

2183/93

KÖZZÉTÉTELI
PELDÁNY

64848 85175

**GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK KLIMAXOT KÖVETŐ OSZTEOPORÓZIS MEG-
ELŐZÉSÉRE ÉS KEZELÉSÉRE**

CHIESI PHARMACEUTICI S.P.A., Parma,

OLASZORSZÁG

A nemzetközi bejelentés napja: 1992. 01. 28.

Elsőbbsége: 1991. 02. 01. (M191A000253)

OLASZORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP92/00174

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/13538

K I V O N A T

A találmány tárgya klimaxos szindróma kezelésére szolgáló gyógyászati kompozíció, különösen klimaxot követő oszteoporózis megelőzésére és kezelésére, valamint klimaxos rendellenességek kezelésére szolgáló kompozíció, amely ipriflavont és ezzel kombináltan ösztrogéneket tartalmaz.

Allegri (Chiesi)

2183/93

KÖZTÉTELI
PÉLDÁNY

05173

64848

7

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

B u d a p e s t

N205 AGAK 31/565
AGAK 31/35

**GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK KLIMAXOT KÖVETŐ OSZTEOPORÓZIS MEG-
ELŐZÉSÉRE ÉS KEZELÉSÉRE**

CHIESI PHARMACEUTICI S.P.A., Parma,

OLASZORSZÁG

Feltaláló:

CHIESI, Paolo, Parma,

OLASZORSZÁG

A nemzetközi bejelentés napja: 1992. 01. 28.

Elsőbbsége: 1991. 02. 01. (M191A000253)

OLASZORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP92/00174

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/13538

77677-4023 GÁ/kov

Az oszteoporózis a nyugati világ egészségügyi problémáinak egyik legnagyobbika, mind magas szociális költségei tekintetében, mind azokat a károsodásokat tekintve, amelyeket a betegekben okoz, különösen az alkarcsont, a combcsont és a csigolyák törése révén.

Tény, hogy az oszteoporózisra a csont mennyiségének csökkenése jellemző, ami azt jelenti, hogy a csontszövet minősége normális, de mennyisége nem kielégítő, ez okozza a csont törékenységének növekedését.

Az oszteoporózis különösen gyakori a klimaxon túli (posztmenopauzális) nőknél, kapcsolatos a petefészek működésének csökkenésével és az ösztrogének hiányával.

Ennek folytán az ösztrogének jó terápiás védelmet jelentettek a klimaxot követő oszteoporózis megelőzésében, és ezt jelentik ma is, mivel lelassítják a csontvesztést és csökkentik a törési arányt.

Az ösztrogének alkalmazása klimax utáni tünetek kezelésében különösen előnyös azért, mivel nem csupán a csont ásványianyag-tartalmának veszteségét ellensúlyozzák és egyenlítik ki, hanem a klimaxos rendellenességeket is szabályozzák (vazomotoros, neuropszichés és húgy- és ivarszer- vi rendellenességeket).

Az ösztrogéneknek több fajtája ismert, ezek között vannak természetes és szintetikus ösztrogének.

A klimaxot követő időszak helyettesítő terápiájában célszerű a természetes ösztrogének alkalmazása, ezek kevesebb mellékhatással bírnak. A természetes ösztrogének közül főként a konjugált ösztrogéneket alkalmazzák, ezek minimá-

lis hatékony napi dózisa 0,625 mg, még olyan irodalmi források is akadnak, amelyek szerint 0,300 mg elegendő a csonttömegvesztés megakadályozására szolgáló kezelésre akkor, ha megfelelő kalciumkiegészítéssel kombinálják az ösztrogén alkalmazását.

A fentínél alacsonyabb dózisokat semmiképpen nem tartják hatékonynak.

Az ösztrogének terápiában való alkalmazása azonban elővigyázatos kockázatértékelést kíván, mivel alkalmazásuk komoly mellékhatásokkal járhat. Teljes mértékben ellenjavallt az ösztrogének alkalmazása akut és krónikus májbetegségeknel, patológiás agyi ér esetén és tromboembóliás megbetegedésnél, magas vérnyomásnál, emlő és endometrium daganatos megbetegedésénél, ezenkívül néhány esetben relatívan ellenjavallt, így például epehólyag betegség, endometriózis, rostos-cisztás masztópátia, méh rostos izomdaganat, diabétesz, obezitás, lipidanyagcsere-zavar, szív-keringési elégtelenség és epilepszia esetén.

