

P 0 4 0 2 1 4 2 A 6 1 K 3 / 5 6 5

14823

A2

327/138

Kombinációs ösztrogén-gestagen készítmény és alkalmazása

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~Solvay Pharmaceuticals GmbH~~

~~.30173 Hannover, Hans-Böckler-Allee 20, Németország~~

K I V O N A T

A találmány valamely ösztrogén és valamely gestagen kombinációjának felhasználására vonatkozik orális gyógyászati készítmények előállítására, amelyek valamely ösztrogén-hatóanyag 14 vagy annak egész számú többszöröse napi adagolási egységeit és valamely ösztrogén-hatóanyag és gestagen-hatóanyag megfelelő számú kombinált napi adagolási egységeit tartalmazzák, nők menopauzás vagy klimaxos panaszai megelőzése, enyhítése és/vagy kezelése céljából.

PK

P 0 4 0 2 1 4 2

A2

11.02.05

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd
Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

327/138

Kombinációs ösztrogén-gestagen készítmény és alkalmazása

Solvay Pharmaceuticals GmbH

30173 Hannover, Hans-Böckler-Allee 20, Németország

Feltalálók:

SCHWANITZ Diethard Breslauer Straße 2, 31036 Eime
ROGOLL Jutta Fichtestraße 18, 30625 Hannover
HACHMEISTER Bernd Möwenkamp 4, 30916 Isernhagen
Németország

Bejelentés napja: 2002. 09. 25.
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/10728
A nemzetközi közzététel száma: WO 03/028735
Elsőbbsége: 2001. 09. 29. 01123511.6 EP

Találmányunk új ösztrogén-gestagen kombinációs készítményre vonatkozik, a hormon pótterápiában történő felhasználásra, pl. menopauzás, illetve klimaxos panaszoknál való alkalmazásra.

A tipikus menopauzás, illetve klimaxos panaszok a nőknél a változás éveiben lépnek fel. A változás éveiben a petefészkek működése lassan megszűnik. Ezáltal az ösztrogén és progeszteron női nemi hormonok képződése csökken, majd megszűnik. A szaporodási képesség véget ér. A hormonképződés visszaszorulásához a női szervezet számos változása is társul, amelyek pl. klimaxos panaszokban, a bőr öregedésében, a csonttömeg csökkenésében, szívkeringési betegségek kockázatának emelkedésében, valamint a szellemi teljesítőkéesség fokozatos csökkenésében nyilvánulnak meg.

A menopauzás, illetve klimaxos panaszok megelőzésére, enyhítésére és/vagy kezelésére általában hormon-pótterápiát rendelnek el, amely hatását a petefészkek által már nem termelt hormonok helyett a szervezetben kifejti. Az irodalom szerint a hormonkészítményeket alkalmazzák pl. valamely ösztrogén-hatóanyagot tartalmazó monokészítmények, vagy további hatóanyagként valamely gestagent tartalmazó kombinációs készítmények formájában.

Az ösztrogén-hatóanyag és a gestagen-hatóanyag adagolása a betegről és a kombinációs készítmény jellegétől függően ciklikusan vagy folyamatosan, a hormon hatóanyagok hatékony adagolási egységeinek orális beadásával, általában megszakítás nélkül, vagy adott esetben megszakításokkal történhet. A piacon kapható egyik kombinációs készítmény adagolási sémája a következő: a még fennálló ciklus 1-14. napján egyszeri, illetve napi dózisokban az ösztrogén-tartalmú dragsét naponta orálisan adják be, majd a ciklus 15-28. napján az ösztrogén-hatóanyagot és gestagen-hatóanyagot tartalmazó kombinált dragsét naponta orálisan adagolják. Másik kombinációs készítmény az EP 136 011 B1 sz. európai

szabadalmi leírásban került ismertetésre. A 136 011 B1 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett, alacsony gestagen- és ösztrogén-hatóanyag dózisú kombinációs készítményt érintetlen anyaméhű nők poszt-menopauzás zavarainak kezelésére javasolják; a kombinációs készítmény 20-120 gestagen-ösztrogén kombinált adagolási egységet és kívánt esetben 3-7 különálló napi gestagen adagolási egységet (ösztrogén nélkül) tartalmaz. Az adagolást a gestagen orális beadásával és az ösztrogén egyidejű megszakítás nélküli folyamatos orális beadásával naponta egyszer, a két hormon tartalmazó egyetlen kombinált adagolási egységgel végzik el. Alternatív módon az ösztrogént ciklikusan orálisan adagolják, amelynek során a gestagent és az ösztrogént 20-120 napon át naponta a kombinált adagolási egység formájában és a gestagent (ösztrogén nélkül) naponta egyszer 3-7 napon át gestagen adagolási egység formájában adják be.

A nők a menopauzás, illetve klimaxos panaszokat az egyéni adottságoktól függően nagyon különbözőképpen viselik el. Kíváncos ezért a menopauzás, illetve klimaxos zavarok megelőzése, enyhítése és/vagy kezelése céljából a rugalmas variációs lehetőségek kidolgozása, amelyek adott esetben ugyanazon készítmény alternatív alkalmazási módszereit teszik lehetővé.

Találmányunk változó tartományú új ösztrogén-gestagen kombinációs készítményre vonatkozik.

Találmányunk tárgya valamely ösztrogén és valamely gestagen alkalmazása orális gyógyászati készítmény előállítására, amely valamely ösztrogén-hatóanyag különálló 14 vagy ennek egész számú többszöröse napi adagolási egységeit és valamely ösztrogén-hatóanyag valamely gestagen-hatóanyaggal képezett kombinációját megfelelő számú kombinált napi adagolási egységekben tartalmazza, nők – különösen érintetlen uterus-sal rendelkező nők, akiknél a menstruációs ciklus már nem kívánatos – menopauzás vagy klima-

xos panaszai megelőzésére, enyhítésére és/vagy kezelésére, az ösztrogén-hatóanyag és az ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombináció napi adagolási egységeinek naponta történő váltakozó, megszakítás nélküli adagolásával, legalább 28 napos időtartamon keresztül (28-napos ciklus).

