

62.571/PA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

Dezoesztrelt tartalmazó transzdermális gyógyszerkészítmény

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, BERLIN, NÉMETORSZÁG

A bejelentés napja: 1995. február 9.

Elsőbbsége: 1994. február 18. (P 44 05 899.3),

NÉMETORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/00481

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/22321

A találmány tárgya transzdermális gyógyszerkészítmény. A készítmény hatóanyaga a dezoesztrel. A hatóanyag adott esetben kombinálva lehet egy vagy két ösztrogénnel, és egy vagy két, egymással keverhető penetrációjavítóval. A készítmény a hatóanyagokat egy mátrixrendszerbe beépítve tartalmazza. A készítmény kristályosodásgátló anyagot nem tartalmaz. Az ösztrogénmentes készítmény alkalmas transzdermális fogamzásgátlásra, endometriózis, gesztagénnfüggő tumorok és praemenstruális szindróma kezelésére. Az ösztrogéneket is tartalmazó készítmény alkalmas klimaxos panaszok kezelésére, osteoporózis megelőzésére, ciklusszabályozásra, ciklusstabilizálásra és transzdermális fogamzásgátlásra. A készítmény ragasztóréteggel vagy ragasztóperemmel tapad a bőrre.

*Dr. ...
jellemezés: abv: —*

2286/96



62.571/PA

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

1996 AUG 16.

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Dezozesztrelt tartalmazó transzdermális gyógyszerkészítmény

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, BERLIN, NÉMETORSZÁG

Feltalálók: LIPP, Ralph,
GÜNTHER, Clemens,
RIEDL, Jutta,
TÄUBER, Ulrich,
BERLIN, NÉMETORSZÁG

A bejelentés napja: 1995. február⁰²09.

Elsőbbsége: 1994. február⁰²18. (P 44 05 899.3),
NÉMETORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/00481

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/22321



A találmány tárgya transzdermális gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy hatóanyaga dezogesztrel adott esetben egy vagy több ösztrogénnel és egy vagy két, egymással keverhető penetrációjavítóval együtt, de kristályosodásgátló adalék nélkül egy mátrixrendszerbe beépítve.

A dezogesztrel (13-etil-11-metilén-18,19-dinor-17 α -pregnen-4-en-20-in-17 β -ol) az (I) képlettel írható le.

A vegyület ismert gyógyhatású anyag, különösen erős gesztagén hatása van. (J. of Steroid Biochem., 14, 1981, 175 ff és Europ. J. Clin. Pharmacol 15, 1979, 349 ff). A vegyület ösztrogén hatású vegyülettel kombinálva, orálisan alkalmazható, fogamzásgátló készítmények hatóanyagához jutunk (Marvelon^(R)).

Azt tapasztaltuk, hogy a dezogesztrel adott esetben egy vagy több ösztrogénnel kombinálva, alkalmas transzdermális készítményként is kifejteni hatását.

Az irodalomban csak nagyon általános utalások vannak dezogesztrel-tartalmú transzdermális rendszerekre.

A WO 93/08795 sz. közzétett bejelentésben transzdermális gyógyszerkészítményt írnak le, melyben nincs kristályosodási inhibitor, és megemlítik, hogy a készítmény többek között dezogesztrelt is tartalmazhat.

A WO 93/02669 sz. közzétett bejelentésben transzdermális gyógyszerkészítményt írnak le, mely egy poláros penetrációjavítót, és egy ebben oldhatatlan, további penetrációjavítót tartalmaz, és ebben is megemlítik, hogy a hatóanyag dezogesztrel is lehet.

Bejelentésünk elsőbbségi napján még nem került nyilván-

nosságra az a PCT/EP93/02224 sz. bejelentés, mely 3-keto-dezogesztrelt tartalmazó transzdermális készítményre vonatkozik. Ebben van egy egészen általános utalás arra, hogy a dezogesztrelt is lehet transzdermálisan alkalmazni, de vele szemben előnyben kell részesíteni a 3-keto-dezogesztrelt, erősebb hatása miatt. Ebben a bejelentésben nincs utalás a dezogesztrelt tartalmazó mátrixrendszerre.

