



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **309843**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 31/57, A 61 P 15/18, 17/10

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19962663	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1994.11.24, PCT/DE94/01420
(22) Inng. dag	1996.06.21	(85) Videreføringsdag	1996.06.21
(24) Løpedag	1994.11.24	(30) Prioritet	1993.12.24, DE, 4344405
(41) Alm. tilgj.	1996.08.21		
(45) Meddelt dato	2001.04.09		
(71) Patenthaver	Marika Ehrlich, Bahnhofstr. 1, D-55234 Framersheim, DE		
(72) Oppfinner	Herbert Kuhl, Hotzelstr. 18, D-63741 Aschaffenburg, DE		
(74) Fullmektig	Søkerne Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo		

(54) Benevnelse **Middel for hormonell prevensjon og/eller aknebehandling**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Middel for hormonell prevensjon og/eller aknebehandling, inneholdende to hormonbestanddeler emballert romlig atskilt i en emballasjeeinheit og ment for tidsmessig sekvensiell administrering, hvor hver av hormonbestanddelene er sammensatt av flere daglige hormonenheter plassert romlig atskilt og individuelt fjernbare i emballasjeeinheiten, idet en første av hormonbestanddelene vesentlig utelukkende inneholder et østrogenpreparat som aktiv hormonell bestanddel som bevirker en forstyrrelse av folikkelstimuleringen, i motsetning til den andre hormonbestanddel som inneholder et østrogenpreparat og et gestagenpreparat i kombinasjon som minst er tilstrekkelig for ovulasjonsinhibering, og det totale antall daglige hormonenheter er likt det totale antall dager av den ønskede syklus, idet den første hormonbestanddel omfatter 5-14, og den andre hormonbestanddel omfatter 23-14, daglige enheter, og antallet daglige

enheter av den første hormonbestanddel er lavere enn antallet daglige enheter av den andre hormonbestanddel, kjennetegnet ved at de daglige enheter er arrangert i emballasjeeinheiten slik at de daglige enheter av den andre hormonbestanddel skal tas først og de daglige

enheter av den første hormonbestanddel skal tas deretter, hvorved de daglige enheter av den andre hormonbestanddel ikke inneholder kombinasjonen av biogent østrogen og et syntetisk østrogen.

Foreliggende oppfinnelse angår et middel for hormonell prevensjon og/eller aknebehandling, inneholdende to hormonbestandddeler emballert romlig atskilt i en emballasjeenhet og ment for tidsmessig sekvensiell administrering, hvor hver av hormonbestanddelene er sammensatt av flere daglige hormonenheter plassert romlig atskilt og individuelt fjernbare i emballasjeenheten, idet en første av hormonbestanddelene vesentlig utelukkende inneholder et østrogenpreparat som aktiv hormonell bestanddel som bevirker en forstyrrelse av folikkelstimuleringen, i motsetning til den andre hormonbestanddel som inneholder et østrogenpreparat og et gestagenpreparat i kombinasjon som minst er tilstrekkelig for ovulasjonsinhibering, og det totale antall daglige hormonenheter er likt det totale antall dager av den ønskede syklus, idet den første hormonbestanddel omfatter 5-14, og den andre hormonbestanddel omfatter 23-14, daglige enheter, og antallet daglige enheter av den første hormonbestanddel er lavere enn antallet daglige enheter av den andre hormonbestanddel.

Tysk patentskrift nr. 41 04 385 beskriver et ovulasjonsinhiberende middel, så vel som en fremgangsmåte for hormonell prevensjon av den ovenfor beskrevne type, hvorved de daglige enheter av den første hormonbestanddel administreres først og enhetene av den andre hormonbestanddel administreres deretter på de påfølgende dager, fortrinnsvis for hormonal prevensjon innenfor den ønskede syklus, hvor den første daglige enhet av den første hormonbestanddel i den neste syklus følger på nytt ved utelukkelse av administreringspauser.

