



(12) PATENT

(19) NO

(11) 330885

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

*A61K 31/57 (2006.01)*  
*A61K 9/20 (2006.01)*  
*A61K 9/28 (2006.01)*  
*A61K 9/48 (2006.01)*  
*A61K 31/565 (2006.01)*  
*A61K 9/14 (2006.01)*  
*A61P 5/30 (2006.01)*  
*A61P 15/18 (2006.01)*

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20021948	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.10.24 PCT/FR2000/02952
(22)	Inng.dag	2002.04.25	(85)	Videreføringsdag	2002.04.25
(24)	Løpedag	2000.10.24	(30)	Prioritet	1999.10.25, WO, PCT/FR99/02587
(41)	Alm.tilgj	2002.06.25			
(45)	Meddelt	2011.08.08			
(73)	Innehaver	Laboratoire Theramex, Immeuble "Les Industries", 6, avenue du Prince-Héréditaire-Albert, MC-98000 MONACO, Monaco			
(72)	Oppfinner	Jacques Paris, 31, avenue Cap-de-Croix, Le Clos de Cimiez, Bâtiment E, Porte 1, F-06100 Nice, Frankrike			
(74)	Fullmektig	Jean-Louis Thomas, 16,rue Gabriel-Péri, F-94220 Charenton-le-Pont, Frankrike Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	<b>Anvendelse av et preparat som omfatter østradiol og nomegestrolacetat for fremstilling av et prevensjonsprodukt, samt et prevensjonsprodukt.</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	NO 324357 B1			
(57)	Sammendrag				

---

Foreliggende oppfinnelse er gjort innen det kjemiske området, og mer spesifikt, innen feltet for terapeutisk kjemi. Særlig omfatter oppfinnelsen nye prevensjonspreparater omfattende et progesteron og et østrogen, særlig er nye farmasøytiske preparater for prevensjon anvendt, som er kjennetegnet ved at de inneholder en ester av nomegestrol og østradiol som aktive forbindelser sammen med, eller i blanding med, en inert, ikke-toksisk, farmasøytisk kompatibel eksipiens eller vehikkel som er egnet for oral administrasjon.

Foreliggende oppfinnelse omfatter anvendelse av et preparat som omfatter østradiol og nomegestrolacetat for fremstilling av et prevensjonsprodukt, samt et prevensjonsprodukt

5 Blant prevensjonsmidler som er mest utbredt og mest effektivt anvendt er hormonkombinasjoner som virker ved hjelp av tre ulike mekanismer, arrangert etter viktighet:

- inhibering av gonadotropisk funksjon, som holder tilbake sekresjonen av FSH og LH fra hypofysen og derved forebygger modning av eggstokkfollikkelen og forekomsten av den ovulatoriske topp av LH som er essensiell for frigjøring av egg;
- 10 - forandringer i sekresjonen og de fysiokjemiske egenskaper ved at eggehviteslimet fra livmorhalsen gjør denne impermeabel for sædceller;
- inhibering av utviklingen av uterin mukus, som blir uegnet for eggimplantasjon.

I de østroprogestative kombinasjoner anvendt heri som prevensjonsmiddel skyldtes inhiberingen av gonadotropisk funksjon hovedsakelig østrogenfraksjonen bestående av et syntetisk østrogen: etinyløstradiol. Ved hjelp av simultan anvendelse av 19-nor-testosteronderivater forsterker den progestative fraksjon denne inhibering av ovulasjon og også sikrer de perifere prevensjonseffekter på eggehvittemukus fra livmorhalsen og endometriet.

20 Anvendelsen av de østroprogestative prevensjonsmiddelkombinasjoner som er tilgjengelige har imidlertid mange ulemper.

Etinyløstradiol har en meget kraftig virkning på leverfunksjon; dette gjenspeiles i hovedsak ved forstyrrelser i syntesen av koagulasjonsfaktorer og ved anomalier i lipidprofilen av plasma (Bonnar, et al., 1987, Meade, 1988, Lindberg et al., 1989, von Shultz et al., 1989, Daly og Bonnar, 1990, Burkman, 1997, Spitzer, 1997). Følgelig er 25 anvendelsen av østroprogestative prevensjonsmidler problematisk for kvinner i risikogrupper (kvinner som lider av sirkulatoriske forstyrrelser, kvinner som befinner seg rundt overgangsalderen, kvinner som røker, osv.). Denne virkning er mer og mer tydelig ettersom de skadelige virkninger av etinyløstradiol videre kan økes ved den progestative fraksjon på mengden av en resterende androgen aktivitet som ofte er til stede (Bonnar, 30 1987, Sabra og Bonnar, 1983, Bonnar et al., 1987).