A transzdermális készítmények előnye köztudottan az, hogy hosszabb időn keresztül egyenletes hatóanyagfelszabadulást tesznek lehetővé, mint a másmódon – például perorálisan – alkalmazott készítmények. Ezt a tulajdonságot számos endokrin betegség kezelésénél előnyösen lehet hasznosítani. A vízben nehezen oldódó szteroid hormonok, például a gesztagén esetében rendszerint nehezen állítható elő transzdermális készítmény, mert nehéz elérni a terápiához szükséges mennyiségű hatóanyag penetrációját a bőrön keresztül.

Azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti kompozíció segítségével meglepő módon, egy terápiásan kielégítő, nagyon egyenletes penetrációsebességet lehet elérni a bőrön keresztül a szteroid hormonoknál, holott mindeddig az ismert szteroid hormonokat tartalmazó transzdermális készítményeknél ez alig volt lehetséges. Az EP-A 137278 és az EP-A 275716, az a két bejelentés, melyekben meglehetősen nagy rendszerek bevezetése vált szükségessé.

A találmány szerinti készítményhez alkalmas hatóanyagok az ösztradiol, ösztriol, etinilösztradiol, mesztranol, $14\alpha,17\alpha$ -etánösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (WO 88/01275), a $14\alpha,17\alpha$ -etánösztra-1,3,5(10)-trién-etánösztra-1,3,5(10)-



-trien-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) és ennek észtere (EP-A 163596), mint az ösztradiol-dipropionát, az ösztradiol-dihexanoát és az ösztradiol-didekanoát. A találmány szerinti kombinációs készítmények a dezogesztrel mellett előnyösen 1-3, különösen 1-2 ösztrogént tartalmaznak.

A találmány szerinti készítmény transzdermális rendszer (TR), esetünkben egy mátrixrendszerbe beépítve. Alkalmas mátrixrendszerek azok, melyeket szokásosan alkalmazunk egy hatóanyag perkután adagolásához (Yie W. Chien: „Transdermal Controlled Systemic Medications”, Marcel Dekker, Inc. New York and Basel, 1987, Dr. Richard Baker: „Analysis of Transdermal Drug Delivery Patents 1934 to 1983” és „Analysis of Recent Transdermal Delivery Patents, 1984-1986 and Enhancers” Membrane Technology & Research 1030 Hamilton Court Menlo Park CA 94025 (415) 328-2228).

Így alkalmazhatunk egy olyan transzdermális terápiás rendszert, mely áll

a) egy át-nem-eresztő fedőrétegből, egy-három, a fedőrétegre tapadó, a dezogesztrelt, adott esetben ezt és az ösztrogén(ek)e)t és kívánt esetben a penetrációjavítót tartalmazó, ezen komponenseket átteresztő, öntapadó vagy kívánt esetben egy penetrációjavítót tartalmazó, bőrhöz tapadó ragasztóval fedett vagy körülvevő mátrixréteg(ek)ből, egy lehúzható védőrétegből, vagy

b) egy, kívánt esetben penetrációjavítót tartalmazó ragasztóréteggel ellátott fedőrétegből, egy-három, a ragasztóréteg-keretcsíkot szabadon hagyó, egy fedőréteggel a ragasztórétegre erősített, a dezogesztrelt,

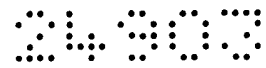
adott esetben ezt és az ösztrogén(ek)e)t és a penetrációjavitót tartalmazó mátrixréteg(ek)ből és egy lehúzható védőrétegből.

Az a) változat szerinti transzdermális rendszer egy egyszerű mátrixrendszerből áll. Ez lehet például kerek, ovális, szögletes alakú, és a következőkben ismertetett módon állítható elő.

