

5255/90

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY



60134

(melatonin farmakológiai készítmény)

ELJÁRÁS FOGAMZÁSGÁTLÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Applied Medical Research, Inc., Washington

Amerikai Egyesült Államok

Nemzetközi bejelentés napja: 1990.05.17.

Nemzetközi bejelentés száma: PCT/NL90/00073

Elsőbbsége: 1989.05.17. (353.019)

Amerikai Egyesült Államok

Nemzetközi közzététel száma: WO/9014084

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás fogamzásgátló készítmények előállítására. A készítményt úgy állítják elő, hogy (I) általános képletű melatonin-analógot, a képletben

$R_1$ ,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

$R_2$  jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxilcsoport, amelyben

A jelentése  $-OH$  vagy  $-NH-C-R_5$  általános képletű csoport, amelyben



$R_5$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, azzal a feltétellel, hogyha A jelentése  $NH-CO-R_5$  általános képletű csoport, valamint  $R_1$  és  $R_5$  jelentése egyaránt metilcsoport és  $R_2$  jelentése hidrogénatom, ez esetben  $R_3$  és  $R_4$  egyikének jelentése hidrogénatomtól eltérő,

továbbá adott esetben a progestogén és/vagy adott esetben estrogen elegyítenek a gyógyászatban szokásos segéd- és vivőanyagokkal, majd az elegyet gyógyászati készítménnyé alakítják.

A melatonin-analóg hatásos mennyisége naponta 2-1000 mg/70 kg testsúly között van.

1255/90

**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

60134

A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA Kft.

Budapest

NH505

AGIK 21/40

*melatonin-szárkegítőkkel tartalmazó*

**ELJÁRÁS FOGAMZÁSGÁTLÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

Applied Medical Research, Inc., Washington D.C.

Amerikai Egyesült Államok

Feltaláló:

COHEN Michael, Wassenaar, Hollandia

~~Nemzetközi~~ Bejelentés napja: 1990.05.17.

Nemzetközi bejelentés száma: PCT/NL90/00073

Elsőbbsége: 1989.05.17. (353.019)

Amerikai Egyesült Államok

Nemzetközi közzététel száma: WO/9014084

A találmány tárgya fogamzásgátló gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként melatonin-analógot és adott esetben egy progestogent és/vagy estrogen vegyületet, továbbá a gyógyászatban szokásos segéd- és vivőanyagot elegyítve gyógyászati készítménnyé alakítunk.

A találmány tárgyához tartozik továbbá a fogamzásgátlásra szolgáló gyógyászati eljárás is, amelynek során napi dózisként 2-1000 g melatonin-analógot adagolunk 70 kg testsúlyra számítva.

A találmány tárgyát olyan készítmény/eljárás képezi, amely a női peteérés (ovulatio) gátlását szolgálja. A peteérés gátlására a találmány szerinti megoldásnál hatásos mennyiségű melatonint vagy melatonin-analógot adagolunk a kezelt személynek. Egy előnyös megoldás szerint a melatonint vagy a melatonin-analógot a menstruációt gátló és/vagy estrogen szerrel kombinálva adagoljuk.

Az ismert fogamzásgátlók fizikai vagy kémiai úton fejtik ki működésüket és akadályozzák a sperma tovahaladását; ezek közül említjük meg a vaginális habokat, a diafragmát, a méhen belüli eszközöket, a kondomot; az orális fogamzásgátlók közül megemlítjük továbbá az egy vagy több szteroid hormont tartalmazó készítményeket. Az elmúlt időkben nagy határfoku orális fogamzásgátló készítményeket fejlesztettek ki, ezeket ma már több, mint 50 millió személy alkalmazza. Az orális fogamzásgátlók általában egy estrogen és egy progestrogen (progesztinnek is nevezik) vegyületet tartalmaznak. A megoldások közül jól ismertek azok, amelyeket kombinációs rendszernek is neveznek; ezek naponta állandó dózisban estrogen és progesztogént adagolnak az

egész ciklus folyamán. Ismertek olyan megoldások is, amelyeket szekvenciális rendszernek is neveznek, amelyeknél a beadott estrogen vagy progesztogén vagy mindkét anyag mennyisége növekszik vagy csökken a menstruációs ciklus folyamán. Némely szekvenciális rendszer két-fázisu védelmet biztosít (lásd a 3 969 502 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást). Ismertek olyan megoldások is, amelyek három-fázisu kombinációval működnek. (Lásd például a 4 628 051 és a 4 390 531 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat.) Ismeretes olyan megoldás is, amelynél egy vagy több progesztogént adagolnak naponta a menstruációs ciklus teljes időtartama alatt.

Az orálisan beadott fogamzásgátlók mind a központi idegrendszerre mind pedig az ivarszervi traktusban fejtik ki hatásukat és ily módon gátolják a szervezet szaporodási funkcióit. A hatás fő helye a hypothalamus és a hypophysis; a gátlóhatás következtében elmarad a ciklus közepén esedékes luteinizáló hormon (sárgatest) (LH) képződése, ami megakadályozza az ovulációt. Azoknál a személyeknél, akik orális fogamzásgátlószert szednek, az LH alapkonzentrációja, valamint az esztradiol és a progeszteron vérszintje lecsökken; vagyis ezen fogamzásgátlók úgy működnek, hogy olyan változásokat idéznek elő a szervezet hormonszintjében, amelyek hasonlóak a terhesség által okozott hormonszinthez. Ez a hatás függ a beadott hormon dózisától. A hagyományos orális fogamzásgátlókat a női ciklus alatt legalább 21 napig, némely esetben azonban az egész 28-30 napos ciklus alatt adják.

Az orális fogamzásgátlók ezen kívül közvetlen hatást fej-

tenek ki az ivarszervi traktusra. Megváltoztatják a méhnyálkahártya szerkezetét, ennek fizikai-kémiai összetételét és a méhnyak-nyálka konzisztenciáját, ily módon befolyásolják a pete beültetésének lehetőségét.

Az orális fogamzásgátlók a terhesség megelőzésén túlmenően egyéb kedvező hatást is mutatnak. Azok a személyek, amelyek orális fogamzásgátlót szednek, a szokásosnál kisebb hajlamot mutatnak a medence gyulladásos elváltozásaira, méhen kívüli terhességre, méh-belhártyarákra vagy a mell jóindulatu elváltozásaira. Ezenkívül nagyjelentőségű az a felismerés, hogy a legújabb kombinációs típusú fogamzásgátlók szedése csökkenti a petefészek rákos megbetegedésének valószínűségét is. Az orális fogamzásgátlók segítenek a közöségi menstruációs rendellenességek eseteiben is; ezek közül megemlítjük a szabálytalan menstruációt, a premenstruális feszültség eseteit, valamint a túlzott mértékű vérvesztést és görcsöket.

A konvencionális orális fogamzásgátlók szedése azonban bizonyos mértékű rizikóval jár. Ezek közül említjük meg a vénás thrombus-embolia, az ischemias szívmegbetegedések, a cerebrovasculáris megbetegedések jelentkezését, továbbá a magas vérnyomást, amely betegségek feltehetően a fogamzásgátlóban lévő estrogen komponens (a tipikusan etinil-esztradiol vagy menstranol) szedésének tulajdonítható. Annak a valószínűsége, hogy ezen betegségek egyike fellép, elsősorban a 35 évnél idősebb nőkre korlátozható, különösen a dohányos személyek rizikója magas. Azok, akik estrogen szednek, egyéb mellékhatások fellépésével is számolhatnak; ezek közül említjük meg a gastro-

intestinális zavarokat, a hányást, továbbá a sulynövekedést.

