(12) **PATENT**

(11) **344098** (13) **B1**

(19) NO

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20065292	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.04.15 PCT/EP2005/04022
(22)	Inng.dag	2006.11.17	(85)	Videreføringsdag	2006.11.17
(24)	Løpedag	2005.04.15	(30)	Prioritet	2004.04.20, DE, 10 2004 019 743
(41)	Alm.tilgj	2007.01.17			
(45)	Meddelt	2019.09.02			

(73) Innehaver: Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 MONHEIM AM RHEIN, Tyskland
(72) Oppfinner: Jan Endrikat, 2 Chianti, QCH9H5B5 KIRKLAND, Canada
Bernd Düsterberg, Zu den Eichen 18, 16727 OBERKRÄMER, Tyskland
(74) Fullmektig: TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Benevnelse: **Multifaseprevensjonsmiddel basert på et naturlig østrogen**

(56) Anførte publikasjoner:

EP 0770388 B1
MOORE C et al. "Influence of dienogest on ovulation in young fertile women", Clinical Drug Investigation, oktober 1999, 4, s 271-278

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen vedrører et multifaseprevensjonsmiddelpreparat som er basert på et naturlig østrogen i kombinasjon med et syntetisk gestagen. Konvensjonelle antiovulasjonspreparater som er kjent teknikk har vist seg å være pålitelige og trygge i storskala-applikasjoner. Målet for oppfinnelsen er å tilveiebringe et preparat som gir en høyere prevensjonstrygghet i hele varigheten av syklusen, som forbedrer den sykliske blødningsforekomsten og som reduserer eller ekskluderer bivirkninger, slik som ømme bryster, hodepine, depressive sinnstilstander og libidoforstyrrelser og liknende.

Teknisk område

Oppfinnelsen dreier seg om et multifaseprodukt for prevensjon basert på østradiolvalerat med dienogest.

Sammenlignet med de generiske konvensjonelle, ovulasjonshemmende produktene som har vist seg å være pålitelige og sikre ved utstrakt bruk over lang tid, oppnår dette multifaseproduktet større prevensjonspålitelighet under hele varigheten til syklusen, forbedrer syklisk blødningsadferd og minimerer eller eliminerer bivirkninger, slik som bryst ømhet, hodepine, depressive tilstander og libido endringer eller lignende.

Oppfinnelsens bakgrunn

Patentlitteraturen beskriver multifaseproduktet basert på naturlige østrogener i kombinasjon med progestogener.

Patent EP 0 770 388 B1 beskriver et multifaseprodukt for prevensjon hvor første fase består av 2 til 4 daglige doseenheter, og hver daglig doseenhet inneholder som aktiv ingrediens utelukkende naturlige østrogener. Den andre fasen av multifaseproduktet består av 2 grupper av daglige doseenheter med en kombinasjon av minst ett naturlig østrogen og minst ett syntetisk eller naturlig progestogen. I dette tilfellet dannes den første gruppen av 5 til 3 daglige doseenheter, mens den andre gruppen dannes av 17 til 13 daglige doseenheter. En tredje fase består av 2 til 4 daglige doseenheter, og hver daglig doseenhet inneholder som aktiv ingrediens utelukkende naturlige østrogener. Den daglige doseenheten av naturlig østrogen forblir konstant innenfor fasene, men minker fra fase 1 til fase 3. Andelen av syntetisk eller naturlig progestogen i den andre gruppe av den andre fasen overstiger andelen i den første gruppen. En sluttfase består av 2 til 4 daglige doseenheter hvor hver daglig doseenhet inneholder som aktiv ingrediens et farmasøytisk akseptabelt placebo.

Anvendelseseksempel 5 indikerer en kombinasjon av østradiolvalerat med dienogest. I dette tilfellet, i den første fasen administreres 3 daglige doseenheter på 3 mg østradiolvalerat, i den andre fasen, i den første gruppen administrerers 4 daglige doseenheter på 2 mg østradiolvalerat, pluss 1 mg dienogest, i andre gruppe av denne andre fasen administrerers 16 daglige doseenheter på 2 mg østradiolvalerat, pluss 2 mg dienogest, og i tredje fase administrerers 2 daglige doseenheter på 1 mg østradiolvalerat. Den siste fasen inneholder 3 daglige doseenheter farmasøytisk akseptabelt placebo.

For å få informasjon om prevensjonsmiddelets pålitelighet, ble serum-konsentrasjonen av progesteron målt radioimmunologisk. En grense på 4,0 ng/ml progesteron er angitt. Den gjennomsnittlige frekvensen av uregelmessig blødning (gjennombruddsblødning og spotting) falt med 45 til 53 % fra første inntakssyklus til den siste inntakssyklus.