Egy át-nem-eresztő fedőrétegre felviszünk egy legfeljebb 25 tömegszázalék hatóanyagból vagy hatóanyagkeverékből, 0-40 tömegszázalék penetráció-javítóból, 30-70 tömegszázalék gyógyászatiilag elfogadható ragasztóanyagból és 100 tömegszázalékgig alkalmas folyékony oldószerből álló réteget. Száradás után erre a rétegre felvihetünk és rászáríthatunk még egy második, és kívánt esetben akár még egy harmadik, adott esetben hatóanyagot, penetráció-javítót és ragasztót tartalmazó réteget. Ezután a mátrixrendszert egy lehúzható védőréteggel látjuk el.

Ha egy olyan gyógyászatiilag elfogadható mátrixképzőt használunk, amely száradás után nem tapad kielégítő mértékben a bőrhöz, akkor a védőréteg felvitele előtt még egy további ragasztóréteggel boríthatjuk vagy keretezhetjük azt.

Alkalmas folyékony oldószerek a rövidszénláncú alkoholok, ketonok, vagy rövidszénláncú karbonsavészterek, mint az etanol, izopropanol, aceton vagy etilacetát, a poláros éterek, mint a tetrahidrofurán, a rövidszénláncú szénhidrogének, mint a ciklohexán vagy benzin vagy a halogénezett szénhidrogének, mint a diklórmétán, triklórmétán, triklór-trifluor-etán és a triklór-fluor-métán. Nem igényel további



magyarázatot, hogy ezen oldószerek keverékei is alkalmasak.

Alkalmas penetrációjavítók például az egy- vagy többértékű alkoholok, mint az etanol, az 1,2-propándiol vagy a benzilalkohol, a telített vagy telítetlen 8-18 szénatomos zsíralkoholok, mint a laurilalkohol vagy a cetilalkohol, a szénhidrogének, mint az ásványolaj, a 8-18 szénatomos telített vagy telítetlen zsírsavak, mint a sztearinsav vagy az olajsav, a legfeljebb 24 szénatomos zsírsavészterek, vagy a legfeljebb 24 szénatomos dikarbonsav-diészterek.

A találmány szerinti készítményhez alkalmas zsírsavészterek az ecetsav, a kapronsav, a laurinsav, a mirisztinsav, a sztearinsav és a palmitinsav észterei, mint például metilészterek, etilészterek, propilészterek, izopropilészterek, butilészterek, szek-butilészterek, izobutilészterek, terc-butilészterek, vagy ezen savak monogliceril-észterei. Különösen előnyösek a mirisztinsav vagy az olajsav észterei, mint ezek metilészterei, és különösen izopropilészterei. Alkalmas dikarbonsav-diészterek például a diizopropil-adipát, a diizobutil-adipát és a diizopropil-szebacát.

További penetrációjavítók a foszfátszármazékok, mint a lecitin, a terpének, amidok, ketonok, a karbamid és származékai, vagy az éterek, mint például a dimetil-izoszorbid vagy a dietilén-glikol-monoetil-éter. Nem igényel további magyarázatot, hogy ezen penetrációjavítók keverékei is alkalmasak a találmány szerinti készítményekhez.

Gyógyászatilag elfogadható ragasztószerek például a szilikonok, poliuretánok, blokkpolimerek, sztirol-butadién-kopolimerek, a természetes vagy szintetikus kaucsuk, mint



például a poliizobutilének vagy különösen a poliakrilátok. További mátrixképzőként számításba jöhetnek még a cellulóz-éterek, polivinilvegyületek vagy a szilikátok. A ragadóképesség növelésére a kapott mátrixokhoz szokásos adalékokat, mint például a ragadóképességet fokozó gyantákat és olajokat adhatunk.

Védőréteggként minden olyan fóliát alkalmazhatunk, melyeket transzdermális gyógyszerkészítményekben rendszerint alkalmazni szoktak. Ezek a fóliák például szilikonozottak lehetnek, vagy fluorozott polimer réteggel lehetnek ellátva.

Ezen készítmények fedőrétegeként 10-100 μm vastagságú polietilén vagy poliészter fóliákat alkalmazhatunk, melyek tetszés szerint pigmentálva vagy metallozva lehetnek.

