

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

4289-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23. 06. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.06.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/96201744**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 08. 99**
(Věstník č. 8/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/03288**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/49407**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/58
A 61 K 31/57
A 61 K 31/565

(71) Přihlášovatel:

AKZO NOBEL N. V., Arnhem, NL;

(72) Původce:

Coelingh Bennink Herman Jan Tijmen,

Driebergen, NL;

Verboost Pieter M., Heesch, NL;

(74) Zástupce:

**Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha
1, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

Léková forma

(57) Anotace:

Léková forma pro antikoncepci a/nebo substituční terapii při použití hormonů obsahuje pro podávání v po sobě následujících dnech dávky, z nichž každá obsahuje jako jedinou antikoncepčně účinnou složku progestogen nebo jako účinnou substituční složku progestogen, popřípadě s estrogenem nebo pouze estrogen, přičemž další dvě dávky, z nichž jedna je zařazena jako první dávka, obsahující antiprogestogen. Balení s výhodou obsahuje 20 až 32 dávek.

CZ 4289-98 A3

Léková forma

Oblast techniky

Vynález se týká lékových forem pro použití při antikoncepci a při náhradě hormonů, léková forma slouží pouze k podávání progestogenu a antiprogestogenu.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že antikoncepce je možno dosáhnout u žen podáváním dostatečného množství progestogenu. Výhodné jsou zejména antikoncepční prostředky, které minimalizují výskyt nežádoucích jevů, jako jsou krvácení mimo menstruaci, změny v délce cyklu a vymizení menstruace. Je dále výhodné používat prostředky, v nichž je obsaženo co nejmenší množství estrogenů a progestogenů. Prostředky, které mohou splnit řadu těchto požadavků jsou popsány například v mezinárodní patentové přihlášce WO 93/21927, kde se uvádí prostředek, prostý estrogenem, účinnou složkou je progestační látka a přerušované antiprogestogen. Jako progestogen se podává pouze levonorgestrel s výjimkou dnů 1, 30, 60, 90, 120, 150 a 180, v nichž se podává antiprogestogen RU 486. Ve skutečnosti jde pouze o podávání progestogenu, přerušované podáním antiprogestogenu na začátku každého cyklu. Přestože tento postup znamená podstatné zlepšení ve srovnání s postupy, při nichž se užívají estrogeny, není stále ještě dokonalý vzhledem k tomu, že při menstruaci téměř nedochází ke krvácení, avšak doba menstruace je prodloužena.

Lékové formy, obsahující pouze progestogen jsou výhodným postupem při antikoncepci u kojících matek, starších žen, u žen, jimž není možno podávat estrogeny, v případě zvýšeného krevního tlaku nebo u žen, u nichž dochází při použití kombinovaných tablet s obsahem estrogenů a progestogenu k záchvatům migrény, jak bylo popsáno například v publikacích

Contraception for women over the age of 35, IPPF Medical Bulletin, 22, 3 až 4, 1988 a P. W. Howie, The progestogen-only pill, Brit. J. Obstet. Gynaecol., 92, 1001 až 1002, 1985.

