



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20041126 A2

HR P20041126 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: A 61 P 15/00
A 61 K 45/06
A 61 K 31/569
A 61 K 47/44

(21) Broj prijave u HR: P20041126A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 25.11.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP03/50192
Datum podnošenja međunarodne prijave 23.05.2003.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/101539
Datum međunarodne objave 11.12.2003.

(31) Broj prve prijave: 02077126.7 (32) Datum podnošenja prve prijave: 30.05.2002. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave: Akzo Nobel N.V., Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, NL
(72) Izumitelji: Henrik De Nijs, N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, NL
Hendrikus Adrianus Antonius Van Der Voort, N.V. Organon, P.O. Box 20,
5340 BH Oss, NL
Dirk Leysen, N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, NL
(74) Punomoćnik: Hraste & Partneri odvjetničko društvo, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: SAMOPRIMJENJIVE INJEKCIJE KONTRACEPCIJSKOG SREDSTVA U ULJNOJ OTOPINI

(57) Sažetak: Ovaj izum se odnosi na farmaceutske formulacije u obliku uljne otopine za injektiranje subjekta koje sadržavaju kontracepcijski i/ili terapijski učinkovitu količinu progestogena dugog djelovanja i kontracepcijsku i/ili terapijski učinkovitu količinu androgena dugog djelovanja, koji su otopljeni u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini, pri čemu se injekcija primjenjuje od strane samog subjekta sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili prethodno napunjenom subkutanom injekcijom.

HR P20041126 A2

OPIS IZUMA

Područje izuma

- 5 Ovaj izum se odnosi na područje (muške i ženske) kontracepcije i (muške i ženske) zamjenske terapije hormonima (HRT).

Pozadina

- 10 Postupci kontracepcije za muškarce i žene su važni za svjetsko reproduksijsko zdravlje.

Međutim, još uvijek nisu dostupne efikasne i učinkovite metode za mušku kontracepciju.

- 15 Muška kontracepcija nastoji obustaviti spermatogenezu kroz suzbijanje gonadotropnog luteinizirajućeg hormona (LH) i foliklostimulirajućeg hormona (FSH). Ovo rezultira praznjenjem intratestikularnog testosterona i prekidom spermatogeneze.

- 20 Davanje progestagena rezultira u ovisnoj o dozi, obustavi gonadotropina štitnjače i stoga, u smanjenju razine testosterona i u reverzibilnoj inhibiciji spermatogeneze. Potreban je egzogeni androgen da kompenzira razine reduciranog testosterona. Na isti način, HRT u muškarca može biti izvedena, što rezultira u zamjeni testosterona egzogenim andrognom koji je neškodljiviji za prostatu nego endogeni testosteron.

- 25 Uporaba progestagena zajedno s androgenima kao muških kontracepcijskih sredstava je poznata (Guerin i Rollet (1988), International Journal of Andrology 11, 187 – 199).

Međutim, uporaba specifičnih estera etonogestrela za mušku kontracepciju i HRT još nije bila sugerirana.

- 30 Dodatno, uporaba progesterona zajedno s estrogenima za uporabu u kontracepciji žena je poznata. (M. Tausk, J. H.H. Thijssen, Tj.B. van Wimersma Greidanus, "Pharmakologie der Hormone", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986).

- 35 Progestageni su u širokoj uporabi u ženskoj kontracepciji i u HRT kod žena. U kontracepciji, kombinacija progestagen-estrogen kao oralnih kontracepcijskih sredstava je u najširoj uporabi. Davanje ovakvih kombinacija rezultira u brojnim učincima: blokira ovulaciju, međudjeluje s faznim razvojem endometrija, što smanjuje mogućnost za uspješnu implantaciju, i uzrokuje da cervikalni mukus postane tako viskozozan da sprječava prodiranje sperme. Većina pilula koje sadrže samo progestagene (POP's) su usmjerene samo na posljednji spomenuti učinak.

- 40 HRT kod žena je usmjerena na opskrbu endogenim estrogenima, radi liječenja peri- i postmenopauznih pritužbi (vrući mlazovi, vaginalna suhoća) i radi sprječavanja simptoma nedostatka estrogena tijekom dugog perioda. Potonji uključuju osteoporezu, koronarnu arterijsku bolest, urogenitalnu inkontinenciju, i također moguće Alzheimerovu bolest i tumor debelog crijeva. Nedostatak neometane primjene estrogena tijekom dugog perioda je povezana s povećanjem proliferacije endometrija, što slijedom može povećati rizik nastajanja tumora endometrija. Iz ovog razloga, progestageni se daju u režimima dugog perioda, zbog njihove sposobnosti da smanje proliferacijsku aktivnost epitela endometrija i da potaknu sekrecijsku konverziju.

- 45 Međutim, uporaba specifičnih estera etonogestrela za žensku kontracepciju, žensku HRT i tretiranje/prevenciju ginekoloških poremećaja nije bila sugerirana.

- 50 Također nisu otkrivene muške ili ženske kontracepcijske/HRT otopine za samoinjektiranje, što bi rezultiralo u visokim razinama uslužnosti. Uslužnost je vjerojatno najvažniji čimbenik u uporabi kontracepcijskih sredstava. Bez dobre uslužnosti čak su i najbolja kontracepcijska sredstva bez učinka.

Zato postoji potreba za muškim i ženskim kontracepcijskim sredstvima koji će imati visoku stopu uslužnosti kod muških i ženskih subjekata koji koriste kontracepcijska sredstva.

- 55 Visoka uslužnost ovisi o rijetkoj, bezbolnoj primjeni bez popratnih učinaka i bez lokalnih reakcija.

Bit izuma

Predmet izuma određuje farmaceutsku formulaciju u obliku uljne otopine za injektiranje subjekta, a sadržava kontracepcijske i/ili terapijske učinkovite količine progestogena dugog djelovanja i kontracepcijske i/ili terapijske učinkovite količine androgena dugog djelovanja, koji su otopljeni u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini, pri čemu se injekcija primjenjuje od strane samog subjekta sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili prethodno napunjenom subkutanom injekcijom pri čemu je volumen otopine koja se injektira manji od 1 mililitra.

Predmet izuma nadalje razmatra uporabu progestogena dugog djelovanja i androgena dugog djelovanja koji su otopljeni u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini za proizvodnju injektibilne farmaceutske formulacije kao muške kontracepcije, pri čemu se injektiranje vrši sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili prethodno napunjenom subkutanom injekcijom pri čemu je volumen otopine koja se injektira manji od 1 mililitra.

Predmet izuma također određuje muški kontracepcijski pribor za injektiranje koji sadržava progestagen dugog djelovanja i androgen dugog djelovanja, koji su u otopljeni u uljnoj sredini pri čemu se injekcija primjenjuje od strane samog subjekta sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili prethodno napunjenom subkutanom injekcijom pri čemu je volumen otopine koja se injektira manji od 1 mililitra.

Predmet izuma nadalje razmatra postupak muške kontracepcije koji uključuje injektiranje otopine koja sadržava kontracepcijske i/ili terapijske učinkovite količine progestagena dugog djelovanja i kontracepcijske i/ili terapijske učinkovite količine androgena dugog djelovanja, koji su otopljeni u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini, pri čemu se injekcija primjenjuje od strane samog subjekta sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili prethodno napunjenom subkutanom injekcijom pri čemu je volumen otopine koja se injektira manji od 1 mililitra.

Predmet izuma također razmatra farmaceutsku formulaciju u obliku uljne otopine za injektiranje subjekta koja sadržava kontracepcijske i/ili terapijske učinkovite količine progestogena dugog djelovanja i kontracepcijske i/ili terapijske učinkovite količine estrogena, koji su otopljeni u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini, pri čemu se injekcija primjenjuje od strane samog subjekta sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili prethodno napunjenom subkutanom injekcijom pri čemu je volumen otopine koja se injektira manji od 1 mililitra.

Slike

Slika 1

Kemijska struktura heptanoata etonogestrela (etonogestrelni enantat), nonanoata etonogestrela, dekanoata etonogestrela, undekonata etonogestrela, dodekanoata etonogestrela, tridekanoata etonogestrela i pentadekanoata etonogestrela.

Slika 2a

Učinak jedne intramuskularne injekcije etonogestrela, heptanoata etonogestrela (etonogestrelnog enantata), nonanoata etonogestrela, undekanoata etonogestrela, na razine etonogestrela u plazmi intaktnog mužjaka kunića. Srednje vrijednosti i SEM od N=3.

Slika 2b

Učinak jedne intramuskularne injekcije heptanoata etonogestrela (etonogestrelnog enantata), nonanoata etonogestrela, dekanoata etonogestrela, undekonata etonogestrela, dodekanoata etonogestrela i tridekanoata etonogestrela na razine etonogestrela u plazmi intaktnog mužjaka kunića. Srednje vrijednosti i SEM od N=3.

Slika 3

Kemijska struktura MENT undekanoata, MENT-buciklata, heptanoata testosterona (testosteronskog enantata) i testosteronskog undekanoata.

