



HU000229843B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 843**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 99 00612**(22) A bejelentés napja: **1996. 07. 29.**(40) A közzététel napja: **1999. 07. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértékesítőben: **2014. 09. 29.**(51) Int. Cl.: **A61K 31/57** (2006.01)(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/IB 96/00754(87) A nemzetközi közzétételi szám:
WO 9704784

(30) Elsőbbségi adatok: 95/09364 1995. 08. 01. FR	(73) Jogosult(ak): Laboratoire Theramex, Monte Carlo (MC)
(72) Feltaláló(k): Lanquetin, Michel, La Trinite (FR) Paris, Jacques, Nice (FR) Thomas, Jean-Louis, Charenton-le-Pont (FR)	(74) Képviselő: dr. Vitális László, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Hormonpótló terápiára alkalmazható ösztradiolt és nomegesztrol-acetátot tartalmazó gyógyászati készítmények**

(57) Kivonat

A találmány tárgya triszekvenciális ösztro-progesztogén hormonkombináció menopauzában lévő nők ösztrogén hiányának korrigálására, amelyre jellemző, hogy tartalmaz 10 napi dózis egységet, amely csak ösztrogént tartalmaz, 14 napi dózis egységet, amely ösztrogén és progesztogén kombinációját tartalmazza, és 6 napi dózis egységet, amely csak egy segédanyagot tartalmaz orális adagolásra.

A fenti ösztrogén/progeszteron-készítmény 1-3 mg dózisban 17 β -ösztradiolt és 1,5-6 mg dózisban nomegesztrol-acetátot tartalmaz.



**Hormonpótló terápiára alkalmazható ösztradiolt és
nomegesztrol-acetátot tartalmazó gyógyászati készítmények**

**MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT**

A találmány a kemoterápia területére, közelebbről új gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek ösztrogén/progeszteron kombinációját tartalmazzák ösztrogénhiányos állapot kezelésére természetes vagy mesterséges klimaktériumban lévő nők esetén.

A találmány három egymást követő ösztro-progesztogén hormon kombinációra vonatkozik, amely csak ösztrogént tartalmazó egységadagokból, ösztrogén és progeszteron kombinációját tartalmazó egységadagokból és csak hordozót tartalmazó egységadagokból áll.

Ez a kombináció orális beadásra szolgál, és az egyik sajátos formálásnak megfelelően ösztradiolt, azaz természetes ösztrogént alkalmazhatunk. Alkalmazhatunk ösztradiol-észtert vagy ló ösztrogének konjugált termékét, azaz természetes ösztrogént is.

Progeszteronként tiszta progeszteront, így nomegesztrol-acetátot használunk. Ennek eredményeként azt állapítottuk meg, hogy ilyen kombinációban a nomegesztrol-acetát nem fedi el az ösztradiol természetes hatásait, miközben klimaktériumban lévő nők esetén nagyon jó minőségű mesterséges ciklusok elérését teszi lehetővé.

A találmány különösképpen új ösztrogén/progeszteron gyógyászati készítményre vonatkozik ösztrogénhiányos állapotok kezelésére, amely három különböző típusú egységadagot foglal magában, amelyeket egymást követően kell alkalmazni.



azaz 17 β -ösztradiolt, ennek észterét vagy konjugált terméket tartalmazó tablettákat, 17 β -ösztradiolt és nomegesztrol-acetátot tartalmazó tablettákat, majd pedig csak hordozóanyagot tartalmazó placebo tablettákat.

A fenti egységadagokat a következő sorrendben kell beadni:

- a 17 β -ösztradiolt, észterét vagy konjugált terméket tartalmazó egységadagot 10 egymást követő napon keresztül,
- a 17 β -ösztradiol, észtere vagy konjugált termék és nomegesztrol-acetát kombinációját tartalmazó egységadagot 14 egymást követő napon keresztül, és
- a placebo egységadagot 6 napon keresztül.

