagyományos kezelési csoportban 77,3% volt, míg az egydózisúban 81,9%. Ezek az adatok az egydózisú kezelés előnyeire utalnak, habár statisztikai szignifikancia nem igazolható. A vizsgálat eredményei azt igazolják, hogy az egyszerre adott két 0,75 mg levonorgesztrelt tartalmazó tablettával legalább olyan eredményesen lehetett megakadályozni az egyébként létrejövő terhességek kialakulását, mint az ismert terápiával.

A nemkívánatos hatások vizsgálatakor azt találtuk, hogy émelygés 14,5%-os előfordulási gyakoriságot mutatott a hagyományos csoportban, ugyanakkor az egydózisú csoport 13,7%-ában észlelték. Hányás mindkét csoport esetében 1,4%-ban fordult elő. Mivel az új regimen is rendelkezik az ösztrogénkomponens hiányából eredő előnyös tulajdonságokkal, az émelygés, hányinger, hányás előfordulási gyakorisága láthatóan alacsony volt. A többi mellékhatás (hasmenés, fáradtság, szédülés, fejfájás, emlőfeszülés, alhasi fájdalom) előfordulásának gyakoriságában sem lehetett tapasztalni szignifikáns különbséget.

Az egyszerre adagolt 1,5 mg levonorgesztre nem fokozta a kétszeri 0,75 mg-os dózishoz képest a vérzészavarok előfordulásának gyakoriságát sem. Vérzészavarról mindkét csoport esetében a résztvevők 30,9%-a számolt be.

Az összehasonlító vizsgálat eredményeiből megállapítható tehát, hogy az egy tablettában beadott 1,5±0,2 mg levonorgesztrelt nem várt módon azonos

eredményességgel akadályozza meg az egyébként létrejövő terhelességek kialakulását, mintha ugyanezt a hatóanyag-mennyiséget két részre osztva 12 órás időközönként adagolnánk a védekezés nélküli közöset követő 72 órán belül elkezdve. Az egyszeri bevétel azonban nagymértékben javítja a gyógyszereszedési készséget, és kevesebb tévesztési lehetőséget tartalmaz a felhasználók szempontjából. Ugyanakkor mellékhatások tekintetében ugyanolyan kedvező tulajdonságokkal rendelkezik, mint amelyek a csak levonorgesztrel tartalmazó, kétdózisú sürgősségi fogamzásgátló készítmény esetén már ismertek.

A találmány további részleteit nem korlátozó jelleggel a következő kiviteli példákban mutatjuk be.

1. példa

100 mg össztömegű tablettát készítünk tablettánként a következő komponensek felhasználásával:

Levonorgesztrel	1,5 mg
Hidrofil kolloidális szilícium-dioxid	0,5 mg
Kukoricakeményítő	23,5 mg
Burgonyakeményítő	0,5 mg
Talkum	2,5 mg
Magnézium-sztearát	1,0 mg
Laktóz-monohidrát	70,5 mg.

A fentiekben megadott összetételű tablettákat úgy készítjük, hogy a számított mennyiségű hatóanyagot a laktóz-monohidrát és kukoricakeményítő porkeverékéhez homogenizáljuk, vagy alkohol és/vagy alkohol:kloroform elegyében oldva, a fentiekben leírt (belsőfázis-képező) laktóz és kukoricakeményítő porkeverékre porlasztjuk fluidizációs granulálóberendezésben.

Ezt követően hozzáporlasztjuk a kukoricakeményítő egy részéből készített granulálófolyadékot, majd a fluid ágyat áramló levegővel megszilárdítjuk. A száradással párhuzamosan a szemcsésedés (granulálódás) folyamata is lezajlik. A kész granulátumszemcséket szükség esetén regranuláljuk, hozzákeverjük a (külső fázist képező) hidrofil kolloidális szilícium-dioxidot, talkumot, magnézium-sztearátot, majd a homogén keverékből tablettákat készítünk.

2. példa

100 mg össztömegű tablettát készítünk tablettánként a következő komponensek felhasználásával:

Levonorgesztrel	1,5 mg
Hidrofil kolloidális szilícium-dioxid	0,5 mg
Talkum	0,5 mg
Magnézium-sztearát	1,0 mg
Poli(vinil-pirrolidon) (Polivinodum K-30)	2,5 mg
Kroszkarmellóz-nátrium	4,0 mg
Laktóz-monohidrát	40,0 mg
Mikrokristályos cellulóz	50,0 mg.

A fentiekben megadott összetételű tablettákat úgy készítjük, hogy a számított mennyiségű hatóanyagot a laktóz-monohidrát és mikrokristályos cellulóz porkeverékéhez homogenizáljuk, vagy alkohol és/vagy alkohol:kloroform elegyében oldva a fentiekben leírt (belső fázist képező) laktóz és mikrokristályos cellulóz porkeverékére porlasztjuk gyúró granulálóberendezésben.

Ezt követően hozzáadjuk a PVP-K30-ból készített granulálófolyadékot, majd a terméket gyúrással granuláljuk. A nedves granulátumot regranuláljuk, majd mikrohuillámú vákuum-száritóberendezésben, vagy fluidizációs berendezésben megszáritjuk. A külső fázist képező kroszkarmellóz-nátriumot, hidrofil kolloidális szilícium-dioxidot, talkumot és magnézium-sztearátot a fenti granulátumhalmazhoz keverjük, majd az így kapott homogén granulátumból 100 mg-os tablettákat készítünk.

3. példa

100 mg össztömegű tablettát készítünk tablettánként a következő komponensek felhasználásával:

Levonorgesztrel	1,5 mg
Mikrokristályos cellulóz	50,0 mg
Hidrofil kolloidális szilícium-dioxid	0,5 mg
Előgélesztett keményítő	4,0 mg
Ultraamilopektin	3,0 mg
Magnézium-sztearát	1,0 mg
Laktóz-monohidrát	40,0 mg.

A magnézium-sztearát kivételével a fentiekben megadott összetételű porkeveréket hordó, vagy konténer homogenizálóban homogenizáljuk, majd hozzáadjuk a magnézium-sztearátot és a porkeveréket véghomogenizáljuk. Ezt követően a homogén porkeverékből 100 mg tömegű tablettákat préselünk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egyszeri beadásra szánt gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként $1,5 \pm 0,2$ mg levonorgesztrelt tartalmaz ismert hordozóanyagok, hígítószer, íz- és aromaanyagok, stabilizátorok, valamint a gyógyszerek előállításánál szokásosan alkalmazott formulázást elősegítő segédanyagok mellett.

2. $1,5 \pm 0,2$ mg levonorgesztrel alkalmazása vészhelyzetben alkalmazásra kerülő terhelességet kivédő gyógyászati készítmény előállítására.

3. A 2. igénypontban igényelt alkalmazás, amelynél a beadásra szolgáló gyógyászati készítmény egy egyszeri beadási dózis a közöset követő 72 órán belül.