

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1426

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.10.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.10.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/FR9902587**

(33) Země priority: **WO**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.08.2002**
(Věstník č. 8/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/FR00/02952**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/30358**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/57

A 61 K 31/565

A 61 P 5/30

A 61 P 15/18

(71) Přihlašovatel:

LABORATOIRE THERAMEX, Monaco, MC;

(72) Původce:

Paris Jacques, Nice, FR;

Thomas Jean-Louis, Charenton-le Pont, FR;

(74) Zástupce:

Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové antikoncepční kompozice, způsob jejich
přípravy a jejich použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká oblasti chemie a obzvláště oblasti terapeutické chemie. Řešení se obzvláště týká nových kompozic se zamýšleným antikoncepčním účinkem, vytvořených z progestinu a estrogeneru. Řešení se konkrétně týká nových farmaceutických kompozic se zamýšleným antikoncepčním účinkem, které obsahují jako účinnou látku ester nomegestrolu a estradiolu, v kombinaci nebo ve směsi s farmaceuticky přijatelným inertním netoxickým excipientem nebo ředidlem, přijatelným pro podání perorální cestou.

11.05.02

2002-1426

Nové antikoncepční kompozice, způsob jejich přípravy a jejich použití

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových antikoncepčních kompozic, způsobu jejich přípravy a jejich použití.

Dosavadní stav techniky

Mezi antikoncepční prostředky, které se nejvíce používají a které jsou nejúčinnější, patří hormonální kompozice, které účinkují 3 různými mechanismy, kterými jsou, v pořadí podle stupně důležitosti:

- inhibice gonadotropní funkce, která brzdí hypofyzální sekreci FSH a LH a brání vzhledem k této skutečnosti zrání foliklu vaječníku a vzniku ovulační špičky koncentrace LH, která je nutná pro ovulaci;
- změny sekrece a fyzikálně chemických vlastností hlenu čípku děložního, které vedou k jeho nepropustnosti spermiím;
- inhibice vývoje děložní sliznice, která se stane nezpůsobilou k nidaci.

Až doposud byla inhibice gonadotropní funkce, daná použitím estro-progestatinových kombinací v antikoncepci, vázaná hlavně na estrogení frakci tvořenou syntetickým estrogenem: ethinyl-estradiolem. Díky současnému použití derivátů 19-nor-testosteronu zesílí progestinová frakce tuto inhibici ovulace a zajistí kromě toho periferní antikoncepční účinky na hlen čípku děložního a děložní sliznice.

Nicméně použití antikoncepčních estro-progestatinových kompozic, která jsou nyní k dispozici, představuje významné nevýhody. Ethinyl-estradiol má velmi silný dopad na jaterní funkce; ten se hlavně projevuje poruchami syntézy koagulačních faktorů a anomáliemi plazmatického profilu lipidů (BONNAR a kol., 1987; MEADE, 1988; LINDBERG a kol., 1989; VON SHOULTZ a kol., 1989; DALY et BONNAR, 1990; BURKMAN, 1997; SPITZER, 1997). Vzhledem k této skutečnosti je u žen v riziku použití estro-progestinové antikoncepce problematické (ženy postižené oběhovými potížemi, ženy v perimenopauzálním období, ženy, které kouří). Je to o to více důležité, že zhoubný účinek ethinyl-estradiolu může být ještě zvýšen progestinovou frakcí, vzhledem ke skutečnosti, že progestinová frakce často působí zbytkovou androgenní aktivitu (BONNAR, 1987; SABRA a BONNAR, 1983; BONNAR a kol., 1987).

Progestinová frakce estro-progestinových antikoncepčních prostředků, které jsou nyní k dispozici, se nejčastěji skládá z derivátu 19-nortestosteronu, který má, stejně jako ethinyl-estradiol, negativní dopad na jaterní funkce, profil lipidů a cévy. Ačkoli toto nebylo definitivně

prokázáno, jsou nejmodernější deriváty 19-nor-testosteronu, progestiny nazývané progestiny třetí generace, podezřelé z indukce zvýšení trombo-embolických příhod (O'BRIEN, 1999).

Aby bylo možné se vyhnout nevýhodám ethinyl-estradiolu, jsou někdy deriváty 19-nor-testosteronu používány samostatně v antikoncepci podle dvou různých schémat:

-buď ve slabých dávkách, a v tomto případě je antikoncepční účinek zajištěn pouze periferními účinky progestinu; inhibice ovulace se vskutku nedosáhne ve všech případech, neboť slabé dávky progestinu dovolují velmi často vývoj foliklů vaječníku a v některých případech zvýšení sekrece endogenního estradiolu;

-nebo v silných dávkách, takovým způsobem, aby se jistě inhibovala ovulace, ale s rizikem tvorby hypoestrogenie, což omezuje jejich použití u mladých žen.

V souhrnu se zdá být velmi užitečné disponovat estrogen-progestinovými kompozicemi, které je stejně účinné jako estrogen-progestinové kompozice, které jsou nyní k dispozici, ale které jsou zbaveny svých neblahých vedlejších účinků.

