

1714/96

KÖZZÉTÉTEL

PELDANI

hormonális

74428

Készítmény és eljárás hormonális fogamzásgátlásra és akne kezelésére

KIVONAT

A találmány hormonális fogamzásgátlásra és/vagy akne kezelésére szolgáló szerre vonatkozik, amely két, egy csomagolási egységben térben elválasztott módon kiszerezett, időben egymás utáni adagolásra szánt hormonkomponenst tartalmaz, amelyek mindegyike a csomagolási egységben egymástól térben elválasztott és egyenként kivehető módon elhelyezett napi hormonadagból áll, ahol az első hormonkomponens hormonális hatóanyagként lényegében véve kizárólag a tüszőérésre zavarólag ható ösztrogénkészítményt, míg a második hormonkomponens egy ösztrogénkészítmény és egy, legalább a peteérést gátló dózisú gesztagénkészítményt tartalmaz, és a hormon napi egységek össz-száma megegyezik a kívánt ciklus napjainak a számával, az első hormonkomponens 5-14 napi egységet, míg a második hormonkomponens 23-14 napi egységet ölel fel, és az első hormonkomponens napi egységeinek a száma kisebb, mint a második hormonkomponensé. A találmány értelmében a csomagolási egységben a napi egységek úgy vannak elrendezve, hogy a második hormonkomponens napi egységei először és az első hormonkomponens napi egységei azután adagolandóként vannak jellemezve, és a második hormonkomponens napi egységei nem egy biogén ösztrogén és egy szintetikus ösztrogén kombinációját tartalmazzák.

Ré jellemző alv.: —

12/4/96

KÖZZÉTÉTEL  
FELDANI



A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEgy IRODA KFT.

<sup>H készítmény</sup>  
Készítmény és eljárás hormonális fogamzásgátlásra és akne  
kezelésére

Bejelentők és feltalálók:

EHRlich Marika, Framersheim, DE

KUHL Herbert, Aschaffenburg, DE

A bejelentés napja: 1994.11.24.

Elsőbbsége: 1993.12.24. (P4344405.9) DE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DE94/01420

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/17895

83880-5941-GI

A találmány hormonális fogamzásgátlásra és/vagy akne kezelésére szolgáló készítményre vonatkozik, amely két, egy csomagolási egységben térben elválasztott módon kiszerezelt, időben egymás utáni adagolásra szánt hormonkomponenst tartalmaz, amelyek mindegyike a csomagolási egységben egymástól térben elválasztott és egyenként kivehető módon elhelyezett napi hormonadagból áll, ahol az első hormonkomponens hormonális hatóanyagként lényegében véve kizárólag egy a tüszőérésre zavarólag ható ösztrogénkészítményt, míg a második hormonkomponens egy ösztrogén- és legalább egy a peteérést gátló dózisú gesztagénkészítményt tartalmaz, és a hormonok napi dózisegységeinek teljes száma megegyezik a ciklus napjainak kívánt számával, az első hormonkomponens 5-14, míg a második hormonkomponens 23-14 napi dózisegységet ölel fel, és az első hormonkomponens napi dózisegységeinek a száma kisebb mint a második hormonkomponensé.

A DE-PS-41 04 385 számú dokumentumból ismeretes egy peteérést gátló szer és egy hormonális fogamzásgátlásra szolgáló eljárás, amelynek során a kívánt cikluson belül naponként egymás után először az első hormonkomponens napi egységeit, azt követően a második hormonkomponens napi egységeit adagolják, majd azt követő szünet után ismét a következő ciklus első hormonkomponensének első napi egysége következik.

A technika állása szerint ismert, peteérést gátló szer, amelynek esetében az eddig alkalmazott peteérést gátló szerek hat, sőt hétnapos beadási szünetét az ösztrogénkomponens, azaz

az első hormonkomponens folyamatos adagolásával helyettesítik, teljesen bevált. Kiderült viszont, hogy ha az első hormonkomponenst az egészségügyi kockázat csökkentése érdekében viszonylag alacsony dózisú napi egységben adagolják, a szer első alkalmazásakor a tüszőérés zavart szenved ugyan, a peteérés azonban nem gátlódik megbízhatóan. Az első adagolási ciklusnak a következő adagolási ciklushoz viszonyított kisebb biztonsága azon alapszik, hogy az új tüszőérés már az előző peteérési ciklus luteális fázisának utolsó szakaszában, az endogén ösztradiol és az endogén progeszteron csökkenésekor megindul.