Slika 4

Učinci ovisni o vremenu jedne s.c. injekcije od 20 mg/kg MENT undekanoata (MU), MENT-buciklata (MB), heptanoata testosterona (testosteronskog enantata, TE) i testosteronskog undekanoata (TU) u kastriranog kunića na serumski MENT ili testosteron (T). Rezultati su srednje vrijednosti od N=3.

Slika 5

Farmakokinetika testosteronskog enantata, testosteronskog undekanoata i testosteronskog buciklata nakon jedne IM injekcije u hipogonadnih muškaraca s označenim dozama na plazma razinama serumskeg testosterona. Normalno područje serumskeg testosterona je označeno isprekidanom linijom. Dobiveno iz E. Nieschlag i H.M. Behre. Testosterone Therapy. U: *Andrology, Male reproductive health and dysfunction.*, urednici E. Nieschlag i H.M. Behre, Berlin, Heidelberg i New York: Springer-Verlag, 1997, str. 297-309.

Slika 6: Cjelovitost injektiranja

Slika 7: Dijagram bola

Slika 8: Neposredni rezultati bola

Slika 9: Dijagram osjetljivosti na injektiranje

Slika 10: Osjetljivost na injektiranje

Slika 11: Reakcije na lokalnom mjestu nakon 2 sata

Slika 12: Reakcije na lokalnom mjestu nakon 24 sata

Slika 13: Reakcije na lokalnom mjestu nakon 5-7 dana

Slika 14: Izbor subjekta

Detaljan opis izuma

Predmet izuma određuje farmaceutsku formulaciju u obliku uljne otopine za injektiranje subjekta koja sadržava kontracepcijske i/ili terapijske učinkovite količine progestogena dugog djelovanja i kontracepcijske i/ili terapijske učinkovite količine androgena dugog djelovanja, koji su otopljeni u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini, pri čemu se injekcija primjenjuje od strane samog subjekta sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili prethodno napunjenom subkutanom injekcijom pri čemu je volumen otopine koja se injektira manji od 1 mililitra.

Predmet izuma nadalje razmatra uporabu progestogena dugog djelovanja i androgena dugog djelovanja, a koji su otopljeni u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini, za proizvodnju injektibilne farmaceutske formulacije kao muške kontracepcije, pri čemu se injektiranje vrši sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili prethodno napunjenom subkutanom injekcijom pri čemu je volumen otopine koja se injektira manji od 1 mililitra.

Predmet izuma također određuje muški kontracepcijski pribor za injektiranje koji sadržava progestogen dugog djelovanja i androgen dugog djelovanja, koji su otopljeni u uljnoj sredini pri čemu se injekcija primjenjuje od strane samog subjekta sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili prethodno napunjenom subkutanom injekcijom pri čemu je volumen otopine koja se injektira manji od 1 mililitra.

Predmet izuma nadalje razmatra postupak muške kontracepcije koji uključuje injektiranje otopine koja sadržava kontracepcijske i/ili terapijske učinkovite količine progestogena dugog djelovanja i kontracepcijske i/ili terapijske učinkovite količine androgena dugog djelovanja, koji su otopljeni u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini, pri čemu se injekcija primjenjuje od strane samog subjekta sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili prethodno napunjenom subkutanom injekcijom pri čemu je volumen otopine koja se injektira manji od 1 mililitra.

Slično, farmaceutska formulacija u obliku uljne otopine za injektiranje subjekta može se prirediti da sadržava kontracepcijske i/ili terapijske učinkovite količine progestogena dugog djelovanja i kontracepcijske i/ili terapijske učinkovite količine androgena dugog djelovanja, koji su otopljeni u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini, pri čemu se injekcija primjenjuje od strane samog subjekta sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili prethodno napunjenom subkutanom injekcijom pri čemu je volumen otopine koja se injektira manji od 1 mililitra.

U poželjnom načinu izvođenja, progestogen dugog djelovanja je ester sa lancem masnih kiselina duljine C7 do C15, najprikladnije ester progestogena izabran iz skupine koja sadržava etisterone, noretisterone (noretindrone), dimetisterone, noretinodrel, norgestrienon, linestrenol, etinodiol, (levo)norgestrel, desogestrel, gestoden, alilestrenol, etonogestrel i dienogest. U specifičnom načinu izvođenja progestogen je ester etonogestrela s lancem masne kiseline duljine C10 do C12.

U poželjnom načinu izvođenja, androgen dugog djelovanja je ester sa lancem masne kiseline duljine C6 do C12, najprikladnije ester testosterona ili ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT). U specifičnom načinu izvođenja, ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT) je MENT undekanoat.

- 5 U poželjnom načinu izvođenja, razmatra se da je progestogen dugog djelovanja ester etonogestrela i da je androgen dugog djelovanja ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT). U najpoželjnijem načinu izvođenja, ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT) je MENT undekanoat i ester etonogestrela je etonogestrel undekanoat i/ili etonogestrel dekanat i/ili etonogestrel dodekanoat.
- 10 Razmatra se o davanju injekcija jednom u mjesec ili jednom u dva mjeseca.

- Esteri progestogena i testosterona mogu se pripremiti otapanjem u odgovarajućoj količini uljne sredine, kao što je ulje kikirikija, oleinska kiselina, ricinusovo ulje, etil undekanoat, bademovo ulje, sezamovo ulje, kokosovo ulje, maslinovo ulje, sojino ulje, (pročišćeni) tigliceridi, propilen glikol esteri, etil oleat i jednako tako uključuju mješavinu ulja.
- 15 Količina estera koji mogu biti otopljeni se razlikuje prema izabranoj sredini, ali će općenito biti unutar raspona od 100-400 mg.

U poželjnom načinu izvođenja se nadalje razmatra da je uljna sredina ulje kikirikija ili etil undekanoat.

- 20 U daljnjem načinu izvođenja, kontracepcijska i/ili terapijska učinkovita količina MENT-undekanoata je 50-400 mg i kontracepcijska i/ili terapijska učinkovita količina estera etonogestrela je 25-200 mg. U specifičnijem načinu izvođenja, kontracepcijska i/ili terapijska učinkovita količina MENT-undekanoata je 50-200 mg i kontracepcijska i/ili terapijska učinkovita količina estera etonogestrela je 50-100 mg. U veoma specifičnom načinu izvođenja kontracepcijska i/ili terapijska učinkovita količina MENT-undekanoata je 100 mg i kontracepcijska i/ili terapijska učinkovita količina estera etonogestrela je 50 mg.
- 25

- Dodaci uobičajeni za tekućine koje se injektiraju mogu se dodati u otopinu prema želji. Odgovarajući dodaci su poznati stručnjacima datog područja. Mogući dodaci uključuju tekućine koje služe za smanjenje viskoznosti formulacije, npr. benzilni alkohol, benzilni benzoat, benzilni propionat, etil oleat ili etil undekanoat.
- 30

Ovaj izum je nadalje opisan u sljedećim primjerima koji niti na jedan način nisu namijenjeni ograničavanju obima izuma kako je zahtijevano.

Primjeri

- 35 PRIMJER 1 - Kinetike C7, C9, C10, C11, C12 i C13 estera etonogestrela u kunića

Sljedeći esteri etonogestrela su pripremljeni i testirani u kunićima:

- Etonogestrel heptanoat
- 40 - Etonogestrel nonanoat
- Etonogestrel dekanat
- Etonogestrel undekanoat
- Etonogestrel dodekanoat
- 45 - Etonogestrel tridekanoat

Etonogestrel pentadekanoat je također pripremljen.

Slika 1. prikazuje kemijske strukture ovih komponenti.

- 50 Prema navodu, etonogestrel je također bio uključen.

Pripravak estera etonogestrela

- Opća metodologija za pripremu estera iz alkohola može se naći u npr. Green, T.W. et al, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, NY, 1999 (treće izdanje). Pripravak estera iz tercijarnih alkohola (kao što je etonogestrel) može se postići pomoću nekoliko postupaka, na primjer:
- 55

- 1) tercijarni alkohol, karboksilna kiselina, anhidrid trifluoroacetatne kiseline, DE 1013284 (1956); 2) tercijarni alkohol, kiseli klorid, piridin, Watson, T.G. et al., Steroids 41, 255 (1983); 3) tercijarni alkohol, kiseli klorid, TIOEt, Shafiee, A. et al, Steroids 41, 349 (1983), 4) tercijarni alkohol, anhidrid karboksilne kiseline, TsOH, benzen, Johnson, A. L., Steroids, 20, 263 (1972); i 5) tercijarni alkohol, anhidrid karboksilne kiseline, DMAP, CH₂Cl₂, Shafiee, A. et al, Steroids 41, 349 (1983).