I když byla popsána řada postupů, při nichž byl užíván pouze progestogen, jsou tyto postupy stále spojeny s neúplnou inhibicí ovulace a existuje poměrně vysoký počet selhání, podle Vessey a další, Progestogen-only oral contraception. Findings in a large prospective study with special reference to effectiveness, Brit. J. Family Planning, 292, 526 až 530, 1986. Bylo navrhováno zvýšit denní dávku progestogenu k dosažení úplné inhibice ovulace, toto zvýšení dávky však rovněž zvýšilo frekvenci nežádoucího intermenstruálního krvácení podle E. Diczfalusy a další, Progestogens in Therapy, str. 150, Raven Press, NY, 1983. Mimoto byl popsán při používání progestogenu vysoký výskyt funkčních vaječnickových cyst, které vymizí po přerušení antikoncepce pomocí progestogenu podle Fotherby K., The Progestogen-pill, Filshie a další, eds. Contraception, Science and Practice, str. 94 až 108, 1989 a Howie supra. Je zřejmé, že stále existuje potřeba navrhnout podávání progestogenů, při němž by došlo k účinnější inhibici ovulace bez zvýšení frekvence intermenstruálního krvácení a bez vzniku vaječnickových cyst. Možnost podávat současně s progestogenem přerušovaně také antiprogesteron vyžaduje další sledování.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že v případě, že se podává progestogen a mimoto antiprogesteron nejen na počátku cyklu, nýbrž ještě v nejméně jednom dalším dnu v průběhu cyklu, s výhodou jeden den ve střední části cyklu, může dojít k úplné inhibici ovulace při dobrém řízení cyklu a téměř úplném potlačení intermenstruálního krvácení. Ve zbývajících dnech, například 28 dnů se podává desogestrel nebo 3-keto-desogestrel jako progestogen.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří léková forma pro použití při antikoncepci, obsahující dávky pro perorální podání, z nichž každá obsahuje progestogen a nejméně dvě z dávek obsahují antiprogesteron, přičemž jedna z těchto dávek se podává na konci cyklu a další rozděleně v průběhu cyklu, v případě jedné dávky uprostřed cyklu.

Součástí podstaty vynálezu rovněž tvoří léková forma pro použití při náhradě hormonů, léková forma obsahuje denní dávku pro perorální podání, z nichž každá obsahuje progestogen ve směsi s estrogenem nebo bez estrogenem a nejméně dvě dávky obsahují antiprogesteron, přičemž jedna z těchto dávek se s výhodou podává na počátku cyklu a další rozděleně v průběhu cyklu, v případě jedné dávky uprostřed cyklu.

Obecně se vynález týká lékové formy pro antikoncepci nebo substituční hormonální terapii, léková forma obsahuje denní dávky pro perorální podání, z nichž každá obsahuje progestogen jako antikoncepčně účinnou složku nebo jako účinnou složku pro substituci nebo progestogen s estrogenem nebo samotný estrogen, přičemž nejméně dvě dávky obsahují antiprogesteron.

V případě potřeby může léková forma obsahovat dávky placeba k přemostění dvou období podávání účinných složek. To je obvykle u antikoncepčních prostředků, které obsahují méně než 28 dávek, tak, aby léková forma přesto obsahovala 28 pilulek, což odpovídá obvyklé délce cyklu.

Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku, to znamená dávek v lékové formě, způsobu jeho výroby a jeho použití.

Jako progestogeny pro použití v lékové formě podle vynálezu jsou vhodné 3-ketodesogestren (etonogestrel),

desogestrel, gestoden, levonorgestel, norgestrel a jiné progestogeny, běžně užívané pro antikoncepci a substituci. Výhodným progestogenem je desogestrel, 13-ethyl-11-methylen-18,19-di-nor-17alfa-pregn-4-en-20-in-17-ol. Tato látka se v organismu pravděpodobně metabolizuje na 3-ketodesogestrel. Léková forma s výhodou obsahuje 75 mikrogramů desogestrelu nebo 3-ketodesogestrelu, nebo množství jiného progestogenu s účinkem, ekvivalentním 75 mikrogramům desogestrelu. Pokud jde o ostatní látky, levonogestrel, desogestrel a 3-ketodesogestrel mají prakticky stejnou progestogenní účinnost. Gestoden má přibližně 1,5x vyšší účinnost než tyto látky, účinek norgestrelu je přibližně poloviční ve srovnání s levonogestrelem.

Antiprogestogen může být inhibitor syntézy progesteronu, například epostan, azasten nebo trilostan podle Creange, Contraception, 24, 289, 1981, Drugs of the Future 7, 661, 1982, van der Spuy a další, Contraception, 35, 111, 1987 a US patent 3 296 255, nebo může jít o látku, antagonistující receptor progesteronu nebo o jakoukoliv látku, která působí proti normální biologické účinnosti progesteronu, může jít také o protilátky nebo ligandy, schopné se vázat na progestogeny nebo na receptor progesteronu.