A technika állása szerinti, peteérést gátló szer első alkalmazásakor, amely egy adagolásmentes intervallumot foglal magában, és amelynek során a tabletták adagolását normális esetben a menstruáció kezdetétől számított ötödik napon kezdik meg, a fogamzásgátlás biztonságát úgy fokozzák, hogy az első alkalmazáskor az adagolást már a menstruáció első napján megkezdik (Martindale, 1993, 1177.). Ezáltal ezen korai időpontban az ösztrogén/gesztagén-kombináció alkalmazásával a szokásos peteérést gátló szerek esetén a peteérés megbízhatóan gátlódik, miközben meg kell alkudni azzal, hogy az első ciklus megrövidül, azaz a következő megvonási vérzés megindulásáig a ciklus hossza mintegy 24 nap. Ezért a szokásos készítmények esetén azt tanácsolják, hogy egy nagyobb dózisú peteérést gátló készítményről egy alacsonyabb dózisú készítményre való átálláskor az adagolásmentes intervallumot meg kell

rövidíteni, illetve az első adagolási ciklusban teljesen el kell hagyni (lásd ugyanott).

Mivel egy normális peteérési ciklusban tehát a tüszőérés már a luteális fázis utolsó harmadában (a menstruáció előtt) megindul, a technika állása szerint ismert, peteérést gátló szerek esetén az első hormonkomponens különösen alacsony dózist tartalmazó napi egységek adagolásakor csak akkor nem megbízható a fogamzásgátlás, ha az első hormonkomponens adagolását a menstruáció első napján kezdik meg, és főleg ha a következő megvonási vérzésig terjedő első adagolási ciklust mintegy 30 napra hosszabbítják meg.

A DE-PS-43 08 406 számú (előzetesen nem publikált) dokumentumból ismeretes egy, fogamzásgátlásra szolgáló kombinált készítmény peteérést gátló szerként, amely legalább egy mind ösztrogén-, mind gesztagéntartalmú hormonkomponenst tartalmaz, és a napi egységek mind biogén ösztrogént, mind szintetikus ösztrogént tartalmaznak. A találmány nem ilyen készítményekre vonatkozik.

A találmány célja, hogy a peteérést gátló szereket, valamint a technika állása szerint ismert módszereket úgy fejlesszük tovább, hogy az első hormonkomponens nagyon alacsony dózisú napi egységeinek alkalmazásakor még az első adagolásnál is a fogamzásgátlás nagy biztonsággal következzen be.

A találmány értelmében a fenti célt úgy értük el, hogy a csomagolási egységben a napi egységeket úgy rendeztük el, hogy a második hormonkomponens napi egységeit először, majd az első

hormonkomponens napi egységeit azt követően történő bevételhez megjelöljük, ahol a második hormonkomponens napi egységeit nem biogén ösztrogén és szintetikus ösztrogén kombinációja képezi.

Gondoskodhatunk arról, hogy az adagolás első napjától kezdődően - a második hormonkomponens első napi adagját az első adagolási naphoz rendelve - az adagolási napokhoz tartozó napi egységek a kívánt ciklus folyamán folyamatosan számozva legyenek.

A találmány szerinti készítményre az is jellemző lehet, hogy a napi egységek tartósan számozva legyenek.

A találmány szerinti készítményre alternatív módon jellemző lehet, hogy a napi egységek variálható módon legyenek számozva úgy, hogy az első adagolási nap választható módon az első vagy a második hormonkomponens első napi egységéhez legyen hozzárendelhető.

A találmány szerinti szer esetén arról is gondoskodhatunk, hogy legalább az egyik hormonkomponens legalább részben orális adagolásra alkalmas módon legyen kialakítva.

Gondoskodhatunk továbbá arról is, hogy legalább az egyik hormonkomponens legalább részben transzdermális adagolásra alkalmas módon legyen kialakítva.

A találmány szerenti szer esetén előnyös továbbá, ha a hormonkomponensek legalább egyikének napi egységei közül legalább néhány, egy-egy depo-egységben van összefogva.

Ezenkívül jellemző lehet a találmányra, hogy legalább egy, legalább két hormonkomponens-párt átfogó depo-egységből

áll.

Végül a találmány szerinti szerre jellemző lehet, hogy a második hormonkomponens napi egységei lépcsőzetesen emelkedő ösztrogéntartalmúak.

A találmány szerinti készítmények első alkalmazásakor a menstruáció első napján a második hormonkomponens első napi egységét adagoljuk, az azt követő, adagolási szünetet nem tartalmazó intervallumban a második hormonkomponens további napi egységeit adagoljuk, majd az azt követő, adagolási szünetet nem tartalmazó intervallumban az első hormonkomponens napi egységeit adagoljuk, majd az azt követő, adagolási szünetet nem tartalmazó intervallumban a második hormonkomponens következő ciklushoz tartozó első napi egységét adagoljuk.