A találmány szerinti gyógyászati készítmény olyan érintetlen uterusal rendelkező nők menopauzás, különösen pre-, peri- és poszt-menopauzás, illetve klimaxos panaszai megelőzésére, enyhítésére és/vagy kezelésére alkalmazható, akiknél a menstruációs ciklus már nem kívánatos. A menopauzás, illetve klimaxos panaszok a változó hormonháztartás miatt egy sor nem-kívánatos panasszal vagy beteges elváltozással járnak. A perimenopauzás (pl. 40 év feletti) menopauzás és poszt-menopauzás nők ezért gyakran számos különböző állapottól és panasztól szenvednek, amelyek a petefészkek megszűnő működése miatt az ösztrogén-elvonásnak tulajdoníthatók. Az ilyen panaszok időtartama rendkívül különböző lehet és pl. az egyéntől függő mértékű hőhullámokban, a vagina kiszáradásában és fokozott fertőzési veszélyében nyilvánulhat meg. A perimenopauzás, menopauzás és poszt-menopauzás állapotok hosszú időn át tartó, az egészséget nagymértékben veszélyeztető példajaként különösen a csontok ásványi anyag veszteségét és a csonttömeg ezzel együtt járó leépülését (osteoporózis) említjük meg. A szakirodalom továbbá a szérum-koleszterin koncentráció jelentős emelkedésével összefüggő szívrohamok és iszkémiás szívbetegségek növekvő veszélyéről számol be. Egyes nőknél a fenti fő panaszok és beteges állapotok mellett további tünetek jelentkeznek, pl. depresszió, álmatlanság, idegesség, arthritis tünetei stb.

A perimenopauzás, menopauzás és poszt-menopauzás panaszok kezelésénél felismerték, hogy a hőhullámok és vaginális atrófia szabályozásának leghatékonyabb gyógyszere az ösztrogén, továbbá,

hogy az osteoporózis klinikai tünetképeinek fellépése megelőzhető vagy késleltethető. Klinikai szempontból azonban szükséges, hogy az ösztrogént ne önmagában, hanem előnyösen valamely gestagennel kombinálva, megfelelő adagolási, illetve terápiás séma szerint alkalmazzák. Találmányunk ilyen célú, megfelelő, az irodalomból nem ismert kombinációra és adagolásra vonatkozik.

Találmányunk alkalmazási területei közé tartoznak különösen az alábbi indikációk: vérzési zavarokkal, ciklus rendellenességekkel (ciklus anomáliák) kapcsolatos korai-klimaxos és klimaxos panaszok, a menstruáció elmaradása (amenorrhoea), gyenge menstruáció (hipomenorrhoea), ritka menstruáció (oligomenorrhoea), túlzottan erős menstruáció (hipermenorrhoea), közbenső vérzések, a petefészek gyenge működése (petefészek elégtelenség).

A találmány szerinti készítmény adagolása váltakozó terápiás séma szerint, egyenkénti és napi dózisokkal történhet. Ez a váltakozó adagolási forma különösen olyan nőknél alkalmazható kedvezően, akiknél további ciklus már nem kívánatos. A gestagen adagolása ennek során váltakozva történik, pl. a találmányunk egyik kiviteli alakját példálódzó jelleggel bemutató 1. ábrán feltüntetett módon. Ha pl. az ösztrogén-hatóanyagot fehér drázsék és az ösztrogén/gestagen hatóanyag-kombinációt rózsaszín drázsék tartalmazzák, úgy a váltakozó gestagen-adagolás során naponta váltakozva 1 fehér drázsét és 1 rózsaszínű drázsét kap a beteg. Így az első napon 1 fehér drázsét (1) a második napon 1 rózsaszínű drázsét (2), a harmadik napon ismét 1 fehér drázsét (3), a negyedik napon ismét 1 rózsaszínű drázsét (4) adunk be, egészen a 28 napos ciklus befejeződéséig.

A fenti váltakozó adagolási séma esetén (rózsaszínű-fehér-séma) a drázsékat pl. az 1. ábrán feltüntetett módon a blisztercsík elülső oldalára nyomtatott adagolási séma szerint a megadott szám-sorrendben - az (1) számmal kezdődően - adagoljuk.

Ezek a számok nem a dátumot, hanem a drazsék beadási sorrendjét jelölik. Találmányunk további kiviteli alakjaként a találmány szerinti adagolási forma váltakozó terápiás sémáját a 3. és 4. ábrán tüntetjük fel. A találmány szerinti becsomagolt gyógyászati készítményeket a továbbiakban részletesen ismertetjük.

Ha a kezelés megkezdésekor még rendszeres havi vérzés jelentkezik, úgy az első beadást vagy erre az adagolási sémára való áttérést a menstruáció első napján kezdjük meg. Az adagolást azonban bármikor megkezdhetjük olyan nők esetében, akik uterussal már nem rendelkeznek vagy akiknél a ciklus már megszűnt.

A bliszter csomagolás elfogyasztása után - azaz a 28-napos ciklus elteltével - a következő új bliszter-csomagolás adagolását ugyanilyen váltakozó rózsaszínű-fehér séma szerint azonnal - tehát szüneteltetés nélkül - megkezdjük.

Az adagolás megkönnyítése céljából az 1 hónapi felhasználásra szolgáló drazsék (28-napos ciklus) váltakozó rózsaszínű-fehér elrendezésben pirula-dobozba rendezhetők el. Találmányunk e kiviteli alakját az 5A és 5B ábrán tüntetjük fel. A drazsékat tartalmazó pirula-doboz vagy tároló-doboz pl. kerek vagy más (pl. ovális vagy négyszögletes) kialakítású lehet, pl. a bliszter-csomagolásokkal analóg módon. Találmányunk tárgya továbbá az alábbiakban részletesen ismertetésre kerülő, a találmányunk szerinti készítményt tartalmazó csomagolás.