Det ovulasjonsinhiberende middel av den type, hvorved det tidligere anvendte administrasjonsfrie intervall på 6 eller 7 dager med de hittil anvendte typer av ovulasjonsinhibitorer erstattes med den kontinuerlige administrering av østrogenbestanddelen, dvs. de daglige enheter av den første hormonbestanddel, har bestemt vist seg som fordelaktig. Det er imidlertid vist at folikkelstimulering i realiteten forstyrres, men at ovulering ikke forhindres pålitelig, gitt den innledende anvendelse av midlet, når den første hormonbestanddel anvendes i en optimal lav dosering av de daglige enheter som fordelaktige for å minimalisere helserisikoen. Denne lave

prevensjonspålitelighet i den første administreringssyklus sammenlignet med de etterfølgende administreringssykluser, er basert på det faktum at den nye folikkelstimulering allerede begynner i den siste del av den luteale fase av den foregående ovuleringssyklus når det endogene gestradiol og det endogene østradiol og det endogene progesteron minsker.

Gitt den innledende anvendelse av en ovulasjonsinhibitor av en tradisjonell type som tilveiebringer et administreringsintervall, hvorved administreringen av tablettene vanligvis starter ca. på den første dag etter begynnelsen av menstruasjonen, kan prevensjonspåliteligheten forhøyes ved at administreringen gitt ved den innledende anvendelse allerede starter på den første menstruasjonsdag (Martindale 1993, side 1177). På grunn av anvendelsen av østrogen/gestagenkombinasjonen på dette tidlige tidspunkt blir ovulasjonen med de tradisjonelle ovulasjonsinhibitorer derved pålitelig forhindret, hvorved det aksepteres at den første administreringssyklus blir forkortet, dvs. hvorved det oppstår en sykluslengde på ca. 24 dager opp til begynnelsen av den neste menstruasjonsblødning. Av den samme årsak er det også allerede anbefalt å gi tradisjonelle preparater for å forkorte det administreringsfrie intervall, eller å fullstendig unngå den første administreringssyklus, når det skiftes fra en høy-dosert ovulasjonsinhibitor til en lavere dosert ovulasjonsinhibitor (loc. cit.).

Fordi folikkelstimuleringen i en normal ovulasjons-syklus således allerede begynner i den siste tredjedel av den luteale fase (før menstruasjonen) kan en pålitelig prevensjon, gitt innledende administrering av det ovulasjonsinhiberende middel av denne type, ikke lett sikres med daglige enheter av den første hormonbestanddel som doseres spesielt lavt, selv når administreringen av den første hormonbestanddel begynner på den første menstruasjonsdag, spesielt fordi den første administreringssyklus opp til den etterfølgende menstruasjons-blødning vil bli forlenget til ca. 30 dager.

Tysk patentskrift 43 08 406 (ikke tidligere publisert) beskriver allerede et ovulasjonsinhiberende middel i form av et kombinasjonspreparat for prevensjon, hvorved minst én hormonbestanddel inneholdende både østrogen og gestagen

tilveiebringes, hvorved de daglige enheter inneholder både et biogent østrogen og et syntetisk østrogen. Foreliggende oppfinnelse angår ikke slike preparater.

Målet for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et middel for å forbedre det ovulasjonsinhiberende middel av denne type slik at det oppnås høy prevensjonspålitelighet ved innledende administrering, selv ved anvendelse av daglige enheter av den første hormonbestanddel i en ekstremt lav dose.

Ved en utvikling av det ovulasjonsinhiberende middel ifølge foreliggende oppfinnelse er dette mål oppnådd ved et slikt arrangement av de daglige enheter i emballasjeeenheten at de daglige enheter av den andre hormonbestanddel er kjennetegnet ved at de skal inntas først, og de daglige enheter av den første hormonbestanddel er kjennetegnet ved at de skal inntas deretter, idet de daglige enheter av den andre hormonbestanddel ikke inneholder kombinasjonen av et biogent østrogen og et syntetisk østrogen.