Ve smyslu uvedeného bylo snadné:

- nahradit ethinyl-estradiol (EE) hormonem, který je secernován vaječníky, 17-beta estradiolem (E2), který je mnohem méně toxický, než je EE (BUCKMAN a kol., 1980; BERGINK a kol., 1981; LINDBERG a kol., 1989), ale se slabým

antigonadotropním účinkem (HIRVONEN, 1995). Bylo učiněno mnoho pokusů, ale žádný z nich nevedl k přípravku vhodnému pro ženy. Obecně vzato byl snadno získán antiovulační účinek, nicméně špatná kontrola menstruačního cyklu se vznikem spottings a intermenstruačních krvácení vedly k tomu, že tato metoda se stala nepřijatelnou.

Takto se zdá, že kompozice přírodních estrogenů s desogestrelem (WENZL, 1993; KIVINEN a SAURE, 1996; CSEMICZKY a kol., 1996), s acetátem cyproteronu (HIRVONEN a kol., 1988; HIRVONEN a kol., 1995), s noretisteronem (ASTEDT a kol., 1977; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1980; SERUP a kol., 1981) mají antikoncepční účinky, ale interkurentní krvácení, spottings a špatná kvalita menstruačního krvácení nebyly přijatelné. Pro některé spočívaly důvody těchto neúspěchů v nedostatečné estrogení stimulaci vzhledem ke špatné biologické dostupnosti estradiolu nebo jeho esterů; příliš silný účinek progestinu vedl k částečné inhibici proliferace děložní sliznice a tedy k anarchickým krvácením (HIRVONEN a kol., 1995; CSEMICZKY a kol., 1996). Jediné kompozice podaly uspokojivé výsledky, co se týče kontroly menstruačního cyklu; jedná se o kompozice valerátu estradiolu a dienogestu (OETTEL a kol 1999; HOFFMAN a kol., 1999). Podle těchto autorů jsou pozitivní výsledky dané silnou disociací mezi centrálním účinkem (anti-ovulačním účinkem) a periferním účinkem (účinkem na děložní sliznici) ve prospěch dienogestu pro tento posledně uvedený účinek. V souhrnu lze říci, že celek publikovaných údajů ukazuje, že výsledek záleží úzce na antigonadotropním účinku progestinu, biologické dostupnosti estradiolu nebo jeho

11.06.02

derivátů v používaném přípravku a optimálním poměru mezi estrogení stimulací a progestinovou stimulací.

- nahradit derivát 19-nortestosteronu syntetickým progestinem, který je silně antigonadotropní a který je známý pro nepřítomnost dopadu na jaterní funkce, dopadu na metabolismus cukrů a tuků a dopadu na koagulační faktory.

Podstata vynálezu

Antikoncepční účinek kompozice acetát nomegestrolu/estradiol

Předmětem předložené přihlášky vynálezu je nový perorální antikoncepční přípravek pro ženu v plodném věku (mladou ženu nebo ženu v perimenopauzálním období); tento přípravek je založen na kombinaci:

1. syntetického progestinu, který je zbaven všech vedlejších metabolických účinků, nomegestrolu nebo jeho esterů, jehož antigonadotropní účinek je neočekávaným způsobem potencován estradiolem nebo jeho estery;

2. estradiolu nebo jeho etherových derivátů nebo esterů, pro kompenzaci hypoestrogenie indukované progestinem podávaným dlouhodobě během cyklu;

3. a použití optimálního hmotnostního poměru mezi estrogení frakcí a progestinovou frakcí pro zajištění dobré kontroly menstruačního cyklu.

Jako estrogení složka se použije estradiol nebo jeden z jeho esterů, jako je například valerianát, benzoát, enantát ..., používané dávky jsou přepočítané vzhledem k ekvivalentu estradiolu. Velikost dávek je v rozmezí od 0,3 mg do 3 mg za den, výhodně v hmotnostním rozmezí od 0,5 do 2 mg za den. Podle údajů odborné literatury (HIRVONEN, 1995), je pro zajištění inhibice ovulace potřebná dávka o velikosti 4 mg, ale údaje odborné literatury se vztahují na dávky, které jsou používány pro kompenzaci hypoestrogenních stavů. Například u ženy, která je v menopauze, je doporučená dávka pro kompenzaci hypoestrogenních stavů přibližně rovna hmotnosti 1,5 mg.

Jako progestinová složka se použije nomegestrol nebo jeden z jeho esterů. S výhodou se použije acetát nomegestrolu. Velikost dávek je v hmotnostním rozmezí od 0,1 do 2,5 mg za den, s výhodou mezi 0,1 a 1,5 mg za den, a výhodněji mezi 0,3 a 1,25 mg za den. Při těchto velmi slabých dávkách inhibuje acetát nomegestrolu sdružený s estradiolem ovulaci, jakož i folikulární zrání ve 100 % případů, když se obě účinné látky podávají společně od 1. dne do 21. dne cyklu, s přijatelnou četností krvácení z odnětí a interkurentních krvácení.

Rozmezí hmotnostního poměru dávek estradiolu vzhledem k dávkám acetátu nomegestrolu je v poměru, který je přibližně

rovný od 0,5 do 5 a tento poměr je s výhodou mezi hodnotami přibližně 1 a 3.

Kompozice acetátu nomegestrolu a estradiolu se podává každý den, při stejné dávce, počínaje od prvního dne cyklu, po dobu, která může jít od 21 do 28 dní. Ženy potom každý den dostávají tabletu placeba po dobu, která nutná k ukončení cyklu o délce 28 dní (doba od 0 do 7 dní).