60

Pripravak (17 α)-13-etil-11-metilen-17-[[[(1-oksononil)oksi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-on (etonogestrel nonanoat)

- a) Otopina nonanske kiseline (1.95 g) u suhom toluenu (8 ml) je ohlađena na 0°C i obrađena s anhidridom trifluoracetatne kiseline (2.6 g). Nakon 30 min. miješanja, (17 α)-13-etil- -17-hidroksi-11-metilen-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-on (etonogestrel, 2.0 g) u suhom toluenu (15 ml) je dodano i reakcijska smjesa se miješala tijekom 17 sati pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je isprana s vodom, zasićenom vodenom otopinom natrijevog hidrogen karbonata, vodom i slanom vodom. Organska faza je osušena preko narijevog sulfata i koncentrirana pod sniženim tlakom. Ostatak je pročišćen kromatografijom na stupcu (toluen/etil acetat 95:5). Produkt (2.08 g) je otopljen u etil acetatu (40 ml), ohlađen na 0°C, i pomiješan s vodenom otopinom natrijevog hidroksida (1M, 13 ml) tijekom 2 sata. Smjesa je ekstrahirana s etil acetatom; kombinirane organske faze su ispirane s ledenom vodenom otopinom natrijevog hidroksida (1M), vodom i slanom vodom, osušene su i koncentrirane pod sniženim tlakom. Kromatografijom na stupcu je dobiveno (17 α)-13-etil-11-metilen-17-[[[(1-oksononil)oksi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-on (1.25 g). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, J = 14.8, 9.5 i 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 2.69-2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.15 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Izmjerena masa [M+H]⁺ 465.3358. Izračunata masa [M+H]⁺ 465.3363.

Na način sličan gore opisanom postupku, etonogestrel heptanoat, etonogestrel dekanoat, etonogestrel undekanoat, etonogestrel dodekanoat, etonogestrel tridekanoat i etonogestrel pentadekanoat su pripremljeni:

- b) (17 α)-13-etil-11-metilen-17-[[[(1-oksoheptil)oksi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-on (etonogestrel heptanoat). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, J = 14.8, 9.5 i 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.68-2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.24 (m), 1.15 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Izmjerena masa [M+H]⁺ 437.3027. Izračunata masa [M+H]⁺ 437.3050.
- c) (17 α)-13-etil-11-metilen-17-[[[(1-oksoheptil)oksi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-on (etonogestrel dekanoat). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.84 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.67-2.18 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Izmjerena masa [M+H]⁺ 479.3508. Izračunata masa [M+H]⁺ 479.3519.
- d) (17 α)-13-etil-11-metilen-17-[[[(1-oksoheptil)oksi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-on (etonogestrel undekanoat). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, J = 14.8, 9.5 i 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.68-2.18 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Izmjerena masa [M+H]⁺ 493.3664. Izračunata masa [M+H]⁺ 493.3676.
- e) (17 α)-13-etil-11-metilen-17-[[[(1-oksoheptil)oksi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-on (etonogestrel dodekanoat). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.65-2.18 (m), 2.64 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Izmjerena masa [M+H]⁺ 507.3829. Izračunata masa [M+H]⁺ 507.3832.
- f) (17 α)-13-etil-11-metilen-17-[[[(1-oksoheptil)oksi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-on (etonogestrel tridekanoat). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.65-2.18 (m), 2.64 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Izmjerena masa [M+H]⁺ 521.4007. Izračunata masa [M+H]⁺ 521.3989.
- g) (17 α)-13-etil-11-metilen-17-[[[(1-oksoheptil)oksi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-on (etonogestrel pentadekanoat). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.65-2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Izmjerena masa [M+H]⁺ 549.4278. Izračunata masa [M+H]⁺ 549.4302.

50 Farmakokinetička istraživanja na kuniću

- Za određivanje farmakokinetičkog profila različitih estera etonogestrela nakon parenteralne primjene, i.m. primjena na modelu kastriranog kunića je izabrana umjesto s.c.. Ukratko, kunići su injektirani jedanput (dan 1) s naznačenim esterima etonogestrela od 20 mg/kg u ulju kikirikija (s koncentracijom od 40 mg/ml). Na dan 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 21, 28, 35, 49, 63, 77, 92, 106, 120 i 133 sakupljena je krv iz arterije uha, u epruvete koje sadržavaju EDTA. EDTA plazma je pripravljena (1500 g, 15 min) i pohranjena na -20°C. S LC-MSMS, količina izvorne komponente (etonogestrela) je određena u ovim uzorcima. Najniže ograničenje ovog novog ispitivanja je 0.5 nmol/l, od 0 – 250 nmol/l je dobivena linearna krivulja s koeficijentom korelacije od 0.9998.

- Kako je prikazano na slici 2a, sam etonogestrel rezultira u maksimumu veoma visokih nivoa (200 nmol/l), koji opada u 28 dana na nivoe etonogestrela ispod 1 nmol/l. Etonogestrel heptanoat također pokazuje porast nivoa početnog maksimuma etonogestrela (120 nmol/l). Etonogestrel-nonanoat daje maksimum nižih nivoa i produljuje trajanje sa

serumskim razinama etonogestrela oko 1 nmol/l. U usporedbi s druga dva estera na slici 2a, etonogestrel undekanoat daje najoptimalniji balans između nivoa početnog maksimuma (maksimum od 13 nmol/l nakon osam dana) i trajanja djelovanja (više od 92 dana iznad 1 nmol/l).

- 5 Kako je prikazano na slici 2b, etonogestrel dekanoat daje nivo početnog maksimuma od 24 nmol/l nakon 5 dana dok etonogestrel dodekanoat daje nivo početnog maksimuma od 9 nmol/l nakon 8 dana. S etonogestrel tridekanoatom nisu uočeni početni nivoi etonogestrela.

10 Iz slika 2a i 2b, može se vidjeti da su prikladni esteri etonogestrela etonogestrel dekanoat, etonogestrel undekanoat i etonogestrel dodekanoat.

PRIMJER 2 – Kinetika dva MENT estera u kunićima

15 Farmakokinetički profil MENT-undekanoata i MENT-buciklata je uspoređen s testosteron enantatom i testosteron undekanoatom. Slika 3 pokazuje kemijske strukture ovih androgenih estera.

Ment-undekanoat je pripremljen u osnovi kako je opisano u WO 99/67271. MENT-buciklat je pripremljen kako je opisano u WO 99/67270. Testosteron enantat i undekanoat su komercijalno dobiveni od Diosynth, Oss, Nizozemska.

Farmakokinetička istraživanja u kuniću

25 Za određivanje farmakokinetičkog profila različitih androgenih estera nakon s.c. primjene, model kastriranog kunića je odabran kao najbliži ljudskom. Ukratko, kunići su injektirani jedanput (dan 1) s naznačenim androgenim esterima od 20 mg/kg u ulju kikirikija (s koncentracijom od 100 mg/ml). Na dan 2, 3, 4, 5, 8, 15, 22, 36, 44 i 58 sakupljena je krv iz arterije uha, u epruvete koje sadržavaju EDTA. EDTA plazma je pripremljena (1500 g, 15 min) i pohranjena na -20°C. S LC-MSMS, količina izvorne komponente (testosterona ili MENT) je određena u ovim uzorcima. Najniže ograničenje ovog novog ispitivanja je 2 nmol/l, od 0 – 500 nmol/l je dobivena linearna krivulja s koeficijentom korelacije od 0.9998.

30 Kako je prikazano na slici 4, farmakokinetički profil oslobođenog MENT i sa MENT-undekanoatom i sa MENT-buciklatom je sličan onom od referentne smjese testosteron undekanoata u odnosu na oslobođeni testosteron. Testosteron undekanoat daje visoki maksimum testosterona 2 dana nakon injektiranja.

35 Tako je u kuniću s oba MENT-estera opaženo da nema početnog povećanja MENT u jednu ruku i opaženo je produljeno oslobađanje MENT u drugu ruku, što sugerira optimalnije farmakokinetičko ponašanje nego važeći standard testosteron enantat.

40 U ljudi, optimalne farmakokinetike su dobivene s testosteron undekanoatom: malo početno oslobađanje i razine ravnotežnog stanja dugog trajanja (slika 5). Budući da je u kunićima farmakokinetički profil 2 MENT estera vrlo sličan onom testosteron undekanoata (slika 4), očekuju se optimalne farmakokinetike s oba MENT estera u ljudi.

PRIMJER 3 – Topljivost i viskoznost MENT undekanoata i etonogestrel undekanoata u različitim otapalima

Za određivanje topljivosti i viskoznosti MENT undekanoata i etonogestrel undekanoata, uporabljena su 4 različita otapala:

- 45 - etil undekanoat
- etil undekanoat + 50% benzil benzoat
- ulje kikirikija
- ulje kikirikija + 50% benzil benzoat

50 Uporabom ovih otapala, priredene su sljedeće otopine:

- 100 mg/ml etonogestrel undekanoata u različitim otapalima
- 50 mg/ml etonogestrel undekanoata u različitim otapalima
- 200 mg/ml MENT undekanoata u različitim otapalima
- 100 mg/ml MENT undekanoata u različitim otapalima
55 - 50 mg/ml etonogestrel undekanoata + 100 mg/ml MENT undekanoata u različitim otapalima

Dvije kombinacije otapala su pripremljene dodavanjem 50 grama etil undekanoata ili ulja kikirikija na 50 grama benzil benzoata. Etil undekanoat + 50% benzil benzoat otopina je filtrirana preko 0,22 µm Durapore filtra da se dobije bezbojna otopina. Ulje kikirikija + 50% benzil benzoat otopina nije filtrirana.

60 Topljivost komponenti u otapalima je određena vizualno. Viskoznost je određena uporabom Brookfield modela DV-III. Gustoća otopina je određena uporabom Mettler Toledo DA-100M denzitometra.