Az erre felvihető gyógyszeres réteg vastagsága előnyösen 20-500 μm . A hatóanyag leadása előnyösen egy 5-100 cm^2 -es felületen történik.

Többrétegű mátrixrendszerekben az át-nem-eresztő fedőrétegre vihetjük fel a dezogesztrelt és adott esetben a penetrációjavítót tartalmazó réteget, míg az alatta lévő réteg vagy rétegek tartalmazzák az ösztrogéneket és adott esetben a penetrációjavítót is. Másrészt lehetőség van arra is, hogy egy ilyen transzdermális rendszerben több, különböző hatóanyagot tartalmazó réteget helyezünk el egymás mellett.

A b) változat szerinti mátrixrendszer szintén lehet kerek, ovális vagy szögletes alakú, és a következőkben ismertetett módon állítható elő.

A fedőréteget bőrhöz tapadó ragasztóréteggel látjuk el.

Erre a rétegre ragasztunk fel egy – három kivágott mátrix-réteget – ezek tartalmazzák – át-nem-eresztő fedőréteggel ellátva – a dezogesztrelt, ezt és az ösztrogén(eke)t és a penetrációjavítót úgy, hogy fedőrétegnek megfelelő pereme legyen a bőrre ragasztáshoz, és az egyes területeket megfelelő közti-tér válassza el egymástól, és az egészet lehúzható védőréteggel látjuk el. Ebben a mátrixrendszerben alkalmazható anyagok ugyanazok lehetnek, mint az a) változatnál.

Az olyan transzdermális rendszerek előállításánál, melyek két vagy három egymás mellett elhelyezett, hatóanyagot tartalmazó mátrixréteget vagy hatóanyag tároló réteget tartalmaznak, gyakran célszerű úgy eljárni, hogy az egyikbe visszük be a dezogesztrelt és a másikba az ösztrogéneket. Ebben az esetben az egymás mellé felvitt rétegek nemcsak különböző hatóanyagokat, hanem különböző penetráció-javítókat is tartalmazhatnak.

A hatóanyag vagy hatóanyagkeverék optimális koncentrációja az oldószerben (oldat vagy szuszpenzió formájában) 0,01-25 tömegszázalék, a dezogesztrelre nézve. Az ösztrogének esetében a koncentráció természetesen függ a hatóanyag minőségétől (anyagi minőségétől) és az egységdózis nagyságától. Az egyes esetekben szükség van szakember által végzett előkísérletekre, melyekben megállapíthatják a transzdermális alkalmazással elérhető plazmakoncentrációt a kiválasztott hatóanyagra és a találmány szerinti gyógyszerformára nézve. Általában ez esetben is kielégítő 0,01-25 tömegszázalék ösztrogén koncentráció a találmány szerinti ké-

szítményben. A dezogesztrel tömegaránya az ösztrogén(ek)hez képest ezekben a kombinációs készítményekben 5:1 és 1:10 között van.

Orális fogamzásgátlásnál a gesztagén napi adagja 150 μg dezogesztrel, mely a felszívódás alatt majdnem teljes egészében a farmakológiailag aktív 3-keto-dezogesztrellé alakul. A kontrceptív napi dózist 3-keto-dezogesztrelből beépíthetjük egy szubkután depo-készítménybe (Implanon^(R)) (Conception 47, 1993, 251-261), egy relatíve konstans, kb. 60 μg -os 3-keto-dezogesztrel felszabadulási arányra számolva. Ahhoz, hogy 60 μg dezogesztrel napi dózis álljon rendelkezésre transzdermális úton 10 cm^2 nagyságú TR (transzdermális rendszer) készítményben, kb. 250 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{óra}$ transzdermális átmenetre van szükség.

A találmány szerinti készítménnyel ez a transzdermális átmenet nagymértékben felülmúlható.

Mind az a), mind a b) változat esetében ügyelni kell az egyes területrészek megfelelő elválasztására, hogy megakadályozzuk a hatóanyagok egymásba diffundálását.