Következésképpen a 17 β -ösztradiol, észtere vagy konjugált termék tartalmú tablettákat a D1-D10 napokon, a 17 β -ösztradiol, észtere vagy konjugált termék és nomegesztrol-acetát kombinációját tartalmazó tablettákat a D11-D24 napokon és a placebo tablettákat D25-D30 napokon adjuk be.

A találmány sajátos kiviteli alakjának megfelelően az ösztradiol-egységadagok 1-3 mg hatóanyagot, a 17 β -ösztradiol, észtere vagy konjugált termék és nomegesztrol-acetát kombinációját tartalmazó egységadagok 1-3 mg 17 β -ösztradiolt, észterét vagy konjugált terméket és 1,5-6 mg nomegesztrol-acetátot tartalmaznak. Az ösztradiol-egységadag előnyösen 1-2 mg 17 β -ösztradiolt, észterét vagy konjugációs terméket tartalmaz, és az ösztradiol/progeszteron kombinációt tartalmazó egységadag előnyösen 1-2 mg 17 β -ösztradiolt, észterét vagy konjugált terméket és 2,5-5 mg nomegesztrol-acetátot tartalmaz. Az optimális formálások 1,5 mg 17 β -ösztradiolt, észterét



vagy konjugált terméket vagy 1,5 mg 17 β -ösztradiol, észtere vagy konjugált termék és 3,75 mg nomegesztrol-acetát kombinációját tartalmazzák.

A fenti sorrendben történő beadás célja a klimaktériummal vagy az azt megelőző időszakokkal együtt járó csökkent ösztrogénszint által kiváltott funkcionális rendellenesség kompenzálása. Az alkalmazás célja főleg klimaktériumban lévő nők méhbelhártya-ciklusának visszaállítása, különös tekintettel az 1 vagy 2 mg 17 β -ösztradiollal, észterével vagy konjugált termékkel kezelt nők esetében.

A találmányt a következőkben klinikai vizsgálatok kapcsán szemléltetjük.

Első klinikai vizsgálat sorozat

35 klimaktériumban lévő beteget tanulmányozunk a méhbelhártya jó luteális telítésével járó menstruációs ciklus eléréséhez az ösztradiollal együtt alkalmazandó nomegesztrol-acetát (N) optimális dózisának meghatározására.

Ezeket a betegeket hat különböző intézetben figyeljük meg. A betegek kezdetben két hónapon keresztül nyilvános vizsgálat keretében 17 β -ösztradiolt, észterét vagy konjugált terméket kapnak (napi 1 vagy 2 mg dózisban a nőgyógyász döntése alapján - a hatóanyagra adott klinikai válasz függvényében). Ezt követően a betegeket négy hónapon át kódolt módon a következő kombinációk egyikével kezeljük (10 napon át ösztradiollal, a következő 14 napon át kombinációval, majd 7 nap szünet következik):

- A csoport: 2 mg O2 - 5 mg N (n=6),
- B csoport: 2 mg O2 - 2,5 mg N (n=8),



- C csoport: 1 mg O₂ - 5 mg N (n=9),
 - D csoport: 1 mg O₂ - 2,5 mg N (n=7),
 - E csoport: 1 mg O₂ - 1,25 mg N (n=5)
- (O₂: 17 β -ösztadiol; N: nomegesztrol-acetát).

Hat esetben az ösztadiol adagolását módosítjuk, így az két kezelési fázisban eltérő.

Két szövettani vizsgálatot alkalmazunk, a hagyományos változatban az ösztorgénellátás és a méhbelhártya luteinizálás paramétereiben lévő különbséget félkvantitatív módon határozzuk meg, míg a másik módszerrel ugyanezen paramétereket kvantitatív módon határozzuk meg számítógéppel támogatott képelemző rendszer segítségével.

A vizsgálat időpontjában a különböző csoportokban lévő nők egyetlen lényeges paraméter (életkor, magasság, testtömeg, vérnyomás és a klímaktérium időtartama) tekintetében sem különböznek.