Tablica 1: Izgled, viskoznost i gustoća otapala

Otapalo	Izgled	Viskoznost	Gustoća
Etil undekanoat	Bistra bezbojna tekućina	2.6	0.861
Etil undekanoat + 50% benzil benzoat	Bistra bezbojna tekućina	3.9	0.975
Ulje kikirikija	Bistra žućkasta tekućina	64.1	0.913
Ulje kikirikija + 50% benzil benzoat	Bistra žućkasta tekućina	22.9	1.007
Benzil benzoat	Bistra žućkasta tekućina	8.5	1.117

- 5 Etil undekanoat, etil undekanoat + 50% benzil benzoat i ulje kikirikija + 50% benzil benzoat otopine nije potrebno zagrijavati. Za otapanje 200 mg/ml MENT undekanoat u ulju kikirikija bilo je potrebno zagrijavanje pri 50°C.

Ispitane koncentracije su bile 100 mg/ml etonogestrel undekanoata, 200 mg/ml MENT undekanoata i 50 mg/ml etonogestrel undekanoata + 100 mg/ml MENT undekanoata u različitim otapalima. Rezultati su sumirani u tablici 2.

10

Tablica 2: Izgled, viskoznost i gustoća finalne otopine

Otapalo	Etonogestrel undekanoat (mg/ml)	MENT undekanoat (mg/ml)	Izgled	Viskoznost (cps)	Gustoća (g/ml)
Etil undekanoat	50	-	Bistra bezbojna otopina	3.2	0.870
	-	100	Bistra bezbojna otopina	4.0	0.879
	50	100	Bistra bezbojna otopina	4.4	0.886
Etil undekanoat + 50% benzil benzoat	50	-	Bistra bezbojna otopina	4.7	0.978
	-	100	Bistra bezbojna otopina	6.1	0.979
	50	100	Bistra bezbojna otopina	7.0	0.979
Ulje kikirikija	50	-	Bistra žućkasta otopina	76.6	0.919
	-	100	Bistra žućkasta otopina	97.2	0.924
	50	100	Bistra žućkasta otopina	99.7	0.935
Ulje kikirikija + 50% benzil benzoat	50	-	Bistra žućkasta otopina	28.1	1.006
	-	100	Bistra žućkasta otopina	35.0	1.009
	50	100	Bistra žućkasta otopina	39.1	1.008

- 15 Kombinacija etonogestrel undekanoata i MENT undekanoata je bila vidljivo otopljena pri željenoj koncentraciji od 50 mg/ml etonogestrel undekanoata i 100 mg/ml MENT undekanoata u sva četiri ispitana otapala. I etonogestrel undekanoat i MENT undekanoat su se mogli otopiti dva puta u odnosu na željenu koncentraciju u sva četiri ispitana otapala. Nije se pojavilo taloženje pri sobnoj temperaturi kada su 50 mg/ml etonogestrel undekanoata i 100 mg/ml MENT undekanoata bili otopljeni u sva četiri otapala.

- 20 Viskoznost etil undekanoata i etil undekanoata + 50% benzil benzoata je bila značajno manja od viskoznosti ulja kikirikija i ulja kikirikija + 50% benzil benzoata. Viskoznost željene formulacije 50 mg/ml etonogestrel undekanoata + 100 mg/ml MENT undekanoata u četiri otapala je bila najmanja (4 cps) za otopinu etil undekanoata, slijedile su otopine etil undekanoata + 50 % benzil benzoat (7 cps) i ulja kikirikija + 50% benzil benzoata (39 cps). Viskoznost otopine ulja kikirikija je bila značajno veća od viskoznosti ostalih otopina (100 cps).

PRIMJER 4 – Farmakološko djelovanje estera etonogestrela u mužjaka

Farmakološko djelovanje estera etonogestrela u mužjaka se određuje za supresijsku aktivnost endogenog testosterona u kunića kako je opisano u Wu, F.C., Balasubramanian, R., Mulders, T.M. i Coelingh-Bennink H.J., Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis, and lipid metabolism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 84 (1): 112-122, 1999. Ukratko, učinak jedne sc/im injekcije različitih estera etonogestrela na serum testosterona tijekom dana 7 u zrelih mužjacima kunića će se pratiti.

PRIMJER 5 – Farmakološko djelovanje estera etonogestrela u ženkama

Farmakološko djelovanje estera etonogestrela u ženkama je ispitano klasičnim Clauberg testom. Ukratko, nezrele ženke kunića, pripremljene s estradiolom tijekom 8 dana, su tretirane jedanput sc/im s različitim esterima etonogestrela (dana 8-og, poslijepodne). Autopsija je izvršena poslijepodne dana 13-og i progestagenska aktivnost je procijenjena na prerezima maternice prema McPhail et al., The assay of progestin. J. of Physiology, 1934, 83: 145-156.

PRIMJER 6 – Primjena ulja kikirikija sredstvom bez igle u ljudima-volonterima

Ulje kikirikija je primijenjeno pomoću sredstva bez igle i špricom da bi se usporedilo 6 parametara:

cjelovitost injektiranja; (2) bol zbog injektiranja; (3) osjetljivost na injektiranje; (4) reakcije na lokalnom mjestu; (5) sklonost subjekta; i (6) nepovoljne tjelesne pojave.

Četrdeset osam (48) zdravih ljudi starosti 18-70 su bili unovačeni za označena, randomizirana, uz iglu kontrolirana ispitivanja. Ljudi su podijeljeni u četiri skupine:

Skupina 1: intramuskularno injektiranje s uljem kikirikija i 10% benzilnim alkoholom s iglom i špricom 1M (1.5 inča, igla veličine 20) – u daljnjem tekstu se naziva sredstvo A.

Skupina 2: subkutano injektiranje s uljem kikirikija i 10 % benzilnim alkoholom s iglom i špricom 1M (1.0 inča, igla veličine 20) – u daljnjem tekstu se naziva sredstvo B.

Skupina 3: intramuskularno injektiranje s uljem kikirikija i 10% benzilnim alkoholom sa sredstvom bez igle Medi-Jector Needle Free System (MJ7) 1M (100 lb. gibanj, 0.014 otvor (diferencijalni tlak) – u daljnjem tekstu se naziva sredstvo C.

Skupina 4: subkutano injektiranje s uljem kikirikija i 10 % benzilnim alkoholom sa sredstvom bez igle Medi-Jector Needle Free System (MJ7) SC (85 lb. gibanj, 0.011 otvor) – u daljnjem tekstu se naziva sredstvo D.

Ljudi su posjećivali kliniku tri puta. Tijekom prvog posjeta, ljudi su se uvježbavali za samoinjektiranje u dvije sesije sa dva injektiranja, svaki s razmakom od 2 sata. Svaka sesija je bila ili s IM ili s SC iglama ili MediJector. Injektiranja su bila randomizirana na desno ili lijevo i gornji ili donji dio bedra. Reakcije na lokalnom mjestu (bol, svrbež, crvenilo, oticanje, podljev) su procijenjeni neposredno nakon svakog injektiranja i dva sata nakon toga, a anketa o sklonosti pacijenta je ispunjena.

Tijekom drugog posjeta, nakon 24 sata, reakcije na lokalnom mjestu i bilo koji nepovoljan učinak su bili procijenjeni. Tijekom trećeg posjeta, nakon 5-7 dana, reakcije na lokalnom mjestu i bilo koji nepovoljni učinak su bili ponovno procijenjeni.

Cjelovitost injektiranja

Za određivanje cjelovitosti injektiranja, sljedeća ljestvica brzine prodiranja je uporabljena:

(1) - sve ulje je prodrlo kroz kožu; (2S) - mala vlažnost na koži; (2) - većina ulja je prodrlo kroz kožu; (3) oko polovine ulja je prodrlo kroz kožu; (4) – veoma malo ulja je prodro kroz kožu.

Slika 6 prikazuje rezultate. Najcjelovitije injektiranje je postignuto s iglom 1M i nakon toga s 1M MediJector (sredstvo A i C).

Bolovi zbog injektiranja

Za određivanje bolova, ljestvica bola je uporabljena (Slika 7). Slika 8 prikazuje da je najslabiji bol zabilježen s 1M MediJector, a najjači bol s IM iglom.

Osjetljivost na injektiranje

Za određivanje osjetljivosti na injektiranje uporabljena je ljestvica kao što je prikazano na slici 9. Slika 10 prikazuje da su oba MediJector uređaja uzrokovala manju osjetljivost na injektiranje.

Reakcije na lokalnom mjestu

Za određivanje reakcija na području primjene, sljedeća ljestvica s četiri točke je uporabljena: 0 – bez reakcije; 1 – slaba reakcija; 2 – umjerena reakcija; 4 – jaka reakcija.

Slika 11 pokazuje reakcije na lokalnom mjestu nakon 2 sata, slika 12 nakon 24 sata i slika 13 nakon 5–7 dana.

Sklonost subjekta

Anketa o sklonosti pacijenta je uključivala sljedeća pitanja:

Pitanje 1: Općenito nalazim injektiranja sredstvom A, B, C, D

- veoma neugodnim; - donekle neugodnim; - malo neugodnim; - jedva neugodnim; nimalo neugodnim.