A találmány szerinti transzdermális rendszerek további jellemzőit a mellékelt, nem méretarányos rajzokkal világítjuk meg.

1. ábra: Egyszerű, kerek, a) változatú mátrixrendszer keresztmetszete a lehúzható védőréteg nélkül. Az át-nem-járható (1) fedőrétegből és a gyógyszert tartalmazó (2) mátrixrétegből áll.

2. ábra: b) változatú mátrixrendszer keresztmetszete a lehúzható védőréteg nélkül.

3. ábra: Az előző rendszer hosszmetzete. A rendszeren van egy (3) borítás és egy (4) ragasztóréteg. Erre a ragasztórétegre tapadnak az (5) és (7) át-nem-járható borítás közvetítésével a (6) és (8) gyógyszer tartalmú mátrixrétegek.

A találmány szerinti transzdermális, dezogesztrelt tartalmazó készítmények ugyanazon betegségek gyógyítására alkalmasak, mint az ismert, például nagyhatású gesztagéneket tartalmazó orális készítmények. Ezen túlmenően a találmány szerinti, adott esetben ösztrogént is tartalmazó készítmények fogamzásgátlásra is alkalmasak. A találmány szerinti készítmények különösen alkalmasak olyan betegségek leküzdésére, melyekhez nagy dózisú hatóanyag hosszú ideig tartó alkalmazása szükséges. Így a gyógyszer bevitelének gyakoriságát korlátozni lehet, és meglehetősen egyenletes vérplazmatükröt (plazmakoncentrációt) lehet elérni. Előnyös továbbá az, hogy a gasztrointesztinális mellékhatásokkal nem kell számolni, és az ösztrogént is tartalmazó kombinációs készítményben a májpasszázs elkerülése miatt az ösztrogén dózisát csökkenteni lehet.

Ezek az előnyök lehetővé teszik, hogy az ösztrogénmentes találmány szerinti készítménnyel kezeljük pl. az endometriozist, a gesztagénfüggő tumorokat, a jóindulatú emlőbetegségeket vagy a praemenstruális szindrómát.

Az ösztrogének transzdermális alkalmazása dezogesztrellel szakaszos vagy folyamatos kombinációban különösen előnyös például klimaxos panaszok kezelésére, az osteoporózis megelőzésére, ciklusszabályozásra és ciklusstabilizálásra.

A következő kiviteli példák a találmány jobb megvilágítására szolgálnak. A következő kereskedelmi termékeket használtuk fel.

0,074 nm vastag poliészterfólia (Skotchpak^(R) 1009) előállító 3M;

Polipropilén fólia (Celgard^(R) 2500) előállító Celanese;

Leinerfolie Skotchpak^(R) 1022, és 1360, előállító 3M;

Transferkleber 9871 előállító 3M;

Poliakrilészter-ragasztó Sichello^(R) típus;

J 6610-21 előállító Henkel KG,

X-7-2960 típusú szilikonragasztó, előállító Dow Corning;

Klucel^(R) HXF típusú hidroxipropil-cellulóz, előállító Hercules;

Oppanol^(R) V 15 SF típusú poliizobutilén, előállító BASF AG.

1. példa

Szilikonragasztó 50 %-os benzines oldatának 62,4 g-jában kevertetés mellett egymás után beviszünk

0,8 g dezogesztrelt és

8,0 g 1,2-propándiolt.

A készülék levegőmentesítése után a keveréket egy rétegképző berendezéssel (felkenő-készülékkel) úgy visszük fel egy poliészterfóliára, hogy a folyékony oldószer eltávolítása után egyenletes, 40 g/m² szárazanyagból képződött film maradjon a fólián. Végezetül ezt felkasírozzuk egy fluorpolimer réteggel borított poliészter-vászonra. Az így kapott laminátumot kiszűrőgépen 10 cm²-es felületű egyedi tapasztokká szabjuk, és alumíniumfóliába csomagoljuk. Az 1.

ábra egy ilyen tapasz keresztmetszetét mutatja a poliészter-vászon nélkül. A tapasz a poliészter-vászon lehúzása után feltapad a bőrre.