A 17 β -ösztadiol/nomegesztrol-acetát szekvenciális beadása útján lefolytatott négy hónap időtartamú vizsgálat eredményei az egyes csoportok között nem mutatnak statisztikailag szignifikáns eltérést:

- hőhullámok a legtöbb esetben nem jelentkeznek,
- emlőfájdalom sokkal gyakoribb a 2 mg ösztadiollal kezelt két csoportban, mint az 1 mg dózissal kezelt három csoportban (13 közül négy esetben, illetve 18 közül két esetben, e két utóbbi az E csoportban);
- a mellék tapintása nem vált ki fájdalmat, a megfigyelés 6 hónapja alatt nem találhatók csomók;

valamennyi kezelési ciklus végén elmarad a vérzés, ez alól kivétel az A csoport 1 esete és a C csoport két esete, amely csoportokban a kompozíció 5 mg nomegesztrol-acetátot tartalmaz. A kezelés utáni vérzés megjelenésében bekövetkező késleltetést megszüntetjük, a vérzés időtartamát és intenzitását feljegyezzük.

Szövetteni szempontból nincs szignifikáns különbség a két ösztrogén/progeszteron kombináció között, mindkettő különbözik azonban a placebóval kezelt csoporttól abban, hogy a méhbelhártyán nagyobb számban jelenik meg kiválasztásra utaló jel, míg placebo hatására a méhbelhártya burjánzása dominál.

A fokozott vér-ösztrogén-szint klinikai szimptómái (emlőfájdalom, a mellek tapintása által kiváltott fájdalom és feszültség, medence-hasi feszülés) fellépésének tekintetében nincs szignifikáns különbség a három csoport között. A hatóanyagok általános tolerálása a három csoportban azonos. Három hónap időtartamú kezelés után a testtömeg, továbbá a szisztolés és diasztolés vérnyomás szempontjából sincs különbség. A placebóval kezelt csoportban 5 betegnél lép fel egy vagy több nemkívánatos hatás, az 1 mg O2/2,5 mg N kombinációval kezelt csoportban 6 betegnél, míg az 1,5 mg O2/3,75 mg N kombinációval kezelt csoportban 3 betegnél jelentkeznek nemkívánatos hatások.

A lipídparaméterek tekintetében a két progeszteron-kombináció jelentős csökkenést okoz az összes koleszterin, az LDL koleszterin és Lipoprotein a (Lpa) tekintetében. Az 1,5 mg O2/3,75 mg N kombinációval kezelt csoportban jelentősen növekszik az A1 apolipoprotein, és majdnem eléri a statisztikai



szignifikancia mértékét a HDL koleszterin növekedése. A két kombináció között nem tapasztalható különbség. A vércukorszint és az inzulinvérség nem változik szignifikáns módon.

A koagulációs tényezők tekintetében nem találunk szignifikáns változást az antitrombin III, fibrinogén, protrombin 1+2 fragmentuma, valamint az összes és szabad S protein esetén. A C protein enyhén dominál az 1 mg O2/2,5 mg N kombinációval kezelt csoportban, nem változik azonban szignifikáns módon az 1,5 mg O2/3,75 mg N kombinációval kezelt csoport esetén. A két ösztrogén/progeszteron kombinációval kezelt betegekben a plazminogén szignifikáns módon növekszik.

Igy - bár a különböző kombinációk között nem észlelhető statisztikailag szignifikáns különbség a vizsgált paraméterekben sem klinikai, sem szövettani szempontból - a kapott eredmények azt sugallják, hogy a D csoport adja a legjobb eredményeket.

