РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 100671A

(51) A61K 31/57
A61K 31/565
A61K 31:565

(21) Заявителски № 100671
(22) Заявено на 21.06.1996
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

(31) 4344405 (32) 24.12.1993 (33) DE

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 4 | 30.04.1997
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин № на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
EHRLICH , MARIKA . , FRAMERSHEIM , FRAMERSHEIM (DE) ; KUHL , HERBERT . , ASCHAFFENBURG , ASCHAFFENBURG (DE) ;
(72) Изобретател(и):
EHRLICH , MARIKA . , FRAMERSHEIM (DE) ; KUHL , HERBERT . , ASCHAFFENBURG (DE) ;
(74) Представител по индустриална собственост:
Фани Владимирова Божинова , 1000 София , п.к.728

(86) № на PCT заявка:
PCT/ DE94/0 / 1420 , 24.11.1994
(87) № и дата на PCT публикация:
95/178 / 95 , 06.07.1995

(54) СРЕДСТВО И МЕТОД ЗА ХОРМОНАЛНА КОНТРАЦЕПЦИЯ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ НА АКНЕ

(57) Средството включва два хормонални компонента, предназначени да се приематпоследователно във времето. Всеки компонент се състои от физически разделени, индивидуално изваждащи се дневни дози, поставени в единична опаковка. Хормоналното активно вещество от единия от компонентите е естрогенен препарат, предотвратяващ узряването на фоликулите. Вторият компонент съдържа естрогенен и доза гестагенен преп арат, достатъчно висока да предотврати овулацията. Дневните дози саравни на броя на дните в желания цикъл - от 5 до 14 за първия хормонален компонент и от 23 до 14 за втория, като са подредени в едини чна опаковка, така че дозите от втория компонент се вземат преди дозите от първия. Дозите от втория компонент не съдържат биологенен естроген, комбиниран със синтетичен естроген.

16 претенции 16 претенции , 0

BG 100671A

21.06.96

СРЕДСТВО И МЕТОД ЗА ХОРМОНАЛНА КОНТРАЦЕПЦИЯ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ НА АКНЕ

Изобретението се отнася до средство за хормонална контрацепция и/или лечение на акне състоящо се от два хормонални компонента, опаковани в една опаковка физически разделени един от друг, предназначени да се приемат последователно във времето . Всеки хормонален компонент е приготвен от известен брой физически разделени индивидуално изваждащи се дневни дози поставени в единична опаковка. Хормоналното активно вещество на единия от хормоналните компоненти е по същество изключително естрогенен препарат, който предотвратява узряването на фоликулите, докато вторият хормонален компонент съдържа естрогенен препарат плюс доза гестагенен препарат, която е поне достатъчно висока да предотврати овулацията. Общият брой на дневните дози е равен на броя на дните в желания цикъл, от 5 до 14 за първия хормонален компонент и от 23 до 14 за втория хормонален компонент, като броят на дневните дози на първия хормонален компонент е по-малък от броя на дневните дози

на втория хормонален компонент.

От DE-PS 41 04 385 е известно средство за предотвратяване на овулацията, както и метод за хормонална контрацепция, при който за предпочитане в продължение на желания цикъл се приемат ежедневно една след друга най-напред дневните дози на първия хормонален компонент и непосредствено след него тези на втория хормонален компонент, след което, с изключение на паузите свободни от приемане, отново се приема първата доза на първия хормонален компонент за следващия цикъл.

Средство за предотвратяване на овулацията, при което досега прилаганият начин за предотвратяване на овулацията със свободен от прием интервал от 6 или 7 дни, се замества с ежедневно приемане на естрогенен компонент, т.е. дневните дози на първия хормонален компонент, се оправдава напълно. Показано е, че тогава, когато първият хормонален компонент се приема с възможно по-ниска дозировка на дневните дози, която е достатъчна да се намали здравния риск при еднократния прием на средството, узряването на фоликула наистина се предотвратява, овулацията, обаче, не се предотвратява сигурно. Тази минимална контрацептивна сигурност в първия цикъл на приемане в сравнение със следващия цикъл на приемане се обуславя от това, че новото узряване на фоликула започва още в последната част на лутеалната фаза на предходния овулационен цикъл, когато ендогенният естрадиол и ендогенният прогестерон намаляват.

При първото прилагате на средство предотвратяващо овулацията от традиционен тип, което

предвижда свободен от прием интервал, при което се започва с приемането на таблетките около петия ден след началото на менструацията, контрацептивната сигурност може да се увеличи като още на първия ден на менструацията се започва приемането (Martindale 1993, s.1177). Чрез прилагане на комбинация естроген/гестаген в този ранен момент, овулацията се предотвратява сигурно при приемане на обичайните за предотвратяване на овулацията средства, които могат да се намерят на пазара, но това, че първият цикъл на приемане се съкращава значи също, че дължината на цикъла до следващата менструация е 24 дни. На същото основание при обичайните препарати се препоръчва също при заместване на високо дозирано средство за предотвратяване на овулацията с ниско дозирано средство за предотвратяване на овулацията да се намали свободния от прием интервал или в първия цикъл на приемане напълно да се изостави (s.a.a.o.).