Az estrogen tartalmu fogamzásgátlók esetleges negatív mellékhatásának kiküszöbölésére olyan orális fogamzásgátlókat dolgoztak ki, amelyek hatóanyagként mindössze egy vagy több progestogent tartalmaznak. Ezek a fogamzásgátlók azonban a tapasztalat szerint kisebb hatásuak, mint azok a készítmények, amelyekben egyaránt található estrogen és progesztogén. A csak progesztogént tartalmazó orális fogamzásgátlók szedésének az egyik legáltalánosabb mellékhatása a menstruációs ciklus során áttörő vérzés.

Figyelembevéve az ismert orális fogamzásgátlók hátrányait és negatív mellékhatását, új fogamzásgátló szerek után kezdtünk kutatni. A találmány tárgya olyan fogamzásgátló megoldás kidolgozása, amely nagymértékben hatékony, rendelkezik a jelenleg ismert fogamzásgátlószeres előnyeivel anélkül, hogy mutatná ezek hátrányos tulajdonságait.

A találmány szerinti megoldásnál olyan megoldást ismertettünk, amelynek segítségével terhességre érett paciensek melatonin-analógot hatásos dózisban adva, az ovulatio meggátolható. Előnyösen melatonint vagy melatonin-analógot adunk progesztogénnel és/vagy estrogennel kombinálva. A találmány szerinti megoldás előnyös esete szerint a fogamzásgátlót orális készítmény formájában adjuk be.

A találmány szerinti megoldás előnyeinek szemléltetésére mellékeljük az A-D ábrákat. Az IA-ID ábrákon szereplő görbék a vizsgált paciensek vérében kimutatható hormon koncentrációt szemléltetik a menstruációs ciklus folyamán; a feltüntetett ada-

tok 5 ciklus során mért értékek átlagát képviselik.

A IIA-IID, IIIA-IIID és a IVA-IVD jelzésű görbék a melatonin adagolásnak a vizsgált hormonok koncentrációjára kifejtett hatását mutatják be.

A melatonin (N-acetil-5-metoxci-triptamin) a tobozmirigy által szintetizált és kiválasztott hormon. E hormon pontos szerepe jelenleg még nem tisztázott. Szíriai arany-hörcsöggel végzett kísérletek azt mutatják, hogy az állatoknak a nap bizonyos időszakában melatonin injekciót adva, az ivarmirigy fejlődése gátolható, csökken a himállatok heréjének súlya, valamint gátolható a nőstény állatok ovulatioja. A nőstény állatokat a nap bizonyos szakaszában melatonin injekcióval kezelve a peteérés gátolható. Különböző rágcsálóknak melatonint adva, az ivarszervek primer gátlása észlelhető. Hasonló hatás azonban nem jelentkezett, ha emlős állatokat kezeltek melatonin injekcióval. Így például juhoknak [Kenneway D.J. és társai: J. Reproductive Fertility 73, 859 (1985)] és főemlősöknek [Reppert S.M. és társai: Endocrin 104, 295 (1979)] melatonint adva nem mutatkozott az állatok szaporodási fiziológiájában közvetlen változás. Az exogén melatonin adagolás hatását human pacienseknél azon feltevéssel kapcsolatban vizsgálták, hogy az abnormális melatonin ritmus összefüggésben áll-e az endogén depresszióval; továbbá tanulmányozták a melatonin hatását farmakológiai szempontból [Waldhauser F.: Neuroendocrinology 39, 307, 313 (1984)], valamint az alvás-ébredés ritmus és a repülőutak után az időzónaváltozás következtében fellépő zavarok (jet-leg jelenség) szempontjából.

Jelen találmány azon a felismerésen alapszik, hogy melatoninból farmakológiailag hatásos dózisokat adva, a normális menstruációs ciklus közepén a sárgatest hormon képződése szelektíve gátolható és ily módon az ovulatio elkerülhető. Jelen találmány szerinti megoldás célja, hogy a női fogamzást gátolja terhességre érett személynél; e célból naponta melatonint adagolunk olyan dózisban, amely elegendő az ovulatio gátlására; a melatonin segítségével a sárgatest hormon képződését gátoljuk; a sárgatest hormon képződése mint ismeretes, az ovulatio feltétele.

A melatonin megjelölés magában foglalja a női ovulatiót gátló melatonin-analógokat is. A melatonin-analógokat az (I) általános képlettel jelölhetjük; a képletben

$R_1$ ,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

$R_2$  jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxilcsoport, amelyben

A jelentése  $-OH$  vagy  $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_5$  általános képletű csoport, amelyben

$R_5$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, azzal a feltétellel, hogyha A jelentése  $NH-CO-R_5$  általános képletű csoport, valamint  $R_1$  és  $R_5$  jelentése egyaránt metilcsoport és  $R_2$  jelentése hidrogénatom, ez esetben  $R_3$  és  $R_4$  egyikének jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében  $R_2$  jelentése hidrogénatom vagy metoxilcsoport; legelőnyösebb, ha  $R_2$  jelentése hidrogénatom.

A melatonin-analógok közül megemlítjük az N-acetil-szero-

tonint, az N-acetil-, 5-hidroxi-, 6-metoxi-triptamint, a 6-hidroxi-melatonint, az 5-hidroxi-triptofolt és az 5-metoxi-triptofolt, amely vegyületek közül legelőnyösebb az N-acetil-serotonin.

A melatonint olyan napi dózisban adagoljuk, amely dózis alkalmas arra, hogy a kezelt személyben a normális sárgatest hormon képződést gátolja és ily módon az ovulatiót megakadályozza. Általában a melatonint 2 - mintegy 1000 mg-os napi dózisban adjuk 70 kg testsúlyra számítva. A melatonin előnyös napi dózisa 30 és 500 mg között van.

A melatonint adagolhatjuk a menstruációs ciklus teljes időszaka alatt naponta. Azt tapasztaltuk azonban, hogy a normális ovulatiót megelőző szakaszban elegendő mintegy 7 napig melatonint adagolni ahhoz, hogy a fogamzásgátló hatást biztosítsuk. Az ovulatio általában a női ciklus 14-ik napján vagy a ciklus kilencedik és a 17-ik napja között következik be. A melatonin adagolásnál ezen adatokat célszerű figyelembe venni. Attól függően, milyen adagolási rendszert választunk, változhat a melatonin napi adagja. A napi adag függhet az adagolás módjától is.

A melatonin adagolást végezhetjük orálisan, parenterálisan vagy beültetés formájában. Legkényelmesebb, ha a melatonint orálisan adjuk, így például kapszula, tablettá, szuszpenzió vagy oldat formájában. Előnyösen kapszulát vagy tablettát adunk be. A kapszulákat oly módon állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot gyógyszerészképp megfelelő vivőanyaggal elegyítjük, majd a kapott elegyet szokásos módon eljárva zselatin kapszulába töltjük.

Másik megoldás szerint tablettát készítünk; ekkor a mela-

tonint egy vagy több lubrikánssal elegyítjük; lubrikánsként alkalmazhatunk sztearinsavat vagy magnézium-sztearátot; használhatunk ezen kívül iz-javító anyagot vagy szétesést elősegítő anyagot, így burgonya keményítőt, alginsavat, továbbá kötőanyagot és/vagy vivőanyagot, így például laktózt, kukorica keményítőt vagy szacharint; majd az így készített elegyet tablettává préseljük.