A tartalmi meghatározás alapján a hatóanyag egyenletesen, $0,08 \text{ mg/cm}^2$ mennyiségben oszlik el a közegben.

2. példa

Poliakrilészter ragasztó 50 %-os aceton/benzines oldatának 170 g-jába keverés mellett egymás után beviszünk

5,0 g dezogesztrelt és

10,0 g izopropilmirisztátot.

A készülék levegőmentesítése után a keveréket egy rétegképző berendezéssel úgy visszük fel egy poliészterfóliára, hogy a folyékony oldószer eltávolítása után egyenletes, 100 g/m^2 szárazanyagból képződött film maradjon a fólián. Ezt követően ezt felkasírozzuk egy szilikonozott, hatóanyagmentes vászonlapra. Az így kapott laminátumot kiszúrógépen 10 cm^2 -es felületű egyedi tapaszokká szabjuk, és alumíniumfóliába csomagoljuk. A tapasz a vászonlap lehúzása után feltapad a bőrre.

A dezogesztrel tartalom a közegben $0,5 \text{ mg/cm}^2$.

3. példa

Poliakrilészter-ragasztó 50 %-os aceton/benzines oldatának 112 g-jában egymás után feloldunk illetve szuszpendálunk

3,5 g ösztradiolt,

3,5 g dezogesztrelt és

7,0 g 1,2-propándiolt 10 %-nyi 1-dodekanollal.

A készülék gázmentesítése után a keveréket egy réteg-képző készülék segítségével egy poliészter fóliára visszük fel úgy, hogy a folyékony oldószer eltávolítása után egyenletes, 70 g/m² szárazanyagból képződött film maradjon a fólián. Ezt követően a kapott réteges terméket felkasírozzuk egy szilikonozott, hatóanyagmentes vászonlapra. Az így kapott laminátumot kiszűrőgépen 10 cm²-es felületű egyedi tapaszokká szabjuk, és alumíniumfóliába csomagoljuk. A tapasz a vászonlap lehúzása után feltapad a bőrre.

Mind az ösztradiol-, mind a dezogesztrel tartalom egyformán 0,35 mg/cm².

4. példa

Az 1. példának megfelelő, két különböző szegmensből álló mátrixrendszert állítunk elő, melynek felépítése megfelel a 2. és 3. ábrán ábrázoltaknak.

Az (I) mátrixrendszer a (8) mátrixrétegből áll, melyet a (7) poliészterfólia takar, és melynek összetétele

1,0 mg dezogesztrel,

5,0 mg izopropilmirisztát és

44 mg akrilátragasztó rögzítőanyag,

és felülete 5 cm².

A (II) mátrixrendszer az (5) poliészterfóliával borított (6) mátrixrétegből áll, melynek összetétele:

2,0 mg 17 β -ösztradiol,

10,0 mg izopropilmirisztát, és

88 mg akrilátragasztó,

és felülete: 10 cm^2 .

Mindkét mátrixrendszert felragasztjuk egy bőrhöz tapadó ragasztóréteggel borított vászonra, mint a 3. ábra mutatja. Kasírozás és kiszúrás után a 2. és 3. ábrák szerinti tapasztásokat kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

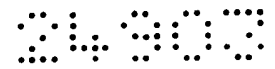
1. Transzdermális készítmény, azzal jellemezve, hogy dezogesztrelt tartalmaz egy vagy több ösztrogénnel kombinálva, és egy vagy két, egymással keverhető penetrációjavítót, egy mátrixrendszerben, kristályosodást gátló hatóanyag nélkül.

2. Az 1. igénypont szerinti transzdermális készítmény, azzal jellemezve, hogy ösztrogén gyanánt ösztradiolt, ösztriot, 17α -etinil-estradiolt, mesztranolt, $14\alpha,17\alpha$ -etánösztro-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diolt, $14\alpha,17\alpha$ -etanosztro-1,3,5(10)-trién-3,16 α -17 β -triolt vagy ezek észtereit alkalmazzuk.