Acetát nomegestrolu je silným progestinem, který je aktivní po podání perorální cestou a který vykazuje zvláštní farmakologický profil:

- stejně jako deriváty 19-nortestosteronu vykazuje acetát nomegestrolu silný antigonadotropní účinek, ale na rozdíl od ostatních derivátů 19-nortestosteronu, nevykazuje žádný zbytkový androgenní nebo estrogenní účinek a má silný anti-estrogenní účinek.

- stejně jako deriváty 17-alfa-hydroxyprogesteronu vykazuje čistý farmakologický profil, ale na rozdíl derivátů 17-alfa-hydroxyprogesteronu má silný antigonadotropní účinek.

Patří do kategorie progestinů označovaných jako hybridy (OETTEL a kol., 1999), které nemají špatné metabolické účinky vzhledem k nepřítomnosti funkční skupiny 17-alfa-ethinyl a které kombinují výhody derivátů progesteronu s výhodami nejmodernějších derivátů 19-nortestosteronu.

11.06.02

Klinická studie podobná studii KAUFMANN umožnila ukázat, že se přeměny děložní sliznice dosáhne denní dávkou acetátu nomegestrolu o velikosti 1 mg, tedy 10 mg pro celý cyklus. Dříve bylo prokázáno, že (BAZIN a kol., 1987) inhibice ovulace a nepřítomnost folikulárního vývoje se dosáhne u ženy denní dávkou acetátu nomegestrolu o velikosti 2,5 mg. Poměr inhibičního účinku ovulace u ženy (v mg/den) vzhledem k luteinizačnímu účinku na děložní sliznici (v mg/cyklus) tak, jak je definován v NEUMANN (1977), je tedy řádově 0,2, to znamená blízký účinkům acetátu cyproteronu a acetátu chlormadinonu; vyznačuje se silným centrálním účinkem (OETTEL a kol., 1999). V tomto směru se výrazně liší od dienogestu, jehož účinek je v nepoměru ve prospěch periferního účinku. V důsledku toho na základě pozorovaných výsledků s antikoncepčním kompozicem valerát estradiolu/dienogest z ničeho nevyplynají a ničím se neprokážou pozorované výsledky se kompozicem estradiol/acetát nomegestrolu podle předložené přihlášky vynálezu.

Studie antiovulačního účinku kompozice acetát nomegestrolu/estradiol ukazuje na nečekávané potencionování antigonadotropních účinků acetátu nomegestrolu estradiolem, jelikož inhibice ovulace a folikulárního vývoje se dosáhne nízkou dávkou, blízkou dávce o hmotnosti 0,625 mg. Tento výsledek nemůže pocházet z antigonadotropního účinku estradiolu, ani ze součtu účinků mezi oběma účinnými látkami do té míry, kam až používané dávky estradiolu jsou o mnoho nižší než dávky pro inhibici ovulace (HIRVONEN a kol., 1995). V důsledku tohoto je toto nečekané konstatování známkou opravdové vynálezecké činnosti, neboť

11.05.02

umožňuje použít menší dávky progestinu a tedy umožňuje lepší toleranci; liší se od předmětu francouzského vynálezu přihlašovatele 2,754,179, kde se mohlo rozmezí dávek acetátu nomegestrolu nacházet od 1,5 do 5 mg.

Předložená přihláška vynálezu se týká tedy estro-progestinového činidla, které se podávána monofázově, počínaje od prvního dne cyklu, po dobu od 21 do 28 dní. Liší se od patentových nároků četných vynálezů, které popisují kompozice estradiolu nebo esteru estradiolu, které se podává polyfázově v upravených dávkách estrogeneru a/nebo progestinu mezi jednotlivými fázemi a někdy také se změnou progestinu mezi jednotlivými fázemi. V tomto ohledu je možné jako příklad uvést vynálezy EP 770338, WO 9741868, WO 9909993, WO 9835682, WO US9817288, WO 9602486, WO 9707074, WO 9707083, WO 9707084, WO 9707085, WO 9707089, WO 9712785, WO 9712785, WO 9712786, WO 9712787, WO 9712788, WO 9712789, WO 23228, WO 9741868, WO 9913882, EP 491438, EP 491415, WO 9004330, EP 3092263, US 4628051, EP 0911029 A2, EP0770388 A1 a DE 3229612, jakož i publikace HIRVONEN a kol (1988, 1995), které popisují způsob bifázové antikoncepce kompozicí valerát estradiolu/ acetát cyproteronu nebo kompozice HOFFMANN a kol (1998), která popisuje způsob bifázové antikoncepce kompozicí valerát estradiolu/ dienogest.

Předložená přihláška vynálezu zahrnuje způsob antikoncepce, která používá společně 17-beta-estradiol nebo jeden z jeho esterů a nomegestrol nebo jeden z jeho esterů, s výhodou acetát nomegestrolu. Tento způsob antikoncepce je nový ve