Találmányunk előnyös kiviteli alakja szerint a gyógyászati készítmény valamely ösztrogén-hatóanyag 14 napi adagolási egységét és valamely ösztrogén-hatóanyag/gestagén-hatóanyag kombináció 14 napi adagolási egységét tartalmazza. Ez a gyógyászati készítmény 14-14 napi adagolási egységet tartalmaz, és egy hónapos kezelésre (azaz 28-napos ciklusra) elegendő megfelelő csomagolásból áll. A találmány szerinti gyógyászati készítmény kívánt

esetben 3-hónapos kezelést biztosító csomagolásban hozható forgalomba, azaz 3 egymást követő 28-napos ciklusban elvégzendő kezelést biztosít; ez a csomagolás az ösztrogén-hatóanyag és az ösztrogén-hatóanyag/gestagén-hatóanyag kombináció 3, egyenként 28-napos ciklusához elegendő napi dózis-egységeket tartalmaz. A találmány szerinti gyógyszerkészítmény fenti 3-hónapos változata pl. az ösztrogén-hatóanyag 14 napi adagolási egységét és az ösztrogén-hatóanyag/gestagén-hatóanyag kombináció 14 napi adagolási egységét magában foglaló 3 különálló csomagolási egységet tartalmaz; a gyógyszerkészítmény alternatív módon pl. valamely ösztrogén-hatóanyag 14 napi adagolási egységét háromszor és valamely ösztrogén-hatóanyag/gestagén-hatóanyag kombináció 14 napi adagolási egységét háromszor tartalmazza; alternatív módon a 3-hónapos változat valamely ösztrogén-hatóanyag 42 napi adagolási egységét és az ösztrogén/gestagen hatóanyag-kombináció 42 napi adagolási egységét tartalmazza.

Találmányunk értelmében ösztrogénként valamely alábbi ösztrogén-hatóanyag alkalmazható: ösztradiol, 17- β -ösztradiol, ösztradiol-valerát, természetes konjugált ösztrogének (equinus-eredetűek is), ösztron, ösztropipat, piperazin-ösztron-szulfát, etinil-ösztradiol, mestranol és quinestranol. Előnyösek az equinus-eredetű természetes konjugált ösztrogének (CEE=konjugált equinus ösztrogének). A természetes konjugált ösztrogén hormonok amorf extraktumok, amelyek vízzoldható konjugált ösztrogének keverékeit tartalmazzák és általában természetes forrásokból (különösen vemhes kancák vizeletéből) nyerhetők. Az ilyen keverékek ösztrogén fő-komponense az ösztron-szulfát nátriumsója és kis mennyiségben az equilin-szulfát nátriumsója. A gyógyászati készítmények teljes ösztrogén-hatékonyságát általában a nátrium-ösztron-szulfátsó és adott esetben a nátrium-equilin-szulfátsó ekvivalens mennyiségei formájában fejezik ki. A természetes kon-

jugált ösztrogének keverékeiben levő konjugált ösztrogén-hatóanyag komponensek továbbá vízoldható nátrium-szulfát sók keverékei lehetnek (pl. 17- α -dihidro-equilin, 17- α -ösztradiol és 17- β -dihidro-equilin). Az orális adagolásra szolgáló tabletták a természetes konjugált ösztrogének keverékeit általában 0,3 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg és 2,5 mg konjugált ösztrogén erősségekben tartalmazzák.

Találmányunk értelmében az alábbi gestagen-hatóanyagok alkalmazhatók: levo-norgestrel, dl-norgestrel, norethindron (norethriston), norethindron-(norethistron)-acetát, ethinodiol-diacetát, didrogesteron, medroxiprogesteron-acetát, norethinodrel, allil-ösztrenol, lino-ösztrenol, quingestanol-acetát, medrogestron, norgestrienon, dimethisteron, ethisteron, ciproteron-acetát, klórmadinon-acetát, megestrol-acetát, gestoden, desogestrel, trimegeston, dienogest, drosperinon vagy nomegestron-acetát. Találmányunk szerint gestagenként előnyösen didrogesteron, medroxiprogesteron-acetát, norethristron-acetát, trimegeston, dienogest, drosperinon és különösen medrogeston alkalmazható.

Találmányunk egyik kiviteli alakja szerint a napi ösztrogén-hatóanyagegység az ösztrogén-hatóanyagot - előnyösen természetes konjugált equinus ösztrogének keverékét - a felhasznált ösztron jellegétől függően 0,05-10 mg mennyiségben tartalmazza, míg az ösztrogén-hatóanyag - előnyösen természetes konjugált equinus ösztrogének keveréke - és a gestagen-hatóanyag kombinációját - a felhasznált ösztron, illetve gestagen jellegétől függően - 0,05-10 mg ösztrogén-hatóanyag, illetve 0,05-50 mg gestagen-hatóanyag mennyiségben tartalmazza. Gestagen-hatóanyagként előnyösen 1-20 mg, különösen előnyösen 1-10 mg medrogestont alkalmazhatunk. Az alkalmazott ösztrogén-, illetve gestagen-ha-

tóanyag mennyiségének megválasztása a szakember tudásához tartozik.

Találmányunk egyik különösen előnyös kiviteli alakja szerint az ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egysége 14 mg vemhes kanca vizelet extraktumot (0,33 mg öszttron-3-hidrogénszulfát-nátriumsóra és 0,17 mg equilin-3-hidrogénszulfát-nátriumsóra standardizálva; 0,6 mg konjugált equinus ösztrogénnek felel meg) tartalmaz, és a kombinált napi adagolási egység ösztrogén-hatóanyagként 14 mg vemhes kanca vizelet extraktumot (0,33 mg öszttron-3-hidrogénszulfát-nátriumsóra és 0,17 mg equilin-3-hidrogénszulfát-nátriumsóra standardizálva; 0,6 mg konjugált ösztrogénnek felel meg) és gestagén-hatóanyagként 5 mg medrogestont tartalmaz.

A napi adagolási egységekben a hatóanyagok megfelelő módon pl. szokásos gyógyászati hordozóanyagokkal és segédanyagokkal együtt orálisan adagolható szilárd galenikus gyógyszerformákban vannak jelen, pl. tetszés szerinti geometriai formájú tabletták, pirulák vagy különösen drazsék alakjában. A szilárd orális gyógyszerformák szokásos gyógyszeripari galenikus módszerekkel állíthatók elő, pl. tabletta és pirula gyártási eljárásokkal, valamint kívánt esetben filmképző és drázsírozó eljárásokkal. A szakember számára ezek a módszerek jól ismertek. Gyógyászati hordozó- és segédanyagként pl. a gyógyszeriparban használatos szervetlen és/vagy szerves hordozóanyagok alkalmazhatók, mint pl. tejcukor, talkum vagy keményítő és szükség szerint további szokásos gyógyszeripari segédanyagok, mint pl. mátrixképzők, kötőanyagok, granulálási segédanyagok, sikosítóanyagok, nedvességtartó anyagok vagy száraz anyagok, töltőanyagok, színezőanyagok vagy a tabletta szétesését elősegítő anyagok. További segédanyagok is alkalmazhatók pl. tartósítószer, stabilizálószer, ízjavító adalékok, aromaanyagok és más hasonló segédanyagok. A

