



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83915 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/00
A61K 31/56
A61K 31/57
A61P 15/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) БАГАТОФАЗНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ КОНТРАЦЕПЦІЇ НА ОСНОВІ НАТУРАЛЬНОГО ЕСТРОГЕНУ

1

2

(21) а200611799
(22) 15.04.2005
(24) 26.08.2008
(86) РСТ/ЕР2005/004022, 15.04.2005
(31) 10 2004 019 743.1
(32) 20.04.2004
(33) DE
(46) 26.08.2008, Бюл.№ 16, 2008 р.
(72) ЕНДРІКАТ ЯН, DE/СА, ДЮСТЕРБЕРГ БЕРНД, DE/DE
(73) БАЙЄР ШЕРІНГ ФАРМА АКЦІОНГЕЗЕЛЛЬ-ШАФТ
(56) EP A 0770388 02.05.1997
US B1 6670350 30.12.2003
(57) Багатофазний препарат для контрацепції на основі натурального естрогену з синтетичним гестагеном, який відрізняється тим, що перша фаза

складається з 2 добових дозованих одиниць натурального естрогену естрадіолвалерату в кількості 3мг, друга фаза складається з 2 груп добових дозованих одиниць, причому перша група складається з 5 добових дозованих одиниць комбінації з 2мг естрадіолвалерату й принаймні подвійної або потрійної дози, яка пригнічує овуляцію, синтетичного гестагену діеногесту або дроспіренону, а друга група утворюється з 17 добових дозованих одиниць комбінації з 2мг естрадіолвалерату й принаймні потрійної або чотириразової дози, яка пригнічує овуляцію, діеногесту або дроспіренону, третя фаза складається з 2 добових дозованих одиниць із 1мг естрадіолвалерату, і наступна фаза складається з 2 добових дозованих одиниць фармацевтично прийнятного плацебо.

Винахід стосується багатофазного препарату для контрацепції на основі натурального естрогену з синтетичним гестагеном.

Цей багатофазний препарат у порівнянні з відомими звичайними препаратами, що пригнічують овуляцію, які давно зарекомендували себе як надійні в широкому застосуванні, забезпечує протягом всієї тривалості циклу більш високу надійність контрацепції, поліпшує циклічний характер кровотечі та мінімізує або усуває побічні дії, такі як нагрубання молочних залоз, головні болі, депресивні розлади і видозміни лібідо та інше.

З патентної літератури є відомими багатофазні препарати на основі натурального естрогену в комбінації з гестагеном.

Опис винаходу до [патенту EP 0 770 388 B1] розкриває багатофазний препарат для контрацепції, перша фаза якого складається з від 2 до 4 добових дозованих одиниць, і кожна добова дозована одиниця як активна речовина містить винятково натуральний естроген. Друга фаза багатофазного препарату складається з 2 груп добових дозованих

одиниць з комбінацією із принаймні одного натурального естрогену і принаймні одного синтетичного або натурального гестагену. При цьому перша група утворюється з від 5 до 3 добових дозованих одиниць, а друга група утворюється з від 17 до 13 добових дозованих одиниць. Третя фаза складається з від 2 до 4 добових дозованих одиниць, і кожна добова дозована одиниця як активну речовину містить винятково натуральний естроген. Добова дозована одиниця в натуральному естрогені в межах фаз залишається постійною, однак з фази 1 до фази 3 знижується. Вміст у синтетичних або натуральних гестагенах у другій групі другої фази перевищує вміст у першій групі. Заклучна фаза складається з від 2 до 4 добових дозованих одиниць і кожна добова дозована одиниця містить як активну речовину фармацевтично прийнятне плацебо.

У прикладі застосування 5 вказана комбінація з естрадіолвалерату з діеногестом. При цьому в першій фазі приймаються 3 добові дозовані одиниці 3мг естрадіолвалерату, у другій фазі, у пер-

(13) C2

(11) 83915

(19) UA

шій групі 4 добові дозовані одиниці 2мг естрадіолвалерату плюс 1мг дієногесту, у другій групі цієї другої фази 16 добових дозованих одиниць 2мг естрадіолвалерату плюс 2мг дієногесту і у третій фазі 2 добові дозовані одиниці 1 мг естрадіолвалерату. Заключна фаза містить 3 добові дозовані одиниці фармацевтично прийнятного плацебо.