A krónikus ösztrogén adagolással kapcsolatos kockázat korlátozása érdekében, és elsősorban az endometrium szintjén karcinogén hatás kockázatának csökkentésére, az ösztrogéneket szokásosan progeszterontartalmú készítménnyel kombinálják, amely az endometrium szintjén védőhatást gyakorol. A progeszteron készítmények azonban a szív-érrendszerre gyakorolnak fontos mellékhatást, valamint a szérumban a lipid koncentrációját megváltoztatják.

Az utóbbi időben az ipriflavonról kiderült, hogy ez egy olyan hatóanyag, amely hatásos a klimaxot követő és

öregkori oszteoporózis megelőzésére és kezelésére, ez a vegyület komplex hatásmechanizmussal bír, mindenképpen csontfelszívódást közvetlen gátló hatásúnak tűnik.

Más izoflavonoktól eltérően az ipriflavon nem fejt ki ösztrogén aktivitást.

Yamazi I. és munkatársai [Life Science, 38, 757-764] bizonyították, hogy az ipriflavon olyan patkányokban, amelyeknek petefészket eltávolították, képes kis dózisú ösztro-
ron uterotróp hatásának fokozására anélkül azonban, hogy közvetlenül ösztrogén hatást fejtene ki.

Az ösztrogén hatás hiányát ismertették 10 klimaxon túli nőn végzett vizsgálat alapján is, akiknek orálisan 600 vagy 1000 mg ipriflavont adtak, és 24 órás időszakban értékelték LH (luteinizáló hormon) és FSH (tüszőstimuláló hormon) kiválasztását. Az LH kiválasztást naloxon (NAL) infúzió során is értékelték az ipriflavonos kezelés előtt és 20 nappal utána.

A naloxont szokásosan használják arra, hogy ösztrogéneknek klimaxon túli nők endogén opioid rendszerére gyakorolt stimuláló hatását értékeljék.

Ismeretes, hogy klimaxon túli nőknél NAL hatására nem jelentkezik az LH válasz, és ez a válasz helyreállítható ösztrogén adagolással.

Az ipriflavon adagolása nem befolyásolta az LH és FSH alapszinteket, eltérően a kontrollcsoporttól, amelyben EC-kezelt nőknél a NAL kezelésre LH válasz jelentkezett; ezzel bizonyították azt, hogy az ipriflavon hatására hipotalamusz és hipofízis szinten nem jelentkezik ösztrogén ak-

tivitás.

Továbbá, az ipriflavonnal való kezelés után 20 nap múlva az ebben a csoportban lévő egyéneknél nem volt észlelhető citológiai változás a hüvelyben.

Yamazi I. és munkatársai [Life Sci., 38, 1535-1541] meghatározták növekvő dózisú ipriflavon hatását petefészküktől megfosztott patkányok kalcitonin kiválasztására is, a vizsgálatot ösztrogének jelenlétében és távollétében végezték kimutatva, hogy ösztrogének jelenlétében az ipriflavon fokozza a kalcitonin kiválasztást.

Az ipriflavont orálisan adagolták, az ösztrogént szubkután.

A kapott adatok alapján a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy az ipriflavon, legalábbis részben, ösztrogének jelenlétében a kalcitonin kiválasztás növelése révén a csonttömeg veszteséget gátló mechanizmussal bír.

Azonban soha nem vizsgálták sem állaton, sem emberen az ipriflavon és az ösztrogének kombinációjának hatását és lehetséges kölcsönhatását.

Másrészt, ebben a terápiás megközelítésben nem hanyagolható el az az alapvető szerep, amelyet a helyettesítő hormonterápia játszik a klimaxos tünetek szabályozásában, valamint az ezzel járó közvetlen dózis-hatás kapcsolat [Jensen J., Christiansen C., Maturitas, 5, 125 (1983)].

Arra a felismerésre jutottunk, és ez képezi a találmány alapját, hogy az ipriflavon kedvezően adagolható ösztrogénekkel kombinálva szabad, konjugált vagy észterezett formában, hatékonyabb és biztonságosabb terápiát biz-

tosítva a komplex klimaxos tünetek esetén.