Vhodným antiprogestogenem je látka, antagonistující receptor progesteronu. Zvláště vhodné pro použití při provádění vynálezu jsou například RU486, Onapriston, Org 31710, to znamená (6alfa,11beta,17beta)-11-(4-dimethylaminofenyl)-6-methyl-4',5'-dihydrospiro/estra-4,9-dien-17,2'-(3'H)-furan/-3-on a Org 33628, to znamená (11beta,17alfa)-11-(4-acetylfenyl)-17,23-epoxy-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on.

Vhodným množstvím antiprogestogenu je například 0,1 až 300 mg, s výhodou 0,5 až 150 mg Org 31710 nebo množství

11.05.99

- 5 -

jiného antiprogestogenu s ekvivalentní účinností. Antiprogestogen se podává na počátku cyklu, s výhodou ve dni 1 a uprostřed cyklu, s výhodou ve dni 14. Obecněji je možno uvést, že první z antiprogestogenních dávek může být podána mezi dny 1 a 3 na počátku cyklu a druhá mezi dny 12 a 16 uprostřed cyklu. V případě, že se antiprogestogen podává více než jeden další den, mohou být tyto dny umístěny uprostřed zbývajících fází, je například možno antiprogestogen podávat jednou týdně. Maximálně je možno jej podávat každé 4 dny, což znamená, že v případě cyklu, trvajícího 28 dnů se počet dávek s obsahem antiprogestogenu může pohybovat v rozmezí 2 až 7. Výhodné je podávání každých 5 až 7 dnů, stačí však podávání pouze v jednom dalším dnu, to znamená celkem dvakrát za měsíc. Zvláště v případě, že se antiprogestogen podává více než jednou navíc, je výhodné jej podávat současně s progestogenem, což znamená, že antiprogestogen nenahrazuje progestogen, nýbrž je podáván navíc. Je důležité, aby antiprogestogen nebyl podáván dva dny po sobě. V případě substituce je žádoucí podávat antiprogestogen v co nejnižších dávkách k zajištění inhibice krvácení bez vyvolání menstruace.

Progestogeny a antiprogestogeny se v lékové formě pro antikoncepci nebo substituci podávají ve čtyřech fázích. V první fázi se podává dávka antiprogestogenu a popřípadě progestogenu, ve druhé fázi pouze progestogen, estrogen nebo směs těchto látek, ve třetí fázi antiprogestogen a popřípadě progestogen a ve čtvrté fázi progestogen, estrogen nebo směs těchto látek.

Dávky antiprogestogenu ve třetí a popřípadě dalších fázích jsou nižší než dávky antiprogestogenu v první fázi. První fáze je s výhodou tvořena 10 až 150 mg Org 31710 a zvláště 25 mg této látky a třetí fáze a jakákoliv případná další fáze je tvořena 0,5 až 25 mg, s výhodou 2,5 až 12,5 mg a zvláště 5 mg Org 31710. V případě více než čtyř fází s podáváním antiprogestogenu více než dvakrát bude první fáze

obvykle odpovídat svrchu popsané fázi, avšak v následujících fázích by bylo možné dávku dále snížit.

Při substituci přírodních hormonů se užívají dávky, které obsahují antiprogestogen jako svrchu a dávky, které obsahují estrogen, progestogen nebo směs těchto látek. Z estrogenů je možno použít 17beta-estradiol a ethinylestradiol. Mimo to je možno použít také mestranol, to znamená 17alfa-ethinylestradiol-3-methylether a konjugované estrogény. Vhodné množství ethinylestradiolu v jedné dávce se pohybuje v rozmezí 0,005 až 0,1 mg. Je ovšem možno užít také ekvivalentní množství jiných estrogenů. Například 1 mg 17beta-estradiolu je svou estrogení účinností ekvivalentní 0,015 mg ethinylestradiolu a 0,030 mg mestranolu.

Progestogen a antiprogestogen jsou uloženy v dávkách pro perorální podání. v této souvislosti se pojem "léková forma" nebo "dávka" obvykle vztahuje na fyzikálně oddělené jednotky, vhodné pro podávání, z nichž každá obsahuje předem stanovené množství účinné látky, vypočítané tak, aby došlo k vyvolání požadovaného účinku, může jít například o tablety, pilulky, prášky, čípky, kapsle a podobně.