Az orális adagoláson túlmenően a melatonint adhatjuk parenterálisan vagy szilárd beültetés formájában is. Parenterális felhasználásra a melatoninból készíthetünk injekciós oldatokat vagy szuszpenziókat; ezekhez fiziológiásan megfelelő hígítószer és gyógyászatilag alkalmas segédanyagokat alkalmazunk. Segédanyagként szerepelhet víz vagy olaj és adott esetben felületaktiv anyag vagy egyéb gyógyászatilag megfelelő adjuváns. A felhasználható olajok közül említjük meg a növényi, állati eredetű olajokat, a petroleum származékokat vagy a szintetikus eredetű olajokat; előnyösen földimogyoró-, szója-, kukorica-, szezám-, ricinus-olajat, továbbá ásványi eredetű olajat alkalmazunk. A célszerűen használható folyékony oldószerek közül legelőnyösebb a víz, a sóoldat, vizes cukor oldat; a glikolok, mint propilén-glikol vagy polietilén-glikol szintén alkalmazhatók vivőanyagként.

A melatonint beültetendő készítmény (implant) formájában is beadhatjuk; a készítményt oly módon állítjuk elő, hogy az a melatonin hatóanyagot hosszantartóan adja le a kezelés egész időtartama alatt. A beültetendő készítmény előállításánál a melatonint kisméretű hengeres formába préseljük, majd ezt egy fiziológiásan jól tolerálható burokba helyezzük; a burok biológi-

ailag lebontható vagy porózus polimer, amely anyagot az implantációs technológiában általában alkalmaznak. Hasonlóképpen a melatonint vaginális kupok vagy depot formájában is adhatjuk, ezekből a hatóanyag szintén hosszantartóan szabadul fel. A melatonint a készítmények előállításánál jól ismert kupalapanyagokkal keverjük; erre a célra alkalmazhatunk fiziológiásan alkalmas anyagokat, amelyek a test hőmérsékletén megolvadnak.

A találmány szerinti eljárás egy kedvező megoldása szerint a melatonint progestogennel együtt adagoljuk. A progestogen adagolás hatására ciklusos vérzés lép fel, amely hasonlatos a menstruációs vérzéshez; a progestogen adagolásával azokat az előnyöket kívánjuk biztosítani, amelyeket e hatóanyag egyébként az orális fogamzásgátlóknál nyújt. Erre a célra bármely progestogen hatású vegyület alkalmazható. Ezek közül említjük meg a progesteront és ennek származékait. Előnyös, ha progestogen anyagként noretindront (azaz 19-nor-17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-4-androszen-3-on) vagy norgestrelt (13 $\beta$ -etil-17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxigon-4-en-3-on) vagy pedig klórmadinon-acetátot (6-klór-17-hidroxi-pregna-4,6-dién-3,20-dion-acetát), noretinodrelt (17 $\alpha$ -etinil-17-hidroxi-estr-5(10)-en), medroxiprogesteron-acetátot (17 $\alpha$ -acetoxi-6 $\alpha$ -metil-pregn-4-en-3,20-dion), megestrol-acetátot (17 $\alpha$ -acetoxi-6-metil-pregna-4,6-dien-3,20-dion), linestrenolt (17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-estr-4-en), kvingestront (3-ciklopentiloxi-pregna-3,5-dién-20-on), noretindron-acetátot (17 $\beta$ -acetoxi-17 $\alpha$ -etinil-estr-4-en-3-on), etinodiol-acetátot (3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diacetoxi-17 $\alpha$ -etinil-estr-4-en), dimetisteront [17 $\beta$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metil-17(-1-propinil)-androst-4-en-3-on], desogestrelt vagy levonor-

gestrelt alkalmazunk.

A készítményeink progestogen komponensét általában  $7,5\mu\text{g}$  -  $2500\mu\text{g}$  napi dózisban, előnyösen  $7,5 - 600\mu\text{g}$  napi dózisban adjuk. Legelőnyösebb, ha a progestogent  $7,5 - 250\mu\text{g}$  dózisban adjuk naponta. A progestogen napi dózisát a választott vegyület-féleségtől függően állapítjuk meg; a napi dózis függ a vegyület relatív hatásától, a készítmény fajtájától, az adagolás módjától. Így például egy hatásosabb vegyületből kisebb mennyiséggel is biztosítható az a hatás, amit egy kevésbé hatásos vegyület-féleség nagyobb mennyiségével érünk el. A progestogen alkalmazott mennyisége függ mint előbb említettük a beadás módjától; így beültetett készítmény vagy intravénás injekció esetében kisebb dózist kell adni, mint orális alkalmazás esetében.

A melatonin és a progestogen együttes alkalmazása a kezelés során több módon történhet. Így például feltételezve egy 28 napos ciklust, a melatonint és a progestogent egyaránt adhatjuk 21 napig, majd ezt követően 7 napig melatonint adunk progestogen nélkül. Másik megoldásként melatonint és progestogent adunk 21 napig, majd 7 napig egyiket sem. Egy további lehetőség szerint melatonint és progestogent felváltva adagolunk egymást követő napokon a ciklus mind a 28 napja alatt.

Másik kezelési változatot képezhet az a megoldás, miszerint melatonin és progestogen kombinációt adunk mintegy 13 napig a ciklus 5 napjától a 17 napig bezárólag, majd a ciklus hátralevő napjain egyiket sem adjuk.

További változatot képez az a megoldás, amikor melatonint és progestogent adunk mintegy 10 vagy 11 napig a ciklus follicu-

laris fázisában 300 mikrogramm progestogent és 75 mg melatonint adagolva, majd ezt követően a luteális fázisban mintegy 10 vagy 11 napig egy másféle melatonin és progestogen kombinációt adunk (összesen 21 napig végezve az adagolást); a második fázisban a progestogen dózisa 750 mikrogramm, a melatonin dózisa 75 mg.

Ennél a kezelési módnál a ciklus első felében egy kisebb dózisu progestogent adunk, minthogy számolunk azzal, hogy endogén uton nem kielégítő mennyiségű estrogen képződik (a melatonin adagolás következtében a lassu folliculáris növekedésnek tulajdoníthatóan); a relative nagy mennyiségű progestogen dózis átütő vérzéshez vezetne, amit el kívánunk kerülni. A második fázisban már kellő mennyiségű estrogen képződik a szervezetben. Az átütő vérzés mér felléphet ebben a szakaszban, amikor az estrogen termelés egy csúcst ér el, majd lecsökken. Ha a beadott progestogén mennyiségét ebben a szakaszban naponta növeljük, az átütő vérzés fellépte elkerülhető.

Egy másik kezelési mód szerint a melatonint 5-14 napig adagoljuk, ezt követően 7-14 napig melatonin és progestogen kombinációját vagy egyedül progestogent adunk; a kezelési napok száma a két fázisban együttesen 24, előnyösen 21 nap. A ciklus hátralévő 7 napján sem melatonint, sem progestogent nem adagolunk. Egy további (hetedik) kezelési módot állíthatunk össze oly módon, hogy az első 5 napon placebot adunk, a következő 3-7 napon melatonint adunk be, ezután a 21-ik napig progestogent adagolunk. A hátralévő 7 nap alatt sem melatonint, sem progestogént nem adunk a pacienseknek.

További lehetőséget nyújt az a kezelési mód, miszerint

progestogent adunk 21-28 napig. Melatonin és progestogen elegyet adunk 1-13 napig (előnyösen a 3-5 napig) a ciklus közepén, (vagyis a ciklus 5.-17. napjain) közvetlenül az előtt a nap előtt, amelyen az ovuláció normális körülmények között fellépne. Ha progestogent rövidebb ideig adunk mint 28 nap, akkor a progestogén adás után nem adunk be semmilyen gyógyszert a hátralévő napokon. Mint említettük, az az ismert kezelési mód, amikor a ciklus 21-28. napján naponta csak progestogent adnak be, nem kellően hatásos fogamzásgátló eljárás. Ha a progestogen mellett melatonint is adagolunk, ez a progestogen hatását kedvezően javítja.