szilárd gyógyszerformák közé tartoznak továbbá a filmtabletták (filmmel vagy bevonattal ellátott tabletták), amelyek adott esetben további drázsébevonattal láthatók el, továbbá a klasszikus drázsék. A filmtablettákat általában polimer filmmel vonjuk be. A filmtabletták bevonásához felhasznált bevonóanyag a polimer filmképző mellett adott esetben lágyítót, diszpergálószeret, sikosítószeret, fedőanyagot és színezőanyagot tartalmazhat. A film komponenseit általában oldószerrel (általában metanol vagy aceton) visszük fel, a tablettá- vagy pirulamagra. A drázsék általában cukorral bevont szilárd gyógyszerformák. A drázsírozáshoz általában drázsészirupot (azaz nagytöménységű, 80 tömeg %-ig terjedő cukortartalmú cukor-oldatokat) alkalmazunk. Cukorként általában szacharózt használunk. Az önmagukban ismert drázsírozási eljárásoknál a különböző rétegeket egymás után és részletekben visszük fel a magra pl. a következőképpen: a fedőréteg kevés fedőszirupból és rászórt fedőporból áll; a felvivőréteg több részletben felvivő szirupot és a rétegek közé szórt felvivő port tartalmaz; a fényesítő réteg tiszta, adott esetben színezett szirup formájában a drázsé felületnek fényes jelleget ad; végül a drázsé felületét viasszal vagy viasz-oldattal fényesítjük és polírozzuk.

Hordozóanyagként és segédanyagként pl. az alábbi komponensek alkalmazhatók: inert szervetlen anyagok, mint pl. hárombázisú kalcium-foszfát, kalcium-szulfát vagy titán-dioxid; vagy inert szerves anyagok, mint pl. karnaubalviasz, cellulóz, glicerimonooleát, laktóz, magnézium-sztearát, metil-cellulóz, polietilénlikol, sztearinsav, szacharóz. A találmányunk szerinti előnyös orális gyógyászati készítmények előnyösen gumi arábikumot, karmellóz-nátriumot, karnaubaviaszt, laktózt, macrogol 4000-t és 6000-t, magnézium-oxidot, magnézium-sztearátot, kukoricakeményí-

tőt, polividonet, szacharózt, sellahot, talkumot, viaszt, valamint E104, E127 és E171 színezőanyagot tartalmazhatnak.

A szilárd orális napi adagolási egységek az ösztrogén-adagolási egységek és a kombinált ösztrogén-gestagen adagolási egységek megkülönböztetése céljából kívánt esetben színezhetők. A jelzést és megkülönböztetést kívánt esetben alternatív módon a csomagolóanyagon is feltüntethetjük, amely az ösztrogén-hatóanyag adagolási egységeit és az ösztrogén-gestagen hatóanyag kombináció adagolási egységeit tartalmazza. A jelzést, illetve megkülönböztetést színezéssel és/vagy számozással végezhetjük el.

Találmányunk tárgya továbbá becsomagolt gyógyászati készítmények (adagolási egységek), amelyek az alábbi komponenseket (részeket) tartalmazzák:

- csomagolóanyagot, amely valamely ösztrogén-hatóanyag 14 vagy annak egészszámú többszöröse napi adagolási egységét és valamely ösztrogén/gestagen hatóanyag-kombináció megfelelő számú napi adagolási egységét tartalmazza; mimellett az ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egységei és az ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombináció napi adagolási egységei egyértelmű megkülönböztetésre alkalmas módon vannak jelölve; és
- címkét és/vagy csomagolási mellékletet, amely ismerteti, hogy a készítmény nők - különösen érintetlen uterus-sal rendelkező nők, akiknél menstruációs ciklus már nem kívánatos - menopauzás vagy klimaxos panaszai megelőzésére, enyhítésére és/vagy kezelésére alkalmas oly módon, hogy az ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egységeit és az ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombináció napi adagolási egységeit

naponta, váltakozó, megszakítás nélküli adagolással legalább 28 napos időtartamon át (28-napos ciklus) adagoljuk.

A találmány szerinti becsomagolt gyógyászati készítmény előnyös kiviteli alakját az jellemzi, hogy az ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egységei és az ösztrogén-hatóanyag/gestagén-hatóanyag kombináció napi adagolási egységei egymástól optikailag megkülönböztethető formában - előnyösen eltérő színben - vannak jelen.

Találmányunk különösen előnyös kiviteli alakja szerint a találmány szerinti csomagolt gyógyászati készítmény csomagolóanyagként blisztert tartalmaz, amelyre az ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egységei és az ösztrogén-hatóanyag/gestagén-hatóanyag kombináció napi adagolási egységei váltakozó adagolásának megkönnyítése céljából egy séma - előnyösen 1 és 28 közötti egész számokból álló séma - van rányomtatva, a naponta beadandó adagolási egységek rögzítése végett.

Az adagolási egységek a napi beadás megkönnyítése céljából pl. egy hónapos (28 napos) időtartamra, rekeszekre osztott piruladobozokban váltakozva helyezhetők el, vagy egy bliszter-csomagolásból utólag megfelelően csoportosíthatók.

Találmányunk tárgya továbbá csomagolási egységekként csomagolt gyógyászati készítmények, amelyek becsomagolt gyógyászati készítmények (adagolási egységek), amelyek az alábbi komponenseket (részeket) tartalmazzák:

- csomagolóanyagot, amely valamely ösztrogén-hatóanyag 14 vagy annak egészszámú többszöröse napi adagolási egységét és valamely ösztrogén/gestagen hatóanyag-kombináció megfelelő számú napi adagolási egységét tartalmazza; mimellett az ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egységei és az ösztrogén-hatóanyag/gestagén-hatóanyag kombináció napi adagolási egységei

egyértelmű megkülönböztetésre alkalmas módon vannak jelölve;
és

- címkét és/vagy csomagolási mellékletet, amely ismerteti, hogy a készítmény nők - különösen érintetlen uterus-sal rendelkező nők, akiknél menstruációs ciklus már nem kívánatos - menopauzás vagy klimaxos panaszai megelőzésére, enyhítésére és/vagy kezelésére alkalmas oly módon, hogy az ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egységeit és az ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombináció napi adagolási egységeit naponta, váltakozó, megszakítás nélküli adagolással legalább 28 napos időtartamon át (28-napos ciklus) adagoljuk.