Bizonyosságot szereztünk arról, hogy az ipriflavon, amely önmagában hatásos a csontmetabolizmusra és képes az ásványi csontvesztés megállítására, normál terápiás dózisban, ösztrogénnel kombinálva nem csak kölcsönhatásba kerül az ösztrogén hatásával, hanem rendkívüli mértékben csökkenti az utóbbiból szükséges dózist, miközben annak a klimaxos tünetek szabályozására gyakorolt hatékonysága megmaradt.

Ez az eredmény különösen meglepő azért, mert a két hatóanyag között egy előre nem látható funkciós szinergizmust bizonyít, és a klimax utáni állapot (osteoporózis megelőzése és klimaxos rendellenességek kezelése) teljes terápiájának kivitelezését teszi lehetővé nyilvánvaló előnyök jelentkezése mellett.

Tényként állapítható meg, hogy

a) az ipriflavon normál terápiás dózisban (600 mg/nap) változatlanul megtartja csont ásványi anyagának csökkenése terén kifejtett hatékonyságát,

b) az ösztrogén a klimaxos tünetek szabályozására igen alacsony dózisokban (0,300 mg/nap sőt 0,150 mg/nap) hatékonynak bizonyul, ez a mennyiség mintegy fele, illetve mintegy negyede a szokásos napi dózisnak (0,625 mg/nap),

c) az ösztrogén napi dózisának rendkívüli csökkenése csökkenti a komoly mellékhatások rizikójának mértékét,

d) ennek következtében a progeszteron-terápia dózisa és az adagolás gyakorisága is jelentős mértékben csökkenthető.

Az ipriflavon és az ösztrogének kombinált adagolásának hatását egy 1 éves tanulmányban vizsgáltuk betegek megfelelő csoportján, olyan nőknél, akik 12-24 hónapja a fiziológiai menopauza állapotában voltak, a vizsgálatokat laboratóriumi vizsgálatokkal erősítettük meg, a betegek korábban semmiféle kezelést nem kaptak.

A vizsgált csoportokat az alábbi különböző terápiás sémák szerint kezeltük:

- 1. csoport: természetes konjugált ösztrogének (CE)
0,3 mg/nap + placebo
- 2. csoport: CE 0,3 mg/nap + ipriflavon 600 mg/nap
- 3. csoport: CE 0,15 mg/nap + placebo
- 4. csoport: CE 0,15 mg/nap + ipriflavon 600
mg/nap.

Egy kontrollcsoport is volt a vizsgálatban, amelynek csak placebot adtunk.

A kontrollcsoport iránti etikai okokból, valamint a megfelelő exogén kalciumbevitel érdekében minden, a vizsgálatban részt vevő betegnek napi 1 g kalciumot is adtunk.

Az ipriflavon és a placebo nem volt megkülönböztethető, és ezek összehasonlítására a kettős-vak körülményeket alkalmaztuk.

A kezelés kezdete után 3 hónap múlva végeztük az első klinikai ellenőrzést, ebben többek között a jellemző klimaxos tüneteket értékeltük. A kezelés kezdete után 6 hónappal a klinikai ellenőrzésen kívül mineralometriás vizsgálatot is végeztünk rögzített pontokon végzett kettős-foton-abszorpciometriás eljárással.

Az 1. táblázatban közöljük 76 nő csont-ásványianyag-tartalmának meghatározási eredményeit az orsócsonton mérve 6 hónappal a kezelés megkezdése után.

1. táblázat

Csont-ásványianyag-tartalom mg/cm² (\pm S.E.) értékben kifejezve, klimaxon túli nők orsócsontjának disztális részén mérve 6 hónappal az ipriflavon + konjugált ösztrogén kezelés megkezdése után

	P (n=13)	P+CE 0,15 (=16)	P+CE 0,30 (n=17)	Ip+CE 0,15 (n=13)	Ip+CE 0,30 (n=17)
alap	377,54	397,25	396,58	403,85	382,24
érték	17,60	20,27	17,46	17,24	16,49
6	%	%	%	%	%
hónap	372,00 17,55	-1,44 394,31 18,95	-0,23 401,12 17,03	+1,47 414,85 16,96	+3,08 393,35 15,72
					+3,16 ^{o*}

P = placebo

P+CE 0,15 - placebo + konjugált ösztrogének 0,15 mg/nap

P+CE 0,30 - placebo + konjugált ösztrogének 0,30 mg/nap

Ip+CE 0,15 - ipriflavon 600 mg/nap + konjugált ösztrogének 0,15 mg/nap

Ip+CE 0,30 - ipriflavon 600 mg/nap + konjugált ösztrogének 0,30 mg/nap

n - a betegek száma az egyes csoportokban

% - különbség az alapértéktől

* - Wilcoxon teszt kezelések között p < 0,001 placebohoz mérten

o - "t" Student teszt kezeléseken belül p < 0,002 az alapértékekhez mérten.

Az 1. táblázatban bemutatott eredmények azt igazol-

ják, hogy az ösztrogének szubaktív dózisban való kombinált alkalmazása nem csak változatlanul fenntartja az ipriflavon csont-ásványianyag-veszteséget gátló hatását, hanem fokozza ezt a hatást.

Valójában, már a betegeknek azon csoportjánál is hatékony csonttömeg-ellenőrzés jelentkezik 6 hónapos kezelés után, akik Ip+CE 0,15 kezelésben részesülnek, nem várt módon a betegek azon csoportjánál, akik Ip+CE 0,30 kezelést kaptak, a csont ásványianyag tartalmában nem várt módon statisztikusan szignifikáns gyarapodás következett be.

Ez az eredmény annál inkább meglepő, mivel ez ideig nem közöltek semmiféle olyan eredményt csontmetabolizmusra ható hatóanyagokkal kapcsolatban, hogy azok hatását az ösztrogénekkel való kombináció fokozza.

Az egyes jellemző klimaxos tünetek értékelésénél kapott eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be. A tünetek értékelésénél az értékelési számok jelentése a következő:

- hőhullámok: 0 = nincs; 1 = kevesebb, mint napi 5;
2 = napi 5-10; 3 = több mint napi 10.

- egyéb tünetek: 0 = nincs; 1 = enyhe; 2 = közepes;
3 = súlyos.

A 2. táblázatban az értékelési átlagértékeket és az ezekhez tartozó standard hibát minden időpontra és minden kezelésre megadjuk. A tüneteket Wilcoxon Signed-Rank szignifikancia teszt szerint analizáltuk a t3 és t6 idők különbségeire alkalmazva.

2. táblázat

**Klimaxon túli nők néhány vazomotoros tünetének értékelése
ipriflavon + konjugált ösztrogén kezelés előtt, azt
követően 3 és 6 hónap múlva**

Tünetek	P	P+CE 0,15	P+CE 0,30	Ip+CE 0,15	Ip+CE 0,30
n	12	15	14	11	13
t0	1,42(±0,19)	1,80(±0,17)	1,93(±0,22)	1,73(±0,30)	2,08(±0,26)
t3	1,17(±0,17)	0,87(±0,26)	0,79(±0,24)	0,18(±0,18)	0,69(±0,21)
	N.S.	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
hőhullámok					
t6	0,83(±0,21)	0,60(±0,21)	0,64(±0,23)	0,09(±0,09)	0,69(±0,21)
	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
n	12	12	14	13	14
t0	1,42(±0,23)	1,83(±0,21)	1,79(±0,21)	1,77(±0,20)	1,86(±0,25)
izületi fájdalom/izomfájdalom					
t3	1,00(±0,25)	1,00(±0,28)	1,14(±0,29)	0,77(±0,26)	1,07(±0,30)
	N.S.	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,05
t6	1,00(±0,28)	0,75(±0,28)	1,00(±0,26)	0,38(±0,18)	1,00(±0,26)
	N.S.	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p<0,05
n	10	11	12	7	13
t0	1,00(±0,30)	1,36(±0,15)	1,33(±0,14)	1,14(±0,14)	1,46(±0,24)
szívdobogás (palpitatio)					
t3	1,10(±0,23)	0,64(±0,20)	0,58(±0,19)	0,57(±0,20)	0,69(±0,21)
	N.S.	p<0,01	p<0,01	N.S.	p<0,01
t6	0,80(±0,20)	0,64(±0,20)	0,33(±0,22)	0,29(±0,18)	0,69(±0,17)
	N.S.	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,05

P = placebo

P+CE 0,15 - placebo + konjugált ösztrogének 0,15 mg/nap

P+CE 0,30 - placebo + konjugált ösztrogének 0,30 mg/nap

Ip+CE 0,15 - ipriflavon 600 mg/nap + konjugált ösztrogének

0,15 mg/nap
Ip+CE 0,30 - ipriflavon 600 mg/nap + konjugált ösztrogének
0,30 mg/nap
n - a betegek száma az egyes csoportokban.