Bármelyik fenti kezelési eljárást alkalmazzuk is, ha melatonint progestogennel együtt adagoljuk, ez történhet úgy, hogy a két hatóanyagot elegyítjük és együtt adjuk be, de úgy is történhet, hogy a kétféle hatóanyagot egymástól elkülönítve adjuk.

A találmány szerinti fogamzásgátló eljárás egy kedvező megoldása szerint úgy is eljárhatunk, hogy kis mennyiségű estrogént adunk bármelyik fent ismertetett kezelési rendszerhez, amely melatonint vagy melatonin és progestogen együttesét tartalmazza. Az estrogén adagolás célja, hogy a melatonint stabilizáljuk és így elkerüljük az ovulációnak bármely lehetőségét, ami esetleg bekövetkezhetne, ha nem adunk be estrogént. A találmány szerinti eljárással előállított fogamzásgátló készítményekhez bármely estrogén hatású vegyületet alkalmazhatjuk. Ezek közül említjük meg az etinil-estradiolt (azaz  $17\alpha$ -etinil-3,17 $\alpha$ -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trién) és a mestra-



nolt (17-etinil-17 $\alpha$ -hidroxi-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trién). További előnyös vegyületet képez az estradiol (3,17 $\beta$ -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trién), az estradiol (3,-16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -trihidroxi-estera-1,3,5(10)-trién, az estron (3,hidroxi-estra-1,3,5(10)-trién-17-on), a dietilstilbestrol, a kvinestradiol (3-ciklopentiloxi-16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trién) és az estrogen-szulfát.

Estrogént adagolhatunk naponta a 28 napos ciklus 21 napján, bármely, a fentiekben ismertetett kezelési rendszer szerint; de előnyös, ha az estrogént csak az előtt a nap előtt adjuk, amelyen egyébként normális körülmények között az ovulatio fellépne. Az estrogénből 2  $\mu$ g - 100  $\mu$ g-os napi dózist, előnyösen 10  $\mu$ g - 50  $\mu$ g napi dózist adhatunk. A beadott progestogen napi dózisa függ a választott estrogén féleségétől és relatív hatásereől. Így például az etinil-estradiol biológiailag kétszer olyan hatásos, mint a mestranol. Tekintettel az estrogén káros mellékhatásaira, célszerű estrogénből csak minimális mennyiséget alkalmazni a melatonin stabilizálására. Az estrogént bármely fentiekben említett kezelési rendszerben együtt alkalmazhatjuk melatoninnal és/vagy progestogennel. További kezelési rendszert képezhet az a megoldás, amikor a ciklus kezdetén 5-13 napig estrogént adagolunk, ezt követően 1-7 napig (előnyösen 3-5 napig) melatonint adunk be azt a napot megelőzően, amelyen az ovulatio egyébként normális körülmények között bekövetkezne, továbbá progestogent adunk a ciklus mintegy 21. napjáig.

A találmány szerinti kezelési módok egyik változatát képezi az, amikor egy "másnap reggel" tablettát adunk be, amelyben

csak melatonin van vagy amelyben melatonint estrogénnel és/vagy progestogennel kombinálunk. E megoldás szerint a melatonint 100-10000 mg-os, előnyösen legalább 2000 mg-os napi dózisban adjuk mintegy 1-5 napig a coitust követő periódusban. Abban az esetben, ha melatonint progestogennel és/vagy estrogénnel együtt adjuk be, az esetben a progestogen előnyös napi dózisa 10-20 mg között van; az estrogen napi dózisa ez esetben 2,5-25 mg.

A találmány szerinti kezelés kedvező megoldása szerint a fogamzásgátló készítményt orális formában, célszerűen labdacsok vagy kapszulák alakjában adjuk. A labdacsokat és kapszulákat bármely megfelelő módon csomagolhatjuk. Előnyösen gyógyszer készlet vagy csomag formájában végezzük a kiszerezést, amelyben a napi dózisok egymás mellett folyamatosan helyezkednek el és a paciens a ciklus folyamán a megfelelő labdacsot szedheti be. Egy szokásos kiszerezési formát képez - a hólyagos alaku műanyag csomagolás, ahol egy hajlítható műanyag lapocskán az egyes műanyag hólyagokban 21 vagy 28 labdacs van elhelyezve, függően a választott kezelési rendszertől. A hólyagok le vannak forrasztva, ezeket betörve kiszabadítható egy-egy labdacs. A kezelés első napján, ami rendszerint a menstruációs vérzés megszűntét követő nap, a paciens beveszi az első labdacsot, amely vagy placebo vagy pedig fogamzásgátló anyagot tartalmaz. A következő napon a paciens beveszi a következő labdacsot és így tovább, amíg a gyógyszeres lapocskára ki nem ürül. A következő menstruációs ciklus hetedik napján újabb gyógyszeres lapocskát kezd el a paciens. A gyógyszeres lapocskára megfelelő feliratot lehet nyomtatni a használat megkönnyítésére.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik a korlátozás szándéka nélkül.

**1. példa**

A melatonin fogamzásgátló hatását S.B. kezdőbetűkkel jelezte a paciensen vizsgáltuk; (született 1950. szeptember 21-én). Az IA, IB, IC és ID görbéken bemutatjuk a paciens véréből kimutatott sárgatest hormon (LH), tüsző stimuláló hormon (FSH), progeszteron és esztradiol koncentrációt. A feltüntetett értékek 5 egymást követő ciklusban mért átlagértéket tüntetnek fel. A görbékben kitűnik, hogy a vizsgált paciens véréből normális pre-ovulációs LH értékeket, továbbá egy FSH csúcst és ezt követően egy post-ovulációs progeszteron emelkedést lehetett kimutatni. A görbéken látható PHC megjelölés a plazma hormon-koncentrációját jelenti.

Három egymást követő ciklusban a paciensnek intravénásan 300 mg melatonint adunk be fiziológiás glukóz- és só-oldatban a ciklus 9. napjától kezdődően; az adagolást 6 egymást követő napon folytattuk. A IIA, IIB, IIC és a IID jelzésű görbék szemléltetik a melatonin adagolás hatását az első ciklusban (1983. január). Az ábrákból kitűnik, hogy az injekciók hatására ovulatio mentes ciklus lép fel. A IIIA - IIID jelzésű görbék szemléltetik a melatonin adagolás hatását a második ciklusban (1983. május). A IVA és IVD jelzésű ábrák mutatják be a melatonin adagolás hatását a harmadik ciklusban (1984. november). Az ábrákból kitűnik, hogy a melatonin hatására ovulatiótól mentes ciklus lép fel.

Az ábrákból megállapítható, hogy a melatonin adagolás ha-

tására a normális pre-ovulatióban fellépő LH képződés gátolva van. Az adatokból az is kiderül, hogy az FSH koncentráció marginális mértékben csökken, hasonlóképpen kismértékben csökken a pre-ovulációs esztradiol koncentráció; ugyanakkor a progeszteron szintben jelentős mértékű csökkenés mutatkozik meg.

## 2. példa

Egy további paciens plazmájában naponta ellenőriztük az LH, az FSH, a progeszteron és az esztradiol koncentrációt három menstruációs cikluson keresztül. A ciklus minden napján meghatároztuk mindegyik hormonra vonatkozóan az átlagos koncentráció értékét. A paciens plazmájában az LH koncentráció csúcserkéke 295 ng/ml, az FSH csúcserkéke 410 ng/ml volt. A paciens vérében a progeszteron átlagértéke a ciklus lutein fázisában 14,5 ng/ml csúcserkéket mutatott; az esztradiol csúcserkéke átlagos koncentrációja 0,6 ng/ml-nek mutatkozott. Az LH csúcserkéket a menstruációs ciklus tizenötödik napján észleltük.

