

P 0 4 0 0 4 4 0

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY ÖSZTRADIOL ÉS NORETISZTERON ORRON ÁT
TÖRTÉNŐ BEADÁSÁRA

KIVONAT

A találmány adott esetben hidratált formában levő 17- β -
-ösztradiol és noretiszteron vagy noretiszteron-acetát orron át
történő beadására alkalmas, részlegesen metilezett ciklodextrint
tartalmazó vizes oldat formájában levő gyógyászati készítményre
vonatkozik.

A készítmény jellemzően az alábbiakat tartalmazza:

- ösztradiolt 2,2-2,8 mg/ml oldat mennyiségben,
- noretiszteront vagy noretiszteron-acetátot 3,5-4,5 mg/ml
oldat mennyiségben,
- és részlegesen metilezett ciklodextrint 60-70 mg/ml oldat
mennyiségben.

Jelenző képlet nincs.

me

GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY ÖSZTRADIOL ÉS NORETISZTERON ORRON ÁT
TÖRTÉNŐ BEADÁSÁRA

5 A találmány 17- β -ösztradiol és noretiszteron orron át történő beadására szolgáló gyógyászati készítményre vonatkozik.

A nőkben rövid távon az ösztrogénhiány felelős a klimaxszal összefüggő rendellenességekért a nők 70 %-ában, és hosszú távon a csontritkulásért a nők 30 %-ában, valamint a megnövekedett szív- és érrendszeri kockázatokért. A menopauza helyettesítési
10 kezelése még mindig az együttműködési készséggel kapcsolatos nehézségekkel jár, ami csak részlegesen javult a jelenleg forgalomban lévő gyógyászati készítményekkel.

A széles körben használt tabletták előnye, hogy megszokottak és egyszerűek, de adagolásuk nem elég rugalmas a dózis beállításához. Továbbá, mivel először a bélrendszeren és a májon haladnak át ("first-pass effect"), e szerek felelősek a metabolikus hátrányokért. Transzdermális rendszerekkel elkerülhető az első áthaladási effektus, de ezeknek jelentős hátrányai vannak, mint például a gyenge helyi tolerancia, a beadott dózis változé-
20 konysága és a dózis beállításának nehézsége. Az orron át történő beadás lehetővé teszi a hatóanyag szisztémás beadását, miközben elkerüljük az első áthaladási effektust a májban, és ugyanakkor lehetővé teszi a beadott dózis kényelmes beállítását egyszerűen a porlasztások számának változtatásával.

25 A 17- β -ösztradiol és egy progesztagen ugyanabban a készítményben való kombinálása különösen érdekes az alábbiak miatt: az olyan nőknél, akik nem estek át méheltávolításon, egy progesztagen hozzáadása alapvető fontosságú ahhoz, hogy kivédjük az ösztradiol méhnyálkahártyára gyakorolt proliferatív hatásait, és ezáltal csökkentjük a hiperplázia és a méhnyálkahártyarák kockázatát. Az ugyanabban a készítményben történő kombinálás tehát, amely biztosítja a progesztagen hatékony felvételét, ezáltal jó együttműködést és így a kezelés hatékonyságát garantálja.

35 A technika állásához tartozik többek között az EP 0 349 091 számú európai szabadalmi irat, amelyben nőknek nemi hormonokat, így például 17- β -ösztradiolt vagy progeszteront, valamint ciklodextrint tartalmazó, orron át beadható készítményt ismeretnek; valamint az EP 0 689 442 számú európai szabadalmi irat,

amelyben progesztagént és ciklodextrint tartalmazó orron át beadható készítményt ismertetnek.

Az említett szabadalmi leírásokban általános ismertetést adnak nemi hormonokat és ciklodextrint tartalmazó orron át beadható készítményekről, de nem adnak útmutatást az összetevők arányaira vonatkozóan.

Az említett készítményekben a ciklodextrin azáltal, hogy komplexet képez a hormonokkal, lehetővé teszi, hogy utóbbiak vizes közegben oldódjanak tiszta oldatot képezve, amelyet az orron át történő beadáshoz használhatunk. Az ilyen oldatoknak stabilnak kell lenniük, és orron át történő beadás esetén az oldatból a hormonnak a terápiás aktivitás kifejtéséhez elegendő mennyiségben kell felszabadulnia.