Videre er det kjent at prevensjonspåliteligheten for kombinasjonsprodukter kommer fra effekten av begge komponentene, av østrogenet og av progestogenet.

Det er også kjent at den ovulasjonshemmende dosen krever 1,0 mg daglig av dienogest - Dienogest: Präklinik und Klinik eines neuen Gestagens, redigert av A.T. Teichmann, Walter de Gruyter Berlin/New York (1995) s. 101) og 2,0-3,0 mg for drospirenon (Rosenbaum P, Schmidt W, Helmerhorst F M et al., Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenon), Eur contracept. Reprod. Health Care 5: 16-24 (2000)).

Videre viser Taubert H, -D. og Kuhl, H. (Kontrazeption mit Hormonen, redaktører Taubert, H. -D. et al., Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1995), s. 160) at det ikke er noen sammenheng i det hele tatt mellom forekomst av uregelmessig blødning og lave serumkonsentrasjoner av østrogenet, i dette tilfellet etinyløstradiol, eller av det aktuelle progestogenet.

Oppfinnelsens område

Oppfinnelsen vedrører et multifaseprodukt for prevensjon basert på et naturlig østrogen med et syntetisk progestogen, kjennetegnet ved at den første fasen består av 2 daglige doseenheter på 3 mg av det naturlige østrogen østradiolvalerat, en andre fase består av 2 grupper av daglige doseenheter, hvor den første gruppen består av 5 daglige doseenheter av en kombinasjon av 2 mg østradiolvalerat og 2 mg dienogest og den andre gruppen består av 17 daglige doseenheter av en kombinasjon av 2 mg østradiolvalerat og 3 mg dienogest, en tredje fase består av 2 daglige doseenheter på 1 mg med østradiolvalerat, og en ytterligere fase består av 2 daglige doseenheter av farmasøytisk akseptabelt placebo.

Oppfinnelsen vedrører også et multifaseprodukt for prevensjon basert på et naturlig østrogen med et syntetisk progestogen, kjennetegnet ved at den første fasen består av 2 daglige doseenheter på 3 mg av det naturlige østrogen østradiolvalerat, en andre fase består av 2 grupper av daglige doseenheter, hvor den første gruppen består av 5 daglige doseenheter av en kombinasjon av 2 mg østradiolvalerat og 3 mg dienogest og den andre gruppen består av 17 daglige doseenheter av en kombinasjon av 2 mg østradiolvalerat og 4 mg dienogest, en tredje fase består av 2 daglige doseenheter på 1 mg med østradiolvalerat, og en ytterligere fase består av 2 daglige doseenheter av farmasøytisk akseptabelt placebo.

Multifaseproduktet ifølge oppfinnelsen er spesielt egnet for oral administrering, men intravaginal, parenteral, inkludert topisk, rektal, intranasal, intrabukkal eller sublingual administrering er også tenkelig som doseringsformer.

Multifaseproduktet produseres med de konvensjonelle, faste eller flytende bærerne eller fortynningsmidlene og eksipiensene som konvensjonelt anvendes i farmasøytisk teknologi som passer for den ønskede måten for med en egnet doseringer på kjent måte.

Tabletter, filmbelagte tabletter, sukkerbelagte tabletter eller harde gelatinkapsler anvendes fortrinnsvis ved oral administrering.

Eksempelmessige utførelsesformer

Oppfinnelsen vil bli demonstrert ved noen eksempler på anvendelse. I denne sammenhengen vil spesielt prevensjonspålitelighet, den sykliske blødningsadferden hos kvinnen og toleransen av administreringsregimet bli demonstrert.

Prevensjonspålitelighet

Prevensjonspåliteligheten ble demonstrert i prinsippet ved å bestemme Hooglands scoringsverdi som benytter follikkel-størrelse, østradiol-nivået og progesteron-verdiene. I det foreliggende tilfellet, ble progesteron-serumkonsentrasjonen målt radioimmunologisk på utvalgte dager i syklusen, og antallet av eggløsninger (Hooglands scoringsverdi 6) og av luteiniserte, ikke-sprukne follikler (Hooglands scoringsverdi 5) ble bestemt.

Syklusstabilitet

Syklusens stabilitet ble vurdert på grunnlag av et blødningsmønster registrert for hver syklus. Av spesiell interesse i denne sammenhengen var forekomsten av uregelmessig blødning (spotting og gjennombruddsblødning). Registreringsmetoden var standardisert. Dataene ble analysert deskriptivt.

Toleranse

Toleransen ble testet på basis av subjektive følelser, slik som hodepine, depressive tilstander, brystømhet, mage-tarm ubehag (kvalme/oppkast), ødemer og libido endringer.