A paciensnek a ciklus 7. napjától kezdődően a 12. napig 500 mg melatonint tartalmazó glukóz-só-oldatot adtunk. A négyféle hormon koncentrációját az egész ciklus időtartama alatt naponta mértük a plazmában. Azt tapasztaltuk, hogy a melatonin adagolás a hormon koncentrációt a következők szerint befolyásolja:

LH csúcserkéke:	110 ng/ml
FSH csúcserkéke:	295 ng/ml
esztradiol csúcserkéke:	0,4 ng/ml
progeszteron csúcserkéke:	0,3 ng/ml.

Ezek az adatok azt mutatják, hogy a paciensnél nem követ-

kezett be ovulatio a vizsgált ciklus alatt; a vizsgálatokból kitűnik, hogy az ovulatio fellépéséhez legalább 250 ng/ml LH koncentráció szükséges.

### 3. példa

Normális 28 napos menstruációs ciklussal (ami 3-5 napos mérsékelt menstruációs vérzést és  $\pm$  50 ml vérveszteséget jelent) rendelkező paciensnek 350 mg melatoninint adtunk glukóz/só-oldatban hét egymást követő napon, kezdve a ciklus 8. napján. A ciklus 14-28. napján a paciensnek orálisan 0,75 mg noretindront adagolunk naponta. A vér LH, FSH, progeszteron és esztradiol koncentrációját naponta ellenőriztük a ciklus teljes időtartama alatt. E ciklus alatt nem lépett fel ovulatio (az LH csucs-koncentráció értéke 115 ng/ml volt). A paciensnél minimális menstruációs vérveszteség volt észlelhető ( $\pm$  15 ml).

### 4. példa

Normális, 30 napos menstruációs ciklussal rendelkező paciensnek (akinél az ovulatio a 12. napon következik be) naponta intravénásan 200 mg melatoninint adunk glukóz/só-oldatban a ciklus 7. napjától kezdődően a 10. napig.

E ciklusban nem lépett fel ovulatio, noha a vérből kimutatható LH koncentrációnem volt egyenletesen alacsony, hanem a ciklus folyamán erősen változott 50 ng/ml és 180 ng/ml értékek között. Az FSH koncentráció a ciklus folyamán normális volt, a progeszteron koncentráció némileg csökkent, az esztradiol koncentráció az egész ciklus alatt normálisnak mutatkozott.

### 5. példa

A következő vizsgálatoknál négy pacienst kezeltünk mela-

tonin tartalmu zselatin kapszulával. A melatonint 30-1000 mg-os napi dózisban adagoltuk. Az előzetes értékelések azt mutatják, hogy a melatonin felszívódása a gastrointestinalis traktusból kielégítőnek mutatkozott anélkül, hogy mellékhatások léptek volna fel (hasmenés, hányás).

#### 6. példa

Normális, 30 napos menstruációs ciklussal (ovulatio a 12. napon) rendelkező pacienst orálisan kezeltünk 200 mg N-acetil-szerotonin (5-hidroxi-N-acetil-triptamin) és 7,5 µg noretiszteron elegyével a ciklus 7-30 napján. A beadott dózis eredményesen gátolta az ovulatiót, amit az egész ciklus folyamán a vérben mért LH és FSH koncentráció bizonyított.

Hasonló eredményeket kaptunk, amikor 5-hidroxi-triptofolt, 5-metoxi-triptofolt, 6-hidroxi-melatonint és N-acetil-, 5-hidroxi-, 6-metoxi-triptamint adtunk be noretiszteronnal kombinálva; a dózis értéke és a beadás napja a fenti példákban leírtakkal áll összhangban.

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

1. Eljárás fogamzásgátló gyógyászati készítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként melatonin-analógot és adott esetben egy progeszteront és/vagy estrogen vegyületet, továbbá a gyógyászatban szokásos segéd- és vivőanyagot elegyítve gyógyászati készítménnyé alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy melatonin-analóggként valamely (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, a képletben

$R_1$ ,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

$R_2$  jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxilcsoport, amelyben

A jelentése -OH vagy  $-NH-\underset{\underset{O}{\parallel}}{C}-R_5$  általános képletű csoport, amelyben

$R_5$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, azzal a feltétellel, hogyha A jelentése  $NH-CO-R_5$  általános képletű csoport, valamint  $R_1$  és  $R_5$  jelentése egyaránt metilcsoport és  $R_2$  jelentése hidrogénatom, ez esetben  $R_3$  és  $R_4$  egyikének jelentése hidrogénatomtól eltérő.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében  $R_2$  jelentése hidrogénatom vagy metoxilcsoport.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében  $R_2$  jelentése hidrogénatom.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**,

hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében A jelentése hidroxilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy melatonin analógnaként 5-hidroxi-triptofolt alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy melatonin analógnaként 5-metoxi-triptofolt alkalmazunk.

8. A 2. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében A jelentése  $\text{-NH-C-R}_5$  általános képletű csoport.

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy melatonin analógnaként N-acetil-serotonint alkalmazunk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy melatonin analógnaként N-acetil-, 5-hidroxi-, 6-metoxi-triptamint alkalmazunk.

11. A 2. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy melatonin-analógnaként 6-hidroxi-melatonint alkalmazunk.

12. Gyógyászati eljárás fogamzásgátlásra, **azzal jellemezve**, hogy napi dózisként 2-1000 mg melatonin-analógot adagolunk 70 kg testsúlyra számítva.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy napi dózisként 30-500 mg melatonin-analógot adagolunk 70 kg testsúlyra számítva.

14. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a melatonin-analógot egy progestogennel együtt adagoljuk.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a melatonin-analógot 2-100 mg/70 kg testsúly napi dózisban,

a progestogent 7,5-2500  $\mu\text{g}/70$  kg testsúly napi dózisban adagoljuk.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a progestogent 7,5  $\mu\text{g}$  - 600  $\mu\text{g}/70$  kg testsúly dózisban adagoljuk naponta.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a progestogénként noretindront, norgestrelt, klórmadinon-acetátot, noretindrolt, medroxi-progesteron-acetátot, megestrol-acetát-linestrelt, kvingestrolt, noretindron-acetátot, etinodiolt-acetátot, levonorgestrelt, desogestralt vagy dimetisteront adagolunk.

18. A 15. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a melatonin-analógot estrogennel együtt adagoljuk.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a melatonin-analógot 2-1000 mg/ 70 kg testsúly napi dózisban, az estrogent 2  $\mu\text{g}$ -100  $\mu\text{g}/70$  kg testsúly napi dózisban adagoljuk.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a melatonin-analógot napi 30-500 mg/70 kg testsúly dózisban, az estrogent napi 10  $\mu\text{g}$  - 50  $\mu\text{g}/70$  kg testsúly napi dózisban adagoljuk.

21. A 18. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a melatonin-analógot és az estrogent progestogénnel együtt adagoljuk.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a melatonin-analógot 2-1000 mg/70 kg testsúly napi dózisban, a progestogent 7,5  $\mu\text{g}$  - 2500  $\mu\text{g}/70$  kg testsúly napi dózis-

ban és az estrogen 2-100  $\mu\text{g}/70$  kg testsúly napi dózisban adagoljuk.

23. A 18.-21. igénypontok szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy estrogenként etinil-estradiolt, mestranolt, estradiolt, estront, estriolt, dietilstilbestrolt, kvinestradiolt vagy estron-szulfátot adagolunk.

24. A 15. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a kezelést orálisan végezzük.

25. A 15. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a kezeléshez fiziológiásan megfelelő vivőanyaggal készült intravénás injekciót alkalmazunk.