Második klinikai vizsgálatsorozat

Egy másik kísérletben 57 beteget randomizált módon három csoportba osztunk, és az egyes csoportokban lévő 19 betegnek párhuzamosan napi 1 tablettát adunk be a következők szerint:

- 1 mg 17 β -ösztradiol, észtere vagy konjugált termék 24 napon át, az utolsó 14 napon 2,5 mg nomegesztrol-acetáttal kombinálva,
- 1,5 mg 17 β -ösztradiol, észtere vagy konjugált termék 24 napon át, az utolsó 14 napon 3,75 mg nomegesztrol-acetáttal kombinálva,
- placebo.

Az egyes csoportokba való beosztáskor a három csoport között nincs szignifikáns eltérés az életkor, a klimaktérium időtartama, a hőhullámok időtartama, továbbá a plazmában lévő FSH és ösztradiol koncentrációja szempontjából. A három kezelés hatásos a hőhullámok tekintetében, azonban a hatóanyaggal kezelt két csoport különbözik a placebóval kezelt csoporttól az első és a harmadik hónapban kifejtett intenzitás terén. Másrészt nem tapasztalunk szignifikáns különbséget a két kombinációval kezelt csoport között. Az éjszaka fellépő hőhullámok gyakoriságát tekintve statisztikailag szignifikáns különbség van az első hónapban az 1,5 mg O2/3,75 mg N kombinációval kezelt és a másik két csoport között.

A klimaktérium szimptómáinak általános foka az első vagy harmadik hónapban szignifikáns módon csökken, ugyanekkor statisztikailag szignifikáns különbség jelentkezik a két ösztrogén/progeszteron kombinációval kezelt és a placebóval kezelt csoport között.

A ciklusok minőségében a vérzés kimaradásának, a foltképződésnek vagy méhvérzésnek gyakoriságát tekintve nincs különbség a két kezelt csoport között. Ugyanez érvényes a periódus késleltetése, annak időtartama és intenzitása terén is.

Szöveti szempontból nincs szignifikáns különbség a két ösztrogén/progeszteron kombináció között ($p < 0,001$), mindkettő különbözik azonban a placebótól abban, hogy a méhbelhártyán nagyobb számban jelenik meg kiválasztásra utaló jel, míg placebo hatására a méhbelhártya burjánzása dominál.

A hiperösztrogén állapot klinikai tünetei (az emlőfájdalom, a mellék tapintása által kiváltott fájdalom és feszültség, me-

dence-hasi feszülés) fellépésének tekintetében nincs szignifikáns különbség a három csoport között.

A hatóanyagok általános tolerálása a három csoportban azonos. Három hónap időtartamú kezelés után a testtömeg, továbbá a szisztolés és diasztolés vérnyomás szempontjából sincs különbség. A placebóval kezelt csoportban 5 betegnél lép fel egy vagy több nemkívánatos hatás, az 1 mg O2/2,5 mg N kombinációval kezelt csoportban 6 betegnél, míg az 1,5 mg O2/3,75 mg N kombinációval kezelt csoportban 3 betegnél jelentkeznek nemkívánatos hatások.

A lipídparaméterek tekintetében a két progesztatív kombináció szignifikáns módon csökkentette az össz-koleszterin-, az LDL-koleszterin-szintet és az LPA-t. Az 1,5 mg O2/3,75 mg N csoportban az A1 apolipoprotein növekedése szignifikáns, a C-HDL-koleszterin növekedése megközelíti a szignifikáns mértéket. A két kombináció között nincs eltérés, azok csak a placebóval kezelt csoporttól különböznek az A1 apolipoprotein növekedése tekintetében. A vércukorszint és az inzulinvérűség nem változik szignifikáns módon.

Az antitrombin III-ban és fibrinogénben, 1+2 protrombin faktorban és az össz- és szabad S proteinben koagulációs tényezők tekintetében nem állapítható meg lényeges különbség. A C protein enyhén dominál az 1 mg O2/2,5 N csoportban, de nem változott szignifikánsan az 1,5 mg O2/3,75 N csoportban. A plazminogén szignifikánsan növekedett a két ösztro-progesztogén kombinációval kezelt pácienseknél.