11.05.02

srovnání s vynálezy a publikacemi, které se týkají estro-progestatinových kompozic estradiolu (nebo jednoho z jeho esterů) a progestinu, podávaných monofázově, neboť se odborná literatura shoduje v tom, že celkový klinický účinek je úplně závislý na povaze používaného progestinu, jeho farmakologického profilu, jeho účinků na hypotalamo-hypofyzární osu poměrem "centrální" účinek/ "periferní" účinek a poměrem estrogeního účinku a progestinového účinku. Z těchto důvodů se způsoby monofázové antikoncepce, které byly popsány ve vynálezech, jako například WO 95/17194, WO 9912531 a EP 0253607 a publikacích, jako jsou například publikace, které pojednávají o kompozicích noretisteron/ estradiol (ASTEDT a kol., 1977; Task force on oral contraception, 1980; SERUP a kol., 1981), publikace, které pojednávají o kompozicích desogestrel/ estradiol (WENZL a kol., 1993; CSEMICSKY a kol., 1996) nebo kompozicích dienogest a estradiol (HOFFMANN a kol., 1998), nemohou vztahovat na kompozice acetát nomegestrolu/ estradiol, neboť jsou platné pouze pro estrogen a progestin, které jsou nárokovány. K tomu se přidává skutečnost, že konstatovaná potenciace mezi estradiolem a acetátem nomegestrolu vede k tomu, že jakákoli extrapolace dávek na základě farmakologického profilu je neúčinná. Navíc se acetát nomegestrolu nikdy neuvádí jako progestin, který může být použit. Vynálezy EP 309263 a WO 9004330 uvádějí možnost použití 17-alfa-19-norprogesteronu a jeho esterů, ale na jednu stranu je potřeba zdůraznit, že acetát nomegestrolu není ester 17-alfa-19-norprogesteronu a že na druhou stranu estery 17-alfa-19-norprogesteronu mají

antidiuretické vlastnosti, které znemožňují jejich použití u ženy (PARIS a kol., 1987).

Výhodnou kompozicí je kompozice, která sestává z 0,312 mg acetátu nomegestrolu na 1 mg estradiolu nebo 0,625 mg acetátu nomegestrolu a 1 mg estradiolu nebo 0,625 mg acetátu nomegestrolu a 1,5 mg estradiolu nebo ještě 0,625 mg acetátu nomegestrolu a 2 mg estradiolu.

Farmaceutickými kompozicemi podle předložené přihlášky vynálezu jsou farmaceutické kompozice, který se hodí pro podání do trávicího ústrojí, zvláště ve formě nepotažených tablet nebo tablet, které jsou potaženy, dražé, želatinových kapslí, kapslí, pilulek, prášku v oplatce nebo aromatických prášků nebo nearomatických prášků. Obsahují ředící činidlo a/nebo nosič a/nebo adjuvans pro lisování a/nebo lubrikační činidlo a/nebo činidlo pro dekompozici. Jako potahové činidlo je možné uvést hydroxypropylmethylcelulózu (Hypromellose) nebo acetoftalát celulózy.

Jako vazebné činidlo se může použít polyvinylpyrolidon, karboxymethylcelulóza, zesíťovaná karboxymethylcelulóza, mikrokrytalická celulóza, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza nebo chemicky změněný škrob nebo škrob, který není chemicky změněný. Jako nosiče je možné uvést uhličitan vápenatý, uhličitan hořečnatý, fosforečnan hořečnatý, jíly, zeolity, zeminy atd. Jako adjuvans pro lisování je možné uvést laktózu nebo cukr v prášku. Jako lubrikační činidlo je možné uvést mastek, stearát vápenatý,

stearát hořečnatý, koloidní oxid křemičitý. Jako činidlo pro dekompozici je možné uvést manitol, karboxymethylškrob nebo polyvinylpolypyrrolidon.

Obecně vzato se hmotnost kompozic podle předložené přihlášky vynálezu nachází v rozmezí mezi 40 a 100 mg a kompozice obsahuje od 80 do 99 % ředidel excipientů na 1 až 20 % účinných látek.

Acetát nomegestrolu a estradiol mohou být podávány společně v kombinaci v jednom přípravku nebo naopak ve dvou farmaceutických formách, které se požívají následně nebo najednou.

Denní dávkovací schéma je 1 až 2 aplikace a doba léčby bude probíhat po dobu celého měsíce. Celkem bude průměrná měsíční dávka acetátu nomegestrolu v rozmezí hmotností od 8 mg do 75 mg. Dávky jsou výborně tolerovány.

Příklady provedení vynálezu

PŘÍKLAD I: Příklady přípravků

Kompozice acetátu nomegestrolu a estradiolu může být ve formě nepotažených tablet nebo tablet, které jsou potaženy.

V těchto kompozicích se estradiol výhodně vnese do konečné směsi ve formě předsměsi, která obsahuje od 2 do 5 %

estradiolu v povidonu (od 10 do 25 %) a laktózu (množství potřebné pro doplnění na 100 %) jako například:

Složení	V mg/1 na tabletu	v %
Estradiol	1,00	2,50
Povidon	6,00	15,00
Laktóza	33,00	82, 5 0
Isopropylol	Přibližně 6,14	Přibližně 15,35
Demineralizovaná H ₂ O	Přibližně 1,06	Přibližně 2,67
Celkem v suchém stavu	40,00	100,00

Tato předsměs se přidá do konečné směsi za účelem získání tablety přímým lisováním.