Pitanje 2: Koliko ste pripravi da vam doktor daje injekciju sa sredstvom A, B, C, D

- veoma pripravan; - donekle pripravan; - neutralan; - donekle nepripravan; potpuno nepripravan.

Pitanje 3: Koliko ste pripravi da dajete injekciju sami sebi sa sredstvom A, B, C, D

- veoma pripravan; - donekle pripravan; - neutralan; - donekle nepripravan; potpuno nepripravan.

Pitanje 4: Koje sredstvo ste najpripravniji uporabiti za davanje injekcija samom sebi kod kuće

- 1M Iglu i Špricu (Sredstvo A); -S.C. Iglu i Špricu (Sredstvo B); -IM-MediJector (Sredstvo C); S.C. MediJector (Sredstvo D).

Slika 14 pokazuje rezultate ankete.

Nepovoljne tjelesne pojave

Ukupno je prijavljeno 7 nepovoljnih pojava: 2 mjehurića i 5 krasti na području injektiranja. Sve pojave su bile slabe i uključile su sva četiri sredstva. Ove pojave su vjerojatno vezane uz ulje.

Zaključci

Gore navedeno ispitivanje pokazuje da S.C. primjena ulja ima određeni postotak vlažnih injekcija.

IM i S.C. MediJectors su bili značajno manje bolni od igli. Oni su također smatrani ugodnijim.

Međutim, iako su MediJector imali veću učestalost reakcija na području primjene (slabe i klinički beznačajne), subjekti su imali značajnu sklonost za MediJector uređajima bez igli.

Da bi se povećala cjelovitost injektiranja s 1M MediJector, sila gibljivosti se može povećati. Druga mogućnost je uporaba uređaja s malom iglom

PATENTNI ZAHTEJEVI

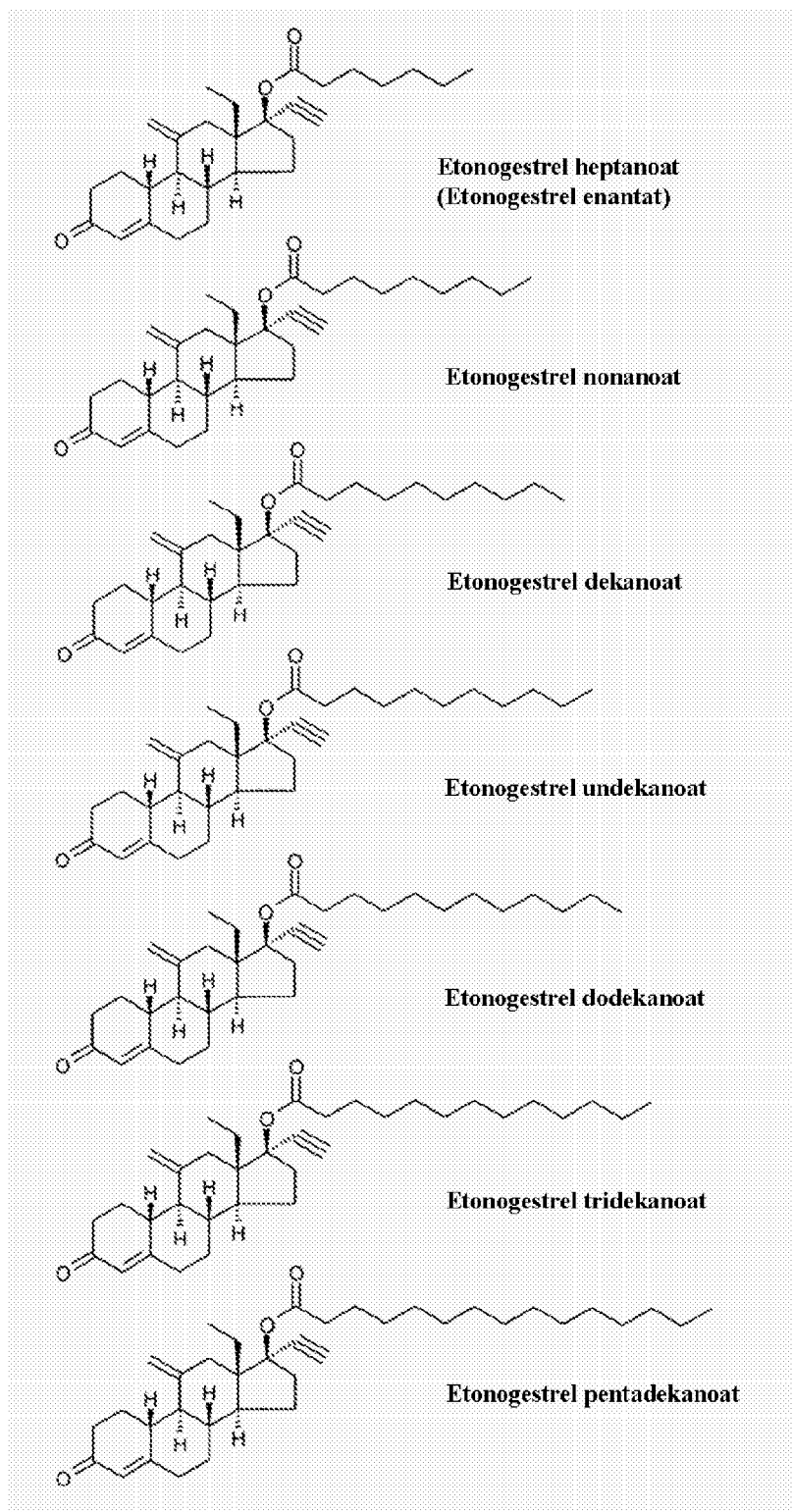
1. Farmaceutska formulacija u obliku uljne otopine za injektiranje subjekta **naznačena time** da sadržava kontracepcijsku i/ili terapijski učinkovitu količinu progestogena dugog djelovanja i kontracepcijsku i/ili terapijski učinkovitu količinu androgena dugog djelovanja otopljen u farmaceutski prihvatljivoj sredini, te da se primjenjuje od samog subjekta s sredstvom bez igle, s malom iglom ili napunjenom subkutanom injekcijom i da je volumen otopine koja se injektira manji od 1 ml.
2. Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time**, da je progestogen dugog djelovanja ester s lancem masnih kiselina duljine C7 do C15.
3. Formulacija iz zahtjeva 2, **naznačena time**, da je progestogen dugog djelovanja ester progestogena izabran iz skupine koja sadržava etisteron, noretisteron (noretindron), dimetisteron, noretinodrel, norgestrienon, linestrenol, etinodiol, (levo)norgestrel, desogestrel, gestoden, alilestrenol, etonogestrel i dienogest.