Az adagolás megkezdésekor az első hormonkomponens napi egységei eldobhatók.

Gondoskodhatunk arról, hogy a hormonkomponensek közül legalább az egyiket orálisan adagoljuk.

A találmány szerinti készítmény esetén a hormonkomponensek közül legalább az egyiket transzdermálisan adagoljuk.

A találmány szerinti készítmények esetén továbbá legalább az egyik hormonkomponens legalább néhány napi egységét depo-egység formájában adagoljuk.

A találmány alapja az a meglepő felismerés, hogy a technika állása szerint ismert, peteérést gátló szerek esetén az első alkalmazási ciklus nagy fogamzásgátlási biztonságát

érhetjük el úgy, ha az adagolást a menstruáció első napján a második hormonkomponens, azaz az ösztrogén/gesztagén-komponens adagolásával kezdjük. Megfelelő módon, az ismert, nagyobb dózisú készítményről való áttéréskor is hasonlóan járhatunk el, azaz az ismert készítmény utolsó ösztrogén/gesztagén-tablettája után közvetlenül adagoljuk a második hormonkomponens napi egységét, bár ez tulajdonképpen nem lenne szükséges.

A találmány szerinti készítményt szokásos csomagolással látjuk el (pl. az első hormonkomponens 7 napi egysége és a második hormonkomponens 21 napi egysége) és úgy alkalmazzuk, hogy az első adagolási ciklusban az első hormonkomponens hét napi egységét, illetve tablettáját eldobjuk, és a menstruáció első napján a második hormonkomponens első napi adagját adagoljuk. Ezután az adagolás a szokásos séma szerint történik.

Úgy is eljárhatunk, hogy olyan csomagolást alkalmazunk, ahol a második hormonkomponens van hozzárendelve a kívánt 28-napos ciklus 1-21. napjához és az első hormonkomponens a 22-28. naphoz, majd a következő csomagolási egység ismét a második hormonkomponenssel kezdődik, és így tovább.

Egy további változat szerint az adagolás úgy történhet, hogy olyan csomagolást alkalmazunk, ahol az adagolási napokhoz tartozó számokat a felhasználó tudja beállítani úgy, hogy az első adagolási nap vagy az első hormonkomponens első napjára, vagy második hormonkomponens első napjára essék, ilyenkor

adott esetben egy kerek csomagolási forma alkalmazható, mint például a kereskedelemben kapható "Trisequens" készítmény esetén.

A találmány szerinti, peteérést gátló szer első hormonkomponense és második hormonkomponense a DE-PS-41 04 385 számú dokumentum szerinti módon állítható elő.

A találmány szerinti készítmény legalább egyik hormonkomponensének adott esetben, sőt előnyösen transzdermálisan történő adagolása esetén - amint az a *Brit. Med. J.* **297**, 900-901 (1988) irodalmi helyről már ismert - a peteérést gátló hatást napi 200 µg ösztradiol transzdermális adagolását egy háromnaponta cserélendő tapasz segítségével érjük el. A peteérés gátlása ilyenkor az állandó, megemelt ösztradiolszint hatására következik be, anélkül, hogy gesztagént adagolnánk. A méhbelhártya túlképződésének megakadályozására minden ciklusban 7-10 napig gesztagén adagolható, amely azonban az adagolás rövid ideje miatt a fogamzásgátláshoz lényegesen nem járul hozzá. Ez a módszer fiatal nőknél kevésbé megbízható és - a találmány szerinti megoldástól eltérően - nem biztosítja egy olyan hormonkomponens adagolását, amelynél egy gesztagénkészítmény legalább a peteérés gátlását biztosító dózisban jelen van.

A találmány szerinti megoldást a következő példákkal szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül.

### 1. példa

Peteérés gátlását célzó kezelésben olyan készítményt alkalmaztunk, amely 21 napi egység, egyenként 2 mg ösztradiolt és egyenként 1 mg noretiszteron-acetátot, valamint 7 napi egység, egyenként 20 mg ösztradiolt tartalmazott. Első alkalmazáskor a menstruáció első napján egy, 2 mg ösztradiolt és 1 mg noretiszteron-acetátot tartalmazó napi egységet adagoltunk, majd a következő 20 napban egyenként 2 mg ösztradiolt és 1 mg noretiszteron-acetátot tartalmazó napi egységeket, és ezt követően az egyenként 2 mg ösztradiolt tartalmazó 7 napi egységet, ezután közvetlenül következett a következő csomagolási egység 21 napi, egyenként 2 mg ösztradiolt és 1 mg noretiszteron-acetátot tartalmazó napi egységének az adagolása. A szert egy éven át alkalmaztuk, amely a kezdettől nagyon jó fogamzásgátló biztonságot és gyakorlatilag semmiféle mellékhatást nem mutatott.