Az ösztradiol plazmában mért koncentrációja 1 mg O2 esetén ($35,5 \pm 6,67$ pg/ml) kisebb, mint 1,5 mg O2 esetében



($72,5 \pm 6,74$ pg/ml). Szignifikáns különbséget ($p < 0,05$) mutat az 1,5 mg O2/3,75 mg N csoport a placebóval kezelt csoporthoz és az 1 mg O2/2,5 mg N kombinációval kezelt csoporthoz képest a nemi hormont megkötő protein tekintetében: a nagyobb dózissal kezelt csoportban a növekedés nagyobb.

Következtetésképpen megállapíthatjuk, hogy a két készítmény az első hónaptól kezdve hatásos a klimaktérium tünetei szempontjából, továbbá hatásosságuk eltér a placebóétól. Az éjszakánként fellépő hőhullámok gyakorisága tekintetében azonban az első hónapban szignifikáns eltérés mutatkozik „a nagyobb dózissal” kezelt csoport és a másik két csoport között. Nem tapasztalható eltérés a három csoport között a nőgyógyászati értelemben vett tolerálás (emlőfájdalom, a ciklusok és periódusok minősége), valamint az általános tolerálás (testtömeg és arteriális nyomás) terén.

Harmadik klinikai vizsgálatssorozat

Egy harmadik klinikai vizsgálatssorozatban placebóval összehasonlítva 17 β -ösztradiol, észtere vagy konjugált termék és nomegesztrol-acetát különböző dózisait tartalmazó két ösztrogén/progeszteron kombináció terápiai hatásosságát tanulmányozzuk klimaktériumban lévő nők hőhullámainak kezelése szempontjából.

Ezt a vizsgálatot több színhelyen kettős vakpróbával lefolytatott, három csoportba randomizált módon beosztott betegekkel végezzük. A vizsgálatba 83 beteget vonunk be, közülük 24 beteg a placebóval kezelt csoportba, 29 beteg az 1 mg O2/2,5 mg N kombinációval kezelt csoportba, míg 30 beteg az 1,5 mg O2/3,75 mg N kombinációval kezelt csoportba kerül randomizált



módon. A vizsgálatba olyan klimaktériumban lévő nőket vonunk be, akiknél a periódus kimaradása meghaladja a 3 hónapot, és ez hőhullámokkal jár együtt.

A következő készítményeket vizsgáljuk:

- 1 mg 17 β -ösztadiol 24 napon át, az utolsó 14 napon 2,5 mg nomegesztrol-acetáttal kombinálva,
- 1,5 mg 17 β -ösztadiol 24 napon át, az utolsó 14 napon 3,75 mg nomegesztrol-acetáttal kombinálva,
- placebo azonos időtartamon át beadva.

Az egyes csoportokba való beosztáskor a három csoport között nincs szignifikáns eltérés az életkor, a klimaktérium időtartama, továbbá a plazmában lévő FSH és ösztadiol koncentrációja szempontjából.

E vizsgálatok eredményei megerősítik az előző vizsgálat-sorozatokban megfigyelt klinikai eredményeket, továbbá szemléltetik a két ösztrogén/progeszteron kombináció hatásosságát a klimaktérium tünetekre, valamint a nappali és különösen az éjszakai hőhullámokra. A két kombináció nem mutat különbséget, azonban a vizsgált klinikai kritériumok többségét illetően meghaladják a placebo hatását. A két hormonkezelésű csoportban nincs különbség a vérzés kimaradásának gyakorisága, a vérzés lefolyása, időtartama és intenzitása, sem pedig társult vérzés (méhvérzés és foltképződés) előfordulásának gyakorisága tekintében. A három vizsgált csoportban a tolerancia azonos.

