

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 3493

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.03.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.03.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/126970**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.06.2002**
(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/CA00/00315**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/59577**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/565

A 61 P 5/24

(71) Přihlašovatel:

JENCAP RESEARCH LTD., Toronto, CA;
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.,
Raritan, NJ, US;

(72) Původce:

Casper Robert F., Toronto, CA;
Shangold Gary A., Califon, NJ, US;
Ausmanas Militza K., Lake Forest, IL, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Řešení popisuje hormonální substituční terapii, která obsahuje více dávek farmaceutického prostředku, které jsou podávány kontinuálně a postupně ve střídajících se fázích po třech denních dávkách, kde fáze s relativně dominantní estrogení aktivitou obsahuje tři denní dávky substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17β-estradiolu, a fáze s dominantní progestagenní aktivitou obsahuje tři denní dávky kombinace substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17β-estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90μg/den norgestimatu.

CZ 2001 - 3493 A3

Farmaceutický prostředek

~~Přerušovaná hormonální substituční terapie nízkými dávkami
estrogenů~~

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká hormonální substituční terapie (HRT) pro podání menopauzálním nebo kastrovaným ženám. Přesněji, předkládaný vynález se týká režimu hormonální substituční terapie obsahujícího specifickou kombinaci dávek, který využívá nižších dávek estrogenu, což snižuje riziko vzniku nádorů, za současného zlepšení vazomotorických příznaků, kterého je obvykle dosaženo až při použití vyšších dávek estrogenů.

Dosavadní stav techniky

Existuje mnoho patentů týkajících se hormonální substituční terapie a na trhu se prodává mnoho různých prostředků. Mnoho prostředků využívá kontinuálního podávání estrogenu a progestinu, zatímco jiné režimy mohou být charakterizované jako přerušované nebo cyklofázické. Příklady patentů nárokových přerušované režimy zahrnují US patenty Roberta F. Caspera č. 5108995, udělený 28.8.1992 pro způsob HRT; 5256241, udělený 26.10.1993 pro způsob HRT; 5422119 udělený 6.6.1995 pro transdermální způsob, přípravu a balení HRT; a 5382573, udělený 17.1.1995, který se týká HRT přípravků a balení. Casper je také vlastníkem US patentů č. 5273022, uděleného 4.1.1994, a 5585370, uděleného 17.12.1996, které se oba týkají antikoncepční léčby. Objevy všech těchto patentů jsou zde uvedeny jako odkazy.

Casperova hormonální substituční terapie (HRT) a tak i cyklofázické režimy popsané Casperem se snaží indukovat vyšší

hladiny progesteronových a estrogenových receptorů pomocí zvýšení produkce receptorů indukované estrogenem. Vyšší koncentrace receptorů pro steroidy zvyšuje sensitivitu cílových orgánů na progesteron a estrogeny a umožňuje použití nižších dávek exogenních steroidů. Cyklofázické nebo přerušované režimy podle Caspera zvyšují koncentraci estrogenových a progesteronových receptorů v estrogen-dominantní fázi a snižují koncentraci těchto receptorů v progesteron-dominantní fázi. V obou fázích Casperova režimu je dávka estrogenů konstantní, zatímco dávka progesteronu je různá, aby produkovala relativně progesteron-dominantní nebo estrogen-dominantní účinky. Tyto střídající se fáze pokračují v Casperově HRT režimu bez přerušování.

Návaly nebo zarudnutí se vyskytuje u přibližně 75% menopausálních žen. Návaly se mohou objevit v perimenopauzálním období, kdy může dojít k relativnímu deficitu estrogenů, společně s nepravidelnostmi cyklu sekundárními k anovulaci, ale obvykle se vyskytují během nebo po menopauze. Návaly obvykle začínají jako náhlý pocit tepla lokalizovaný na tvář a horní část těla, který se rychle generalizuje. Pocit horka trvá 2 až 4 minuty, je často doprovázen profúsním pocením a občas palpítacemi, a často je doprovázen zimnicí a třesavkou (Casper, RF, Yen, SSC., Neuroendocrinology of menopausal flushes: An hypothesis of flush mechanism. Clin. Endocrinol. 1985, 22: 293).

K návalům obvykle dochází několikrát za den, ačkoliv frekvence se může pohybovat od jednoho nebo dvou za den do jednoho za hodinu během dne a noci. Návaly vedou k buzení, což narušuje spánek. Dále, mnoho žen má profúsní pocení, které může být nepříjemné ze společenských důvodů.

Příčina návalů je neznámá. Předpokládá se, že mohou být způsobeny dysfunkcí termoregulace, která je iniciována na úrovni hypothalamu snížením koncentrace estrogenů (tamtéž). Důkazy svědčící pro centrální příčinu změn teploty pocházejí ze studií, které prokázaly, že návaly se vyskytují současně s pulsy luteinizačního hormonu (Casper, RF, Yen, SSC, Wilkes, MM, Menopausal flushes: A neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. Science 1979; 205: 823, a Tataryn, IV, Meldrum, DR, Lu, KH et al., LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1979, 49: 152).

Spekulativním mechanismem iniciace návalů je snížení koncentrace endogenního opiodního peptidu. Estrogen zvyšuje centrální aktivitu opiodního peptidu, zatímco se zdá, že menopauza je spojena se snížením nebo vymizením centrální aktivity opiodního peptidu (Reid, RL, Quigley, ME, Yen, SS. Tje disappearance of opiodidergic regulation of gonadotropin secretion in postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983, 57: 1107).

Ať je příčinou návalů cokoliv, nejúčinnějším způsobem jejich prevence nebo léčby u žen s deficitem estrogenů je podávání estrogenu.