26. A 15. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a kezeléshez beültetett készítményt alkalmazunk.

27. Fogamzásgátló gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a készítmény hatóanyagként hatásos mennyiségű melatonin-analógot, adott esetben progestogent és/vagy adott esetben estrogen tartalmaz.

28. A 27. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a készítmény hatóanyagként melatonin-analóggként noretindront, norestrelt, klórmadinon-acetátot, noretindrolt, medroxiprogeszteron-acetátot, megestrol-acetátot, linestrenolt, kvin-gestront, noretindron-acetátot, etinodiol-acetátot, levonorgestrelt, desogestrelt vagy dimetisteront tartalmaz.

29. A 27. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a készítmény estrogenként etinil-estradiolt, mestranolt, estradiolt, estront, estriolt, dietilstilbestrolt, kvinestradiolt vagy estron-szulfátot tartalmaz.

A meghatalmazott:

DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegyiroda Kft.  
5.

5 lap képlettel és rajzzal

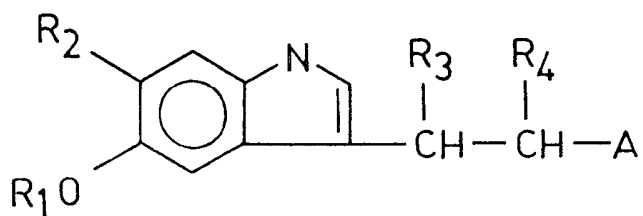
6/11

5255/90

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

60134

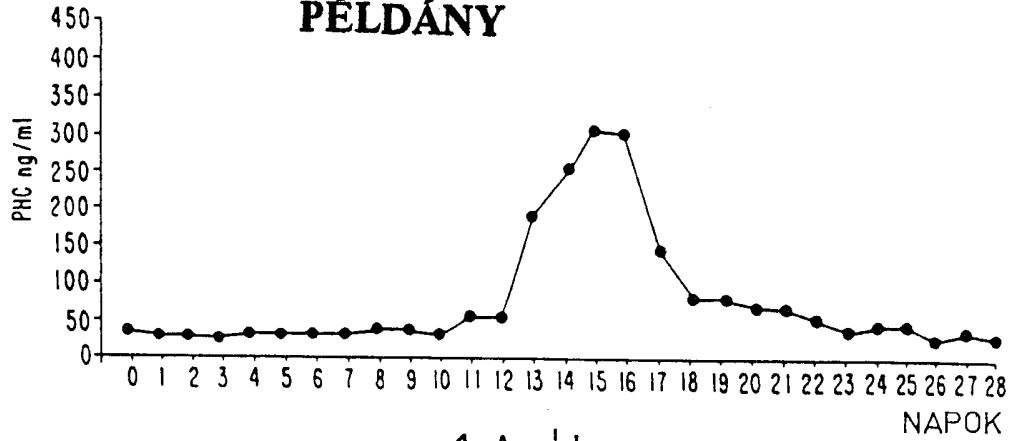
5/1



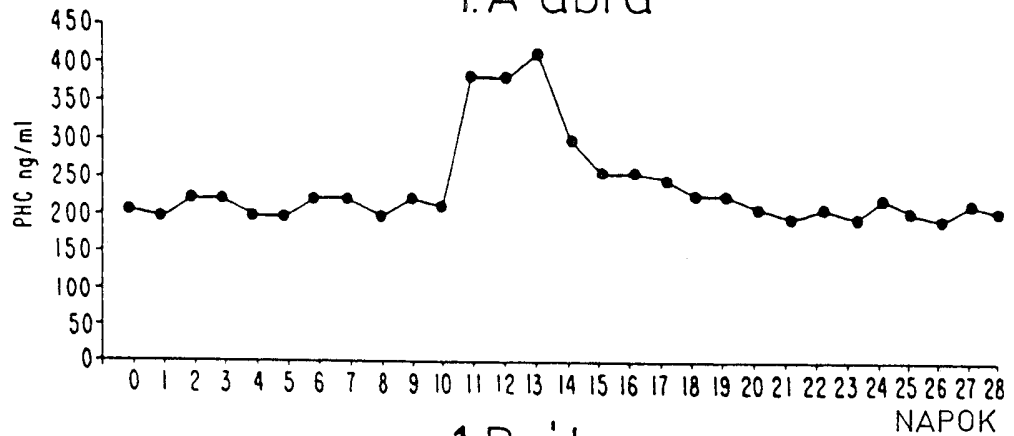
(1)



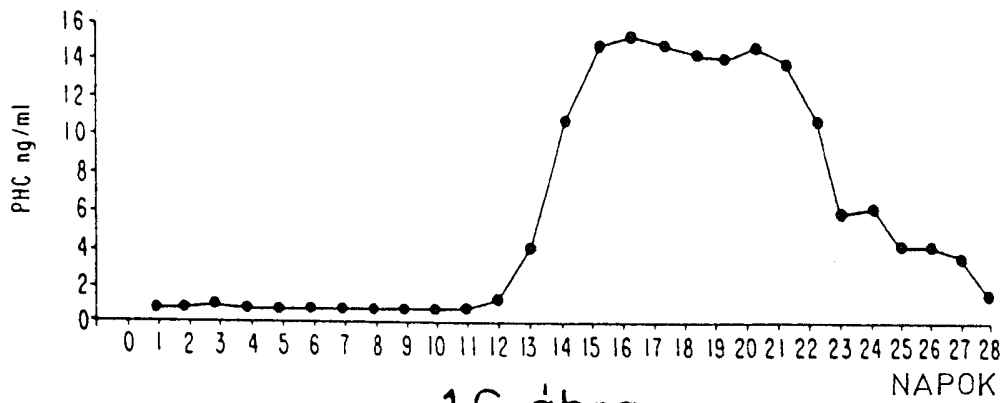
# KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