Anvendelseseksempel 1

Følgende regime ble anvendt:

dag 1 til 2: 3 mg østradiolvalerat/dag
dag 3 til 7: 2 mg østradiolvalerat/dag + 2 mg dienogest/dag
dag 8 til 24: 2 mg østradiolvalerat/dag + 3 mg dienogest/dag
dag 25 til 26: 1 mg østradiolvalerat/dag
dag 27 til 28: placebo

Studien ble gjennomført med 93 kvinnelige personer 18 til 35 år gamle. Varigheten av inntaket utgjorde 3 sykluser i hvert tilfelle, med kun syklus 2 og 3 ble observert.

I den 2. syklusen (primær målvariabel), ovulerte 3 av 93 (3,23 %) kvinner, og 2 av 92 kvinner i den 3. syklusen.

Det var derfor mulig å registrere pålitelig ovulasjonshemning i 96,77 % ved anvendelse av administreringsregimet i henhold til oppfinnelsen.

Samtidig ble god toleranse funnet ved inntak ifølge administreringsregimet i henhold til oppfinnelsen.

Anvendelseseksempel 2

dag 1 til 2: 3 mg østradiolvalerat/dag
dag 3 til 7: 2 mg østradiolvalerat/dag + 3 mg dienogest/dag
dag 8 til 24: 2 mg østradiolvalerat/dag + 4 mg dienogest/dag
dag 25 til 26: 1 mg østradiolvalerat/dag
dag 27 til 28: placebo

Studien ble gjennomført med 93 kvinnelige personer 18 til 35 år gamle. Varigheten av inntakets utgjorde 3 sykluser i hvert tilfelle, med kun syklus 2 og 3 ble observert.

I den 2. syklusen (primær målvariabel) ovulerte 2 av 93 kvinner (2,15 %), og 2 av 92 kvinner i den 3. syklusen.

Det var derfor mulig å registrere pålitelig ovulasjonshemning i 97,85 % ved anvendelse av administreringsregimet ifølge oppfinnelsen.

Samtidig ble god toleranse funnet for inntak ifølge administreringsregimet ifølge oppfinnelsen.

Det er mulig med de to anvendelseseksemplene å registrere en adekvat ovulasjonshemning på henholdsvis 97,85 % og 96,77 %. Svært nylige undersøkelser med konvensjonelle ovulasjonshemmere av Pierson R. A. et al. "Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development…", Fertil. Steril. 80 (1), s. 34-42 (2003) påviser ovulasjon i en viss prosentdel, selv med produkter som har vist seg å være pålitelige og trygge i utstrakt bruk over lang tid. I den andre behandlingssyklusen var det mulig å observere ovulasjoner for eksempel med trefase levonorgestrelholdig oralt prevensjons-middel i 14 % (3 av 22), med monofase levonorgestrelholdig oralt prevensjonsmiddel (6 av 25) og med trefase norgestimatholdig oralt prevensjonsmiddel 16 % (4 av 25). Disse verdiene er tydelig høyere enn de for produktene ifølge oppfinnelsen, slik at en større pålitelighet kan forventes med disse sammenlignet med Pieson et al.

P a t e n t k r a v

1. Multifaseprodukt for prevensjon basert på et naturlig østrogen med et syntetisk progestogen,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den første fasen består av 2 daglige doseenheter på 3 mg av det naturlige østrogen østradiolvalerat,
en andre fase består av 2 grupper av daglige doseenheter, hvor den første gruppen består av 5 daglige doseenheter av en kombinasjon av 2 mg østradiolvalerat og 2 mg dienogest og
den andre gruppen består av 17 daglige doseenheter av en kombinasjon av 2 mg østradiolvalerat og 3 mg dienogest,
en tredje fase består av 2 daglige doseenheter på 1 mg med østradiolvalerat,
og en ytterligere fase består av 2 daglige doseenheter av farmasøytisk akseptabelt placebo.

2. Multifaseprodukt for prevensjon basert på et naturlig østrogen med et syntetisk progestogen,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den første fasen består av 2 daglige doseenheter på 3 mg av det naturlige østrogen østradiolvalerat,
en andre fase består av 2 grupper av daglige doseenheter, hvor den første gruppen består av 5 daglige doseenheter av en kombinasjon av 2 mg østradiolvalerat og 3 mg dienogest og
den andre gruppen består av 17 daglige doseenheter av en kombinasjon av 2 mg østradiolvalerat og 4 mg dienogest,
en tredje fase består av 2 daglige doseenheter på 1 mg med østradiolvalerat,
og en ytterligere fase består av 2 daglige doseenheter av farmasøytisk akseptabelt placebo.