Тъй като при един нормален овулационен цикъл узряването на фоликула започва също в последната третина на лутеалната фаза (преди менструацията), при предотвратяващо овулацията средство задоволителна контрацепция при първо приемане дори, при особено ниско дозирани дневни дози на първия хормонален компонент не се гарантира сигурно, когато се започне с приемането на първия хормонален компонент на първия ден на менструацията, защото тогава първият цикъл на приемане до следващото кръвотечение се удължава до 30 дни.

От DE-PS 43 08 406 е известно средство за предотвратяване на овулацията под форма на комбиниран препарат за контрацепция, в което е предвиден най-малко

един естрогенен както и един гестагенен хормонален компонент, като дневните дози съдържат както биогенен естроген, така и синтетичен естроген.

Настоящото изобретение не се отнася до препарат от този тип.

Задача на изобретението е да се създаде средство и метод за предотвратяване на овулацията, които се отличават с висока контрацептивна сигурност още при първия прием, дори при прилагане на твърде ниско дозирани дневни дози от първия хормонален компонент.

Съгласно изобретението, задачата за подобряване на средството за предотвратяване на овулацията се решава чрез такова подреждане на дневните дози в единичната опаковка, че дневните дози на втория хормонален компонент да се приемат най-напред, а дневните дози на първия хормонален компонент да се приемат след него, при което дневните дози на втория хормонален компонент не съдържат комбинация от биогенен естроген и синтетичен естроген.

При това може да се предвиди номерирането на общия брой на дневните дози последователно според дните на приемане като се започне от първата дневна доза на втория хормонален компонент за първия ден на приемане и се продължи през целия желан цикъл.

Средството съгласно изобретението може да бъде и с постоянна номерация.

Алтернативно, средството съгласно изобретението може да се характеризира с променлива номерация на дневните дози, така че първият ден на приемане по избор да бъде от първата доза на първия компонент или от втория

компонент.

При средството съгласно изобретението може да се предвиди единият от хормоналните компоненти поне частично да бъде орално приложим.

Освен това, може да се предвиди поне единият хормонален компонент поне частично да се прилага трансдермално.

Съгласно изобретението най-малко няколко от дневните дози от единия от хормоналните компоненти (ако е необходимо) са предвидени като депо единици.

При това е предвидено, поне две двойки от първия и от втория хормонален компонент да бъдат приготвени в една единична опаковка, физически разделени.

Освен това, изобретението се характеризира с това, че най-малко на една, поне на две двойки хормонални компоненти депо единиците се застъпват.

Накрая, средството съгласно изобретението се характеризира с това, че дневните дози на втория хормонален компонент са с постепенно увеличаващо се съдържание на естроген.

Методът съгласно изобретението, който се провежда, по-специално чрез прилагане на хормоналното средство съгласно изобретението, се отличава с това, че при първото приемане на средството в първия ден след менструацията се започва с приемането на първата дневна доза на втория хормонален компонент и веднага след това без интервал свободен от прием се приемат останалите дневни дози от втория компонент, непосредствено след това, без интервал свободен от прием, се приемат всички дневни

дози на първия хормонален компонент и накрая, непосредствено след това, без интервал свободен от прием, се добавя приемане на първата дневна доза от втория хормонален компонент за следващия цикъл.

При това може, когато е приемано хормонално средство, при първото приемане на средството дневните дози на първия хормонален компонент да отпаднат.

Може да се предвиди също най-малко единият от хормоналните компоненти да се приема орално.

Освен това изобретението предвижда най-малко единият от хормоналните компоненти да се приема трансдермално.

Предвидено е също най-малко няколко от дневните дози поне на единия от хормоналните компоненти да се приемат като депо единици.

Накрая може да се предвиди дневните дози на втория хормонален компонент(и) да бъдат със стъпаловидно повишаващо се съдържание на естроген.

В основата на изобретението лежи изненадващото познание, че при средството за предотвратяване на овулацията се удава достигането на висока контрацептивна сигурност в първия цикъл на прилагане, когато се започне с приемането на втория хормонален компонент, също и естроген/гестагенен компонент, в първия ден на менструацията. По съответен начин средството може също да се превърне в един по-високо дозиран препарат от обичайния вид предотвратяващо овулацията средство, чрез бързо приемане на дневните дози на втория хормонален компонент веднага след последната естроген/гестагенна таблетка от

обичайния препарат даже това да не е специално необходимо.