Для підтвердження контрацептивної надійності була радіоімунологічно виміряна концентрація прогестерону в сироватці. Граничне значення прогестерону було позначене 4,0нг/мл. Середня норма проміжних кровотеч (проривні та мажучі кровотечі) зменшувалася приблизно від 45 до 53% від першого циклу прийому до останнього циклу прийому.

Далі відомо, що контрацептивна надійність комбінованих препаратів ґрунтується на дії обох компонентів, естрогену та гестагену.

Крім того, також відомо, що для пригнічення овуляції необхідна щоденна доза дієногесту становить 1,0мг – [Dienogest: Praktikum und Klinik eines neuen Gestagens, вид. Von A.T.Teichmann, Walter de Gruyter Berlin/New York, (1995), стор. 101] і дроспіренону 2,0-3,0мг (Rosenbaum P, Schmidt W, Heimerhorst F M та ін., Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone)... Eur contracept. Reprod. Health Care 5:16-24 (2000)).

Також [TAUBERT, H.-D. і KUHLE, H. (Kontrazeption mit Hormonen, вид. Taubert, H.-D. та ін., Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York, (1995), стор. 160] указують на те, що немає ніякого зв'язку між появою проміжних кровотеч і низьких концентрацій естрогену в сироватці, тут етіологією естрадіолу, або даного гестагену.

Тому задачею винаходу є розкриття засобу для гормональної контрацепції на основі натурального естрогену, який у порівнянні зі звичайними відомими препаратами, які пригнічують овуляцію, на основі натурального естрогену здійснює протилежну всієї тривалості циклу більш високу контрацептивну надійність, поліпшує циклічний характер кровотечі та мінімізує побічні дії, такі як набуття молочних залоз, головні болі, депресивні розлади і видозміни лібідо та інше, або усуває їх. Ця задача відповідно до винаходу вирішується за допомогою багатозадачного препарату для контрацепції, перша фаза якого складається з 2 добових дозованих одиниць натурального естрогену 3мг естрадіолвалерату. Друга фаза складається з 2 груп добових дозованих одиниць, причому перша група містить 5 добових дозованих одиниць комбінації з 2мг естрадіолвалерату й принаймні подвійної або потрійної дози, що пригнічує овуляцію, синтетичного гестагену. Друга група другої фази складається з 17 добових дозованих одиниць комбінації з 2мг естрадіолвалерату й, принаймні, потрійної або чотириразової дози, що пригнічує овуляцію, синтетичного гестагену. Третя фаза містить 2 добові дозовані одиниці з 1 мг естрадіолвалерату і наступна фаза 2 добові дозовані одиниці фармацевтично прийнятного плацебо.

Як гестагенна активна речовина переважно можуть бути використані дієногест, дроспіренон або гестаген з, принаймні, подвійною його відомою дозою, що пригнічує овуляцію. Також можливе

використання як гестагенних активних речовин похідних 19-нортестостерону, таких як левоноргестрел, гестоден, норгестимат, дезогестрел і норестерон та їхніх похідних, таких як ацетат норестерону й норестерону енантат й речовин C-21-прогестогену, таких як ацетат хлормадинону, ацетат ципротерону і ацетат медроксипрогестерону.

Багатофазний препарат відповідно до винаходу є особливо прийнятним для перорального застосування, але також можливі і такі форми введення як інтравагінальне, парентеральне, включаючи місцеве, ректальне, інтраназальне, інтрабукальне або сублінгвальне застосування.

Багатофазний препарат виготовляється за допомогою звичайних твердих або рідких носіїв або розріджувачів і, як правило, фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, які використовуються, відповідно до бажаного способу застосування із призначеним дозуванням відомим способом.

Для перорального введення переважним є використання таблеток, таблеток з плівковим покриттям, драже або твердих желатинових капсул.