A megoldandó probléma tehát egy olyan orron át beadható készítmény rendelkezésre bocsátása ösztradiol és noretiszteron beadására, amely ciklodextrint tartalmaz és amely készítményben a ciklodextrin mennyisége lehetővé teszi, hogy a két hormont úgy komplexáljuk, hogy stabil és az orr fiziológiájával összeférhető oldatot kapjunk, továbbá lehetővé tegyük a hormonok jó abszorpcióját az orr nyálkahártyáján keresztül és a hormonok kellő mértékű biológiai hozzáférhetőségét a kívánt terápiás hatás kiváltásához.

Azonban a 17- β -ösztradiolt, egy progesztagént és ciklodextrint tartalmazó orron át beadható és a terápiás követelményeknek megfelelni képes készítményről kiderült, hogy előállítása különösen összetett kérdés.

Ezekben az orron át beadható készítményekben valójában a nemi hormonok orrnyálkahártyán keresztül történő abszorpciója csak akkor lehetséges, ha a hormonok már korábban feloldódnak a beadandó vizes oldatban.

Másrészt ezeknél az oldatoknál alapvető fontosságú, hogy a hormonok ne csupán a kívánt terápiás hatás eléréséhez szükséges mennyiségben legyenek jelen, hanem oly módon, hogy az orrnyálkahártyán történő áthaladás pillanatában a dekomplexálás a lehető legteljesebben végbemenjen, így elkerüljük, hogy a komplexált termék nagy mennyisége terápiás hatás nélkül abszorbeálódjon.

Ezeknél a készítményeknél végül az is kívánatos, hogy a ciklodextrin mennyisége a lehető legkisebb legyen, hogy elkerüljük az ezzel az összetevővel kapcsolatos mellékhatásokat.

Ezek a hormonok azonban vizes közegben gyengén oldódnak és a
5 komplexképző szerek, így például ciklodextrinek alkalmazása lehetővé teszi a szolubilizálásukat. Azonban két nemi hormont, mint például 17- β -ösztradiolt és a progesztagént tartalmazó orron át beadható készítményekben a komplexek képződéséről kiderült, hogy a komplexálandó két hatóanyaghoz szükséges komplex-
10 képző szerek mennyiségét nem egyszerűen összeadni kell. Meglepő módon azt találtuk, hogy az egyensúlyt a komplexképző szer kisebb mennyiségének alkalmazásával érjük el.

Másrészt a fizikailag stabil komplexált termékek oldatának eléréséhez szükséges minimális mennyiséghez képest nagyobb
15 mennyiségű komplexálószer hozzáadása a két hatóanyag biológiai hozzáférhetőségének csökkenését eredményezi, így növeli a kívánt terápiás hatás eléréséhez szükséges hatóanyag dózist. A hatóanyagok mennyiségét azonban elengedhetetlen fontosságú a kívánt aktivitás eléréshez szükséges minimális szintre csökkentetni.

20 A technika állásához tartozó fentiekben említett dokumentumok egyike alapján sem lehetett ezeket a nehézségeket előre látni és megoldani.

A találmány közelebbről adott esetben hidratált formában levő 17- β -ösztradiol és noretiszteron vagy noretiszteron-acetát
25 orron át történő beadására alkalmas, részlegesen metilezett ciklodextrint tartalmazó, vizes oldat formájában levő gyógyszer-ti készítményre vonatkozik, amelyre jellemző, hogy az alábbiakat tartalmazza:

- ösztradiolt 2,2-2,8 mg/ml oldat mennyiségben,
- 30 - noretiszteront vagy noretiszteron-acetátot 3,5-4,5 mg/ml oldat mennyiségben,
- és részlegesen metilezett ciklodextrint 60-70 mg/ml oldat mennyiségben.

A találmány szerinti készítmény előnyösen véletlenszerűen és
35 részlegesen metilezett ciklodextrint tartalmaz, amelyben a metilcsoportok átlagos szubsztitúciós foka mintegy 1,7; ezt a továbbiakban RAMEB-nek nevezzük.

A találmány szerinti készítményben az ösztradiol előnyösen hemihidrát formában van jelen.

A találmány szerinti készítményben a progesztogén előnyösen noretiszteron.

5 A találmány szerinti vizes oldat pH-értéke előnyösen a fiziológias pH, amit nátrium-klorid oldat hozzáadásával érünk el, lehetővé téve az oldat izotonicitásának fenntartását és adott esetben a 6-os pH-értékre történő beállítását az orr pH-értékének utánozása céljából.