U žen, které neměly hysterectomii, by měl být estrogen podáván v kombinaci s progesteronem, aby se zabránilo vzniku hyperplasie endometria a asociovaných malignit endometria. Estrogen-progesteronová terapie je také účinnější než estrogenová terapie samostatně ve zmírnění návalů, snad proto, že progesteron také zvyšuje centrální aktivitu opiodního peptidu (Casper, RF, Alapin-Rubillovicz, SJ, Progesteron increases endogenous opioid peptide activity in postmenopausal

women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985, 60: 34).

Podávání progesteronu samotného může inhibovat sekreci gonadotropinu, což zvyšuje hypotalamickou endogenní aktivitu opioidního peptidu (Casper, RF, Alapin-Rubillovicz, SJ, Progesteron increases endogenous opioid peptide activity in postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985, 60: 34) and ameliorate hot flashes, Schiff. I., The effects of progesterons on vasomotor flushes, J. reprod. Med. 1982, 27(Suppl.): 498). Například meggestrolacetát (v dávce 20 až 80 mg/den) snižuje frekvenci návalů o 85% (versus 21% pro placebo) (Loprinzi, CL, Michalak, JC, Quella, SK, et al., Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. N. Engl. J. Med. 1994, 331: 347). Jiné progestiny, jako je norethindron-acetát (10 mg denně) jsou také účinné.

Nějaké příznaky návalů jsou nejčastějším důvodem žádosti žen o hormonální substituční terapii. Zlepšení návalů vede k dlouhodobému užívání hormonální substituční terapie s mnoha dalšími příznivými účinky, jako je 50% redukce ischemické choroby srdeční, prevence osteoporosy, a snad - jak naznačují nové důkazy - prevence Alzheimerovi nemoci. V současnosti je hlavní kontroverzní oblastí hormonální substituční terapie riziko karcinomu prsu. Předpokládá se, ale není to ověřeno, že riziko karcinomu prsu u žen užívajících hormonální substituční terapii souvisí s celkovou dávkou estrogenu.

I přes významné učiněné pokroky zůstává potřeba zlepšení režimů HRT, které by minimalizovaly dávku estrogenů a zároveň by byly účinné ve zmírnění příznaků, jako jsou návaly.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že vybraný dávkový režim spadající do rozsahu výše uvedených US patentů, má neočekávané příznivé vlastnosti, které mají značný význam pro pacienty.

Významným zjištěním pro tento režim je to, že je dosaženo maximálního zmírnění příznaků, konkrétně návalů, a toto zmírnění je rovnocenné zmírnění dosaženému pro režim stejného typu, ve kterém je dávka estrogeneru o 100% vyšší. Nepředpokládalo se, že zmírnění příznaků bude stejné pro obě dávky estrogenerů v tomto typu režimu.

Výhodou režimu podle předkládaného vynálezu vzhledem k režimům stejné třídy s vyšší dávkou estrogenerů je to, že mají vyšší bezpečnost z důvodu nižší dávky estrogeneru za současného stejného zlepšení příznaků.

Režim podle předkládaného vynálezu byl také srovnáván se známým HRT režimem prodáváním pod názvy KLIOGEST® a KLIOSEM®, o kterých je známo, že jsou účinné ve zmírnění příznaků. Tento prostředek obsahuje o 100% vyšší dávku estrogeneru než prostředek podle předkládaného vynálezu. Zmírnění příznaků je stejné při obou režimech.

Předkládaný vynález poskytuje, v jednom aspektu, farmaceutický prostředek pro podávání ženám potřebujícím hormonální substituční terapii, který obsahuje více dávek pro postupné podávání ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s dominantní estrogenní aktivitou tvořenou třemi denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a z fáze s dominantní progestagenní aktivitou

tvořenou třemi denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - kombinace substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

Výhodnější farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek pro podávání ženám potřebujícím hormonální substituční terapii, který obsahuje více dávek pro postupné podávání, kde dávky jsou podávány postupně ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s relativně dominantní estrogenní aktivitou tvořenou třemi denními dávkami substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a z fáze s relativně dominantní progestagenní aktivitou tvořenou třemi denními dávkami kombinace substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

V jiném aspektu vynález poskytuje balení obsahující farmaceutický prostředek pro podávání ženám potřebujícím hormonální substituční terapii, který obsahuje více dávek pro postupné podávání, které jsou uspořádány ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s relativně dominantní estrogenní aktivitou tvořenou třemi denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a z fáze s relativně dominantní progestagenní aktivitou tvořenou třemi denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - kombinace substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu

ekvivalentní přibližně 90 µg/den norgestimatu.

Ve výhodnějším aspektu vynález poskytuje farmaceutické balení obsahující farmaceutický režim pro podávání ženám potřebujícím hormonální substituční terapii, ve kterém jsou dávky uspořádány pro postupné podání ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s relativně dominantní estrogení aktivitou tvořenou třemi denními dávkami substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17β-estradiolu, a z fáze s relativně dominantní progestagenní aktivitou tvořenou třemi denními dávkami kombinace substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17β-estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90 µg/den norgestimatu.

V ještě jiném aspektu vynález poskytuje způsob léčby ženy potřebující hormonální substituční terapii, při kterém je uvedená ženě podáván farmaceutický režim, který obsahuje více dávek uspořádaných ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s relativně dominantní estrogení aktivitou tvořenou třemi denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17β-estradiolu, a z fáze s relativně dominantní progestagenní aktivitou tvořenou třemi denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - kombinace substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17β-estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90 µg/den norgestimatu.

V ještě jiném aspektu vynález poskytuje použití substance s estrogení aktivitou a substance s progestagenní aktivitou pro přípravu léku, který je hormonální substituční terapií pro

ženy potřebující takovou terapii, kde lék obsahuje více dávek uspořádaných ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s relativně dominantní estrogení aktivitou tvořenou třemi denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a z fáze s relativně dominantní progestagenní aktivitou tvořenou třemi denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - kombinace substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

Ve výhodném provedení vynález poskytuje použití substance s estrogení aktivitou a substance s progestagenní aktivitou pro přípravu léku, který je hormonální substituční terapií pro ženy potřebující takovou terapii, kde lék obsahuje více dávek uspořádaných ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s relativně dominantní estrogení aktivitou tvořenou třemi postupnými denními dávkami substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a z fáze s relativně dominantní progestagenní aktivitou tvořenou třemi postupnými denními dávkami kombinace substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

Podrobný popis vynálezu

Ve výhodném provedení všech aspektů předkládaného vynálezu je substance mající progestagenní aktivitu vybrána podle toho, zda se váže na progestinové receptory, zda má slabou afinitu pro receptory pro androgeny a zda nemá afinitu pro globulin vážící pohlavní hormony (SHGB).

V nejvýhodnějším provedení vynález poskytuje terapii nebo režim, ve kterém tři denní dávky ve fázi s relativně dominantní estrogenní aktivitou obsahují přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a ve fázi s relativně dominantní progestagenní aktivitou obsahují přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

Obecně se prostředky podle předkládaného vynálezu skládají z orálních tablet užívaných jednou denně. Ve dny 1 až 3 terapie obsahují tablety 17 β -estradiol. Ve dny 4 až 6 terapie obsahují tablety 1,0 mg 17 β -estradiolu a 90 μ g nebo 0,09 mg norgestimatu. tento jedinečný režim tří dnů užívání pouze 17 β -estradiolu a dalších tří dnů užívání 17 β -estradiolu a norgestimatu se opakuje po celou dobu léčby.

Definice

Žena potřebující hormonální substituční terapii - obecně sem patří ženy v reprodukčním věku nebo starší ženy, u kterých byla produkce estrogenu a progesteronu ve vaječníku přerušena buď v důsledku přirozené menopauzy, nebo chirurgické, radiační nebo chemické ovariální ablace nebo extirpace nebo v důsledku předčasného selhání vaječníků.

Fáze s relativně dominantní estrogenní aktivitou

Fáze s relativně dominantní progestagenní aktivitou

Je možno zahájit léčbu kteroukoliv fází, ačkoliv fáze s relativně dominantní estrogenní aktivitou je výhodnou počáteční fází.

Termín "relativní" definuje aktivitu fáze vzhledem k bezprostředně předcházející fázi a bezprostředně následující fázi.

Jedinou aktivitou fáze je estrogenní aktivita a proto je tato aktivita v této fázi dominantní, a tato aktivita je relativní vzhledem k jiné estrogenní aktivitě ve fázi, ve které je také přítomna substance s progestagenní aktivitou. Ve fázi s relativně dominantní progestagenní aktivitou je dominantní hormonální aktivitou progestagenní aktivita a tato aktivita v této fázi je dominantní vzhledem k této aktivitě v jiné fázi.

Ve fázi s dominantní estrogenní aktivitou estrogen stimuluje endometriální růstové a progesteronové receptory. V důsledku toho je endometrium citlivější na následnou progestagenní aktivitu, která omezuje růst snížením estrogenních receptorů a zvýšením 17β -hydroxysteroiddehydrogenasy. Interakce progestagenu ve druhé fázi s relativně dominantní estrogenní aktivitou s progesteronovými receptory indukuje sekreční změny v endometriu, které vedou ke vzniku hustšího stromatu a stability endometria. Návrat k fázi s dominantní estrogenní aktivitou potom opět stimuluje estrogenové a progesteronové receptory a obnovuje citlivost endometria na progestagen. Toto zapínání/vypínání aktivity udržuje aktivitu endometria na nízké úrovni závislé na počtu dnů estrogenní a progestagenní aktivity (viz Cameron, Sharon T., et al., Continuous transdermal oestrogen and interrupted progestogen as a novel bleed-free regimen of hormone replacement therapy for postmenopausal women, British Journal of Obstetric and Gynaecology, October 1997, svazek 104, str. 1184-1190). V tomto případě má fáze s relativně dominantní estrogenní

aktivitou délku 3 dny, o které bylo zjištěno, že maximalizuje tuto vypínací/zapínací aktivitu pro každou fázi s dominantní estrogenní aktivitou.

Substance mající estrogenní aktivitu a substance mající progestagenní aktivitu

Jakákoliv substance vykazující vhodnou estrogenní aktivitu může být použita v předkládaném vynálezu. Jak bylo uvedeno výše, výhodným estrogenem je 17β -estradiol. mezi další vhodné estrogeny patří 17α -ethinylestradiol, estery a ethery 17α -ethinylestradiolu, jako je například 17α -ethinylestradiol-3-dimethylaminopropionát, 17α -ethinylestradiol-3-cyklopentyl ether (quinestrol) a 17α -ethinylestradiol-3-methyl ether (mestranol). Použity mohou být také přirozené estrogeny, jako je estron, estron-sulfát, piperazinová sůl estron-sulfátu, estradiol a estriol, a jejich estery, stejně jako syntetické estrogeny. Výběr estrogenu a dávky bude proveden podle literatury, která je dobře známá odborníkům v oboru. Dávkování závisí na cyklofázickém režimu. Následující diskuse týkající se výběru progestinu a jeho dávkování může být použita jako návod pro výběr estrogenu.

Výhodným progestinem je norgestimat. Norgestimat je také známý pod svým chemickým názvem D- 17β -acetoxy- β -ethyl- 17α -ethinyl-gon-4-en-3-on-oxim. Místo norgestimatu mohou být použity jiné progestiny a při výběru vhodného progestinu, a konkrétně norgestimatu, patří mezi kritéria výběru afinita k progesteronovým receptorům, absence afinity pro receptor pro androgeny a to, zda progestin vytěsňuje androgen z vazby na globulin vážící pohlavní hormony (SHBG) (viz Phillips, Audrey et al., Preclinical evaluation of norgestimat, a progestin with minimal androgenic activity, Am. J. Obstet. Gynecology,

October 1992, svazek 167, č. 4, díl 2, str. 1191-1196).

Norgestimat se váže na progesteronové receptory, má velmi slabou afinitu pro androgenové receptory a nemá afinitu pro SHBG. Všechny tyto vlastnosti z něj činí substanci podobnou přirozenému progesteronu.

Jiné progestiny mohou být použity v terapii podle předkládaného vynálezu, pokud splňují kriteria uvedená výše pro výběr norgestimatu. V podstatě musí mít progestin profil podobný norgestimatu. Progestiny splňujícími tyto požadavky jsou desogestrel, dydrogesteron, medroxyprogesteron-acetát, norethynodrel, cyproteron-acetát, chlormadinon-acetát, megestrol-acetát, 17D-acetyl-norgestimát, dienogest, trimegeston, drospirinon a nomagestrel. Příklady progestinů, které nemají vhodný profil, jsou norethindron a norgestrel. Literatura obsahuje popis mnoha progestinů a podle kritérií uvedených výše může odborník v oboru provést vhodnou volbu.

Jak bylo uvedeno výše, výhodná dávka norgestimatu je přibližně 90 μg . Ekvivalentní dávky pro jiné progestiny mohou být určeny odborníky v oboru podle údajů uvedených v literatuře, například ve standardní učebnici Treatment of the Menopausal Women, Basic and Clinical Aspects, ed. Lobo, Rogerio A, Raven Press, New York, str. 73-80. Dávkování se určí pole účinnosti hormonu a charakteru režimu, který je cyklofázický a umožňuje použití nižších dávek hormonů. Příklady vhodných ekvivalentních dávek jsou přibližně 54 $\mu\text{g}/\text{den}$ desogestrelu, přibližně 180 $\mu\text{g}/\text{den}$ 3-keto-desogestrelu, přibližně 90 $\mu\text{g}/\text{den}$ 17D-acetyl-norgestimatu, přibližně 180 $\mu\text{g}/\text{den}$ cyproteron-acetátu, přibližně 720 $\mu\text{g}/\text{den}$ dienogestu, přibližně 1080 $\mu\text{g}/\text{den}$ drospirinonu a přibližně 27 $\mu\text{g}/\text{den}$ gestogenu. Při určení dávkování bude pro odborníka v oboru pomocí běžného experimentování snadné určit ekvivalentní

dávkování vybraného hormonu a testovat dávky okolo vybrané dávky za účelem úpravy dávkování.

Tři denní dávky nebo jejich ekvivalenty

Denní dávky podle předkládaného vynálezu mohou být aplikovány v jakékoliv běžné formě. Jak bylo uvedeno výše, výhodné je podání jedné tablety za den, ale mohou být použity i jiné vhodné formy. Jedna tablety je výhodná proto, že se snižuje pravděpodobnost toho, že pacient nebude spolupracovat. Výraz "jejich ekvivalenty" označuje formy, které neobsahují denní dávky, například transdermální formy.

Obecně, prostředky jsou připraveny běžnými způsoby vhodnými pro daný způsob aplikace. V různých typech prostředků mohou být nutná různá množství aktivních složek, ale podstatné je, aby bylo množství substance s estrogenní aktivitou a množství substance s progestagenní aktivitou vybráno tak, aby bylo ekvivalentní v dávce režimu popsanému výše. Procento aktivních substancí se může lišit podle účinnosti hormonu, systému nebo způsobu podání, a vybráno pomocí způsobů známých a běžných v oboru.

Estrogenní a progestagenní prostředky mohou být podávány různými způsoby známými v oboru. Například mohou být estrogen a progestin samostatně nebo v kombinaci připraveny ve formách vhodných pro orální podání, pro podání prostřednictvím transdermální absorpce, pro podání intramuskulární injekcí, mohou být obsaženy v inerteční matrici, která je implantována do těla a která je v depotním stavu, nebo mohou být připraveny pro intravaginální podání v matrici, která pomalu uvolňuje aktivní složky (takové implantáty jsou popsány například v US patentech č. 4957119 a 5088505).

farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou dále obsahovat farmaceuticky přijatelné nosiče a mohou být buď v pevné, nebo v kapalně formě. Mezi pevné prostředky patří prášky, tablety, dispergovatelné granule, kapsle atd. Nosičem může být jedna nebo více substancí, které působí jako ředidla, chuťová korigens, solubilizační činidla, kluzná činidla, suspenzační činidla, pojiva nebo činidla podporující rozpadavost tablet, stejně jako enkapsulační materiály. Mezi vhodné nosiče patří uhličitan hořečnatý, magnesium-stearát, talek, laktosa, cukr, peptin, dextrin, škrob, methylcelulosa, karboxymethylcelulosa sodná a podobně. Mezi kapalně prostředky patří roztoky, které jsou vhodné pro orální nebo parenterální podání, nebo suspenze nebo emulze vhodné pro orální podání.

Sterilní vodné roztoky aktivní složky nebo sterilní roztoky aktivních složek v rozpouštědlech jako je voda, ethanol nebo propylenglykol, jsou příklady kapalných prostředků vhodných pro parenterální podání. Vodné roztoky pro orální podání mohou být připraveny rozpuštěním aktivní sloučeniny ve vodě a přidáním vhodných chuťových korigens, barviv, stabilizačních činidel a zahušťovacích činidel podle potřeby. Vodné suspenze pro orální podání mohou být připraveny dispergováním aktivní složky ve vodě společně s viskózním materiálem jako jsou přirozené nebo syntetické klovatiny, methylcelulosa, karboxymethylcelulosa sodná a jiná suspenzační činidla známá ve farmacii. Mezi další pevné dávkové formy patří formy pro lokální podání, mezi které patří roztoky, zásypy, kapalně emulze, kapalně suspenze, semisolidní přípravky, masti, pasty, krémy, gely a želé a pěny; a dále mohou být připraveny parenterální dávkové formy, mezi které patří roztoky, suspenze, emulze nebo suché prášky obsahující účinné množství

estrogenu nebo estrogenu a progestinu, jak je definováno výše.

Mohou být použity různé běžné techniky pro přípravu farmaceutických prostředků, včetně roztoků, suspenzí, tablet nebo pastilek, jak jsou známy odborníkům v oboru a jak jsou popsány například v Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., díl 8, kapitoly 76-93, Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture, str. 1409-1677 (1985).

Farmaceutické prostředky mohou být připraveny ve formě kitu obsahujícího více tří dávkových jednotek, které každá tvoří fázi s relativně dominantní estrogenní aktivitou a které jsou ve vhodné formě, například ve formě tablet nebo pastilek. Kit může obsahovat denní balení nebo proužek folie, jak je dobře známo v oboru. Kit bude výhodně obsahovat sudý počet dávek pro každou fázi uspořádaný v sudém počtu fází s relativně dominantní estrogenní aktivitou. tak budou dávkové jednotky uspořádány v každém balení v násobcích šesti tak, že každé balení bude obsahovat sudý počet fází.

Termín "dávková jednotka", jak je zde použit, označuje fyzikálně diskrétní jednotku použitelnou jako jednotlivá dávka, kde každá jednotka obsahuje předem určené množství aktivní složky dostatečné pro dosažení požadovaného terapeutického účinku, společně s požadovaným farmaceutickým nosičem. Termín "dávka", jak je zde použit, zahrnuje termíny dávková jednotka nebo dávkové jednotky, stejně jako kontinuální podávání prostředků depotními nebo jinými způsoby.

Termín "kombinovaný prostředek" označuje, že terapie nebo prostředek obsahuje jak substanci s estrogenní aktivitou, tak substanci s progestagenní aktivitou. Pouze fáze s relativně dominantní progestagenní aktivitou zahrnuje podání obou

substancí v kombinaci.

"Postupně" - Obecně je pacientovi hormonální substituční terapie podávána denně, každý den. Toto je případ předkládaného vynálezu, ale mohou existovat případy, ve kterých mohou být žádoucí dny bez podávání hormonů. V takových případech může režim obsahovat dávky obsahující placebo nebo jiné nehormonální činidlo. Příklady vhodných nehormonálních činidel jsou vitamíny a/nebo přípravky obsahující železo. Je třeba si uvědomit, že fáze jsou podávány pacientovi postupně.

Aktivní složky jsou obvykle zpracovány s vybraným nosičem a, například v případě tablet, jsou umístěny do přístroje pro výrobu tablet pro výrobu tablet, které jsou potom baleny podle daného režimu.

Pro orální formu prostředku má balení denní dávky uspořádané pro správné sekvenční užívání. Balení může mít uvedeno datum u každé tablety. balení může být ve formě tuby nebo krabičky nebo blistru. Krabička může být kulatá, hranatá nebo jiného tvaru a tablety mohou být uloženy v krabičce samostatně pro snadné podávání. U každé tablety může být uvedeno datum, kdy má být tableta užita. Popis sekvence užívání tablet by měl být na balení přítomen bez ohledu na jeho formu.

Vynález bude dále ilustrován studií hodnotící způsob podle předkládaného vynálezu. Příklady nijak neomezují rozsah předkládaného vynálezu. Společně s podrobným a obecným popisem vynálezu dále ilustrují vynález a uvádějí protokol pro provedení způsobů podle předkládaného vynálezu pro HRT u klimakterických, perimenopauzálních a postmenopauzálních žen.

Příklady provedení vynálezu

V randomizované multicentrické studii paralelním uspořádáním skupin provedené R.W. Johnson Pharmaceutical research Institute se srovnávaly tři režimy hormonální substituční terapie z hlediska účinku na menopauzální příznaky, na krvácení a na metabolismus cukrů a lipidů. hlavním cílem z hlediska menopauzálních příznaků a následné spokojenosti pacientů s léčbou pro každý režim bylo zmírnění návalů.

V multicentrické studii byl režim podle předkládaného vynálezu (obsahující 1 mg estradiolu a 90 µg norgestimatu) srovnáván s jiným režimem s přerušovaným podáváním progestinu, (který byl odvozen od dřívějších Casperových US patentů a který obsahoval 2 mg estradiolu a 180 µg norgestimatu) a s referenčním prostředkem obsahujícím 2 mg estradiolu a 1 mg norethindron-acetátu, který je v současnosti v Evropě prodáván pod obchodním názvem KLIOGEST® nebo KLIOSEM®. Jedinci ve studii si zaznamenávaly počet návalů za den (24-hodinové období) do záznamníku. Před zahájením fáze s relativně dominantní estrogenní aktivitou se záznamy vyplňovaly minimálně po dobu 5 dnů pro získání základní hodnoty frekvence návalů. jedincům byla potom podávána různá hormonální substituční terapie po dobu 12 měsíců a během léčby si každý den zaznamenávaly počet návalů za den. Při vyhodnocení studie byla informace o návalech během posledních 30 dnů srovnávána se základní hodnotou pro určení zlepšení frekvence návalů v důsledku léčby. Procento změny od základní hodnoty pro posledních 30 dnů bylo vypočteno pro 182 jedinců, kteří užívaly režim podle předkládaného vynálezu, pro 186 jedinců užívajících režim s přerušovaným podáváním progestinu a 2 mg estrogeneru a pro 188 jedinců užívajících referenční prostředek

obsahující 2 mg estradiolu. Po 12 měsících vykazovaly všechny tři režimy více než 90% snížení frekvence návalů za den. Tabulka 1 ukazuje výsledky týkající se návalů pro tuto 12-měsíční srovnávací studii.

Tabulka 1: Vazomotorické příznaky ve 12-měsíční srovnávací studii

	režim podle vynálezu s nízkou dávkou estrogenu (CP-L) 1 mg E ₂ /90 μg NGM	režim s vysokou dávkou estrogenu (CP-H) 2 mg E ₂ /180 μg NGM	KLIOGEST® HRT režim 2 mg E ₂ /1 mg NETA
Průměrné (SD) % snížení počtu návalů/den od základní hodnoty do konce studie	-94,9 (16,2))	-92,5 (22,8)	-92,8 (30,0)
% jedinců s návaly v měsíci 12	73,6	82,7	72,4
medián počtu dnů ku dnům bez návalů (Kaplan- Meier hodnocení)	14	13	11

V tabulce 1 znamená CP-L režim s nízkou dávkou estrogenu podle předkládaného vynálezu, CP-H je režim s 2 mg estrogenu, se kterým je režim podle předkládaného vynálezu srovnáván. Tento režim je stejný jako režim podle předkládaného vynálezu s výjimkou dávek estrogenu a progesteronu. E₂ je 17β-estradiol, NGM je norgestimat a NETA je norethindron-acetát.

Režim s nízkou dávkou estrogenu podle předkládaného vynálezu vede k průměrnému snížení návalů za den o 94,9% ve srovnání se základní hodnotou. Referenční neboli Kliogest® režim obsahující 2 mg estradiolu snižuje návaly o průměrně 92,8% a 2

mg přípravek s přerušovaným podáváním progestinu snižuje návaly o 92,5%. Tyto výsledky ukazují, že zmírnění příznaků je pro všechny režimy víceméně klinické ekvivalentní, v mezích statistické významnosti. Nicméně, je třeba si uvědomit, že nižší dávky estrogenu v režimu podle předkládaného vynálezu zvyšují značně bezpečnost prostředku proto, že snižují riziko karcinomu prsu.

Popis obrázků n připojených výkresech

Obr. 1 graf ukazující % jedinců bez návalů vzhledem k měsícům léčby. CP-L je režim s nízkou dávkou podle předkládaného vynálezu; CP-H je režim s vysokou dávkou podle předkládaného vynálezu; referenční prostředek - přípravek prodáváný pod obchodním názvem Kliogest; BL data (základní data) zjištěná během 30 dnů před randomizací.

V následující tabulce 2 je uveden počet jedinců na měsíc během posledních 30 dnů před randomizací. Tato data představují data graficky zpracovaná na obr. 1.

Tabulka 2

Měsíc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Prostředek	počet jedinců												
CP-L	207	220	217	205	199	194	193	192	182	181	178	177	178
CP-H	203	218	209	190	169	147	135	133	123	118	117	114	110
Ref	202	216	209	206	200	194	193	192	187	189	188	187	185

Obr. 1 ukazuje poměr jedinců bez návalů podle měsíců. je vidět, že zde je stejné snížení návalů ve 12 měsíci pro prostředek podle předkládaného vynálezu obsahující 1 mg estradiolu a referenční prostředek obsahující 2 mg estradiolu. Prostředek podle předkládaného vynálezu dosáhl dne bez návalu s mediánem o tři dny delším než referenční prostředek

obsahující 2 mg estradiolu a o 1 den delším než režim obsahující 2 mg estradiolu a přerušovaný progestin.

Tyto výsledky jsou překvapivé, protože, jak bylo popsáno výše, je známo, že návaly se vyskytují v důsledku deficitu estrogenů a estrogenová substituce je nejúčinnější léčbou pro prevenci nebo zlepšení návalů. Dále je známo, že progestin podávaný samostatně může také zlepšit návaly (Schiff, I., The effects of progestogens on vasomotor flushes. J. reprod. Med. 1982; 27(Suppl.) 498; a Loprinzi, CL, Michalak, JC, Quella, SK et al., Megestrol acetate for the prevention of hot flushes, N. Engl. J. Med. 1994; 331: 347).

Předpokládá se, že synergní účinky kombinace estrogenu s progesteronem by měly redukovat návaly více než substituce estrogenu samotného. Předkládaný vynález obsahuje poloviční množství estrogenu ve srovnání s dalšími dvěmi testovanými režimy a alespoň polovinu progesteronu. Skutečnost, že režim podle předkládaného vynálezu snižuje návaly stejně jako druhé dva prostředky obsahující dvakrát více estrogenu je proto neočekávaná a překvapivá.

Zdá se, že režim podle předkládaného vynálezu zesiluje účinně estrogení aktivitu v některých cílových tkáních pro estrogen, jako je - v případě návalů - mozek. Tento další estrogení účinek režimu podle předkládaného vynálezu je podporován pozorováním, že dva lipoproteiny indukované estrogenem, HDL a HDL-2, které jsou hlavními protektivními lipoproteiny při ischemické chorobě srdeční, se zvyšují stejně při podávání režimu obsahujícího 1 mg estradiolu jako při podávání režimu obsahujícího 2 mg estradiolu a přerušované podávání progestinu. Oba režimy byly lepší než referenční prostředek Kliogest® obsahující 2 mg estradiolu a 1 mg

norethinedron-acetátu. Protože se předpokládá, že elevace HDL-2 je efekt závislý na estrogenu, je skutečnost, že stejného zvýšení je dosaženo při dávce 1 mg estradiolu podle předkládaného vynálezu a při dávce 2 mg estradiolu v podobných prostředcích s přerušovaným podáváním progestinu v souladu s neočekávanou estrogenní reakcí.

Klinický význam hlavního zjištění týkajícího se vazomotorických příznaků je významné, protože většina žen pociťuje návaly v době menopauzy a nějaké příznaky související s návaly jsou nejčastějším důvodem žádosti žen o hormonální substituční terapii. Zlepšení návalů vede k dlouhodobému užívání hormonální substituční terapie s mnoha dalšími příznivými účinky, jako je 50% redukce ischemické choroby srdeční, prevence osteoporosy, a snad - jak naznačují nové důkazy - prevence Alzheimerovi nemoci. V současnosti je hlavní kontroverzní oblastí hormonální substituční terapie riziko karcinomu prsu. Předpokládá se, ale není to ověřeno, že riziko karcinomu prsu u žen užívajících hormonální substituční terapii souvisí s celkovou dávkou estrogenu. Není pravděpodobné, že by přerušovaný progestinový režim použitý v předkládaném vynálezu zesiloval estrogenní účinky v prsu, protože progestiny nesnižují množství estrogenových a progesteronových receptorů v tkáni prsu (viz Clarke, Christine L., and Sutherland, Robert L., Progestin Regulation of Cellular Proliferation, Endocrine Reviews, svazek 11, 1990, č. 2, str. 266-300).

Proto nebude k fluktuacím receptorů, které jsou jedním z mechanismů předkládaného vynálezu, docházet v prsu a převládne přímý lineární efekt estrogenu. Proto by předkládaný vynález obsahující poloviční dávku estrogenu ve srovnání s dalšími dvěma prostředky obsahujícími 2 mg estrogenu měl

zlepšovat bezpečnost HRT vzhledem k incidenci karcinomu prsu, a zároveň by měl poskytovat zlepšení návalů stejné jako při vyšších dávkách estrogeneru.

Ačkoliv byl vynález popsán s odkazem na jeho některá provedení, je třeba si uvědomit, že změny a modifikace vynálezu spadají do rozsahu vynálezu, jak je definován následujícími patentovými nároky.

V nárocích výraz "obsahující" znamená "včetně následujících prvků (v těle), ale bez vyloučení jiných", fráze "skládající se" znamená "bez přítomnosti jiných než citovaných složek", a fráze "skládající se v podstatě z" znamená "bez nespecifikovaných složek, které by mohly ovlivňovat základní charakter prostředku".

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Farmaceutický prostředek pro podávání ženám potřebujícím hormonální substituční terapii v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje více dávek pro podávání ve střídajících se fázích s relativně dominantní estrogenní aktivitou, kde fáze s relativně dominantní estrogenní aktivitou se skládají z fáze s relativně dominantní estrogenní aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a z fáze s dominantní progestagenní aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - kombinace substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 pro podávání ženám potřebujícím hormonální substituční terapii v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje více dávek pro postupné podávání, kde dávky jsou podávány postupně ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s relativně dominantní estrogenní aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a z fáze s relativně dominantní progestagenní aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami kombinace substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2

v y z n a č u j í c í s e t í m, že substance vykazující progestagenní aktivitu je vybrána podle toho, že se váže na progesteronové receptory, má slabou afinitu pro receptor pro androgeny a nemá afinitu pro globulin vážící pohlavní hormony.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3

v y z n a č u j í c í s e t í m, že substance vykazující estrogenní aktivitu je vybrána ze skupiny zahrnující 17α -ethinylestradiol, estery a ethery 17α -ethinylestradiolu, 17α -ethinylestradiol-3-dimethylaminopropionát, 17α -ethinylestradiol-3-cyklopentyl ether (quínestrol) a 17α -ethinylestradiol-3-methyl ether (mestranol); přirozené estrogeny, estron, estron-sulfát, piperazinová sůl estron-sulfátu, estradiol a estriol, a jejich estery, stejně jako syntetické estrogeny; a substance vykazující progestagenní aktivitu je vybrána ze skupiny zahrnující desogestrel, dydrogesteron, medroxyprogesteron-acetát, norethynodrel, cyproteron-acetát, chlormadinon-acetát, megestrol-acetát, $17D$ -acetyl-norgestimát, dienogest, trimegeston, drospíron a nomagestrel.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávky jsou v orální formě.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 5

v y z n a č u j í c í s e t í m, že orální formou je tableta.

7. Balení obsahující farmaceutický prostředek pro podávání ženám potřebujícím hormonální substituční terapii

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje více dávek uspořádaných ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z

fáze s relativně dominantní estrogení aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a z fáze s relativně dominantní progestagení aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - kombinace substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagení aktivitu ekvivalentní přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

8. Farmaceutické balení podle nároku 7 obsahující farmaceutický režim pro podávání ženám potřebujícím hormonální substituční terapii, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávky v něm obsažené uspořádány pro podání ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s relativně dominantní estrogení aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a z fáze s relativně dominantní progestagení aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami kombinace substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagení aktivitu ekvivalentní přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

9. Farmaceutické balení podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že substance vykazující progestagení aktivitu je vybrána podle toho, že se váže na progesteronové receptory, má slabou afinitu pro receptor pro androgeny a nemá afinitu pro globulin vážící pohlavní hormony.

10. Farmaceutické balení podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že substance vykazující

estrogenní aktivitu je vybrána ze skupiny zahrnující 17α -ethinylestradiol, estery a ethery 17α -ethinylestradiolu, 17α -ethinylestradiol-3-dimethylaminopropionát, 17α -ethinylestradiol-3-cyklopentyl ether (quinestrol) a 17α -ethinylestradiol-3-methyl ether (mestranol); přirozené estrogeny, estron, estron-sulfát, piperazinová sůl estron-sulfátu, estradiol a estriol, a jejich estery, stejně jako syntetické estrogeny; a substance vykazující progestagenní aktivitu je vybrána ze skupiny zahrnující desogestrel, dydrogesteron, medroxyprogesteron-acetát, norethynodrel, cyproteron-acetát, chlormadinon-acetát, megestrol-acetát, $17D$ -acetyl-norgestimát, dienogest, trimegeston, drospereinon a nomagestrel.

11. Farmaceutické balení podle nároku 7

v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávky jsou v orální formě.

12. Farmaceutické balení podle nároku 11

v y z n a č u j í c í s e t í m, že orální formou je tableta.