Negyedik klinikai vizsgálat-sorozat

Ebben az összehasonlító klinikai vizsgálat-sorozatban placebóval összehasonlítva 17 β -ösztadiol, észtere vagy konjugált



termék és nomegesztrol-acetát különböző dózisait tartalmazó ösztrogén/progeszteron kombinációk terápiai hatásosságát tanulmányozzuk klimaktériumban lévő nőkben a csont szerkezetének helyreállítására utaló biológiai markerek szempontjából.

Ezt a vizsgálatot több színhelyen kettős vakpróbával lefolytatott, három csoportba randomizált módon beosztott betegekkel végezzük. A vizsgálatba 117 beteget vonunk be (közülük 38 beteg a placebóval kezelt csoportba, 39 beteg az 1 mg O₂/2,5 mg N kombinációval kezelt csoportba, míg 40 beteg az 1,5 mg O₂/3,75 mg N kombinációval kezelt csoportba kerül randomizált módon). A vizsgálatba olyan klimaktériumban lévő nőket vonunk be, akiknél a periódus kimaradása meghaladja a 6 hónapot.

A következő készítményeket vizsgáljuk:

- 1 mg 17 β -ösztradiol, észtere vagy konjugált termék 24 napon át, az utolsó 14 napon 2,5 mg nomegesztrol-acetáttal kombinálva,
- 1,5 mg 17 β -ösztradiol, észtere vagy konjugált termék 24 napon át, az utolsó 14 napon 3,75 mg nomegesztrol-acetáttal kombinálva,
- placebo tabletták.

Az e vizsgálatok során összegyűjtött klinikai adatok megerősítik az előző vizsgálatok eredményeit, és szemléltetik, hogy a két kombináció csökkent a hőhullámok gyakoriságát, valamint lehetővé teszi mesterséges ciklus helyreállítását. A klinikai és biológiai tolerálás tekintetében a három csoport között nem állapítható meg szignifikáns különbség.

A két ösztrogén/progeszteron kombináció eltér a placebótól abban a tekintetben, hogy szignifikáns módon csökkenti a vérben az alkálifém-foszfatazok mennyiségét, továbbá a vizeletben a piridinolin/kreatinin és dezoxipiridinolin/kreatinin arányt, míg ezek a paraméterek a placebóval kezelt csoportban növekszenek.

Ezek az eredmények rövid időtartamú kezelés után fellépnek, így arra utalnak, hogy a vizsgált hormonkombinációk alkalmasak arra, hogy meggátolják a klimaktérium után fellépő fokozott csont szerkezetátalakulást fokozott helyreállítására. Ennek alapján kedvező hatás várható a klimaktériumot követő csonttritkulás meggátlása szempontjából.

Az egyes csoportokban a csont szerkezetének átstrukturálódására utaló plazmamarkerek elemzése az 1 mg O2/2,5 mg N kombinációval kezelt csoportban az oszteokalcin szignifikáns csökkenését ($p < 0,02$) és az alkálifém-foszfatazok szignifikáns mértéket megközelítő csökkenését mutatja.

A placebóval és a két kombinációval kezelt csoport összehasonlítása szignifikáns különbséget ($p < 0,05$) mutat az alkálifém-foszfatazok tekintetében, míg a csontizoenzimek terén az eltérés megközelíti a szignifikáns mértéket ($p = 0,065$). A két kezelt csoport között nem mutatható ki eltérés.

A vizelet mutatóit tekintve a három csoport között nincs különbség a kalcium/kreatinin és hidroxiprolin/kreatinin arányt tekintve. A zárványokra vonatkozó adatok %-os változását összehasonlítva viszont a piridinolin/kreatinin arányt tekintve szignifikáns változás van az 1 mg O2/2,5 mg N kombinációval és a placebóval kezelt csoportok között.



A klimaktérium tüneteinek általános foka mind a három csoportban szignifikáns módon csökken, az egyes csoportok között nem mutatkozik különbség.