A találmányunk szerinti csomagolt gyógyászati készítmény előnyös kiviteli alakját az jellemzi, hogy a csomagolóanyag 28 rekeszre osztott pirula-dobozt - előnyösen 28 rekeszre gyűrűalakú elrendezésben elosztott pirula-dobozt - tartalmaz, amely rekeszek váltakozva valamely ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egységét és valamely ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombináció napi adagolási egységeit váltakozva tartalmazzák, és a napi adagolási egységek az egymástól való egyértelmű megkülönböztetést biztosító módon vannak megjelölve.

Az egyes rekeszekben az adagolási egységek színnel történő megkülönböztetése mellett kívánt esetben a hét megfelelő napjai is feltüntethetők.

A csomagolóanyagként szolgáló bliszter célszerűen a gyógyászati készítmény forgalombahozatalához állítható elő, s belőle a belehelyezett pirula-doboz kivehető.

A találmány szerinti készítmény váltakozó terápiás sémájának alternatívájaként a gestagen-adagolás klasszikus ciklikus terápiás séma szerint végezhető el, amely kívánt esetben a bliszter hátoldalán általában megadott alternatív terápiás séma mellett

választási lehetőségként pl. a bliszter elülső oldalán is tűn-
tethető fel. A becsomagolt gyógyászati készítmények alkalmazása
tehát pl. a bliszter-csomagoláson feltüntetett két különböző te-
rápiás séma szerint történhet és a kezelő orvos a kezelési eljá-
rás megkezdése előtt dönti el, hogy a beteg számára melyik séma
a megfelelő. A választási lehetőségként megadott alternatív cik-
likus terápiás séma különösen olyan nők számára ajánlott, akik-
nél a szabályos ciklus még fennáll és a továbbiakban is fenntar-
tandó. Ennek során a gestagen-adagolás ciklikusan történik, pl.
a 2. ábrán példálódzó jelleggel feltüntetett módon; más kiviteli
is elképzelhetők. Ha pl. az ösztrogén-hatóanyagot fehér drazsék
és az ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombinációt rózsas-
szín drazsék tartalmazzák, úgy a váltakozó gestagen-adagolást
oly módon végezzük el, hogy a ciklus 1-14. napján naponta egy
fehér drazsét és a ciklus 15.-28. napján naponta egy rózsaszín
drazsét adunk be.

A fenti ciklikus adagolási sémánál a drazsékat - pl. a 2. áb-
rán példálódzó jelleggel feltüntetett módon - a bliszter-csík
elülső oldalára nyomtatott adagolási séma szerint a kiindulási
időponttól kezdődően a nyíllal jelzett sorrendben adagoljuk. Ha
a találmány szerinti kiviteli alak pl. a 3. vagy 4. ábrán fel-
tüntetett bliszter-csomagolásnak felel meg, úgy a klasszikus
ciklikus terápiás séma választási lehetőségét a bliszter elülső
oldalán pl. a drazsék elhelyezésének megfelelően nyilakkal vagy
számokkal jelölhetjük.

A bliszter-csomagolás tartalmának elfogyasztása után (pl. a
28-napos ciklus befejezésekor) a találmány szerinti gyógyszerké-
szítmény adagolását mindennemű megszakítás nélkül új bliszter-
csomagolással, a fentiekben leírttal azonos ciklikus terápia-
séma szerint, a tájékoztatásul szolgáló nyilaknak megfelelően
folytathatjuk.

Ha a kezelés megkezdésekor még rendszeres havivérzés jelentkezik, úgy az első adagolást vagy a fenti adagolási sémára való áttérést a menstruáció első napján kezdjük meg. Az uterusal vagy ciklussal már nem rendelkező nők esetében az adagolás bármikor megkezdhető.

Találmányunk jelentős előnye - különösen a becsomagolt gyógyászati készítmények esetében -, hogy a beteg-compliance és a gyógyászati kezelés betarthatósága jelentős mértékben javítható. Ez különösen a találmány szerinti becsomagolt gyógyászati készítmények esetében jelentkezik, amelyeknél a találmány szerinti váltakozó terápiás séma mellett a klasszikus ciklikus terápiás séma is alkalmazható, minthogy az egyik terápiás sémáról a másikra való átállás készítménycserét nem igényel. Az egyik terápiás sémáról a másikra átállított beteg tehát a már megszokott készítményt változatlan formában fogyaszthatja és az átállás az ilyen esetekben egyébként fellépő kellemetlenségektől mentesen végezhető el.

Az ábrák magyarázata:

1. ábra:

Találmány szerinti bliszter, rányomtatott adagolási séma felirattal (bliszter-hátoldal); számozást feltüntető séma.

2. ábra:

Bliszter elülső oldala, alternatív adagolási sémával olyan esetekre, amelyeknél a menstruáció még kívánatos; nyilakat feltüntető séma.

3. ábra:

Találmány szerinti bliszter, rányomtatott adagolási séma felirattal (bliszter hátoldal); számokat feltüntető séma.

4. ábra:

Bliszter elülső oldal, rányomtatott találmány szerinti adagolási séma felirattal; nyilakat feltüntető séma.

5. ábra:

(5A. ábra) Pirula-doboz (gyógyszer nélkül)

(5B. ábra) -doboz (gyógyszerrel)

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük, anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

Példa

A példában leírt csomagolási egység (becsomagolt gyógyászati készítmény) két különböző hormon-drazsét magában foglaló kombinációs készítményt tartalmaz: az egyik az ösztrogén-hatóanyagot tartalmazó fehér drazsé és a másik az ösztrogént és gestagént tartalmazó rózsaszín drazsé. Az ösztrogén komponenst vemhes kancák vizeletéből standardizált extraktumként nyerjük. A gestagen-komponens (sárgatest hormonrész) medrogestonból áll. Egy csomagolási egység 14 fehér és 14 rózsaszín drazsét tartalmaz.