Методът съгласно изобретението може да се осъществи при прилагането на обичайна опаковка (например 7 дневни дози от първия хормонален компонент и 21 дневни дози от втория хормонален компонент) като в първия цикъл на приемане седемте дневни дози, съответно таблети, от първия хормонален компонент отпаднат, така че веднага на първия ден на менструацията да се започне с приемането на първата дневна доза от втория хормонален компонент. Непосредствено след това следва приемане според обичайната схема.

От друга страна, обаче, може така да се процедира, че да се приложи предварително една опаковка, в която дните за приемане на втория компонент са подредени от 1 до 21 при един желан общ цикъл от 28 дни, а дните на втория хормонален компонент са подредени от 22 до 28, след което се започва със следващата опаковка като се започне с втория хормонален компонент и т.н.

Друга алтернатива е прилагането на една опаковка, при която цифрите на дните за приемане се установяват от ползувателя, така че първият ден на приемане да съвпадне или с първата доза на първия хормонален компонент или пък с първата дневна доза на втория хормонален компонент, при което в даден случай може да се използва кръгла форма на опаковката, както е например при прилагания в обичайната практика препарат "Trisequens".

Първият хормонален компонент и вторият хормонален компонент при средството съгласно изобретението за предотвратяване на овулацията, могат да

бъдат сглобени по обичаен начин съответстващ на DE-PS 41 04 385, който е посочен за пояснение.

За предвидената съгласно изобретението възможност за трансдермално приемане поне на единия от хормоналните компоненти, макар и не преимуществено, трябва да се отбележи, че тя е позната от по-рано от Brit.Med.J., 297 (1988), 900-901.

За предотвратяване на овулацията се действа чрез трансдермално прилагане на 200 μg естрадиол дневно - с помощта на пластири, които се сменят на всеки три дни. Предотвратяване на овулацията при това настъпва чрез действието на постоянно повишаваща се концентрация на естрадиол в кръвта, без да се приема гестаген. За избягване на хиперплазия на ендометриума може към това да се приема допълнително във всеки цикъл гестаген в продължение на 7 до 10 дни, който обаче поради краткостта на прилагането няма съществен принос за контрацепцията. Описаният метод е по-малко сигурен при млади жени и не предвижда въвеждането на хормонален компонент друг освен от изобретението, според което гестагенният препарат е в достатъчна дозировка най-малко за предотвратяване на овулацията.

Примери за изпълнение на изобретението

ПРИМЕР 1

За предотвратяване на овулацията се прилага препарат с последователни дози, който съдържа 21 дневни дози с по 2 mg естрадиол и 1 mg норетистеронацетат както и 7 дневни дози с по 2 mg естрадиол. Първата дневна доза с 2 mg естрадиол и 1 mg норетистеронацетат се приема на

първия ден на менструацията при първото приемане, след което се приемат другите 20 дневни дози с по 2 mg естрадиол и 1 mg норетистеронацетат и веднага след това седемте дневни дози с по 2 mg естрадиол и непосредствено продължаване с първата от 21 дневните дози с по 2 mg естрадиол и 1 mg норетистеронацетат от следващата опаковка. Средството се приема в продължение на една година и още в началото е с твърде добра контрацептивна сигурност и практически без никакви странични действия.

ПРИМЕР 2

Прилага се средство за предотвратяване на овулацията, което съдържа 18 дневни дози с по 20 μg етинилестрадиол и 150 μg левоноргестрел както и 10 дневни дози с по 20 μg етинилестрадиол. Приемането отговаря на пример 1. Наблюденията съответстват също на пример 1.

ПРИМЕР 3

За предотвратяване на овулацията се прилага на всички четири седмици (на първия ден) мускулна инжекция от 50 μg естрадиолундецилат. В допълнение, орално се приемат от ден 6 до ден 28 (23 дневни дози) дневно по 2 mg ципротеронацетат. Средството при добра контрацептивна сигурност не показва никакви странични действия.

ПРИМЕР 4

За предотвратяване на овулацията се прилага дневно по 100 μg естрадиол трансдермално - с помощта на пластири, които се сменят 2 пъти седмично, т.е. в ден 1, ден 4, ден 8, ден 11 и т.н., което отговаря на всеки 3,5 дни. Освен това между ден 8 и ден 28 се приема по 150 μg (21 дневни дози) дезогестрел. Също и тук не се наблюдават

странични действия, при добра контрацептивна сигурност.