Dokončené nepotažené tablety váží v průměru od 60 do 90 mg a mají následující celkové složení:

Složení nepotažených tablet

Kompozice	v mg/tabletu
Předsměs estradiolu v množství potřebném pro doplnění	0,5 až 1,5
Acetát nomegestrolu	0,300 až 2,500
Koloidní oxid křemičitý	0,300 až 1,500
Krospovidon	2,500 až 5,000
Laktóza	4,000 až 40,000
Celulóza	6,000 až 40,000
Kyselina stearová	0,900 až 3,00
Mastek	0,450 až 1,500 mg

Jako příklad je možné uvést tablety, které váží 90 mg,
následujícího složení:

Příklady složení (FU = jednotkové složení přípravku)
tablety o hmotnosti 90 mg

Složení	FU mg/1 cp 90	mg FU
Předsměs estradiolu 2,5 %	40,000	44,45
Acetát nomegestrolu	0,300	0,33
Koloidní oxid křemičitý (Aerosil 200)	0,495	0,55
Krospovidon (Polyplasdon XL)	3,240	3,60
Laktóza	26,000	28,89
Mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101)	17,265	19,18
Kyselina stearová AC68/50VG	1,800	2,00
Mastek	0,900	1,00
Celkem	90,000	100,00

11.08.02

Složení	FU mg/1 cp 90 mg	FU %
Předsměs estradiolu 2,5 %	40,000	44,45
Acetát nomegestrolu	2,500	2,77
Koloidní oxid křemičitý (Aerosil 200)	0,495	0,55
Krospovidon (Polyplasdon XL)	3,240	3,60
Laktóza	24,900	27,67
Mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101)	16,165	17,96
Kyselina stearová AC68/50VG	1,800	2,00
Mastek	0,900	1,00
Celkem	90,000	100,00

Složení	FU mg/1 cp 90 mg	FU %
Předsměs estradiolu 2,5 %	60,000	66,67
Acetát nomegestrolu	0,300	2,77
Koloidní oxid křemičitý (Aerosil 200)	0,495	0,55
Krospovidon (Polyplasdon XL)	3,240	3,60
Laktóza	12,215	8,91
Mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101)	13,050	14,50
Kyselina stearová AC68/50VG	1,800	2,00
Mastek	0,900	1,00
Celkem	90,000	100,00

11.08.02

Složení	FU mg/1 cp 90 mg	FU %
Předsměs estradiolu 2,5 %	60,000	66,67
Acetát nomegestrolu	0,625	0,69
Kollidon 25	9,000	10,00
Koloidní oxid křemičitý (Aerosil 200)	0,495	0,55
Krospovidon (Polyplasdon XL)	3,240	3,60
Mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101)	13,050	14,50
Kyselina stearová AC68/50VG	1,800	2,00
Mastek	0,900	1,00
Laktóza	0,890	0,99
Celkem	90,000	100,00

Je také možné vytvořit nepotažené tablety, které váží 60 mg, následujícího složení:

Příklady složení (FU = jednotkové složení přípravku)
tablety o hmotnosti 60 mg

Složení	FU mg/1 cp 60 mg	FU %
Předsměs estradiolu 4,0 %	25,000	41,67
Acetát nomegestrolu	0,300	0,50
Koloidní oxid křemičitý (Aerosil 200)	0,324	0,54
Krospovidon (Polyplasdon XL)	3,000	5,00
Laktóza	16,076	26,79
Mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101)	13,500	22,50
Kyselina stearová AC68/50VG	1,200	2,00
Mastek	0,600	1,00
Celkem	60,000	100,00

11.08.02

Složení	FU mg/1 cp 60 mg	FU %
Předsměs estradiolu 4,0 %	25,000	41,67
Acetát nomegestrolu	2,500	4,17
Koloidní oxid křemičitý (Aerosil 200)	0,324	0,54
Krospovidon (Polyplasdon XL)	3,000	5,00
Laktóza	14,976	24,96
Mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101)	12,400	20,66
Kyselina stearová AC68/50VG	1,200	2,00
Mastek	0,600	1,00
Celkem	60,000	100,00

Složení	FU mg/1 cp 60 mg	FU %
Předsměs estradiolu 4,0 %	37,500	62,50
Acetát nomegestrolu	0,300	4,17
Koloidní oxid křemičitý (Aerosil 200)	0,324	0,54
Krospovidon (Polyplasdon XL)	3,000	5,00
Laktóza	7,076	16,08
Mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101)	10,000	8,71
Kyselina stearová AC68/50VG	1,200	2,00
Mastek	0,600	1,00
Celkem	60,000	100,00

11.05.02

Složení	FU mg/1 cp 60	mg FU %
Předsměs estradiolu 4,0 %	25,000	41,67
Acetát nomegestrolu	2,500	4,17
Koloidní oxid křemičitý (Aerosil 200)	0,324	0,54
Krospovidon (Polyplasdon XL)	3,000	5,00
Laktóza	14,976	24,96
Mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101) 12,400	20,66	
Kyselina stearová AC68/50VG	1,200	2,00
Mastek	0,600	1,00
Celkem	60,000	100,00

Složení	FU mg/1 cp 60	mg FU
Předsměs estradiolu do 4 %	37,500	62,50
Acetát nomegestrolu	0,625	1,04
Kollidon 25	7,000	11,67
Koloidní oxid křemičitý (Aerosil 200)	0,324	0,54
Krospovidon (Polyplasdon XL)	3,000	5,00
Mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101) 8,213	13,69	
Kyselina stearová AC68/50VG	1,200	2,00
Mastek	0,600	1,00
Laktóza	1,538	2,56
Celkem	60,000	100,00

11.05.02

Tyto tablety mohou být potaženy s použitím například:

- potahových činidel na bázi polyvinylového alkoholu typu OPADRY

PVA "bariéra vlhkosti" (polyvinylový alkohol, oxid titaničitý, čištěný mastek, lecitin, xantanová guma, pigmenty, laky),

nebo

- potahových činidel na bázi celulózy typu SEPIFILM L.P. [H.P.M.C. (hydroxypropylmethylcelulóza)], mikrokrystalická celulóza, kyselina stearová, pigmenty, laky).