Způsoby výroby takových lékových forem jsou známy. Je například možno použít běžné postupy pro výrobu tablet a pilulek s obsahem účinných látek, tak jak jsou souhrnně popsány ve standardní publikaci Gennaro a další, Remington's Pharmaceutical Sciencis, 18. vydání, Mack Publishing Company, 1990, zvláště část 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture.

Při výrobě lékových forem, například tablet, je možno použít běžné přísady, například plniva, barviva, polymerní pojiva a podobně. Obecně je možno použít jakoukoliv farma-

11.05.99

- 7 -

ceutickou pomocnou látku, která neruší funkci účinných sloučenin. Vhodným nosičem je například laktosa, škrob, deriváty celulosy a podobně, výhodná je laktosa nebo je možno použít směs několika nosičů.

Při výrobě lékové formy podle vynálezu se postupuje tak, že se smísí předem stanovené množství progestogenu, například desogestrelu, 3-ketodesogestrelu nebo směsi těchto látek nebo antiprogestogeny, například Org 31710 s předem stanoveným množstvím pomocných látek a směs se zpracuje na lékovou formu, která obsahuje progestogen nebo antigrogestogen.

V případě substituční terapie je možno připravit lékovou formu smísením předem stanoveného množství progestogenu a estrogenu. Výhodný prostředek obsahuje celkem 20 až 32 denních dávek pro použití v po sobě následujících dnech.

Směs se zpracovává na lékovou formu obvykle lisováním na tablety, plněním suché směsi do kapslí nebo plněním vlhké směsi do kapslí. Výhodným postupem je uložení požadované dávky steroidu pro antikoncepci, například desogestrelu, 3-ketodesogestrelu nebo směsi těchto látek do tablet běžným postupem, například výrobou tablet při použití granulace za vlhka. Balení bude obsahovat 7 až 180, s výhodou 28 jednotlivých dávek.

I když jsou v průběhu popisu popsány lékové formy pro antikoncepci nebo substituci hormonů je zřejmé, že by bylo možno účinné látky podávat i jiným způsobem. Mohlo by být použito například implantátu, pesaru, transdermálních systémů, injekčních systémů nebo jakékoliv kombinace těchto postupů, zejména by bylo možno například podat progestogen ve formě tablety a antiprogestogen v jiné formě, například ve formě implantátu.

11.05.99

- 8 -

Vynález bude dále osvětlen formou příkladů, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Byly připraveny následující povlékané tablety, určené pro podání jednou denně.

Tableta I

složka	mg/tableta
desogestrel	0,075
kukuřičný škrob	6,500
polyvinylpyrrolidon	1,950
kyselina stearová	0,650
koloidní oxid křemičitý	0,650
dl-alfa-tokoferol	0,080
laktosa do	65,000

Povlaková vrstva: povlak suchého filmu:

složka	mg/tableta
hydroxypropylcelulosa	0,75
polyethylenglykol 400	0,15
oxid titaničitý	0,1125
mastek	0,1875

11.05.99

- 9 -

Tableta II

složka	mg/tableta
Org 31710	25
kukuřičný škrob	6,500
polyvinylpyrrolidon	1,950
kyselina stearová	0,650
koloidní oxid křemičitý	0,650
dl-alfa-tokoferol	0,080
laktosa do	65,000

Byla užita tatáž povlaková vrstva jako u tablety I.

Tableta III

složka	mg/tableta
Org 31710	5
kukuřičný škrob	6,500
polyvinylpyrrolidon	1,950
kyselina stearová	0,650
koloidní oxid křemičitý	0,650
dl-alfa-tokoferol	0,080
laktosa do	65,000

Byla užita tatáž povlaková vrstva jako u tablety I.

11.05.99

- 10 -

Tablety byly uloženy do balení typu blistru následujícím způsobem:

1 tableta II

13 tablet I

1 tableta III

13 tablet I

Blistry se uloží do kartonů, které se zataví do hliníkových obalů.