A két kezelt csoport között nincs különbség a vérzés kimaradása, foltképződés és méhvérzés gyakorisága szempontjából sem. Az 1,5 mg O₂/3,75 mg N kombinációval kezelt csoportban azonban két beteg abbahagyja a kezelést méhvérzés miatt, míg a másik két csoportban ilyen eset nem fordul elő. A periódusok időtartama tekintetében nincs különbség a két kezelt csoport között, míg rövidebb késleltetés lép fel az 1 mg O₂/2,5 mg N kombinációval kezelt csoportban, mint a nagyobb dózissal kezelt csoportban ($p < 0,05$).

Az 1,5 mg O₂/3,75 mg N kombinációval kezelt csoportban bár nagyobb gyakorisággal fordul elő emlőfájdalom, medence-hasi feszülés, a mell érintésére fájdalom és feszültség, a másik két csoporttól való eltérés nem szignifikáns.

A három csoportban a tolerálás, valamint a kezelés megszakításának gyakorisága azonos. A placebóval kezelt csoportban 5 betegnél, az 1 mg O₂/2,5 mg N kombinációval kezelt csoportban 13 betegnél, míg az 1,5 mg O₂/3,75 mg N kombinációval kezelt csoportban 12 betegnél lép fel egy vagy több másodlagos hatás. A szisztolés és diasztolés vérnyomás a kezelés módjától függetlenül nem változik. A kezelés folyamán az 1,5 mg O₂/3,75 mg N kombinációval kezelt csoportban a testtömeg növekedése szignifikáns ($p < 0,01$), a három csoport között azonban nincs szignifikáns különbség a testtömeg vagy a vérnyomás szempontjából.

A biológiai paraméterek tekintetében a szignifikáns mértéket megközelítő növekedés van a vércukorszintben az 1 mg O2/2,5 mg N kombinációval kezelt csoportban, a placebóval kezelt csoportban pedig a szignifikáns mértéket megközelíti a koleszterinszint csökkenése. A három csoport között az anyagcsere biológiai paramétereinek összehasonlítása nem mutat szignifikáns eltérést.

Az ösztradiol plazmában mért koncentrációja 1 mg O2 esetén kisebb ($49,6 \pm 8,09$ pg/ml), mint 1,5 mg O2 esetén ($60,8 \pm 10,24$ pg/ml).

Következtetésül megállapítható, hogy a csont szerkezetének helyreállítását jelző paraméterek többsége tekintetében nincs különbség a két kezelt csoport és a placebót szedő csoport között, kivéve a piridinolin/kreatinin arány %-os változását a zárványokra vonatkozóan; a placebóval és a kisebb dózissal kezelt csoport között van különbség.

A következőkben példán keresztül mutatjuk be a találmány szerinti gyógyászati készítményt.



A) Ösztradiol-tabletták

ösztradiol	1,500 g
poli(vinil-pirrolidon), Kollidon 25 kereskedelmi nevű termék (gyártó cég: BASF)	13,500 g
laktóz	135,795 g
mikrokristályos cellulóz (Avicel PH 101)	26,250 g
gliceril-palmitin-sztearát (Precirol)	2,775 g
vízmentes kolloid szilícium-dioxid (Aerosil 200)	1,000 g
Crospovidone (Polyplasdone XL)	4,000 g
színezék (1000 db 0,185 g tömegű tablettához)	0,180 g

A tablettákat két gyártási lépésben állítjuk elő.

a) Előkeverék előállítás

ösztradiol-hemihidrát (átlagos hidratálási fok: 3,2%)	0,4644 kg
poli(vinil-pirrolidon)	4,050 kg
izopropil-alkohol	3,532 kg
tisztított víz	2,025 kg
laktóz	18,000 kg
mikrokristályos cellulóz	2,250 kg
granulált és szárított előkeverék tömege	24,764 kg



b) A végső keverék előállítás

granulált és szárított előkeverék	24,7640 kg
gliceril-palmitin-sztearát	0,8325 kg
vízmentes kolloid szilícium-dioxid	0,300 kg
keresztkötéses poli(vinil-pirrolidon)	1,200 kg
mikrokristályos cellulóz	5,6250 kg
laktóz	22,7385 kg
színezék	0,0540 kg
	55,5000 kg