PŘÍKLAD II: potenciace antigonadotropního účinku acetátu nomegestrolu estradiolem

Antiovulační účinek kombinace estradiol-acetát nomegestrolu byl vyhodnocen v pokusu s náhodným uspořádáním, s dvojitě slepou kontrolou, u 38 žen v období ovariační aktivity, které do studie vstoupily dobrovolně, v dobrém zdravotním stavu, ve věku od 18 do 35 let, u nichž se předtím zjistilo za pomoci koncentrace plazmatického progesteronu a vytvořením křivky teploty, že mají menstruační cykly s ovulací.

Ženy byly sledovány po dobu dvou po sobě následujících cyklů: během prvního cyklu se na ženy ničím nepůsobilo a cyklus sloužil jako kontrola; během následujícího cyklu (cyklus s léčbou) dostaly ženy hormonální léčbu podávanou perorální cestou každý den od 1.dne cyklu do 21.dne cyklu.

Podle náhodného rozdělení:

- 9 žen dostalo 1,5 mg estradiolu + 0,625 mg acetátu nomegestrolu (skupina A),
- 10 dalších, 1,5 mg estradiolu + 1,25 mg acetátu nomegestrolu (skupina B),
- 10 dalších, 1,5 mg estradiolu + 2,5 mg acetátu nomegestrolu (skupina C),
- a 9 dalších, bylo podrobena léčbě samotným acetátem nomegestrolu v dávce 2,5 mg (skupina D).

Během kontrolního cyklu se hormonální parametry ve čtyřech skupinách významně nelišily.

Tabulka I ukazuje pro každý hormonální parametr střední koncentrace, které byly pozorované během 21 dní léčby.

U všech žen a ať již byla podávaná dávka jakákoli, byly všechny cykly, které byly pod vlivem léčby anovulační, s vymizením špičky LH v polovině cyklu a plazmatickou koncentrací progesteronu nižší než 1 ng/ml.

Srovnání hormonálních parametrů ve skupinách C a D umožnilo ukázat, že kompozice estradiolu s acetátem nomegestrolu

nejen zvýšilo výrazně plazmatickou koncentraci estradiolu, ale také zesílilo antigonadotropní účinek progestinu.

V přítomnosti estradiolu byly koncentrace LH a FSH statisticky menší než koncentrace LH a FSH, které byly pozorované v případě podávání samotného acetát nomegestrolu.

Když se acetát nomegestrolu použije společně s estradiolem, vykazuje antigonadotropní účinky i při nízkých dávkách (0,625 a 1,25 mg), jelikož hormonální parametry nebyly výrazně různé v skupinách A, B a C.

Tento synergický účinek estradiolu je potvrzen srovnáním výsledků této studie s výsledky jiné klinické studie, která byla provedena stejným způsobem, ale se samotným progestinem. Tato konfrontace vskutku ukazuje, že při dávce o velikosti 1,25 mg acetátu nomegestrolu, nemá přidání estradiolu významný vliv na plazmatickou koncentraci progesteronu a gonadotrofinů (LH a FSH). Na druhou stranu snižuje přidání estradiolu o přibližně 300 % plazmatickou koncentraci estradiolu měřenou 24 hodin po aplikaci léku, což je parametr, který dobře poukazuje na endogenní sekreci vaječníků (tabulka II).

Je známo, že acetát nomegestrolu, který je podáván samotně v dávce o velikosti 1,25 mg za den, vede k zániku ovulace a brání tvorbě žlutého tělíska, při současném zvýšení plazmatického estradiolu, což svědčí o vývoji folikulu bez ovulace, jako je tomu u progestinové mikropilulky.

11.05.02

Studie tedy ukázaly, že přidání jedné dávky estradiolu, samostatně nedostatečné k zábráně ovulace, zesílilo anti-ovulační účinky progestinu a inhibuje také folikulogenezu, a udržuje koncentraci estradiolu výrazně nižší než 100 pg/ml během doby po lékové aplikaci. Když se sdruží s estradiolem, je možné pozorovat antiovulační účinky u dávek acetátu nomegestrolu, které jsou nižší než dávky, které se původně používaly; toto potvrzuje výsledky, které byly získané v nové studii s 0,625 mg acetátu nomegestrolu (NOMAC) za den, sdruženým s estradiolem.

V této studii umožnil soupis krvácení z genitálií hodnotit vliv kompozice estradiol/ acetát nomegestrolu na cyklus. Na celku žen, které byly podrobeny léčbě estroprogestatinovou kombinací lze tímto způsobem konstatovat, že trvání cyklu nepřesáhlo 1 měsíc u 50 % případů, že spottings byly úplně nepřítomny u jedné ženy ze dvou a že krvácení po skončení léčby trvalo v průměru 5,4 dní a nepřesahovalo 7 dní u 86 % žen. Tyto údaje se nelišily mezi skupinami. V případě prvního cyklu léčby tyto údaje poukazují na dostatečnou toleranci; jelikož je známo, že se kvalita cyklů, kterých se dosáhlo s použitím tohoto typu kompozice, zlepšila po několika cyklech léčby.