Det kan derved sørges for at det totale antall daglige enheter nummereres kontinuerlig ifølge administrasjonsdager i hele den ønskede syklus, med start med tildeling av den første daglige enhet av den andre hormonbestanddel på den første administrasjonsdag.

Midlet ifølge foreliggende oppfinnelse kan også kjennetegnes ved en fast nummerering av de daglige enheter.

Midlet ifølge foreliggende oppfinnelse kan alternativt også kjennetegnes ved en variabel nummerering av de daglige enheter på en slik måte at den første administrasjonsdag valgfritt kan tildeles til den første daglige enhet av den første eller den andre hormonbestanddel.

Ved midlet ifølge foreliggende oppfinnelse kan det også sørges for at minst én av hormonbestanddelene i det minste delvis er utformet for oral administrering.

Det kan også sørges for at minst én av hormonbestanddelene i det minste delvis er utformet for transdermal administrering.

Ved foreliggende oppfinnelse foreslås det videre at minst noen av de daglige enheter av minst én av hormonbestanddelene (hhv.) kombineres for å danne en enhet med vedvarende

frigivelse.

Det foreslås ved dette at minst to par av den første og andre hormonbestanddel pakkes romlig atskilt i en emballasjeeenhet.

5 Foreliggende oppfinnelse kan også kjennetegnes ved minst én enhet med vedvarende frigivelse som overlapper minst to hormonbestanddelspar.

Til sist kan midlet ifølge foreliggende oppfinnelse også kjennetegnes ved at de daglige enheter av den andre 10 hormonbestanddel eller bestanddeler omfatter et trinnvis stigende østrogeninnhold.

Ved anvendelse av et hormonelt middel ifølge foreliggende oppfinnelse, startes administreringen av den første daglige enhet av den andre hormonbestanddel på den første menstruasjonsdag med den innledende administrering; alle videre 15 daglige enheter av den andre hormonbestanddel administreres deretter uten noen administrasjonsfritt intervall; alle daglige enheter av den første hormonbestanddel administreres deretter uten noe administrasjonsfritt intervall; og til slutt følger 20 deretter administreringen av den første daglige enhet av den andre hormonbestanddel i den etterfølgende syklus uten noe administrasjonsfritt intervall.

Det kan sørges for at dersom et hormonmiddel benyttes der de daglige enheter av den første hormonbestanddel er kjennetegnet ved at de inntas først og de daglige enheter av den 25 andre hormonbestanddel er kjennetegnet ved at de inntas deretter, så utelates de daglige enheter av den første hormonbestanddel ved innledende administrering av disse midler.

Videre administreres minst én av hormonbestanddelene 30 administreres transdermalt.

Minst én av de daglige enheter av minst én av hormonbestanddelene administreres også som en enhet med vedvarende frigivelse.

Til sist kan de daglige enheter av den andre hormonbestanddel eller bestanddeler omfatte et trinnvis økende østrogeninnhold. 35

Foreliggende oppfinnelse er basert på den overraskende erkjennelse at det også lykkes med vanlige ovulasjonshemmende midler å oppnå en høy prevensjonspålitelighet når

administreringen av den andre hormonbestanddel, dvs. østrogen-/gestagenbestanddelen startes på den første menstruasjonsdag. Man kan også gå frem på tilsvarende måte ved skifting fra et høydosert preparat av en tradisjonell type til et ovulasjonsinhiberende middel, dvs. umiddelbar administrering av de daglige enheter av den andre hormonbestanddel etter den siste østrogen-/gestagentablett av det tradisjonelle preparat, selv om dette ikke egentlig ville være nødvendig.

Middelet ifølge foreliggende oppfinnelse kan være inneholdt i en standardemballasje (f.eks. 7 daglige enheter av den første hormonbestanddel og 21 daglige enheter av den andre hormonbestanddel), der de 7 daglige enheter, eller hhv. tabletter av den første hormonbestanddel, utelates i den første administreringssyklus, slik at administrering av den første daglige enhet av den andre hormonbestanddel startes umiddelbart på den første menstruasjonsdag. Administrering i overensstemmelse med standard strategi følger deretter.