Příklad II

Tablety z příkladu I spolu s podobnými tabletami s obsahem 0,030 a 0,050 mg desogestrelu byly zkoušeny na zdravých ženách při použití dvojité slepé zkoušky. V případě podání tablet z příkladu I došlo k úplnému potlačení ovulace. Mimoto bylo možno pozorovat při podávání tablet z příkladu I pouze velmi nízký výskyt krvácení ve srovnání s běžným podáváním desogestrelu.

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Léková forma pro antikoncepci a/nebo substituční terapii hormonů, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje pro použití v po sobě následujících dnech dávky, z nichž každá obsahuje jako jedinou antikoncepčně účinnou složku progestogen nebo jako účinnou substituční složku progestogen, popřípadě s estrogenem nebo pouze estrogen, přičemž další dvě dávky obsahují antiprogesteron.

2. Léková forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že celkem obsahuje 20 až 32 dávek.

3. Léková forma podle nároku 1 nebo 2, v y z n a - č u j í c í s e t í m , že je tvořena čtyřmi fázemi, přičemž první fází je jediná dávka, obsahující antiprogesteron a popřípadě progestogen, druhá fáze obsahuje dávky progesteronu, estrogenu nebo směsi těchto látek, třetí fáze obsahuje antiprogesteron a popřípadě progestogen a čtvrtá fáze obsahuje progestogen, estrogen nebo směs těchto látek.

4. Léková forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je tvořena čtyřmi fázemi, přičemž první fází je jediná dávka, obsahující antiprogesteron a popřípadě progestogen, druhá fáze je tvořena 9 až 15 dávkami, obsahujícími progestogen, estrogen nebo směs těchto látek, třetí fází je jediná dávka, obsahující antiprogesteron a popřípadě progestogen a čtvrtou fází je 9 až 15 dávek, obsahujících progestogen, estrogen nebo směs těchto látek.

5. Léková forma podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je tvořena čtyřmi až osmi fázemi, z nichž všechny liché fáze jsou tvořeny jedinou dávkou, obsahující antiprogesteron a popřípadě progestogen a sudé fáze jsou

tvořeny osmi až 15 dávkami, které obsahují progestogen, estrogen nebo směs těchto látek.

6. Léková forma podle některého z nároků 3, 4 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále jako některé dávky obsahuje placebo.

7. Léková forma podle některého z nároků 3 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dávka antiprogestogenu ve třetí fázi a v následujících fázích v případě jejich přítomnosti je nižší než dávka antiprogestogenu v první fázi.

8. Léková forma podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako progestogen obsahuje desogestrel v množství 75 mikrogramů na jednu dávku a antiprogestogenem je Org 31710, přítomný v množství 25 mg v první fázi a 2,5 až 12,5 mg ve třetí nebo v následujících fázích.

9. Použití denních dávek, tvořených v podstatě progestogenem a antiprogestogenem pro výrobu systému pro podávání, který obsahuje denní dávky, obsahující pouze progestogen jako svou účinnou složku a 2 až 7 dávek, obsahujících antiprogestogen, přičemž jedna z těchto dávek se podává na začátku a druhá nebo další se podávají pravidelně rozděleně v průběhu cyklu.

10. Použití denních dávek pro perorální podávání, tvořených v podstatě estrogenem a progestogenem a antiprogestogenem pro výrobu systému pro podávání, který obsahuje denní dávky s obsahem progestogenu a/nebo estrogenu jako účinné složky a 2 až 7 dávek, které obsahují antiprogestogen, přičemž jedna z těchto dávek se podává na začátku a druhá nebo další pravidelně rozděleně v průběhu cyklu.

11.05.99

- 13 -

11. Způsob výroby lékové formy podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se smísí předem stanovené množství progestogenu a popřípadě estrogenu s předem stanoveným množstvím pomocných látek a směs se zpracuje na dávky, z nichž každá obsahuje progestogen a popřípadě estrogen nebo směs progestogenu a estrogenu, a dále se smísí předem stanovené množství antiprogestogenu s předem stanoveným množstvím pomocných látek a popřípadě předem stanoveným množstvím progestogenu a směs se zpracuje na dávky s obsahem antiprogestogenu a takto připravené dávky se uloží do příslušného balení.

Zastupuje: