(19) Octrooiraad Nederland

(11) Publikatienummer: **9301562**

(12) A TERINZAGELEGGING

(21) Aanvraagnummer: **9301562**

(22) Indieningsdatum: **09.09.93**

(51) Int.Cl.[6]: **A61K 31/56**

(43) Ter inzage gelegd: **03.04.95 I.E. 95/07**

(71) Aanvrager(s): **Saturnus A.G. te Luxemburg, Luxemburg**

(72) Uitvinder(s): **Philippe Robert Marie Wilhelmus Ghislain Koninckx te Bierbeek, België**

(74) Gemachtigde: **Ir. B.H.J. Schumann c.s. Octrooibureau Arnold & Siedsma Piet Heinstraat 7, 7511 JH Enschede**

(54) Preparaat voor substitutietherapie

(57) De uitvinding heeft betrekking op een preparaat voor substitutietherapie, omvattende ten minste één progestageen en ten minste één oestrogeen in een oscillerende verhouding die varieert met een zodanige periodiciteit, dat bloedverlies in hoofdzaak wordt vermeden, waarin bij voorkeur de periodiciteit kleiner is dan 10 dagen, meer bij voorkeur kleiner dan 7 dagen, zoals preparaten bevattende het progestageen en/of oestrogeen in een orale, transdermale, parenterale en/of implanteerbare toedieningsvorm.

NL A 9301562

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

PREPARAAT VOOR SUBSTITUTIETHERAPIE

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een preparaat voor substitutietherapie. Meer in het bijzonder heeft de onderhavige uitvinding betrekking op het verlichten van de effecten ontstaan doordat de eierstokken de produktie van vrouwelijke hormonen verminderen c.q. stoppen, bijvoorbeeld tijdens de menopauze. De substitutietherapie is vooral bedoeld om amenorree te induceren zonder noemenswaardig bloedverlies.

Tijdens en na de menopauze omvatten deze effecten warmteopwellingen en nachtelijk zweten, atrofie van de schede waardoor sexuele moeilijkheden kunnen ontstaan, beenontkalking, toename van hart- en bloedvatafwijkingen, en psychische klachten met een veelal moeilijk bewijsbaar causaal verband.

Tot nu toe zijn verschillende typen substitutie-therapie toegepast, omvattende een hormoonbehandeling met één of meer oestrogenen en één of meer progestagenen.

Volgens een eerste therapie worden lage doses oestrogenen en progestagenen toegevoegd, maar een dergelijke behandeling is ineffectief voor wat betreft de ontkalking en hart- en bloedvatafwijkingen.

Bij een andere therapie wordt zoveel mogelijk de natuurlijke cyclus voor oestrogeen en progestageen gevolgd. Deze behandeling leidt onvermijdelijk tot menstruatie en heeft het voordeel van een verminderd risico op baarmoederlichaamkanker.

Volgens een weer andere therapie worden louter oestrogenen toegediend in een dosis die ligt beneden de drempel voor menstruatiebloedingen. Deze behandeling heeft echter het nadeel van een verhoogd risico op baarmoederlichaamkanker.

9301562

Volgens een laatste bekende therapie worden continu oestrogenen en progestagenen toegediend, zodanig dat het baarmoederslijmvlies niet prolifereert. Deze therapie heeft echter het nadeel van een onaanvaardbaar hoge incidentie van licht onregelmatig bloedverlies.

De onderhavige uitvinding heeft ten doel een substitutietherapie te verschaffen, waarbij de hiervoor beschreven nadelen in veel mindere mate optreden, met als doel een amenorree te induceren zonder noemenswaardig bloedverlies over lange tijd (vele maanden tot jaren).

De onderhavige uitvinding is gebaseerd op het inzicht dat een optimaal evenwicht aan en tussen het progestageen en oestrogeen veel gemakkelijker wordt bereikt door onderling variërende doses over een bepaalde tijdsperiode toe te dienen. Hierbij worden de doses zodanig onderling geoscilleerd dat afwisselend oestrogeen-dominante en progestageen-dominante perioden optreden met een voldoend korte periodiciteit. Deze korte periodiciteit is nodig om bloedverlies te vermijden.

Louter de toediening van een in de tijd in hoofdzaak constante dosis progestageen of oestrogeen en een in de tijd tussen tenminste 2 dosisniveaus variërend oestrogeen c.q. progestageen, kon de beoogde amenorree geïnduceerd worden terwijl geen bloedverlies over langere tijd optreedt.

Derhalve heeft de uitvinding betrekking op een preparaat dat omvat tenminste één progestageen en tenminste één oestrogeen in een oscillerende verhouding die varieert met een zodanige periodiciteit, dat bloedverlies in hoofdzaak wordt vermeden.

Opgemerkt wordt, dat het preparaat zodanig is samengesteld dat een in hoofdzaak constante bloedconcentratie wordt verkregen voor progestageen dan wel oestrogeen, terwijl de oestrogeen-, respectievelijk progestageenconcentratie in het bloed varieert tussen twee bloedconcentraties. De periodiciteit moet voldoende kort zijn en is in het algemeen kleiner dan 10 dagen. Veelal is de periodiciteit kleiner dan 7 dagen. De

periodiciteit ligt in het algemeen tussen 2-9 dagen, bij voorkeur tussen 2-6 dagen. Het zal echter duidelijk zijn, dat de periodiciteit afhankelijk is van de gebruikte oestrogenen en progestagenen en de gebruikte doses. Zowel de periodiciteit als de concentraties voor het oestrogeen en progestageen zijn gemakkelijk door routinematige onderzoeken vast te stellen.

Volgens één uitvoeringsvorm voor het preparaat voor substitutietherapie volgens de uitvinding wordt oestrogeen toegediend in een constante dosis en het progestageen stapsgewijs of sinusoïdaal oscillerend tussen twee dosisniveaus.

Volgens een tweede uitvoeringsvorm bevat het preparaat een constante progestageendosis, terwijl de oestrogeendosis oscilleert tussen twee niveaus. Dit preparaat heeft de voorkeur, omdat er een grotere zekerheid is op het vermijden van bloedverlies over langere tijd.

Tenslotte, volgens een derde uitvoeringsvorm bevat het preparaat oscillerende doses voor progestageen en oestrogeen, echter in zodanig wisselende verhoudingen dat bloedverlies vermeden wordt en amenorree wordt geïnduceerd.

In het algemeen kan gebruik worden gemaakt van alle bekende progestagenen, zoals

progesteron	300-900 mg/dag
norethisteronacetaat	0,2-5 mg/dag
medroxyprogesteronacetaat	1-5 mg/dag
d-norgestrel	30-150 µgr/dag
desogestrel	30-150 µgr/dag
norgestimaat	30-150 µmr/dag
cyproteronacetaat	0,2-2 mg/dag,

of combinaties daarvan.

Ditzelfde geldt voor het te gebruiken oestrogeen, waarvoor kunnen worden gebruikt

aethinyloestradiol	5-15 gamma/dag
oestradiolvalerianaat	1-4 mg/dag
oestradiol	1-2 mg/dag
geconjugeerde oestrog	0,3-1,25 mg/dag
oestriol	1-4 mg/dag,

of combinaties daarvan. Opgemerkt wordt, dat het preparaat één of meer progestagenen en oestrogenen kan bevatten.

Het zal duidelijk zijn dat de hoeveelheid progestageen en oestrogeen afhankelijk is van de persoon (constitutie en leeftijd), het of de te gebruiken progestagenen en oestrogenen, en de toedieningsvorm daarvoor.

Het progestageen en oestrogeen kunnen elk aanwezig zijn in een orale, transdermale, parenterale of implanteerbare toedieningsvorm.

Bijvoorbeeld kan het preparaat omvatten een toedieningsvorm die het progestageen en oestrogeen bevat, en een tweede zelfde toedieningsvorm die het progestageen en een verhoogde dosis oestrogeen bevat. Vanzelfsprekend kunnen het progestageen en oestrogeen aanwezig zijn in dezelfde maar separate toedieningsvormen, dan wel onderling in verschillende toedieningsvormen. Bijvoorbeeld kan het progestageen een implanteerbare toedieningsvorm zijn, terwijl het oestrogeen oraal, transdermaal of parenteraal wordt toegediend in een dosis die rekening houdt met de overeenkomstig de uitvinding in acht te nemen tijdsperiode.

De te gebruiken orale toedieningsvorm omvat tabletten, capsules, siroop, oplossingen. De transdermale toedieningsvormen omvatten gels, pleisters. Bijvoorbeeld kunnen strips worden gebruikt, waarbij in tijdsvolgorde tabletten zijn opgenomen met in de gewenste verhouding en periodiciteit progestageen en oestrogeen. De parenterale toedieningsvorm omvat injectievloeistof en dergelijke. De implanteerbare toedieningsvorm omvat bijvoorbeeld een bekend implanteerbaar sustained release preparaat.

Preparaten volgens de uitvinding zijn over een periode van 3-12 maanden toegediend aan een 40-tal vrouwen in de menopauze. Door gebruik te maken van de combinatiepreparaten overeenkomstig de uitvinding, kon bij meer dan 90% van de vrouwen een constante amenorree verkregen worden, waarbij de klinische tolerantie als optimaal werd ervaren, waarbij de vrouw geen subjectief verschil onderkende tussen een vaste dan wel wisselende oestrogeendosis met een periodiciteit van ca. 1 week.

Voorbeeld 1

Een preparaat volgens de uitvinding omvatte tabletten van het type A, die bevatten 10 gamma aethinyloestradiol, 1 mg oestradiolvalerianaat en 0,5 mg norethisteron, en tabletten van het type B, die in plaats van 10 gamma, 15 gamma aethinyloestradiol bevatten. Door de tabletten A en B afwisselend toe te dienen over een tijdsperiode van 7 dagen, kon een amenorree geïnduceerd worden zonder bloedverlies gedurende een zeer lange tijdsperiode.

Voorbeeld 2

Een preparaat volgens de uitvinding bevatte 1 mg norethisteron of 0,5 mg cyproteronacetaat en 2 mg oestradiolvalerianaat. Bovendien bevatte het preparaat tabletten van het type B met in plaats van 2 mg, 3 mg oestradiolvalerianaat. Door het preparaat te gebruiken met afwisselende toediening (4-5 dagen) van de tabletten A en B of B en A, kon een amenorree geïnduceerd worden zonder bloedverlies gedurende langere tijd.

Voorbeeld 3

Een preparaat volgens de uitvinding omvatte tabletten van het type A, die bevatten 15 gamma aethinyloestradiol en 1 mg oestradiolvalerianaat en 1 mg norethisteron. Bovendien bevatte het preparaat tabletten van het type B met in plaats van 1 mg 1,5 mg norethisteron. Door de tabletten A en B afwisselend toe

te dienen met een periodiciteit van 4-7 dagen kon een amenorree geïnduceerd worden zonder bloedverlies gedurende een zeer lange tijdsperiode.

*****

P HP/IB/Kon-2

CONCLUSIES

1. Preparaat voor substitutietherapie, omvattende tenminste één progestageen en tenminste één oestrogeen in een oscillerende verhouding die varieert met een zodanige periodiciteit, dat bloedverlies in hoofdzaak wordt vermeden.

2. Preparaat volgens conclusie 1, waarin de periodiciteit kleiner is dan 10 dagen, bij voorkeur kleiner dan 7 dagen.

3. Preparaat volgens conclusie 1 of 2, waarin de periodiciteit bedraagt 2-9 dagen, bij voorkeur 2-6 dagen.

4. Preparaat volgens conclusie 1-3, waarin de dosis progestageen in hoofdzaak constant is en de dosis oestrogeen oscilleert.

5. Preparaat volgens conclusie 1-3, waarin de dosis oestrogeen constant is en de dosis progestageen oscilleert.

6. Preparaat volgens conclusie 1-3, waarin de dosis progestageen en de dosis oestrogeen oscilleren volgens de dosisverhouding.

7. Preparaat volgens conclusie 1-6, waarin het progestageen omvat

progesteron	300-900 mg/dag
norethisteronacetaat	0,2-5 mg/dag
medroxyprogesteronacetaat	1-5 mg/dag
d-norgestrel	30-150 µgr/dag
desogestrel	30-150 µgr/dag
norgestimaat	30-150 µgr/dag
cyproteronacetaat	0,2-2 mg/dag,

of combinaties daarvan.

8. Preparaat volgens conclusie 1-7, waarin het oestrogeen omvat

aethinyloestradiol	5-15 gamma/dag
oestradiolvalerianaat	1-4 mg/dag
oestradiol	1-2 mg/dag
geconjugeerde oestrog	0,3-1,25 mg/dag
oestriol	1-4 mg/dag,

of combinaties daarvan.

9. Preparaat volgens conclusie 1-8, bevattende het progestageen en/of oestrogeen in een orale, transdermale, parenterale en/of implanteerbare toedieningsvorm.

*****