På den annen side kan det imidlertid fremgås på den måte at det anvendes en emballasjeeinheit hvori den andre hormonbestanddel er tilordnet til administrering på dag 1-21 ved en ønsket total syklus på 28 dager, og den første hormonbestanddel er tilordnet til administrering på dag 22-28, hvorved den neste emballasjeeinheit som starter med den andre hormonbestanddel følger deretter, etc.

Et ytterligere alternativ består i anvendelse av en emballasjeeinheit hvori antall administreringsdager kan bestemmes av brukere, slik at den første administreringsdag enten faller på den første daglige enhet av den første hormonbestanddel eller på den annen side på den første daglige enhet av den andre hormonbestanddel, idet det eventuelt kan anvendes en rund emballasjeform, slik som f.eks. anvendt for det kommersielt tilgjengelige preparat "Trisequens".

Den første hormonbestanddel og den andre hormonbestanddel kan dessuten ved det ovulasjonsinhiberende middel ifølge foreliggende oppfinnelse sammensettes i overensstemmelse med tysk patentskrift 41 04 385, hvilket er referert til for ytterligere forklaring i denne henseende.

Angående muligheten for transdermal administrering av minst én av hormonbestanddelene som tilveiebringes, men som

ikke er foretrukket ved foreliggende oppfinnelse, skal det bemerkes at Brit. Med. J. 297 (1988), 900-901 allerede har beskrevet at en ovulasjonsinhibering bevirkes ved transdermal applisering av 200 µg østradiol daglig, ved hjelp av plastere som skiftes hver tredje dag. Ved dette foregår ovulasjonsinhiberingen på grunn av virkningen av det permanent forhøyede østradiolnivå uten at et gestagen administreres. For å unngå en endometriumhyperplasi kan dessuten et gestagen administreres 7-10 dager i hver syklus, selv om dette ikke gir noe vesentlig bidrag til prevensjonen på grunn av den korte administreringstid. Den beskrevne fremgangsmåte er mindre pålitelig for unge kvinner og foreskriver ikke, til forskjell fra foreliggende oppfinnelse, anvendelse av en hormonbestanddel hvori et gestagenpreparat er til stede i en dosering som minst er tilstrekkelig til å inhibere ovulering.

Eksempler på utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse er beskrevet i det etterfølgende.

Eksempel 1

For ovulasjonsinhiberende behandling ble det anvendt et sekvensielt preparat som inneholdt 21 daglige enheter som hver inneholdt hhv. 2 mg østradiol og 1 mg noretisteronacetat, så vel som 7 daglige enheter som hver inneholdt 2 mg østradiol. Den første daglige enhet inneholdende 2 mg østradiol og 1 mg noretisteronacetat ble ved den første administrering gitt på den første menstruasjonsdag, hvorefter det ble administrert de ytterligere daglige enheter som hver inneholdt 2 mg østradiol og 1 mg noretisteronacetat og deretter de 7 daglige enheter inneholdende 2 mg østradiol, umiddelbart etterfulgt av den først av de 21 daglige enheter av den neste pakning med 2 mg østradiol og 1 mg noretisteronacetat. Midlet ble administrert i ett år og ga praktisk talt ingen bivirkninger fra begynnelsen av og med en ekstremt god prevensjonspålitelighet.

Eksempel 2

Det ble anvendt et ovulasjoninhiberende middel som inneholdt 18 daglige enheter med hver 20 µg etynyløstradiol og 150 µg etynylgestradiol, så vel som 10 daglige enheter med

20 µg etynyløstradiol. Administreringen tilsvarte eksempel 1. Observasjonene var likeledes tilsvarende som eksempel 1.