1 fehér drazsé gyógyszerhatású komponensként 14 mg vemhes kanca vizelet extraktumot tartalmaz (0,33 mg ösztro-3-hidrogén-szulfát-nátriumsóra és 0,17 mg equilin-3-hidrogén-szulfát-nátriumsóra standardizálva 0,6 mg konjugált equilin ösztrogénnek felel meg).

1 rózsaszínű drazsé gyógyászatilag hatásos komponensként 14 mg vemhes kancavizelet extraktumot (0,33 mg ösztro-3-hidrogén-szulfát-nátriumsóra és 0,17 mg equilin-3-hidrogén-szulfát-nátriumsóra standardizálva; 0,6 mg konjugált ösztrogénnek felel meg) és 5 mg medrogestont tartalmaz.

Mindkét drazsé az alábbi további komponenseket tartalmazza (fehér és rózsaszín drazsék egyaránt): gumi arábikum, karmellóz-nátrium, karnaubaviasz, laktóz, Macrogol 4000 és 6000, magnézium-oxid, magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, polividon, szacharóz, sellah, talkum, fehérített viasz, E104, E127 és E171 színezőanyagok.

A becsomagolt gyógyászati készítmények pl. az alábbi dozírozási formákat tartalmazhatják:

(a) egy csomagolásban összesen 28 drazsé (1 hónapos csomagolás 28-napos ciklus számára; 14 fehér és 14 rózsaszín drazsé); vagy

(b) egy csomagolásban összesen 84 drazsé (negyedéves csomagolás, 3x28 drazsé, három 28-napos ciklus számára; 3x14 fehér és 3x14 rózsaszín drazsé minden esetben).

Szabadalmi igénypontok

1. Valamely ösztrogén és valamely gestagen alkalmazása orális gyógyászati készítmény előállítására, amely valamely ösztrogén-hatóanyag különálló 14 vagy ennek egész számú többszöröse napi adagolási egységeit és valamely ösztrogén-hatóanyag valamely gestagen-hatóanyaggal képezett kombinációját megfelelő számú kombinált napi adagolási egységekben tartalmazza, nők - különösen érintetlen uterussal rendelkező nők, akiknél a menstruációs ciklus már nem kívánatos - menopauzás vagy klimaxos panaszaik megelőzésére, enyhítésére és/vagy kezelésére, az ösztrogén-hatóanyag és az ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombináció napi adagolási egységeinek naponta történő váltakozó, megszakítás nélküli adagolásával, legalább 28 napos időtartamon keresztül (28-napos ciklus).

2. Az 1. igénypont szerinti felhasználás **azzal jellemezve, hogy** a gyógyászati készítmény valamely ösztrogén-hatóanyag 14 napi adagolási egységeit és valamely ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombinációjának 14 napi adagolási egységeit tartalmazza, egy 28-napos ciklus számára, vagy valamely ösztrogén-hatóanyag és valamely ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombinációja 28-napos-ciklushoz szükséges napi adagolási egységeinek háromszorosát tartalmazza.

3. Az előző igénypontok bármelyike szerinti felhasználás **azzal jellemezve, hogy** ösztrogén-hatóanyagként ösztradiolt, 17- β -ösztradiolt, ösztradiol-valerátot, természetes konjugált ösztrogéneket, beleértve az equinus eredetű természetes konjugált ösztrogéneket, ösztront, ösztropipatot (piperazinstron-szulfát), etinil-ösztradiont, mestranolt vagy quinestranolt, előnyösen természetes konjugált equinus ösztrogéneket tartalmaz.

4. Az 1. és 2. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás **azzal jellemezve, hogy** gestagen-hatóanyagként levo-norgestrelt, dl-norgestrelt, norethindront (norethistron), norethindron-(norethistron)-acetátot, ethinodiol-diacetátot, didrogesteront, medroxiprogesteron-acetátot, norethinodrelt, allil-ösztrenolt, linoösztrenolt, quingestanol-acetátot, medrogestont, norgestrienont, dimethisteront, ethisteront, ciproteron-acetátot, klórmadinon-acetátot, megestrol-acetátot, gestodent, desogestrelt, trimegestont, dienogest, drosperinont vagy nomegestrol-acetátot, előnyösen didrogesteront, medroxiprogesteron-acetátot, norethistron-acetátot, trimegestont, dienogestet, vagy drosperinont különösen előnyösen medrogestont tartalmaz.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti felhasználás **azzal jellemezve, hogy** az ösztrogén-hatóanyag egy napi adagolási egységben a felhasznált ösztrontól függően 0,5-10 mg mennyiségben természetes konjugált equinus ösztrogének keverékét tartalmaz, és a kombinált komponenst magábanfoglaló napi adagolási egység valamely ösztrogén-hatóanyagot, előnyösen ugyancsak természetes konjugált equinus ösztrogének keverékét, a felhasznált ösztron fajtájától függően 0,05-10 mg mennyiségben és valamely gestagen-hatóanyagot, a felhasznált gestagen jellegétől függően 0,05-50 mg mennyiségben, előnyösen 1-20 mg medrogestont, különösen előnyösen 1-10 mg medrogestont tartalmaz.

6. Az 5. igénypont szerinti felhasználás **azzal jellemezve, hogy** az ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egysége 14 mg vemhes kanca vizelet-extraktumot (0,33 mg ösztron-3-hidrogénszulfát-nátriumsóra és 0,17 mg equilin-3-hidrogénszulfát-nátriumsóra standardizálva; 0,6 mg konjugált equinus ösztrogénnek felel meg) tartalmaz, és a kombinált napi adagolási egység 14 mg vemhes kancavizelet extraktumot (0,33 mg ösztron-3-hidrogénszulfát-nátriumsóra és 0,17 mg equinus-3-hidrogénszulfát-nátriumsóra stan-

dardizálva; 0,6 mg konjugált ösztrogénnek felel meg) és gestagen-hatóanyagként 5 mg medrogestont tartalmaz.