13. Způsob léčby ženy potřebující hormonální substituční terapii v y z n a č u j í c í s e t í m, že při něm je uvedené ženě podáván farmaceutický režim, který obsahuje více dávek uspořádaných ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s relativně dominantní estrogenní aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17β -estradiolu, a z fáze s relativně dominantní progestagenní aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - kombinace substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní

přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

14. Způsob léčby ženy potřebující hormonální substituční terapii podle nároku 13 v y z n a č u j í c í s e t í m, že při něm je uvedené ženě podáván farmaceutický režim, který obsahuje více dávek uspořádaných ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s relativně dominantní estrogení aktivitou tvořenou třemi denními dávkami substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a z fáze s relativně dominantní progestagenní aktivitou tvořenou třemi denními dávkami kombinace substance mající estrogení aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

15. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že substance vykazující progestagenní aktivitu je vybrána podle toho, že se váže na progesteronové receptory, má slabou afinitu pro receptor pro androgeny a nemá afinitu pro globulin vážící pohlavní hormony.

16. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že substance vykazující estrogení aktivitu je vybrána ze skupiny zahrnující 17 α -ethinylestradiol, estery a ethery 17 α -ethinylestradiolu, 17 α -ethinylestradiol-3-dimethylaminopropionát, 17 α -ethinylestradiol-3-cyklopentyl ether (quínestrol) a 17 α -ethinylestradiol-3-methyl ether (mestranol); přirozené estrogeny, estron, estron-sulfát, piperazinová sůl estron-sulfátu, estradiol a estriol, a jejich estery, stejně jako syntetické estrogeny; a substance

vykazující progestagenní aktivitu je vybrána ze skupiny zahrnující desogestrel, dydrogesteron, medroxyprogesteron-acetát, norethynodrel, cyproteron-acetát, chlormadinon-acetát, megestrol-acetát, 17D-acetyl-norgestimát, dienogest, trimegeston, drospirinon a nomagestrel.

17. Způsob podle nároku 13 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávky jsou v orální formě.

18. Způsob podle nároku 17 v y z n a č u j í c í s e t í m, že orální formou je tableta.

19. Použití substance s estrogenní aktivitou a substance s progestagenní aktivitou pro přípravu léku, který je hormonální substituční terapií pro ženy potřebující takovou terapii, kde lék obsahuje více dávek uspořádaných pro postupné podávání ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s relativně dominantní estrogenní aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a z fáze s relativně dominantní progestagenní aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami - nebo jejich ekvivalenty - kombinace substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

20. Použití podle nároku 19, kde lék obsahuje více dávek uspořádaných pro postupné podávání ve střídajících se fázích, kde fáze se skládají z fáze s relativně dominantní estrogenní aktivitou tvořenou třemi následujícími denními dávkami substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a z fáze s relativně dominantní

progestagenní aktivitou tvořenou třemi denními dávkami kombinace substance mající estrogenní aktivitu ekvivalentní přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a substance mající progestagenní aktivitu ekvivalentní přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

21. Použití podle nároku 20, kde substance vykazující progestagenní aktivitu je vybrána podle toho, že se váže na progesteronové receptory, má slabou afinitu pro receptor pro androgeny a nemá afinitu pro globulin vážící pohlavní hormony.

22. Použití podle nároku 20, kde substance vykazující estrogenní aktivitu je vybrána ze skupiny zahrnující 17 α -ethinylestradiol, estery a ethery 17 α -ethinylestradiolu, 17 α -ethinylestradiol-3-dimethylaminopropionát, 17 α -ethinylestradiol-3-cyklopentyl ether (quinestrol) a 17 α -ethinylestradiol-3-methyl ether (mestranol); přirozené estrogeny, estron, estron-sulfát, piperazinová sůl estron-sulfátu, estradiol a estriol, a jejich estery, stejně jako syntetické estrogeny; a substance vykazující progestagenní aktivitu je vybrána ze skupiny zahrnující desogestrel, dydrogesteron, medroxyprogesteron-acetát, norethynodrel, cyproteron-acetát, chlormadinon-acetát, megestrol-acetát, 17D-acetyl-norgestimát, dienogest, trimegeston, drospirinon a nomagestrel.

23. Prostředek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že denní dávka obsahuje ve fázi s relativně dominantní estrogenní aktivitou přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a ve fázi s relativně dominantní progestagenní aktivitou přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

24. Prostředek podle nároku 23 v y z n a č u j í c í s e

t í m, že dávky jsou v orální formě.

25. Prostředek podle nároku 24 v y z n a č u j í c í s e
t í m, že orální formou je tableta.

26. Balení podle nároku 7 v y z n a č u j í c í s e t í m,
že denní dávka obsahuje ve fázi s relativně dominantní
estrogenní aktivitou přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a ve
fázi s relativně dominantní progestagenní aktivitou přibližně
1 mg/den 17 β -estradiolu a přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

27. Prostředek podle nároku 26 v y z n a č u j í c í s e
t í m, že dávky jsou v orální formě.

28. Prostředek podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e
t í m, že orální formou je tableta.

29. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e
t í m, že denní dávka obsahuje ve fázi s relativně dominantní
estrogenní aktivitou přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu, a ve
fázi s relativně dominantní progestagenní aktivitou přibližně
1 mg/den 17 β -estradiolu a přibližně 90 μ g/den norgestimatu.

31. Způsob podle nároku 29 v y z n a č u j í c í s e
t í m, že dávky jsou v orální formě.

32. Způsob podle nároku 30 v y z n a č u j í c í s e
t í m, že orální formou je tableta.

32. Použití podle nároku 20, kde denní dávka obsahuje ve fázi
s relativně dominantní estrogenní aktivitou přibližně 1 mg/den
17 β -estradiolu, a ve fázi s relativně dominantní progestagenní
aktivitou přibližně 1 mg/den 17 β -estradiolu a přibližně 90

27.12.01

μg /den norgestimatu.

33. Použití podle nároku 32, kde dávky jsou v orální formě.

34. Použití podle nároku 33, kde orální formou je tableta.

27.12.01

1/1

Obr. 1