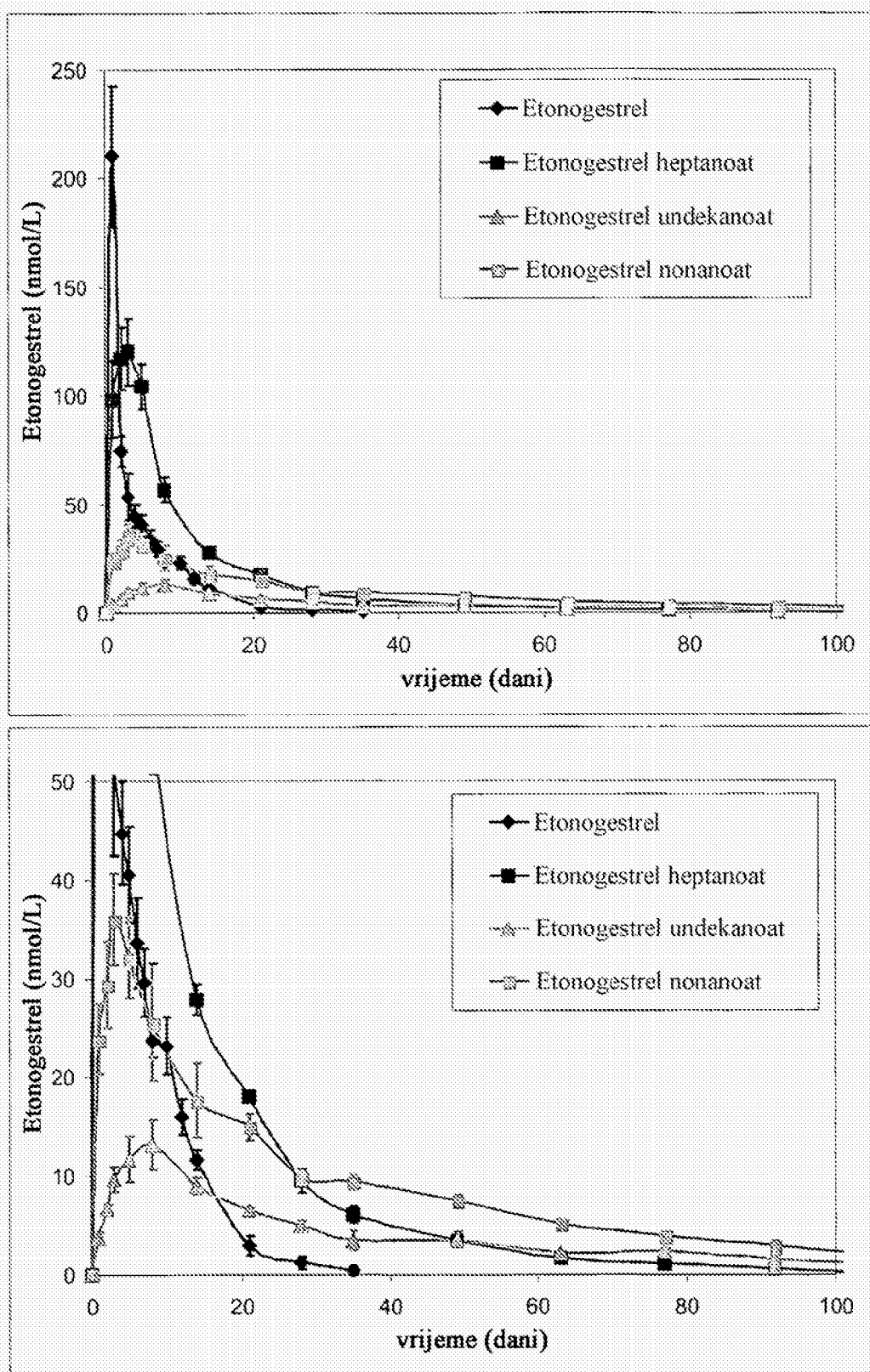
4. Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time**, da je androgen dugog djelovanja ester s lancem masnih kiselina duljine C6 do C12.
5. Formulacija iz zahtjeva 4, **naznačena time**, da je androgen dugog djelovanja ester testosterona ili ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT).
- 5 6. Formulacija iz zahtjeva 5, **naznačena time**, da je ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT) MENT undekanoat.
7. Formulacija iz zahtjeva 3, **naznačena time**, da je progestogen dugog djelovanja ester etonogestrela.
8. Formulacija iz zahtjeva 7, **naznačena time**, da ester etonogestrela ima lanac masne kiseline duljine od C10 do C12.
9. Formulacija otopine iz zahtjeva 8, **naznačena time**, da je ester etonogestrela etonogestrel undekanoat.
10. Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time**, da je progestogen dugog djelovanja ester etonogestrela i da je androgen dugog djelovanja ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT).
- 10 11. Formulacija iz zahtjeva 10, **naznačena time**, da je ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT) MENT undekanoat i da je ester etonogestrela etonogestrel undekanoat i/ili etonogestrel dekanat i/ili etonogestrel dodekanoat.
12. Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time**, da se injektiranje vrši jedanput mjesečno.
- 15 13. Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time**, da se injektiranje vrši jedanput u dva mjeseca.
14. Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time**, da je uljna sredina ulje kikirikija.
15. Formulacija iz zahtjeva 1, **naznačena time**, da uljna sredina sadržava etil undekanoat.
16. Formulacija iz zahtjeva 11, **naznačena time**, da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina MENT undekanoata 50-400 mg i da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina etonogestrel estera 25-200 mg.
- 20 17. Formulacija iz zahtjeva 16, **naznačena time**, da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina MENT undekanoata 50-200 mg i da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina etonogestrel estera 50-100 mg.
18. Formulacija iz zahtjeva 17, **naznačena time**, da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina MENT undekanoata 100 mg i da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina etonogestrel estera 50 mg.
19. Uporaba progestogena dugog djelovanja i androgena dugog djelovanja otopljenih u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini za proizvodnju farmaceutske formulacije za injektiranje u muškoj kontracepciji **naznačenih time**, da se injektiranje provodi s sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili napunjenom subkutanom injekcijom pri čemu je volumen otopine koja se injektira manji od 1 mililitar.
- 25 20. Uporaba iz zahtjeva 19, **naznačena time**, da je progestogen dugog djelovanja ester s lancem masnih kiselina duljine C7 do C15.
- 30 21. Uporaba iz zahtjeva 20, **naznačena time**, da je progestogen dugog djelovanja ester progestogena izabranog iz skupine koja sadržava etisteron, noretisteron (noretindron), dimetisteron, noretinodrel, norgestrienon, linestrenol, etinodiol, (levo)norgestrel, desogestrel, gestoden, alilestrenol, etonogestrel i dienogest.
22. Uporaba iz zahtjeva 19, **naznačena time**, da je androgen dugog djelovanja ester s lancem masnih kiselina duljine C6 do C12.
- 35 23. Uporaba iz zahtjeva 22, **naznačena time**, da je androgen dugog djelovanja ester testosterona ili ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT).
24. Uporaba iz zahtjeva 23, **naznačena time**, da je ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT) MENT undekanoat.
25. Uporaba iz zahtjeva 21, **naznačena time**, da je progestogen dugog djelovanja ester etonogestrela.
26. Uporaba iz zahtjeva 25, **naznačena time**, da ester etonogestrela ima lanac masne kiseline duljine od C10 do C12.
- 40 27. Uporaba iz zahtjeva 26, **naznačena time**, da je ester etonogestrela etonogestrel undekanoat.
28. Uporaba iz zahtjeva 19, **naznačena time**, da je progestogen dugog djelovanja ester etonogestrela i da je androgen dugog djelovanja ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT).
29. Uporaba iz zahtjeva 28, **naznačena time**, da je ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT) MENT undekanoat i da je ester etonogestrela etonogestrel undekanoat i/ili etonogestrel dekanat i/ili etonogestrel dodekanoat.
- 45 30. Uporaba iz zahtjeva 19, **naznačena time**, da se injektiranje vrši jedanput mjesečno.
31. Uporaba iz zahtjeva 19, **naznačena time**, da se injektiranje vrši jedanput u dva mjeseca.
32. Uporaba iz zahtjeva 19, **naznačena time**, da je uljna sredina ulje kikirikija.
33. Uporaba iz zahtjeva 19, **naznačena time**, da je uljna sredina etil undekanoat.
34. Uporaba iz zahtjeva 19, **naznačena time**, da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina MENT undekanoata 50-400 mg i da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina etonogestrel estera 25-200 mg.
- 50 35. Uporaba iz zahtjeva 34, **naznačena time**, da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina MENT undekanoata 50-200 mg i da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina etonogestrel estera 50-100 mg.
36. Uporaba iz zahtjeva 35, **naznačena time**, da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina MENT undekanoata 100 mg i da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina etonogestrel estera 50 mg.
- 55 37. Kontracepcijski pribor za injektiranje muškaraca **naznačen time** da sadržava progestogen dugog djelovanja i androgen dugog djelovanja otopljene u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini te da injektiranje provodi sam subjekt sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili napunjenom subkutanom injekcijom pri čemu je volumen otopine koja se injektira manji od 1 mililitar.
38. Pribor iz zahtjeva 37, **naznačen time**, da je progestogen dugog djelovanja ester s lancem masnih kiselina duljine C7 do C15.
- 60