Eksempel 3

5 En intramuskulær injeksjon av 50 µg østradiol-undecylat ble utført hver fjerde uke (på den første dag) for ovulasjonsinhiberende behandling. 2 mg cyproteronacetat ble dessuten administrert oralt fra dag 6 til dag 28 (23 daglige enheter). Midlet oppviste ved god prevensjonspålitelighet
10 praktisk talt ingen bivirkninger.

Eksempel 4

100 µg østradiol ble daglig applisert transdermalt, ved hjelp av et plaster som ble skiftet to ganger pr. uke, for
15 ovulasjonsinhiberende behandling, dvs. på dag 1, dag 4, dag 8, dag 11 etc., tilsvarende hver 3,5 dag. 150 µg desogestrel ble dessuten administrert daglig mellom dag 8 og dag 28 (21 daglige enheter). Heller ikke her ble det observert noen nevneverdige bivirkninger, ved god prevensjonspålitelighet.

20 Både individuelt, så vel som i en vilkårlig kombinasjon, kan trekkene ved foreliggende oppfinnelse omtalt i beskrivelsen i det foregående, i figuren og i kravene, være vesentlige for anvendelse av middelet ifølge foreliggende oppfinnelse.

P a t e n t k r a v

1. Middel for hormonell prevensjon og/eller aknebehandling, inneholdende to hormonbestanddeler emballert romlig atskilt i en emballasjeenhet og ment for tidsmessig sekvensiell administrering, hvor hver av hormonbestanddelene er sammensatt av flere daglige hormonenheter plassert romlig atskilt og individuelt fjernbare i emballasjeenheten, idet en første av hormonbestanddelene vesentlig utelukkende inneholder et østrogenpreparat som aktiv hormonell bestanddel som bevirker en forstyrrelse av folikkelstimuleringen, i motsetning til den andre hormonbestanddel som inneholder et østrogenpreparat og et gestagenpreparat i kombinasjon som minst er tilstrekkelig for ovulasjonsinhibering, og det totale antall daglige hormonenheter er likt det totale antall dager av den ønskede syklus, idet den første hormonbestanddel omfatter 5-14, og den andre hormonbestanddel omfatter 23-14, daglige enheter, og antallet daglige enheter av den første hormonbestanddel er lavere enn antallet daglige enheter av den andre hormonbestanddel, k a r a k t e r i s e r t v e d at de daglige enheter er arrangert i emballasjeenheten slik at de daglige enheter av den andre hormonbestanddel skal tas først og de daglige enheter av den første hormonbestanddel skal tas deretter, hvorved de daglige enheter av den andre hormonbestanddel ikke inneholder kombinasjonen av biogent østrogen og et syntetisk østrogen.

2. Middel ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det totale antall daglige enheter er fortløpende nummerert i overensstemmelse med administreringsdager i hele den ønskede syklus, med start med tilordning av den første daglige enhet av den andre hormonbestanddel til den første administreringsdag.

3. Middel ifølge krav 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d en fast nummerering av de daglige enheter.

4. Middel ifølge krav 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d en variabel nummerering av
de daglige enheter på en slik måte at den første administrer-
ingsdag valgfritt kan fastsettes til den første daglige enhet
5 av den første eller andre hormonbestanddel.

5. Middel ifølge ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at minst én av hormon-
bestanddelene i det minste delvis er utformet for oral admini-
10 strering.

6. Middel ifølge ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at minst én av hormon-
bestanddelene i det minste delvis er utformet for transdermal
15 administrering.

7. Middel ifølge ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at minst noen av enheter
av minste én av hormonbestanddelene er kombinert for å danne
20 en enhet med vedvarende frigivelse.

8. Middel ifølge ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at minst to par av første
og andre hormonbestanddel er pakket romlig atskilt i en
25 emballasjeeenhet.

9. Middel ifølge kravene 7 og 8,
k a r a k t e r i s e r t v e d at minst én enhet med ved-
varende frigivelse overlapper minst to hormonbestanddelspar.

10. Middel ifølge ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de daglige enheter av
den andre hormonbestanddel eller bestanddeler omfatter et
østrogeninnhold som øker trinnvis.