Приклади здійснення винаходу

Винахід може бути продемонстрований за допомогою декількох прикладів застосування. При цьому насамперед підтверджується контрацептивна надійність, циклічний характер кровотеч у жінок, а також переносимість режимів.

Контрацептивна надійність

Оцінка контрацептивної надійності була визначена за допомогою шкали Хугланда (Hoogland Score), що застосовується для визначення розміру фолікула, рівня естрадіолу й концентрації прогестерону. У цьому випадку в обрані дні циклу радіоімунологічно вимірювалася концентрація прогестерону в сироватці і визначалася кількість овуляцій (шкала Хугланда 6) і лютеїнізованих, тих що не лопнули фолікулів (шкала Хугланда 5).

Стабільність циклу

Стабільність циклу була оцінена за допомогою врахованих для кожного циклу зразків кровотеч. При цьому особливий інтерес представляла поява проміжних кровотеч (проривних або мажучих кровотеч). Вид підвищення був стандартизований. Оцінка даних проводилася описово.

Переносимість

Переносимість оцінювалася за допомогою суб'єктивних відчуттів, таких як головні болі, депресивні розлади, набуття молочних залоз, розлад з боку шлунково-кишкового тракту (нудота/блювота), набряки і видозміни лібідо.

Приклад застосування 1

Застосовувався наступний режим:

Дні від 1 до 2	3мг естрадіолвалерату/д
Дні від 3 до 7	2мг естрадіолвалерату/д+ + 2мг дієногесту/д
Дні від 8 до 24	2мг естрадіолвалерату/д+ +3мг дієногесту/д
Дні від 25 до 26	1мг естрадіолвалерату/д
Дні від 27 до 28	плацебо

Дослідження проводилося на 93 пацієнтках у віці від 18 до 35 років. Тривалість прийому становила відповідно 3 цикли, причому спостерігалися тільки цикли 2 і 3.

В 2-ому циклі (первинна змінна величина) овуляція відбувалася у 3 з 93 жінок (3,23%), в 3-му циклі у 2 з 92 жінок.

Цим було документально підтверджене надійне пригнічення овуляції у 96,77 % при використанні режиму застосування відповідно до винаходу.

Одночасно була відзначена гарна переносимість при використанні режиму застосування відповідно до винаходу.

Приклад застосування 2

Дні від 1 до 2	3мг естрадіолвалерату/д
Дні від 3 до 7	2мг естрадіолвалерату/д + 3мг дієногесту/д
Дні від 8 до 24	2мг естрадіолвалерату/д + (4)мг дієногесту/д
Дні від 25 до 26	1мг естрадіолвалерату/д
Дні від 27 до 28	плацебо

Дослідження проводилося на 93 пацієнтках у віці від 18 до 35 років. Тривалість прийому становила відповідно 3 цикли, причому спостерігалися тільки цикли 2 і 3.

В 2-ом циклі (первинна змінна величина) овуляція відбувалася у 2 з 93 жінок (2,15%), в 3-му циклі у 2 з 92 жінок.

Цим могло бути задокументоване надійне пригнічення овуляції у 97,85% при використанні режиму застосування відповідно до винаходу.

Одночасно відзначена гарна переносимість при використанні режиму застосування відповідно до винаходу.

За допомогою обох прикладів може бути відзначене достатнє пригнічення овуляції у 97,85% або у 96,77%. Новітні дослідження звичайних препаратів для пригнічення овуляції згідно з [Pierson R A та ін., "Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development ...", Fertil. Steril. 80 (1), стор. 34-42 (2 003)] проводять також із препаратами, які давно виявилися надійними і безпечними в широкому застосуванні, у певному процентному співвідношенні овуляцій. В 2-ому циклі терапії овуляції могли спостерігатися, наприклад, при застосуванні трифазного перорального контрацептива який містить левоноргестрел у 14% (3 з 22), монофазного перорального контрацептива який містить левоноргестрел (6 з 25) і трифазного перорального контрацептива який містить норгестимат у 16% (4 з 25). Ці дані чітко перевищують дані препаратів відповідно до винаходу, тому в порівнянні з Pierson та ін. заявлений препарат може вважатися більш надійним.