Съгласно описанието и претенциите, особеностите на изобретението както поотделно така и в комбинация са съществени за изпълнение на изобретението в неговите форми на изпълнение.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Средство за хормонална контрацепция и/или лечение на акне състоящо се от два хормонални компонента, опаковани в една опаковка физически разделени един от друг, предназначени да се приемат последователно във времето като всеки хормонален компонент е приготвен от известен брой физически разделени индивидуално изваждащи се дневни дози поставени в единична опаковка, при което хормоналното активно вещество от единия от хормоналните компоненти е по същество изключително естрогенен препарат, който предотвратява узряването на фоликулите, докато вторият хормонален компонент съдържа естрогенен препарат плюс доза гестагенен препарат, която е поне достатъчно висока да предотврати овулацията и общият брой на дневните дози е равен на броя на дните в желания цикъл, от 5 до 14 за първия хормонален компонент и от 23 до 14 за втория хормонален компонент, като броят на дневните дози на първия хормонален компонент е по-малък от броя на дневните дози на втория хормонален компонент, характеризиращо се с това, че дневните дози в единичната опаковка са подредени по такъв начин, че първо трябва да се приемат дневните дози на втория хормонален компонент и след това дневните дози на първия хормонален компонент, при което дневните дози на втория компонент не съдържат биогенен естроген комбиниран със синтетичен естроген.

2. Средство съгласно претенция 1, характеризиращо

се с това, че всички дневни дози са номерирани за целия желан цикъл последователно по дните на приемане като се започва с първата доза от втория хормонален компонент за първия ден на приемане.

3. Средство съгласно претенция 2, характеризиращо се с това, че дневните дози са с постоянна номерация.

4. Средство съгласно претенция 2, характеризиращо се с това, че дневните дози са с променлива номерация като първият ден на приемане по избор съвпада с първата дневна доза на първия или втория хормонален компонент.

5. Средство съгласно някоя от предходните претенции, характеризиращо се с това, че поне един от хормоналните компоненти поне частично е предназначен за орално приемане.

6. Средство съгласно някоя от предходните претенции, характеризиращо се с това, че поне единият от хормоналните компоненти поне частично е предвиден за трансдермално приемане.

7. Средство съгласно някоя от предходните претенции, характеризиращо се с това, че поне няколко от дневните дози, най-малко от единия от хормоналните компоненти са предвидени като депо единици.

8. Средство съгласно някоя от предходните претенции, характеризиращо се с това, че поне две двойки от първия и втория хормонални компоненти са произведени физически разделени в една опаковка.

9. Средство съгласно претенция 7 и претенция 8, характеризиращо се с това, че най-малко две двойки хормонални компоненти са застъпващи се депо единици.

10. Средство съгласно някоя от предходните претенции, характеризиращо се с това, че дневните дози на втория хормонален компонент(и) имат стъпаловидно повишаващо се съдържание на естроген.

11. Метод за хормонална контрацепция и/или лечение на акне чрез приемане на хормонално средство по-специално съгласно една от предходните претенции състоящо се от два хормонални компонента, опаковани в една опаковка физически разделени един от друг, предназначени да се приемат последователно във времето като всеки хормонален компонент е приготвен от известен брой физически разделени индивидуално изваждащи се дневни дози поставени в единична опаковка, при което хормоналното активно вещество от единия от хормоналните компоненти е по същество изключително естрогенен препарат, който предотвратява узряването на фоликулите, докато вторият хормонален компонент съдържа естрогенен препарат плюс доза гестагенен препарат, която е поне достатъчно висока да предотврати овулацията и общият брой на дневните дози е равен на броя на дните в желания цикъл, от 5 до 14 за първия хормонален компонент и от 23 до 14 за втория хормонален компонент, като броят на дневните дози на първия хормонален компонент е по-малък от броя на дневните дози на втория хормонален компонент, характеризиращ се с това, че при първото приемане на средството на ден 1 от менструацията се започва с приемането на първата дневна доза на втория хормонален компонент и непосредствено след това, без интервал свободен от прием се приемат всички останали дневни дози

на втория хормонален компонент, след което без интервал свободен от прием се приемат всички дневни дози на първия хормонален компонент и накрая без интервал свободен от прием се приема първата дневна доза на втория хормонален компонент за следващия цикъл.

12. Метод съгласно претенция 11 за приемане на хормонално средство, при което дневните дози на първия хормонален компонент се приемат първо, а дневните дози на втория хормонален компонент непосредствено след това, характеризиращ се с това, че при първото приемане на средството дневните дози на първия хормонален компонент отпадат.

13. Метод съгласно претенция 11 или 12, характеризиращ се с това, че поне един от хормоналните компоненти се приема орално.

14. Метод съгласно някоя от претенции 11-13, характеризиращ се с това, че поне един от хормоналните компоненти се приема трансдермално.

15. Метод съгласно някоя от претенции 11-14, характеризиращ се с това, че поне няколко от дневните дози най-малко на един от хормоналните компоненти се приема като депо единица.

16. Метод съгласно някоя от претенции 11-15, характеризиращ се с това, че дневните дози на втория хормонален компонент(и) съдържа стъпаловидно нарастващо съдържание на естроген.