3. A 2. igénypont szerinti transzdermális készítmény, azzal jellemezve, hogy

a) egy át-nem-eresztő fedőrétegből, egy-három, a fedőrétegre tapadó, a dezogesztrelt, adott esetben ezt vagy az ösztrogén(eke)t és kívánt esetben a penetrációjavítót tartalmazó, ezen komponensek számára átjárható, öntapadó, vagy kívánt esetben egy penetrációjavítót tartalmazó, bőrhöz tapadó ragasztóval fedett vagy körülvevő mátrixréteg(ek)ből, egy lehúzható védőrétegből, vagy

b) egy, kívánt esetben penetrációjavítót tartalmazó ragasztóval ellátott borítóból, egy-három, a ragasztóperemtől szabadon hagyott, át-nem-járható borítóval a ragasztóhoz erősített dezogesztrelt, adott



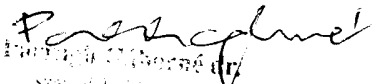
esetben ezt vagy az ösztrogén(ek)e)t és penetrációjavítót tartalmazó mátrixréteg(ek)ből és egy lehúzható védőrétegből épül fel.


4. A 3. igénypont szerinti transzdermális gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot tartalmazó mátrixréteg egy poliakrilát.

5. Az 1-4. igénypontok szerinti ösztrogénmentes, transzdermális készítmény alkalmazása fogamzásgátlásra, endometriozis, gesztagéntfüggő tumorok és praemenstruális szindróma kezelésére.

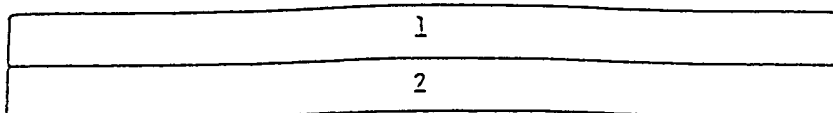
6. Az 1-5. igénypontok szerinti transzdermális készítmények alkalmazása adott esetben ösztrogént tartalmazó szerrel kombinálva, klimaxos panaszok kezelésére, csonttritkulás megelőzésére, ciklusszabályozásra, ciklusstabilizálásra és transzdermális fogamzásgátlásra.

A meghatalmazott:

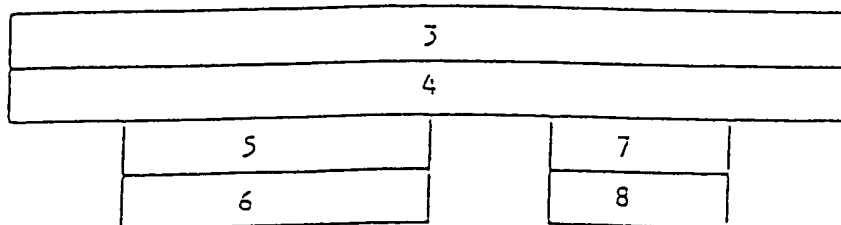

Péter Péter dr.
SZK. elnöke
az SZK. Z. K. Nemzetközi
Szakmai Tanácsa
H-1142 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-923


A lap végén

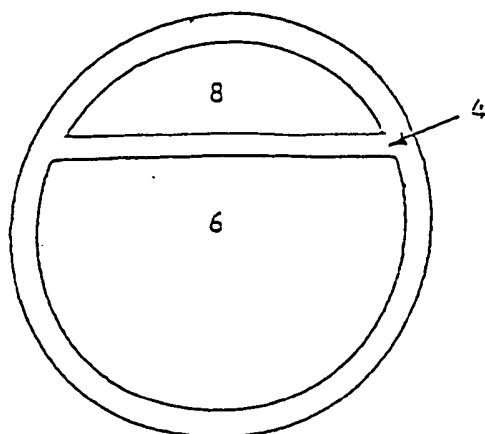
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. ábra



2. ábra



3. ábra

Fassengyel
Fassengyel György dr.
székhely: 1052
82 Mészáros M. N. u. 101
Szentendrei Irás-tudja
H-1052 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-923