Tabulka I: Průměrné plazmatické koncentrace (střední hodnota $\pm$ standardní odchylka) gonadotropinů (LH a FSH) a steroidů vaječníku (estradiol a progesteron) během jednoho cyklu s léčbou u 3 kompozice estradiol/acetát nomegestrolu (E2/NOMAC). Srovnání s léčbou samotným acetátem nomegestrolu.

Hormonální parametr	SKUPINA A (n=9) mg E2 0,625mg NOMAC	SKUPINA B (n=10) 1,5 mg E2 + 2,5 mg NOMAC	SKUPINA C (n=10) 1,5 mg E2 + 2,5 mg NOMAC	SKUPINA D (n=9) 2,5 mg NOMAC	p (ANOVA)
					Srovnání A, B, C Srovnání C a D
LH (mUI/ml)	4,1 $\pm$ 0,51	3,0 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,49	5,6 $\pm$ 0,62	0,135 0,002
FSH (mUI/ml)	6,2 $\pm$ 0,42	6,6 $\pm$ 0,52	5,4 $\pm$ 0,75	7,6 $\pm$ 0,28	0,318 0,019
Progesteron ng/ml	0,1 $\pm$ 0,03	0,07 $\pm$ 0,024	0,03 $\pm$ 0,009	0,07 $\pm$ 0,014	0,068 0,056

11.08.00

Estradiol	62,0 ± 7,90	57,6± 4,53	47,2±	31,9 ±	0,225	0,043
pg/ml			5,61	3,91		

11.05.03

Tabulka II: Střední koncentrace (střední hodnota $\pm$ standardní odchylka) gonadotrofinů (LH a FSH) a estradiolu v plasmě s 1,25 mg acetátu nomegestrolu sdruženým nebo nesdruženým s estradiolem

Hormonální parametr	Cyklus	NOMAC 1,25 mg (n=3) ¹	NOMAC 1,25 mg + E2 1,5 mg (n=10) ²
LH (mUI/ml)	Kontrola	4,5 (4,0-5,0)	7,1 $\pm$ 0,82
	S léčbou	3,1 (2,6-3,7)	3,0 $\pm$ 0,51
FSH (mUI/ml)	Kontrola	4,3 (4,0-4,5)	6,6 $\pm$ 0,28
	S léčbou	3,3 (2,5-4,2)	6,9 $\pm$ 0,48
Estradiol pg/ml	Kontrola	112,0 (64,8-203,8)	132,9 $\pm$ 10,57
	S léčbou	158,8 (99,5-201,7)	47,2 $\pm$ 5,61

E2 = estradiol;

NOMAC = acetát nomegestrolu

¹ = střední hodnota (rozmezí);

² = střední hodnota $\pm$ standardní odchylka

PŘÍKLAD III: Účinek kompozice acetát nomegestrolu/estradiol na děložní sliznici

Byla provedena studie za účelem testování účinků několika dávek acetátu nomegestrolu sdružených s dávkou perorálního estradiolu odpovídající 1,5 mg na děložní sliznici.

Během této studie dostalo každý den nepřetržitě 179 žen, které vstoupily do menopauzy před alespoň 3 roky, 2 mg valerátu estradiolu kombinovaného se čtyřmi různými dávkami acetátu nomegestrolu: 5 mg (n=47), 2,5 mg (n=42), 1,25 mg (n=43) a 0,625 mg (n=47).

Dopad těchto kompozice na děložní sliznici byl vyhodnocen měřením tloušťek děložní sliznice endovaginální echografií a zhotovením biopsie děložní sliznice před a na konci léčby.

Tabulka IV ukazuje výsledky echografického vyšetření. Na konci léčby zůstala průměrná tloušťka děložní sliznice nižší nebo blízká tloušťce o velikosti 4 mm. Zvětšení tloušťky při léčbě nejmenší dávkou acetátu nomegestrolu (0,625 mg/den) je v průměru o 0,39 mm. Zvyšuje se lehce s dávkou, zůstává menší než 1,5 mm při dávce 2,5 mg/den.

Studované biopsie na konci studie (tabulka V) neprokázaly žádné hledisko proliferace nebo hyperplázie děložní sliznice po 6 měsících léčby. Právě při nejnižších dávkách acetátu nomegestrolu byl pozorován největší počet atrofických děložních sliznic.

Tyto výsledky ukazují, že slabé dávky acetátu nomegestrolu, podávané nepřetržitě s estradiolem, jsou schopné dostatečně prostoupit děložní sliznici a zastavit na určitou dobu růst děložní sliznice.

11.08.02

Tabulka III: Tloušťka děložní sliznice po 6 měsících léčby několika nepřetržitě podávanými kombinovanými kompozicemi na bázi estradiolu (2 mg valerátu estradiolu) a acetátu nomegestrolu (NOMAC) v několika dávkách

Dávky NOMAC (mg/den)	0,625 (n=35)	1,25 (n=33)	2,5 (n=34)	5 (n=41)
Průměrná tloušťka na konci léčby (mm)	3,18 (1,65)	4,05 (3,75)	3,93 (2,10)	3,83 (2,72)
Průměrné zvýšení tloušťky při léčbě (mm)	0,39 (1,67)	1,12 (3,67)	1,36 (1,54)	1,57 (2,39)

() = standardní odchylka

Tabulka IV: Histologické hledisko děložní sliznice po 6 měsících léčby několika nepřetržitě podávanými kombinovanými kompozicemi na bázi estradiolu (2 mg valerátu estradiolu) a acetátu nomegestrolu (NOMAC) v několika dávkách