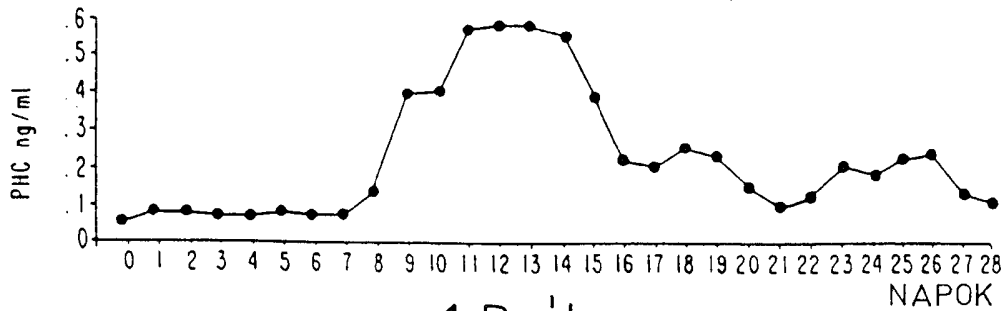
1.A ábra



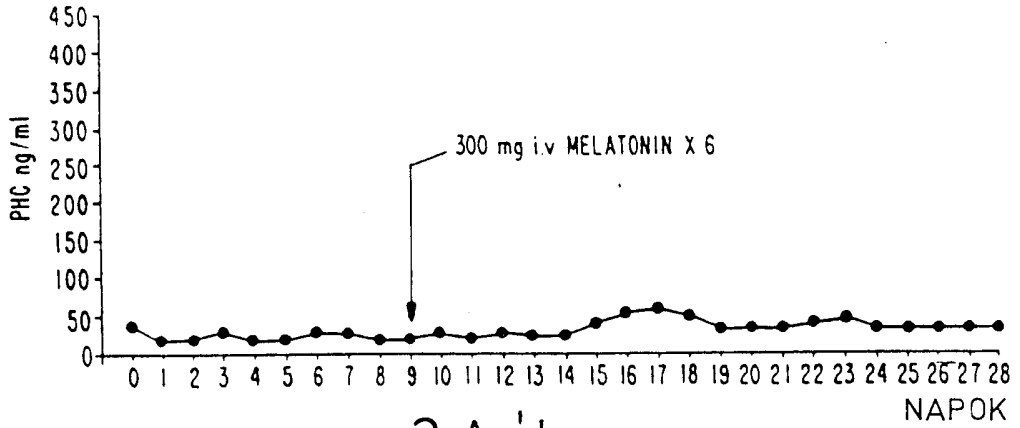
1.B ábra



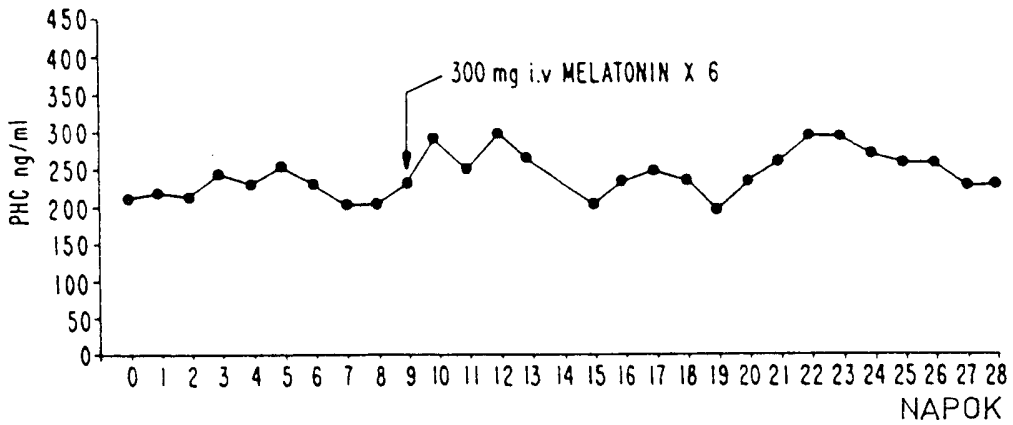
1.C ábra



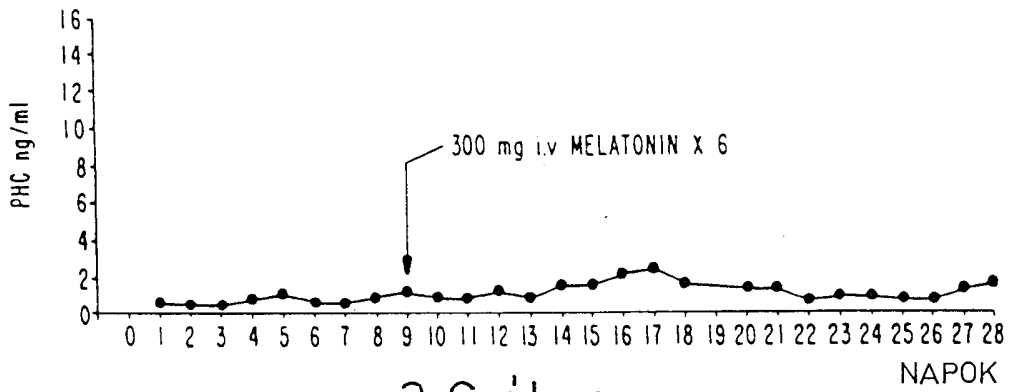
1.D ábra



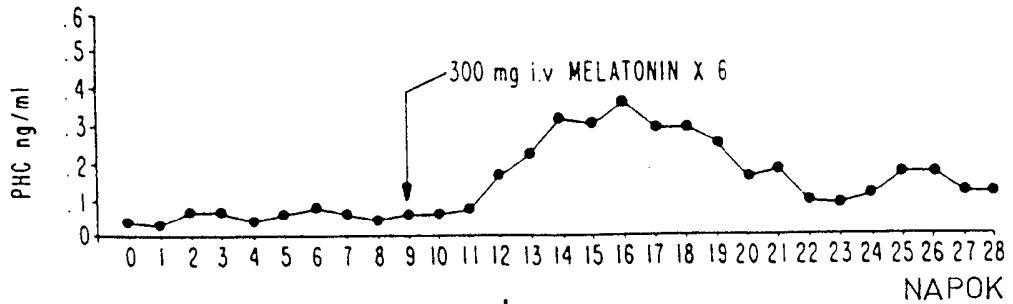
2.A ábra



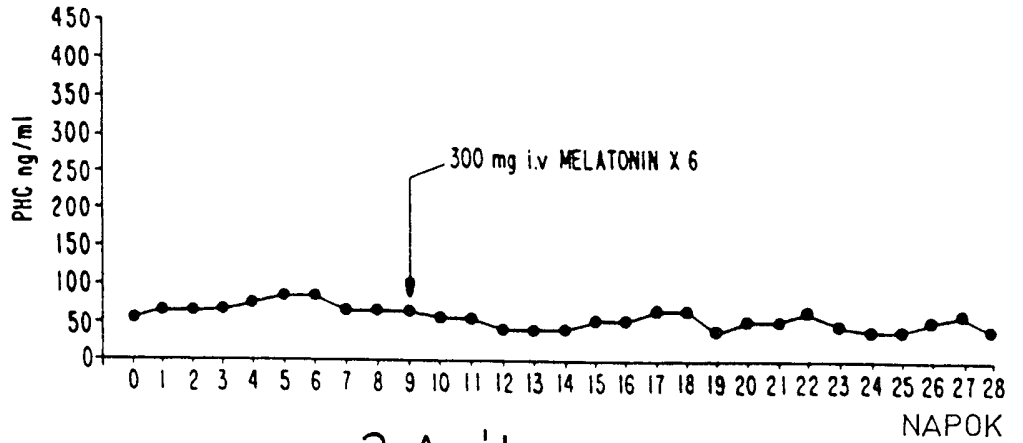
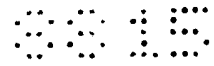
2.B ábra