A 2. táblázatban megadott eredmények bizonyítják, hogy igen alacsony ösztrogén dózisokkal, például 0,15 mg/nap dózissal a klimaxos tünetek hatásos szabályozása érhető el.

Azonban az ilyen alacsony dózisban alkalmazott ösztrogének önmagukban nem alkalmasak a csont ásványianyag-veszteségének szabályozására, amint az az 1. táblázatból világosan látható. Az ipriflavonnal, amely egy a csont ásványi metabolizmusára ható hatóanyag, kombinált terápia lehetővé teszi az igen alacsony ösztrogén dózis alkalmazását, és így elérhető:

- a csont ásványianyag-veszteség megelőzése és szabályozása;
- a klimaxos rendellenességek megelőzése és szabályozása; és emellett az ösztrogének alkalmazásából származó mellékhatások rendkívüli mértékben csökkennek.

A két hatóanyag kombinálása végezhető egyidejűleg, a két hatóanyagot külön, együtt vagy egymást követően beadva vagy alkalmazható a két, egymással kombinált hatóanyagot tartalmazó egységes gyógyászati kompozíció is.

Az első esetben, amely egy jóval alakíthatóbb, flexibilisebb kezelési rendet tesz lehetővé, megfelelő kiszérelési egységeket kell készíteni "részekből álló kit" formájában, amely az egyes hatóanyagok adagolási egységeit

tartalmazza elkülönítve, olyan mennyiségben, hogy az egységek egy adott kezelési időtartamra elegendőek legyenek.

A második esetben új gyógyászati kompozíciókat alkalmazunk, amelyek a két hatóanyagot egyetlen dózisegységben tartalmazzák.

A példa kedvéért az alábbiakban bemutatunk néhány kompozíciót. A kompozíciókban 0,15 mg vagy 0,30 mg ösztrogén dózisegységet és 600 mg ipriflavon dózisegység alkalmazását mutatjuk be az egyszerűség kedvéért, bármely más ösztrogén vagy ipriflavon dózis (magasabb, közepes vagy alacsonyabb) alkalmazható mindaddig, amíg az hatékony és nem toxikus, ezek a dózisok a találmány oltalmi körén belül értendők.

1. példa

Lágyzselatin kapszula egységdózis készítmény, amely 300 mg ipriflavon hatóanyagot és ezzel kombináltan 0,15 mg konjugált ösztrogént tartalmaz.

Ipriflavon	300,00 mg
Természetes konjugált ösztrogének	0,15 mg
Szójalecitin	50,00 mg
Közepes lánchosszúságú trigliceridek	259,85 mg
Hidrogénezett növényi olajak	70,00 mg

2. példa

Lágyzselatin kapszula egységdózis készítmény, amely 300 mg ipriflavon hatóanyagot és ezzel kombináltan 0,30 mg konjugált ösztrogént tartalmaz.

Ipriflavon	300,00 mg
Természetes konjugált ösztrogének	0,30 mg

Szójalecitin	50,00 mg
Közepes lánchosszúságú trigliceridek	259,70 mg
Hidrogénezett növényi olajak	70,00 mg

3. példa

Összenyomható kapszula egységdózis kompozíció, amely 600 mg ipriflavon hatóanyagot és ezzel kombináltan 0,30 mg konjugált ösztrogént tartalmaz.

Ipriflavon	600,00 mg
Természetes konjugált ösztrogének	0,30 mg
Szójalecitin	27,00 mg
Közepes lánchosszúságú trigliceridek	870,70 mg
Palmitinsav és sztearinsav mono-, di- és trigliceridek elegye	56,00 mg
Fehér csokoládé	600,00 mg
Nátrium-szacharinát	1,00 mg
Szorbit	300,00 mg
Narancs ízesítő	25,00 mg

Az 1-3. példák szerinti gyógyászati készítmények a WO 91/14429 közzétételi számú PCT szabadalmi leírásban szereplő eljárással állíthatók elő.

Ha az orvos számára a két hatóanyag elkülönített egységekben, valamint egy vagy több, a két hatóanyagot meghatározott dózisokban tartalmazó kompozíció hozzáférhető, ez lehetővé teszi számára, hogy a legalkalmasabb kezelési típust és kezelési rendet válassza meg.

Különbféle adagolási rendek alkalmazhatók, például 200-600 mg ipriflavon és 0,15-0,30 mg ösztrogén.