10 Egy találmány szerinti előnyös készítmény egy RAMEB-et tartalmazó vizes oldat 17- β -ösztradiol és noretiszteron (NET) orron át történő beadására, amelyre jellemző, hogy:

- 2,5 mg ösztradiol-hemihidrátot tartalmaz az oldat 1 ml-ére vonatkoztatva,
- 15 - 3,93 mg NET-t tartalmaz az oldat 1 ml-ére vonatkoztatva és
- 65 mg RAMEB-et tartalmaz az oldat 1 ml-ére vonatkoztatva.

A találmány szerinti gyógyászati készítményt egy olyan, az orron át történő beadást lehetővé tevő eszköz alkalmazásával adjuk be, amely minden egyes porlasztásnál a kívánt terápiás hatás
20 eléréséhez szükséges hatóanyag-mennyiséget juttatja be. A nazális oldatot előnyösen egy adagolópumpával felszerelt üvegbe csomagoljuk, amely lehetővé teszi 70 μ l-es térfogatok porlasztását. Ez az adagolópumpa minden egyes porlasztásnál a találmány szerinti oldat adott mennyiségeit juttatja be, amely 70 μ l-enként a
25 hatóanyagokból ösztradiol (hemihidrát) esetén 154 és 196 μ g közötti mennyiséget és noretiszteron esetén 245 és 315 μ g közötti mennyiséget juttat be.

Példa a találmány szerinti készítményre

30 A találmány szerinti orron át beadható vizes oldat összetétele 1 ml-re vonatkozóan:

ösztradiol-hemihidrát	2,5 mg
noretiszteron	3,93 mg
RAMEB	65 mg (6,5%)
nátrium-klorid	9 mg

Az oldat pH-értéke 6.

Ezt a készítményt klinikailag teszteltük, hogy meghatározzuk az ösztradiol és a noretiszteron plazmabeli koncentrációját egy olyan oldathoz képest, amely 75 mg RAMEB-et (7,5%) tartalmaz ugyanolyan mennyiségű hatóanyagok mellett.

5 Az 1. ábrán bemutatott görbe a RAMEB koncentrációjának hatását mutatja az ösztradiol kinetákájára.

Az eredmények azt mutatják, hogy ha a RAMEB koncentrációja nő (RAMEB 7,5%), akkor mintegy 30% veszteséget figyelünk meg a biológiai hozzáférhetőségben: a találmány szerint orron át beadható készítmény, amely 6,5% RAMEB-et tartalmaz, lehetővé teszi az ösztradiol olyan plazmabeli koncentrációjának elérését, amely a kívánt terápiás hatáshoz vezet, míg 7,5% RAMEB-et tartalmazó orron át beadható oldattal oly mértékben csökken a biológiai hozzáférhetőség, hogy már nem számíthatunk a kívánt terápiás hatás elérésére.

15 Ahhoz, hogy a ösztradiol kívánt biológiai hozzáférhetőségét biztosítsuk, előállítottunk egy olyan oldatot, amely 7,5% RAMEB-et tartalmaz nagyobb mennyiségű hatóanyagokkal: ez az oldat használhatatlannak bizonyult amiatt, hogy a hatóanyagok idővel kicsapódtak.

20 Egy másik orron át beadható oldatot is előállítottunk, amelyben a hatóanyagokat ugyanolyan mennyiségben alkalmaztunk, de a RAMEB-et 5,5 mg/ml oldat mennyiségben: ez az oldat használhatatlannak bizonyult amiatt, hogy idővel a hatóanyagok kicsapódtak.

25 Ezeket a hatásokat megfigyeltük a noretiszteron kinetikájával kapcsolatban is.

Ezekkel a példákkal tehát bemutattuk, hogy csak a találmány szerinti vizes készítmények teszik lehetővé azt, hogy ne csak a hatóanyagok kicsapódása nélküli stabil oldatokat kapjunk, hanem olyan oldatot, amely a hatóanyagok lehető legnagyobb biológiai hozzáférhetőségét biztosítja a kívánt terápiás hatáshoz vezetve.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyászati készítmény vizes oldat formájában 17- β -öszt-radiol és noretiszteron vagy noretiszteron-acetát orron át történő beadására, amely részlegesen metilezett ciklodextrint tartalmaz, **azzal jellemezve**, hogy az alábbiakat tartalmazza:

- ösztradiolt 2,2-2,8 mg/ml oldat mennyiségben,
- noretiszteront vagy noretiszteron-acetátot 3,5-4,5 mg/ml oldat mennyiségben,
- és részlegesen metilezett ciklodextrint 60-70 mg/ml oldat mennyiségben.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy az ösztradiol hemihidrát formában van.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy noretiszteront (NET) tartalmaz.

4. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a ciklodextrin véletlenszerűen és részlegesen metilezett, és a metilcsoportok szubsztitúciós foka mintegy 1,7 (RAMEB).

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy

- 2,5 mg ösztradiol-hemihidrátot tartalmaz az oldat 1 ml-ére vonatkoztatva,
- 3,93 mg NET-t tartalmaz az oldat 1 ml-ére vonatkoztatva és
- 65 mg RAMEB-et tartalmaz az oldat 1 ml-ére vonatkoztatva.

LES LABORATOIRES SERVIER

helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

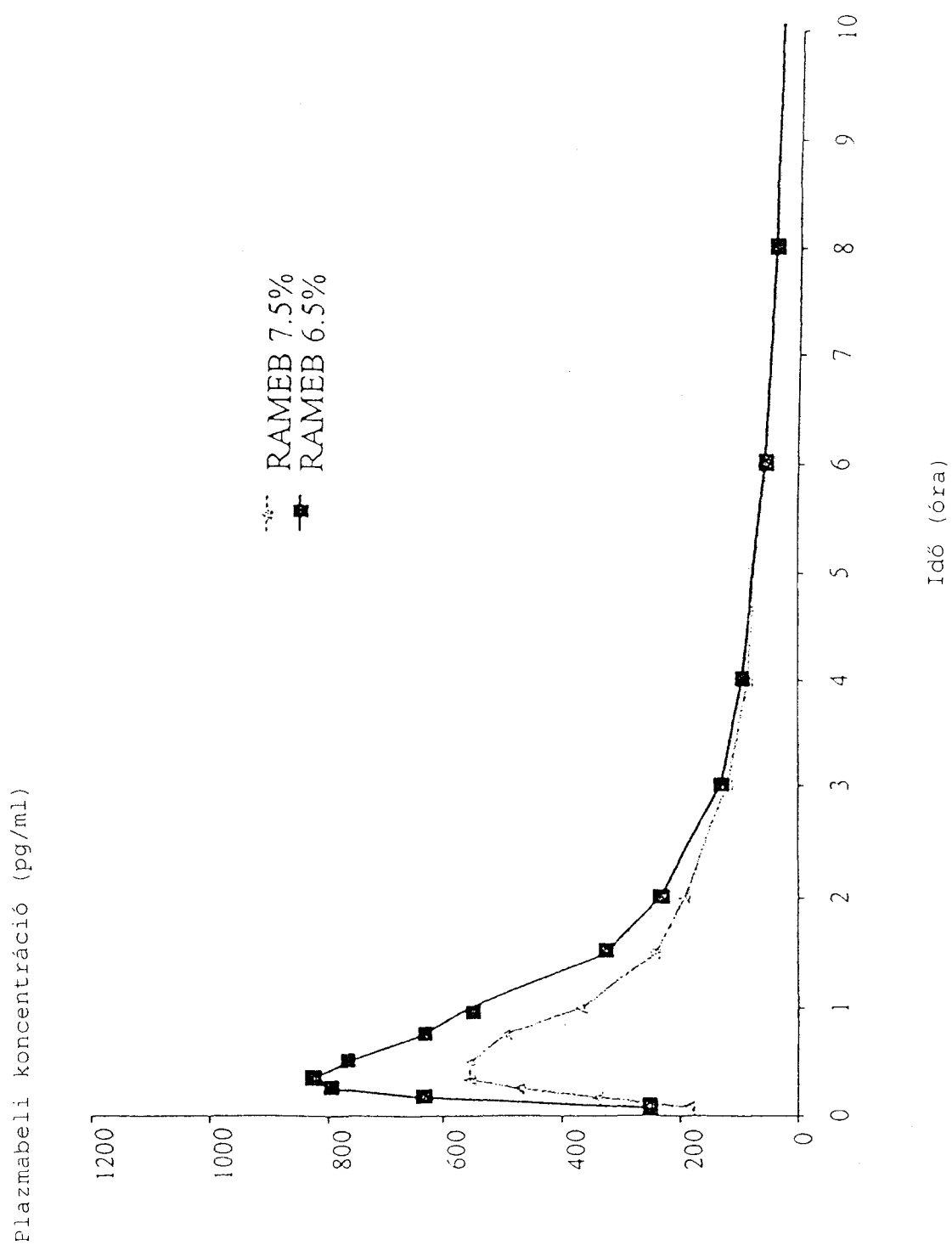
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kmethy
Kmethy Boglárka

szabadalmi ügyvivő

+ 1 lap rajz
Mc

A RAMEB koncentrációjának hatása az ösztradiol kinetikájára



1. ÁBRA