7. Becsomagolt gyógyászati készítmény hormon-helyettesítő terápiához, amely az alábbi részeket tartalmazza:

- csomagolóanyagot, amely valamely ösztrogén-hatóanyag 14 vagy annak egészszámú többszöröse napi adagolási egységeit és valamely ösztrogén/gestagen hatóanyag-kombináció megfelelő számú napi adagolási egységeit tartalmazza; mimellett az ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egységei és az ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombináció napi adagolási egységei egyértelmű megkülönböztetésre alkalmas módon vannak jelölve; és

cimkét és/vagy csomagolási mellékletet, amely ismerteti, hogy a készítmény nők – különösen érintetlen uterusral rendelkező nők, akiknél menstruációs ciklus már nem kívánatos – menopauzás vagy klimaxos panaszai megelőzésére, enyhítésére és/vagy kezelésére alkalmas oly módon, hogy az ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egységeit és az ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag-kombináció napi adagolási egységeit naponta váltakozó, megszakítás nélküli adagolással legalább 28 napos időtartamon át (28-napos ciklus) adagoljuk.

8. A 7. igénypont szerinti becsomagolt gyógyászati készítmény **azzal jellemezve, hogy** az ösztrogén-hatóanyagot tartalmazó napi adagolási egység és az ösztrogén-hatóanyagot/gestagen-hatóanyag kombinációját tartalmazó napi adagolási egység az egymástól való megkülönböztetés céljából különböző optikai jelzéssel van ellátva, előnyösen eltérő színű.

9. A 7. igénypont szerinti becsomagolt gyógyászati készítmény **azzal jellemezve, hogy** a csomagolóanyag egy bliszter, amelyen az ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egysége és az ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombináció napi adagolási

egysége alternatív adagolásának megkönnyítése céljából egy séma - előnyösen 1 és 28 közötti egész számokból álló séma - van rányomtatva, a naponta beadandó adagolási egységek sorrendjének meghatározása végett.

10. A 7. igénypont szerinti becsomagolt gyógyászati készítmény **azzal jellemezve, hogy** a csomagolóanyag 28 rekeszre osztott pirula-doboz, előnyösen 28 rekeszre osztott, a rekeszeket kör alakú elrendezésbe tartalmazó pirula-doboz, amelyek rekeszek valamely ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egységét és valamely ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombináció napi adagolási egységét váltakozva tartalmazzák, amelyek az egyértelmű megkülönböztetést biztosító módon vannak jelölve.

11. A 9. igénypont szerinti becsomagolt gyógyászati készítmény **azzal jellemezve, hogy** a bliszteren az ösztrogén-hatóanyag napi adagolási egységei és az ösztrogén-hatóanyag/gestagen-hatóanyag kombináció napi adagolási egységei váltakozó adagolását bemutató séma mellett az ellentétes oldalon egy második ciklikus séma van feltüntetve, amely szerint az ösztrogén-hatóanyag 14 napi adagolási egységei, majd az ösztrogén-hatóanyag és gestagen-hatóanyag kombinációjának 14 adagolási egységei beadása van leírva olyan nők számára, akiknél még egy menstruációs ciklus kívánatos.

A bejelentő helyett a
Meghatalmazott:

Dr. Jalsóvszky Györgyné
1093 Budapest, Kőzrakár u. 24.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4306

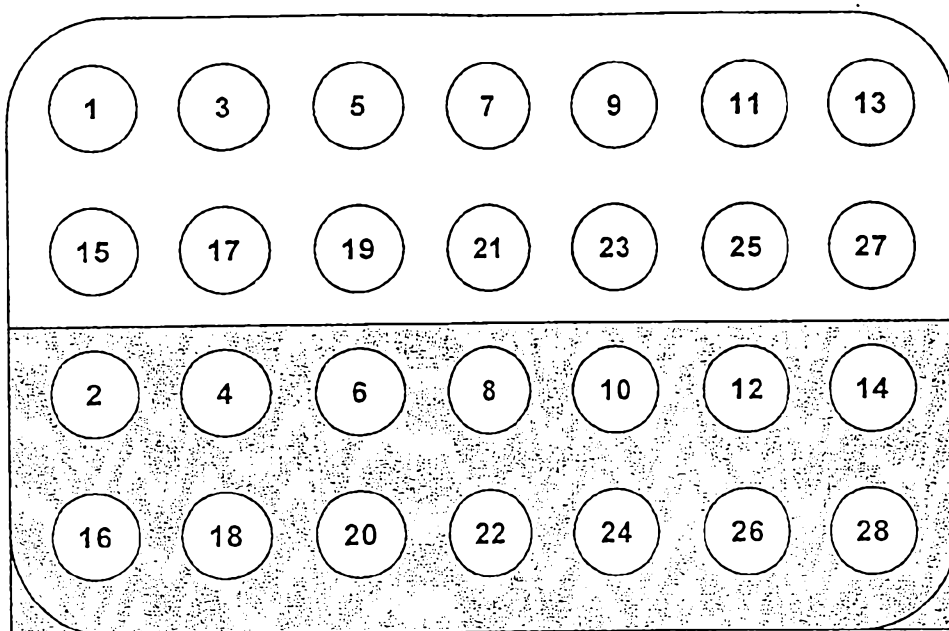
3 oldal rögzítve

2004. 11. 18.

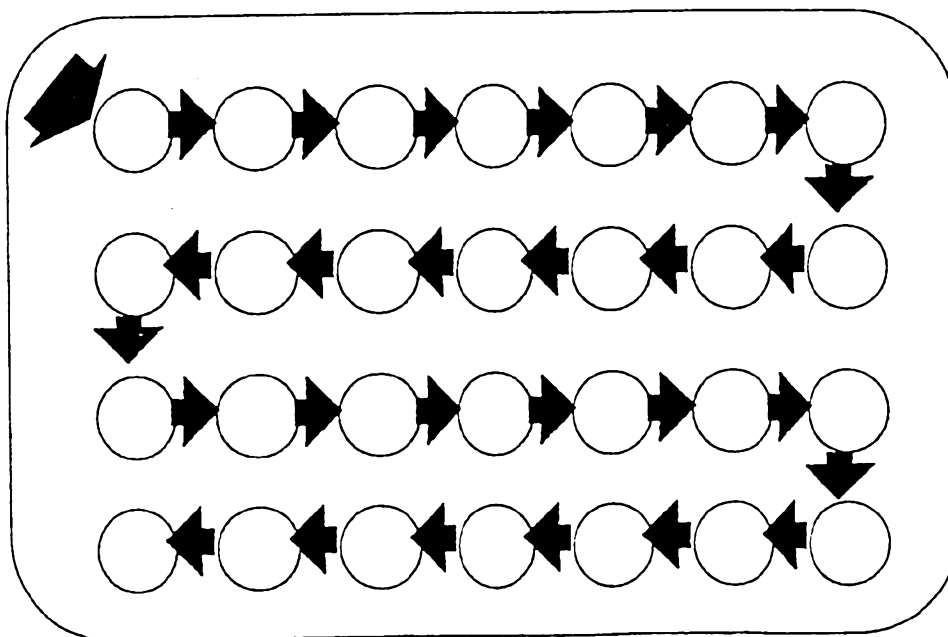
PK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. ábra