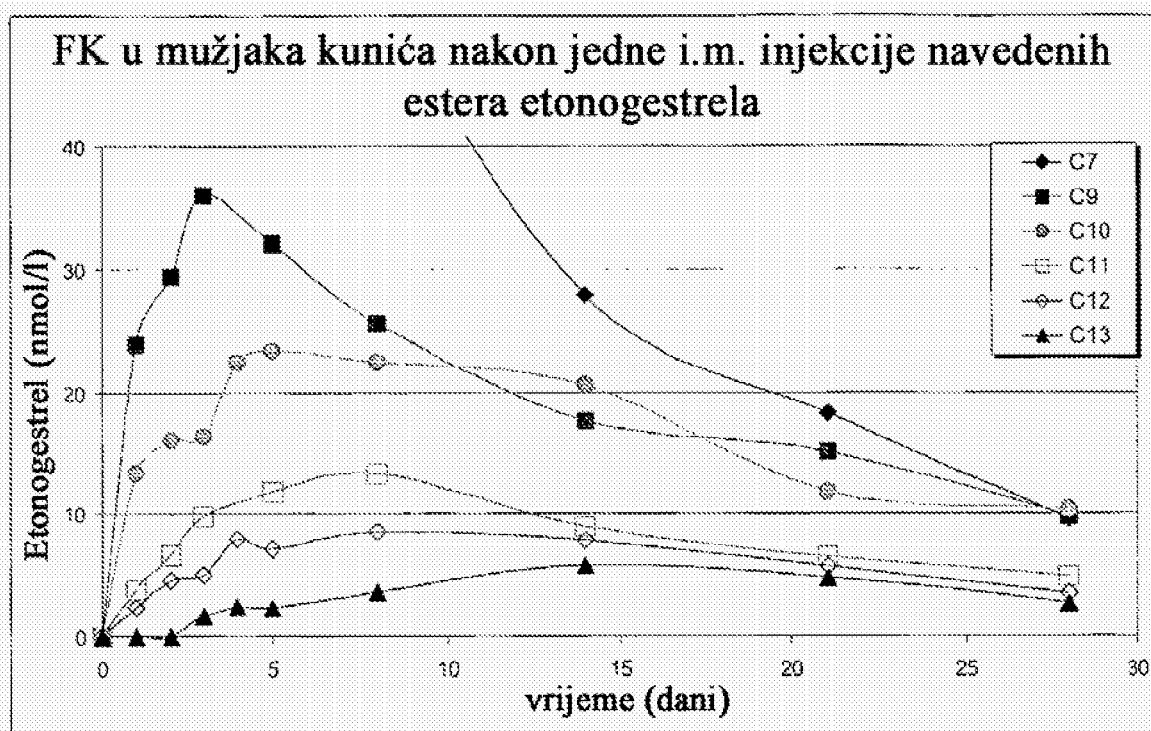
39. Pribor iz zahtjeva 38, **naznačen time**, da je progestogen dugog djelovanja ester progestogena izabranog iz skupine koja sadržava etisteron, noretisteron (noretindron), dimetisteron, noretinodrel, norgestrienon, linestrenol, etinodiol, (levo)norgestrel, desogestrel, gestoden, alilestrenol, etonogestrel i dienogest.
40. Pribor iz zahtjeva 37, **naznačen time**, da je androgen dugog djelovanja ester s lanacem masne kiseline duljine od C6 do C12.
41. Pribor iz zahtjeva 40, **naznačen time**, da je androgen dugog djelovanja ester testosterona ili ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT).
42. Pribor iz zahtjeva 42, **naznačen time**, da je ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT) MENT undekanoat.
43. Pribor iz zahtjeva 39, **naznačen time**, da je progestogen dugog djelovanja ester etonogestrela.
44. Pribor iz zahtjeva 43, **naznačen time**, da je ester etonogestrela ima lanac masne kiseline duljine od C10 do C12.
45. Pribor iz zahtjeva 44, **naznačen time**, da je ester etonogestrela etonogestrel undekanoat.
46. Pribor iz zahtjeva 37, **naznačen time**, da je progestogen dugog djelovanja ester etonogestrela i da je androgen dugog djelovanja ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT).
47. Pribor iz zahtjeva 43, **naznačen time**, da je ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT) MENT undekanoat i da je ester etonogestrela etonogestrel undekanoat i/ili etonogestrel dekanoat i/ili etonogestrel dodekanoat.
48. Pribor iz zahtjeva 37, **naznačen time**, da se injektiranje vrši jedanput mjesečno.
49. Pribor iz zahtjeva 37, **naznačen time**, da se injektiranje vrši jedanput u dva mjeseca.
50. Pribor iz zahtjeva 37, **naznačena time**, da je uljna sredina ulje kikirikija.
51. Pribor iz zahtjeva 37, **naznačen time**, da je uljna sredina etil undekanoat.
52. Pribor iz zahtjeva 37, **naznačen time**, da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina MENT undekanoata 50-400 mg i da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina etonogestrel estera 25-200 mg.
53. Pribor iz zahtjeva 52, **naznačen time**, da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina MENT undekanoata 50-200 mg i da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina etonogestrel estera 50-100 mg.
54. Pribor iz zahtjeva 53, **naznačen time**, da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina MENT undekanoata 100 mg i da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina etonogestrel estera 50 mg.
55. Postupak za mušku kontracepciju **naznačen time** da uključuje injektiranje otopine koja sadržava kontracepcijsku i/ili terapijski učinkovitu količinu progestogena dugog djelovanja i kontracepcijsku i/ili terapijski učinkovitu količinu androgena dugog djelovanja otopljenih u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini, koja se primjenjuje od samog subjekta sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili napunjenom subkutanom injekcijom i da je volumen otopine koja se injektira manji od 1 ml.
56. Postupak iz zahtjeva 55, **naznačen time**, da je progestogen dugog djelovanja ester s lancem masnih kiselina duljine C7 do C15.
57. Postupak iz zahtjeva 56, **naznačen time**, da je progestogen dugog djelovanja ester progestogena izabranog iz skupine koja sadržava etisteron, noretisteron (noretindron), dimetisteron, noretinodrel, norgestrienon, linestrenol, etinodiol, (levo)norgestrel, desogestrel, gestoden, alilestrenol, etonogestrel i dienogest.
58. Postupak iz zahtjeva 55, **naznačen time**, da je androgen dugog djelovanja ester s lanacem masne kiseline duljine od C6 do C12.
59. Postupak iz zahtjeva 56, **naznačen time**, da je androgen dugog djelovanja ester testosterona ili ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT).
60. Postupak iz zahtjeva 57, **naznačen time**, da je ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT) MENT undekanoat.
61. Postupak iz zahtjeva 57, **naznačen time**, da je progestogen dugog djelovanja ester etonogestrela.
62. Postupak iz zahtjeva 61, **naznačen time**, da je ester etonogestrela ima lanac masne kiseline duljine od C10 do C12.
63. Postupak iz zahtjeva 62, **naznačen time**, da je ester etonogestrela etonogestrel undekanoat.
64. Postupak iz zahtjeva 55, **naznačen time**, da je progestogen dugog djelovanja ester etonogestrela i da je androgen dugog djelovanja ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT).
65. Postupak iz zahtjeva 64, **naznačen time**, da je ester 7-alfa-metil-19-nortestosterona (MENT) MENT undekanoat i da je ester etonogestrela etonogestrel undekanoat i/ili etonogestrel dekanoat i/ili etonogestrel dodekanoat.
66. Postupak iz zahtjeva 55, **naznačen time**, da se injektiranje vrši jedanput mjesečno.
67. Postupak iz zahtjeva 55, **naznačen time**, da se injektiranje vrši jedanput u dva mjeseca.
68. Postupak iz zahtjeva 55, **naznačen time**, da je uljna sredina ulje kikirikija.
69. Postupak iz zahtjeva 55, **naznačen time**, da je uljna sredina etil undekanoat.
70. Postupak iz zahtjeva 55, **naznačen time**, da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina MENT andekanoata 50-400 mg i da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina etonogestrel estera 25-200 mg.
71. Postupak iz zahtjeva 70, **naznačen time**, da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina MENT undekanoata 50-200 mg i da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina etonogestrel estera 50-100 mg.
72. Postupak iz zahtjeva 71, **naznačen time**, da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina MENT undekanoata 100 mg i da je kontracepcijska i/ili terapijski učinkovita količina etonogestrel estera 50 mg.

SAŽETAK

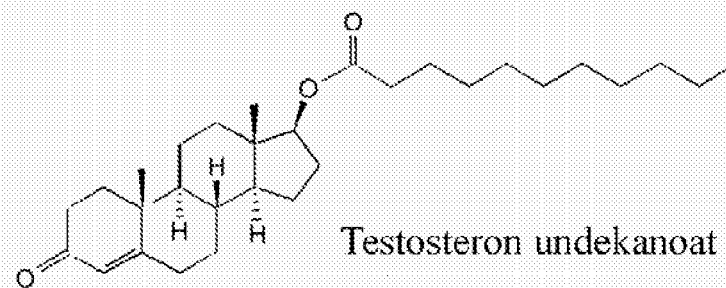
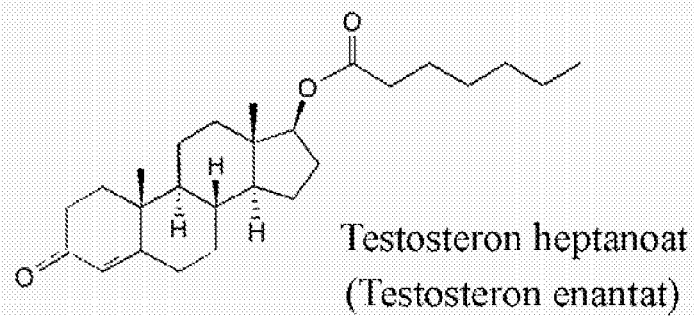
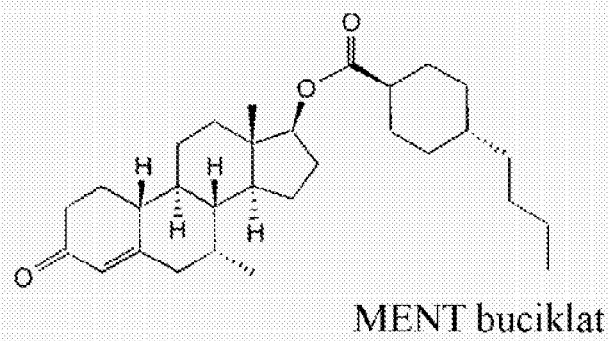
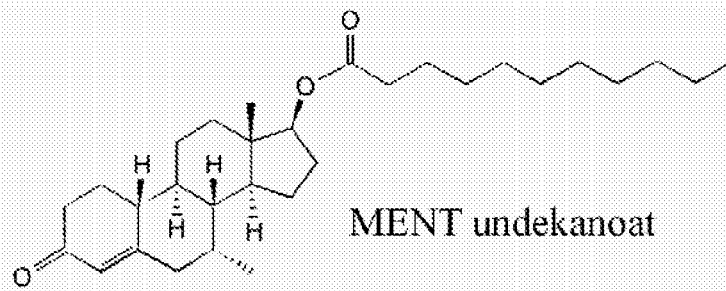
5 Ovaj izum se odnosi na farmaceutske formulacije u obliku uljne otopine za injektiranje subjekta koje sadržavaju kontracepcijski i/ili terapijski učinkovitu količinu progestogena dugog djelovanja i kontracepcijsku i/ili terapijski učinkovitu količinu androgena dugog djelovanja, koji su otopljeni u farmaceutski prihvatljivoj uljnoj sredini, pri čemu se injekcija primjenjuje od strane samog subjekta sa sredstvom bez igle, sredstvom s malom iglom ili prethodno napunjenom subkutanom injekcijom.