### 2. példa

Olyan, peteérést gátló szert alkalmaztunk, amely 18 napi egység, egyenként 20 µg etinil-ösztradiolt és 150 µg levonorgesztrelt, valamint 10 napi egység, egyenként 20 µg etinil-ösztradiolt tartalmazott. Az adagolás az 1. példa szerinti módon történt. A megfigyelések megegyeztek az 1. példa szerintivel.

### 3. példa

Peteérést gátló kezelés céljából négyhetenként (mindig az első napon) egy, 50 mg ösztradiol-undecilátot tartalmazó injekciót adtunk. Emellett a 6-28. napon (23 napi egység) naponta 2 mg ciproteron-acetátot adagoltunk orálisan. A szer jó fogamzásgátló hatás mellett nem mutatott mellékhatást.

### 4. példa

Peteérést gátló kezelés céljából transzdermálisan napi 100 µg ösztradiolt adagoltunk egy tapasz segítségével, amelyet hetente kétszer - azaz az 1., 4., 8., 11. stb. napon -, vagyis 3,5 naponként cseréltünk. Emellett a 8-28. napon (21 napi egység) egyenként 150 µg dezogesztrelt adagoltunk. Ebben az esetben sem volt mellékhatás megfigyelhető, jó fogamzásgátló biztonság mellett.

Szabadalmi igénypontok

1. Hormonális fogamzásgátlásra és/vagy akne kezelésére szolgáló szer, amely két, egy csomagolási egységben térben elválasztott módon kisserelt, időben egymás utáni adagolásra szánt hormonkomponenst tartalmaz, amelyek mindegyike a csomagolási egységben egymástól térben elválasztott és egyenként kivehető módon elhelyezett napi hormonadagból áll, ahol az első hormonkomponens hormonális hatóanyagként lényegében véve kizárólag a tüszőérésre zavarólag ható ösztrogénkészítményt, míg a második hormonkomponens egy ösztrogénkészítmény és egy, legalább a peteérést gátló dózisú gesztagénkészítményt tartalmaz, és a hormon napi egységek össz-száma megegyezik a kívánt ciklus napjainak a számával, az első hormonkomponens 5-14 napi egységet, míg a második hormonkomponens 23-14 napi egységet ölel fel, és az első hormonkomponens napi egységeinek a száma kisebb, mint a második hormonkomponensé, *azzal jellemezve*, hogy a csomagolási egységben a napi egységek úgy vannak elrendezve, hogy a második hormonkomponens napi egységei először és az első hormonkomponens napi egységei azután adagolandóként vannak jellemezve, és a második hormonkomponens napi egységei nem egy biogén ösztrogén és egy szintetikus ösztrogén kombinációját tartalmazzák.

2. Az 1. igénypont szerinti szer, *azzal jellemezve*, hogy a napi egységek az adagolási napoknak megfelelően, az egész kívánt cikluson keresztül, a második hormonkomponens első napi

egységéhez hozzárendelt első adagolási naptól kezdődően számozva vannak.

3. A 2. igénypont szerinti szer, *azzal jellemezve*, hogy a napi egységek tartósan vannak számozva.

4. A 2. igénypont szerinti szer, *azzal jellemezve*, hogy a napi egységek változtatható módon vannak számozva úgy, hogy az első adagolási nap választható módon az első vagy a második hormonkomponens első napi egységéhez rendelhető hozzá.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti szer, *azzal jellemezve*, hogy legalább az egyik hormonkomponens legalább részben orális adagolásra szánt formában van kialakítva.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti szer, *azzal jellemezve*, hogy legalább az egyik hormonkomponens legalább részben transzdermális adagolásra szánt formában van kialakítva.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti szer, *azzal jellemezve*, hogy legalább az egyik hormonkomponensnek legalább néhány napi egysége egy depo-egységbe van összefogva.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti szer, *azzal jellemezve*, hogy az első és második hormonkomponens legalább két párja egy csomagolási egységben egymástól térben elválasztott módon van elhelyezve.

9. A 7. vagy 8. igénypont szerinti szer, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, legalább két hormonkomponens-párt átfogó depo-egységből áll.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti szer, *azzal*

jellemezve, hogy a második hormonkomponens napi egységei lépcsőzetesen emelkedő ösztrogénmennyiséget tartalmaznak.

A meghatalmazott:

DANIELA  
 Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
 E.