Az ipriflavont 200 mg-os kapszulák formájában adjuk be naponta háromszor étkezésnél.

Újabban két új, ipriflavont tartalmazó gyógyászati kompozíciót készítenek.

Az egyik 300 mg ipriflavont tartalmazó lágyszselatin kapszula, amelyet naponta kétszer adagolnak, a másik összenyomható kapszula, amely 600 mg ipriflavont tartalmaz, és naponta egyszer kell bevenni az esti étkezésnél.

A találmány körébe tartoznak azok a gyógyászati kompozíciók is, amelyek a két hatóanyagot megadott dózisban együtt tartalmazzák, nevezetesen:

300 mg ipriflavont és 0,15-0,30 mg konjugált ösztrogént együttesen tartalmazó egységdózis készítmények; és

600 mg ipriflavont és 0,15-0,30 mg konjugált ösztrogént tartalmazó egységdózis készítmények.

Ennek megfelelően a lehetséges napi terápiás rend a következő:

A. 200 mg-os ipriflavon tabletták: 300 tablett/nap az étkezéseknél + 0,15-0,30 mg ösztrogén, amelyet az esti étkezés után kell bevenni.

B. 300 mg-os ipriflavon kapszula: 2 kapszula naponta, amelyeket a két főétkezésnél kell bevenni + 0,15-0,30 mg ösztrogén, amelyet az esti étkezés után kell bevenni.

C. 300 mg-os kapszula ipriflavon: 1 kapszula/nap, amelyet a déli étkezésnél kell bevenni + 1 kapszula a találmány szerinti példa szerint előállított 300 mg ipriflavont és 0,15-0,30 mg ösztrogént tartalmazó kombináció, amelyet az esti étkezés után kell bevenni.

D. 300 mg-os ipriflavon kapszula: 2 kapszula/nap 0,15 mg ösztrogénnel kombinált készletben, amelyet a két főétkezésnél kell bevenni.

E. 600 mg-os összenyomható ipriflavon kapszula: 1 kapszula/nap 0,15-0,30 mg ösztrogénnel kombinált készletben, amelyet az esti étkezésnél kell bevenni.

A fentiek közül az előnyös kezelési rendet az orvos saját megítélése szerint választja meg.

Mivel a találmány tárgyai közül a legfontosabbak egyikét egy olyan kombinációs termék képezi, amely igen alacsony ösztrogén dózist tartalmaz, olyan dózist, amely önmagában nem hatékony a csonttömeg veszteség megelőzésére, de a klimaxos tünetek szabályozásában aktív, az ilyen termék számos módon előállítható, az ösztrogének minden lehetséges adagolási formában használhatók, többek között bőrön át ható (transzdermális) tapaszok formájában.

Annak érdekében, hogy a terápiás ciklust megkönnyítsük, megfelelő kiegészítések készíthetők a találmány szerinti minden termék esetében, és ezek a kezelési rendre vonatkozó információkkal láthatók el.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Orális gyógyászati kompozíció klimaxos szindróma kezelésére, különösen klimaxot követő oszteoporózis megelőzésére és kezelésére, valamint klimaxos rendellenességek kezelésére, amely készítmény 200-600 mg ipriflavont tartalmaz dózisegységenként 0,15-0,30 mg dózisegységenkénti ösztrogénnel kombinálva.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy ösztrogénként konjugált ösztrogént vagy észterezett ösztrogént tartalmaz.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció részekből álló kit formájában, amely ipriflavont és ösztrogént tartalmaz kombinált készítményként egyidejű, elkülönített vagy egymást követő alkalmazásra.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény lágy kapszulák formájában, amelyek mindegyike 300 mg ipriflavon hatóanyagot tartalmaz mintegy 0,15-0,30 mg ösztrogénnel kombinálva.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely dózisegységenként 600 mg ipriflavont tartalmaz mintegy 0,15-0,30 mg ösztrogénnel kombinálva.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy ösztrogénként ösztradiolt tartalmaz.

7. Ösztrogének és ipriflavon kombinált alkalmazása klimaxot követő oszteoporózis megelőzésére és kezelésére,

valamint klimaxos rendellenességek kezelésére szolgáló orális gyógyászati készítmény előállítására.

A meghatalmazott:

Václav Děl

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy iroda
7.

*Bécs mellett
- 1994. 04. 20.
Gyógyszeripari*