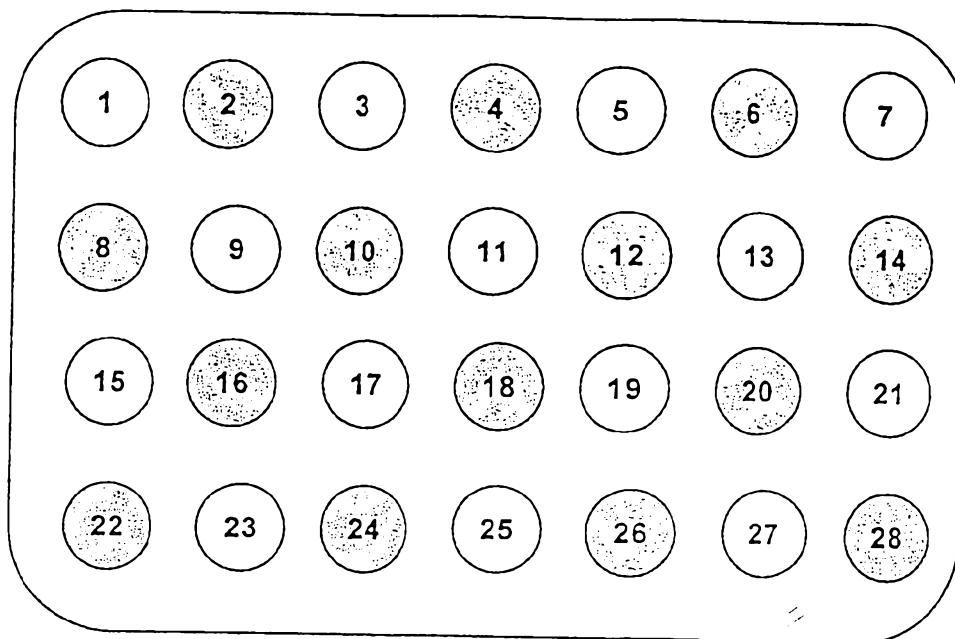


2. ábra

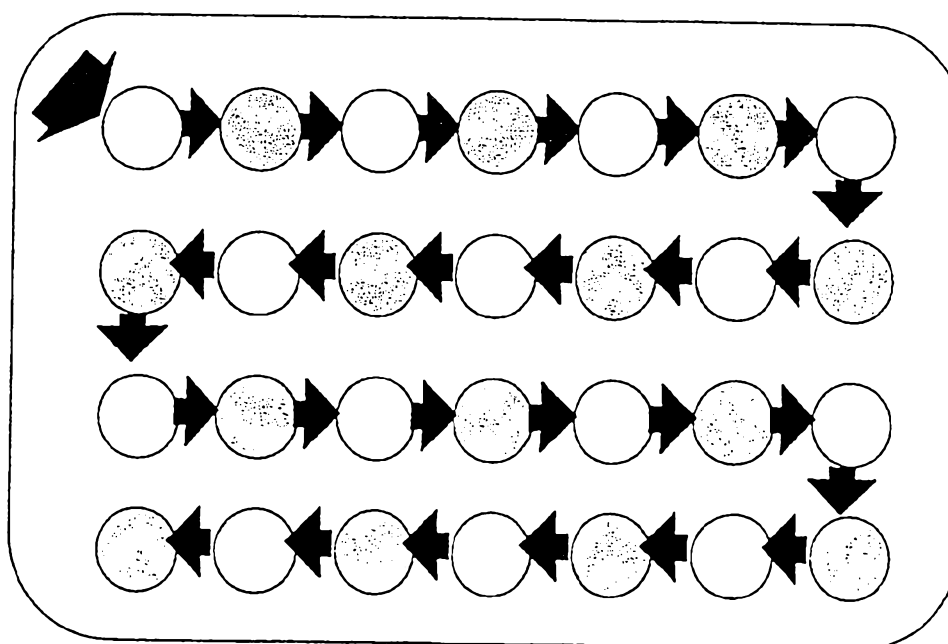


KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

3. ábra

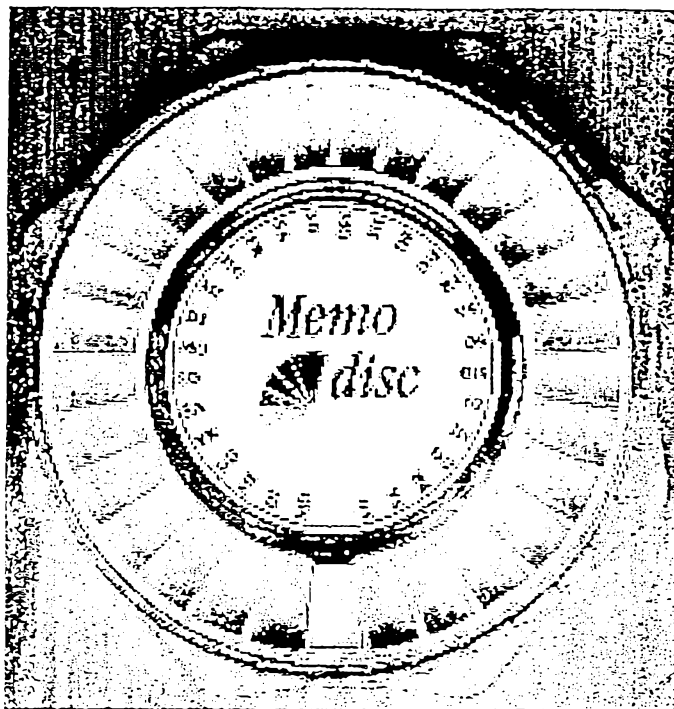


4. ábra



5A. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



5B. ábra