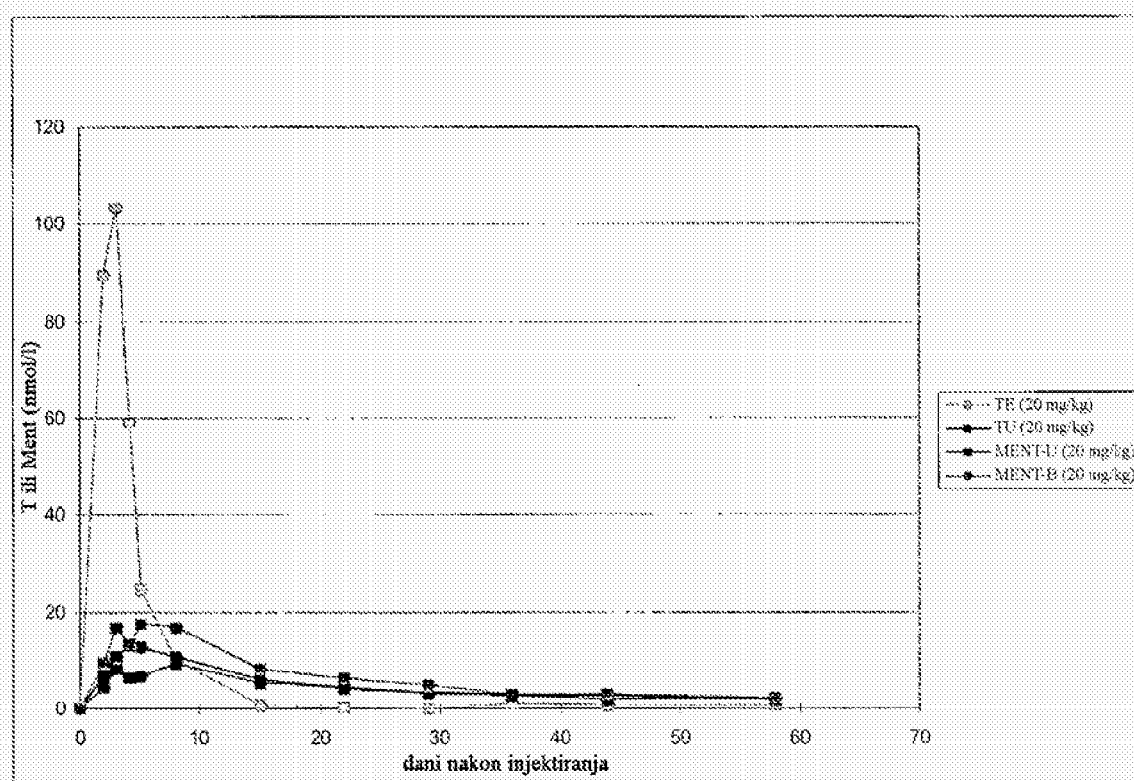


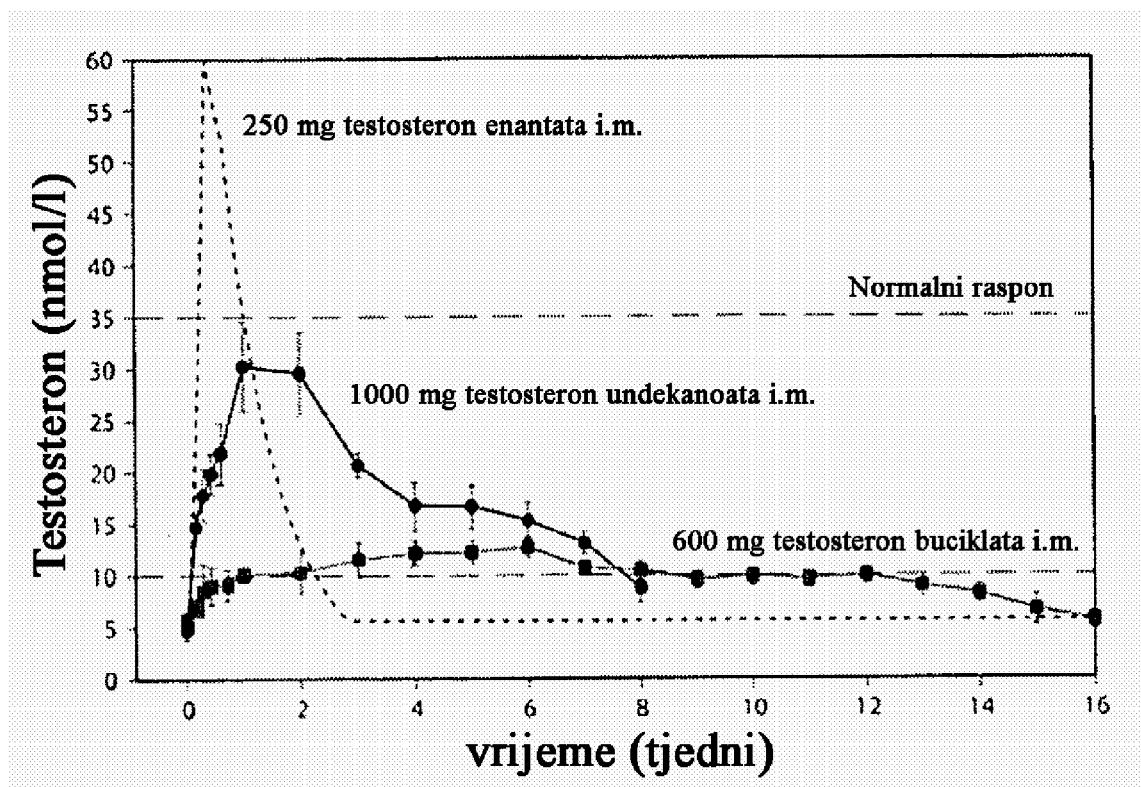


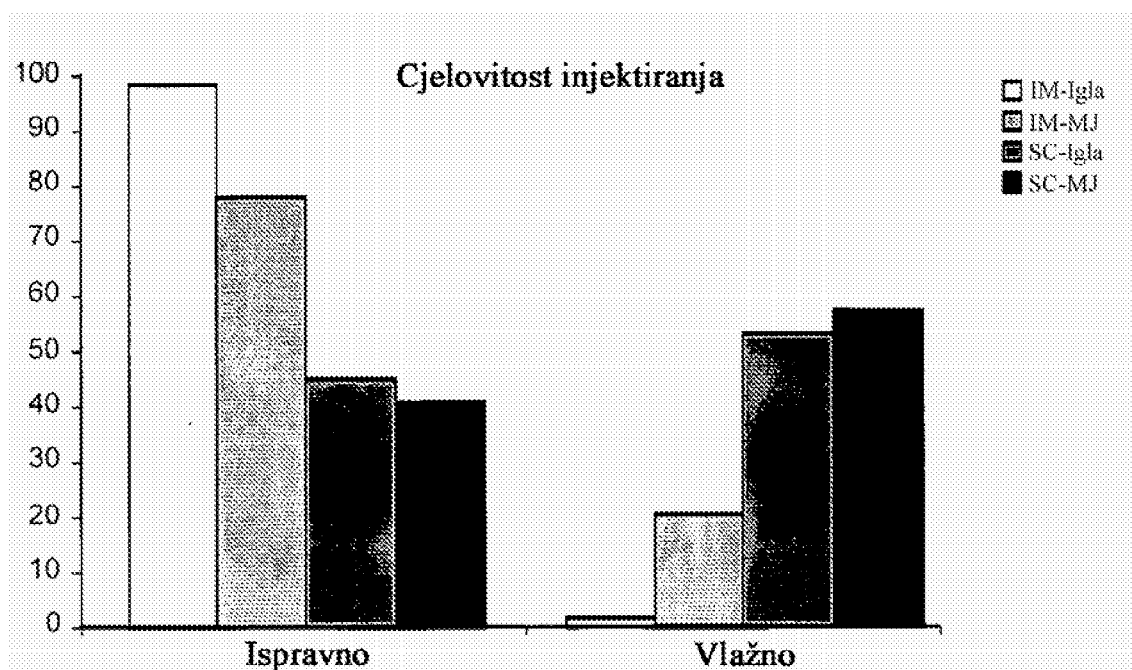


- C7: Etonogestrel heptanoat
 C9: Etonogestrel nonanoat
 C10: Etonogestrel dekanoat
 C11: Etonogestrel undekanoat
 C12: Etonogestrel dodekanoat
 C13: Etonogestrel tridekanoat









20	
19	EKSTREMNO INTENZIVNO
18	
17	VEOMA INTENZIVNO
16	INTENZIVNO
15	
14	JAKO
13	BLAGO INTENZIVNO
12	SLABE JAKOSTI
11	UMJERENO
10	
9	
8	BLAGO
7	
6	VEOMA BLAGO
5	SLABO
4	VEOMA SLABO
3	
2	
1	JEDVA PRIMJETAN
0	BEZ OSJEĆAJA BOLI