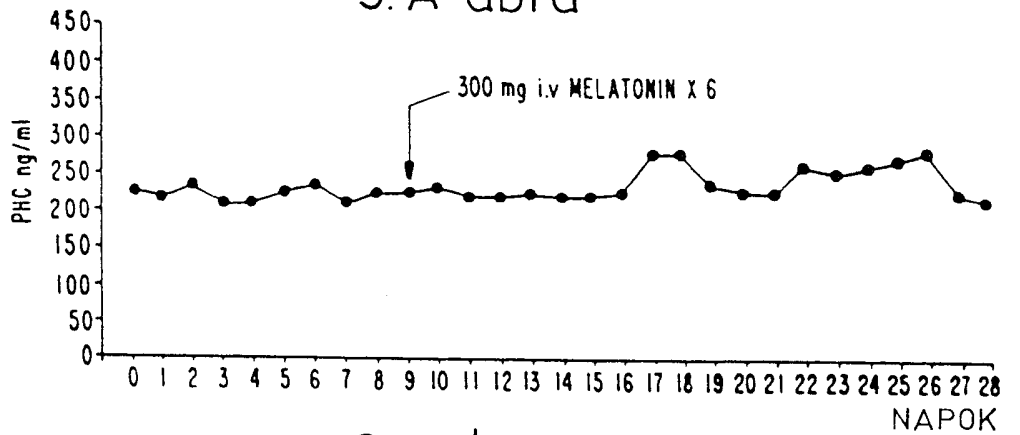
2.C ábra



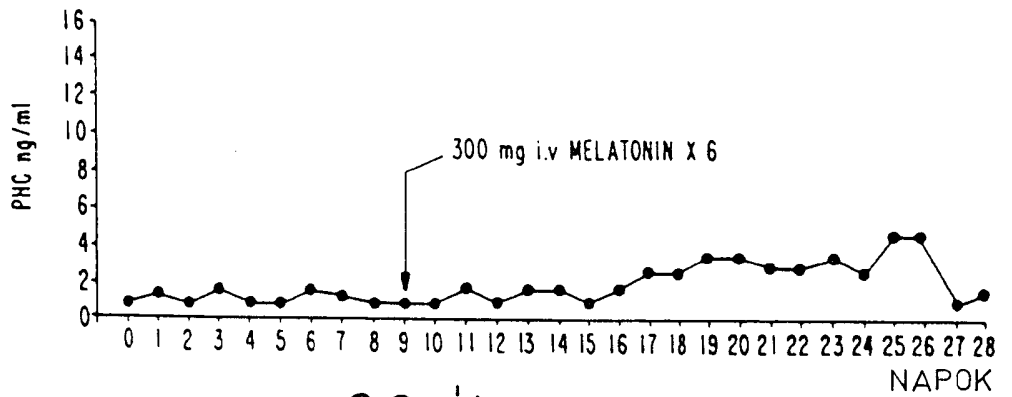
2.D ábra



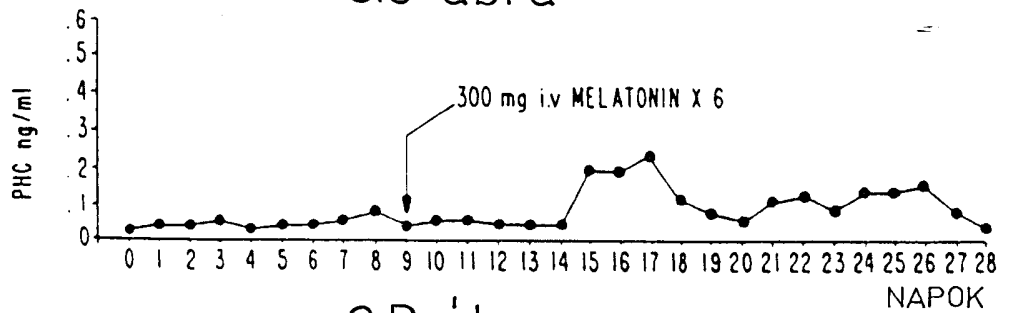
3.A ábra



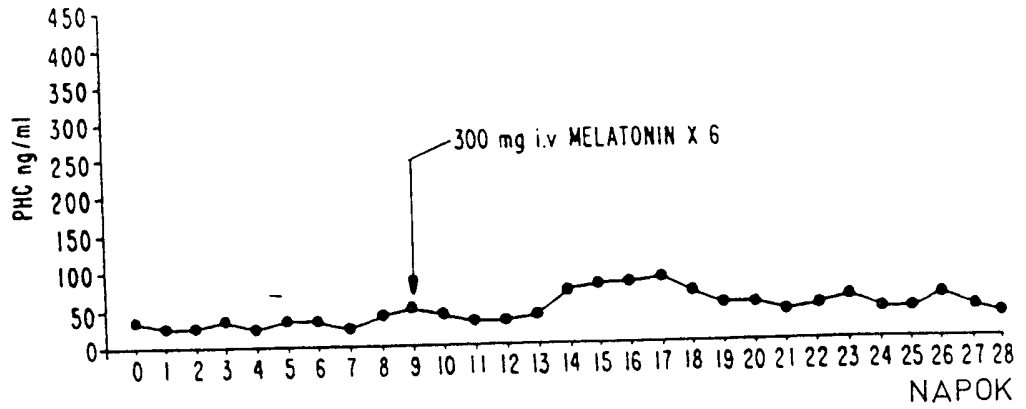
3.B ábra



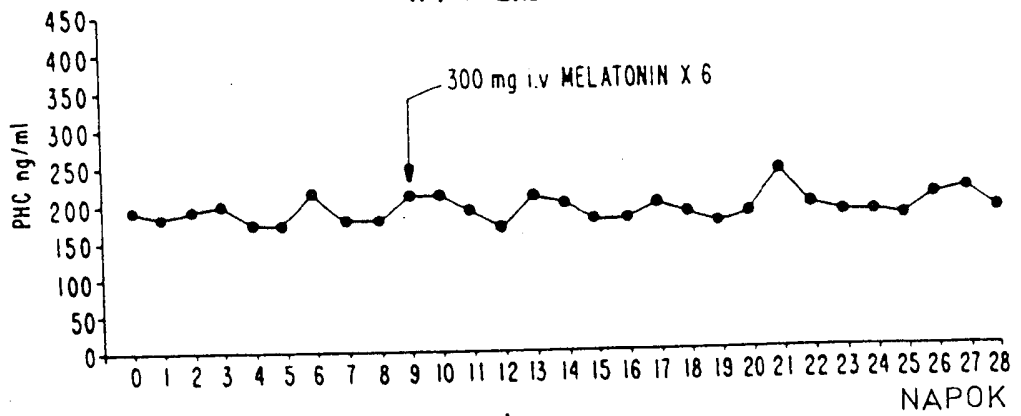
3.C ábra



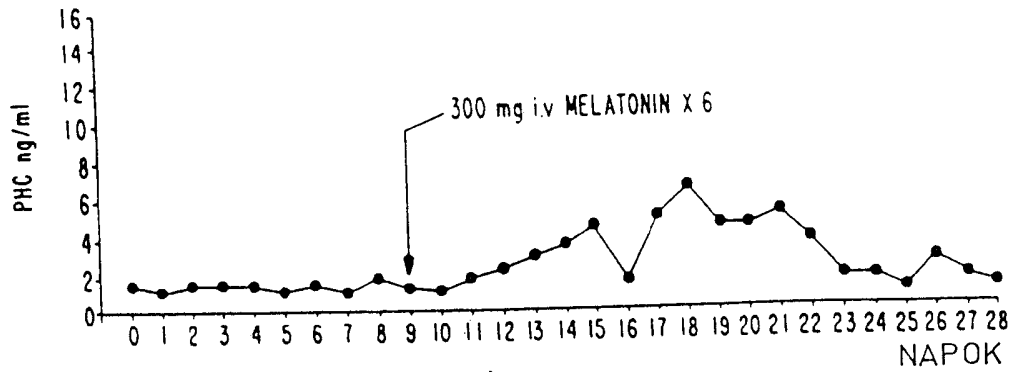
3.D ábra



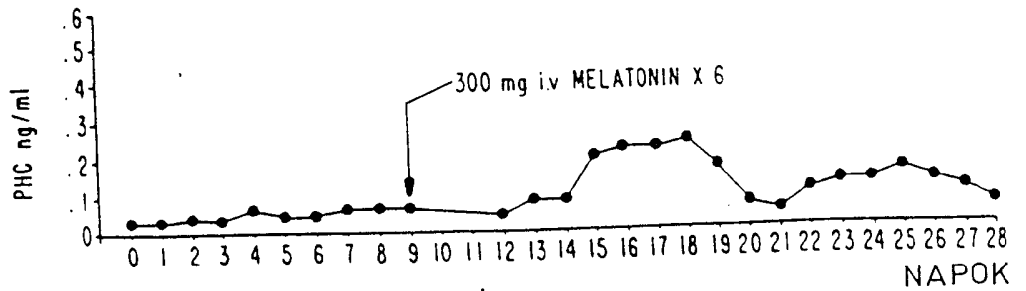
4. A ábra



4. B ábra



4. C ábra



4. D ábra