11.06.02

Dávky NOMAC (mg/den)	0,625 (n=32)	1,25 (n=33)	2,5 (n=34)	5 (n=40)
Nepřítomnost děložní sliznice	5 (15,6)	10 (30,3)	3 (8,8)	3 (7,5)
Atrofická děložní sliznice	19 (59,4)	10 (30,3)	8 (23,5)	3 (7,5)
Sekreční děložní sliznice	8 (25,0)	12 (36,4)	22 (64,7)	34 (85,0)
Polyp	0	1 (3,0)	1 (2,9)	0

() = procentuální zastoupení

Žádná děložní sliznice nebyla proliferací nebo hyperplastická

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nové antikoncepční kompozice pro ženu v plodném věku, na bázi nomegestrolu a/nebo jednoho z jeho esterů, a estradiolu nebo jednoho z jeho esterů, podle optimálního hmotnostního poměru "dávka estrogení frakce" vzhledem k "dávka progestinové frakce", umožňujícího dobrou kontrolu menstruačního cyklu, který je v rozmezí od 0,5 do 5, společně nebo ve směsi s farmaceuticky přijatelným inertním netoxickým ředidlem nebo vehikulem.

2. Nové antikoncepční kompozice na bázi estradiolu nebo jednoho z jeho esterů a nomegestrolu nebo jednoho z jeho esterů, podle patentového nároku 1, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr "dávka estrogení frakce" vzhledem k "dávka progestinové frakce" je přibližně v rozmezí od 1 do 3.

3. Nové antikoncepční kompozice podle patentového nároku 1, ve kterých jsou dávky nomegestrolu ve formě acetátu v rozmezí od 0,1 mg do 2,5 mg na jednotkovou formu.

4. Nové antikoncepční kompozice podle patentového nároku 1 nebo patentového nároku 2, ve kterých jsou dávky nomegestrolu ve formě acetátu v rozmezí od 0,3 do 1,25 mg na jednotkovou formu.

5. Nové antikoncepční kompozice podle jednoho z patentových nároků 1 až 4, ve kterých dávky estradiolu nebo jednoho z

11.05.02

jeho esterů nebo etherů, vyjádřené v množství estradiolu, jsou v rozmezí od 0,3 do 3 mg.

6. Nové antikoncepční kompozice podle jednoho z patentových nároků 1 až 5, ve kterých jsou dávky estradiolu nebo jednoho z jeho esterů v rozmezí od 0,5 mg do 2 mg vyjádřeném v estradiolu.

7. Nové antikoncepční kompozice podle jednoho z patentových nároků 1 až 6, které zahrnují kombinaci 0,625 mg acetátu nomegestrolu a 0,5 mg estradiolu ve směsi nebo společně s farmaceuticky přijatelným inertním netoxickým excipientem nebo ředidlem.

8. Nové antikoncepční kompozice podle jednoho z patentových nároků 1 až 7, které zahrnují kombinaci 0,625 mg acetátu nomegestrolu a 1 mg estradiolu ve směsi nebo společně s farmaceuticky přijatelným inertním netoxickým ředidlem.

9. Nové antikoncepční kompozice podle jednoho z patentových nároků 1 až 8, které zahrnují kombinaci 0,625 mg acetátu nomegestrolu a 1,5 mg estradiolu ve směsi nebo společně s farmaceuticky přijatelným inertním netoxickým excipientem nebo ředidlem.

10. Nové antikoncepční kompozice podle jednoho z patentových nároků 1 až 9, které zahrnují kombinaci 0,625 mg acetátu nomegestrolu a 2 mg estradiolu ve směsi nebo ve kompozice s excipientem nebo farmaceuticky přijatelným inertním netoxickým ředidlem.

11. Nové antikoncepční kompozice podle jednoho z patentových nároků 1 až 10, které zahrnují kombinaci 0,3 mg acetátu nomegestrolu a 1 mg estradiolu ve směsi nebo společně s farmaceuticky přijatelným inertním netoxickým ředidlem.

12. Nové antikoncepční kompozice podle jednoho z patentových nároků 1 až 10, které zahrnují kombinaci 0,3 mg acetátu nomegestrolu a 1,5 mg estradiolu ve směsi nebo společně s farmaceuticky přijatelným inertním netoxickým ředidlem.

13. Nové antikoncepční kompozice podle jednoho z patentových nároků 1 až 12, ve kterých je vehikulem nebo ředidlem jedno z vehikul a ředidel, která se hodí pro podání do trávicího traktu.

14. Nové antikoncepční kompozice podle jednoho z patentových nároků 1 až 13 ve formě nepotažených tablet nebo potažených tablet, dražé, želatinových kapslí, kapslí, pilulek, prášku v oplatce nebo prášků.

15. Způsob přípravy farmaceutických antikoncepčních kompozic podle jednoho z patentových nároků 1 až 14, **vyznačující se tím**, že se k účinným látkám estrogenu a progestatinu přidá ředící činidlo a/nebo nosič a/nebo adjuvans pro lisování a/nebo lubrikační činidlo a/nebo činidlo pro dekompozici.

11.05.02

16. Použití farmaceutických antikoncepčních kompozic podle jednoho z patentových nároků 1 až 14 ve formě komerčního přípravku, který obsahuje od 21 do 28 tablet, obsahujících účinné látky a 0 až 7 tablet, které obsahují pouze placebo.