B) Ösztradiolt és nomegesztrol-acetátot tartalmazó tabletták (tablettánként 1,5 mg ösztradiol és 3,75 mg nomegesztrol-acetát)

nomegesztrol-acetát	0,3750 kg
Aa) szerinti előkeverék	8,9285 kg
laktóz	6,400 kg
Avicel PH 101	1,8010 kg
Precirol ATO 5	0,2775 kg
Poliplasdane XL	0,6000 kg
színezék	0,0180 kg
Aerosil 200	0,1000 kg
100 000 db 0,185 g átlagos tömegű kész tablettához	

Szabadalmi igénypontok

1. Triszekvenciális ösztro-progesztogén hormonkombináció menopauzában lévő nők ösztrogén hiányának korrigálására, azzal jellemezve, hogy tartalmaz 10 napi dózis egységet, amely csak ösztrogént tartalmaz, 14 napi dózis egységet, amely ösztrogén és progesztogén kombinációját tartalmazza, és 6 napi dózis egységet, amely csak egy segédanyagot tartalmaz orális adagolásra.

2. Az 1. igénypont szerinti triszekvenciális ösztro-progesztogén hormonkombináció, ahol az ösztrogén 17 β -ösztradiol, 17 β -ösztradiol-észter vagy ló ösztrogének konjugációs terméke.

3. A 2. igénypont szerinti triszekvenciális ösztro-progesztogén hormonkombináció, ahol a progesztogén nomegesztrol-acetát.

4. Az 1. igénypont szerinti triszekvenciális ösztro-progesztogén hormonkombináció, ahol az 17 β -ösztradiol, észtere vagy egy konjugációs termék 1-3 mg dózisban van jelen egységdózisoként.

5. A 4. igénypont szerinti triszekvenciális ösztro-progesztogén hormonkombináció, ahol a 17 β -ösztradiol, észtere vagy egy konjugációs termék 1-2 mg, előnyösen 1.5 mg dózisban van jelen.

6. Az 1. igénypont szerinti triszekvenciális ösztro-progesztogén hormonkombináció, ahol az ösztrogén progeszterol kombináció dózis egységek tartalmaznak 17 β -ösztradiolt, észterét

vagy egy konjugációs terméket 1-3 mg dózisban és nomegesztrol-acetátot 1,5-6 mg dózisban dózis egységeként.

7. A 6. igénypont szerinti triszekvenciális ösztro-progesztogén hormonkombináció, ahol az 17β -ösztradiol, észtere vagy egy konjugációs termék 1-2 mg dózisban van jelen és a nomegesztrol acetát 2,5-5 mg dózisban van jelen.

8. Eljárás az előző igénypontok bármelyike szerinti triszekvenciális ösztro-progesztogén hormonkombináció előállítására, azzal jellemezve, hogy a) először előállítunk egy premixet ösztradiol hemihidrátból, polivinil-pirrolidonból, izopropilalkoholból, tisztított vízből, laktózból és mikrokristályos cellulózból, majd granulálás és szárítás után előállítjuk a végső elegyet a granulált és szárított premixből, gliceril-palmito-sztearátból, vízmentes kolloid szilíciumdioxidból, térhálós polivinil-pirrolidonból, mikrokristályos cellulózból, laktózból és színezőszerből, majd b) az ösztro-progesztogén készítményt úgy állítjuk elő, hogy az a) pont szerint előállított premixhez, nomegesztrol acetátot és szokásos gyógyászatilag elfogadható segédanyagokat, színező anyagokat és a kolloid szilíciumdioxidot adunk, és így 17β -ösztradiolt, észterét vagy egy konjugált terméket és nomegesztrol-acetátot tartalmazó tablettákat készítünk.