Den progestative fraksjon av de østroprogestative prevensjonsmidler, som for tiden er tilgjengelige, består vanligvis av et 19-nor-testosteronderivat som, slik som etinyløstradiol, har en negativ virkning på leverfunksjon, lipidprofilen og blodkar. Selv om dette ikke har blitt definitivt vist, er de fleste moderne 19-nor-testosteronderivater, 35 kjent som tredje generasjons progestativer, mistenkt for å indusere en økning i tromboemboliske hendelser (O'Brien, 1999).

For å unnsnippe ulempene med etinyløstradiol er 19-nor-testosteronderivater av og til anvendt alene som prevensjonsmiddel, på to ulike måter:

- enten i lav dose, og i dette tilfellet sikres den preventive virkning av de perifere effekter av det progestative middel; grunnen for dette er at inhiberingen av ovulasjon ikke er konstant, ettersom de lave doser av det progestative middel meget ofte tillater utvikling av ovarie-follikler og, i visse tilfeller, en økning i den endogene sekresjon av østradiol;

5 - eller i høye doser, for entydig å inhibere ovulasjon, men med en risiko for å danne hypo-østrogeneri, for således å begrense anvendelsen av disse hos unge kvinner.

Oppsummert ser det ut til å være meget anvendbart å ha tilgjengelig en østro-progestativ kombinasjon som er så effektiv som de forbindelser som for tiden er tilgjenge-lige, men som er uten de farlige bivirkninger av disse.

10 For å oppnå dette var det åpenbart meget lett å gjøre det følgende:

- erstatte etinyløstradiol (EE) med hormonet som var sekrrert av ovariene, 17beta-østradiol (E2), som er mye mindre toksisk enn EE (Buckman et al., 1980, Bergink et al., 1981, Lindberg et al., 1989), men er svakt antigonadotropisk (Hirvonen, 1995). Mange forsøk er blitt gjort, men ingen har resultert i et produkt som er gjort tilgjengelig for kvinner. Generelt  
15 var de antiovlatoriske virkninger klart oppnådd, men de mange feil skyldtes for det meste dårlig kontroll av menstruasjonssyklusen med tilstedeværelse av blodflekker og mellomblødninger som gjorde fremgangsmåten uakseptabel.

Kombinasjoner av naturlige østrogener med desogestrel (Wenzl, 1993, Kivinen og Saure, 1996, Csemicsky et al., 1986), med kypoteronacetat (Hirvonen et al., 1988,  
20 Hirvonen et al., 1995) med noretisteron (Astedt et al., 1977, World Health Organization, 1980, Serup et al., 1981) ble funnet å kunne brukes som prevensjonsmiddel, men mellom-blødning, blodflekker og dårlig kvalitet på periodene var uakseptabel. I enkelte tilfeller lå grunnen for disse feil i en utilstrekkelig østrogenstimulering som skyldes dårlig biotil-gjengelighet av østradiol eller estere av denne; den overdrevent intense progestative  
25 virkning førte til en delvis inhibering av endometrisk proliferasjon og således en tilfeldig blødning (Hirvonen et al., 1995, Csemicsky et al., 1996). Kun en kombinasjon ga tilfreds-stillende resultater med hensyn til kontroll av menstruasjonssyklusen; dette er kombina-sjonen av østradiolvalerat og dienogest (Oettel et al., 1999, Hoffmann et al., 1999). Ifølge disse forfatterne var det antatt at de positive resultater skyldes en kraftig dissosiasjon  
30 mellom sentralaktivitet (antiovlatorisk aktivitet) og perifer aktivitet (endometrisk aktivitet) til fordel for denne siste aktivitet med hensyn til dienogest. Oppsummert viser alle de publiserte dataene at resultatet nært avhenger av den antigonadotropiske effekt av det progestative middel, biotilgjengeligheten av østradiol eller derivater derav i den anvendte formulering og et optimalt forhold mellom de østrogene og progestative stimuleringer.

35 - Erstatning av 19-nor-testosteronderivatet med et høy antigonadotropisk, syntetisk, progestativt middel som er kjent for ikke å ha noen innvirkning på leverfunksjonen, sukker-lipidmetabolisme eller blodkoaguleringsfaktorer.

### **Oppsummering av oppfinnelsen**

Foreliggende oppfinnelse omfatter anvendelse av et preparat som omfatter (i) fra 0,3 mg til 3 mg av østradiol eller en ester derav, (ii) fra 0,1 mg til 1,25 mg av nomegestrolacetat og (iii) farmasøytisk akseptable eksipienser der forholdet mellom østradiol eller en ester derav og nomegestrolacetat er fra 1 til 5, for fremstilling av et prevensjonsprodukt.

Oppfinnelsen omfatter også et prevensjonsprodukt, kjennetegnet ved at det omfatter 21 til 28 tabletter som omfatter (i) fra 0,3 mg til 3 mg østradiol eller en ester derav, (ii) fra 0,1 mg til 1,25 mg nomegestrolacetat og (iii) farmasøytisk akseptable eksipienser.

### **Utfyllende informasjon**

Det beskrives således et nytt, oralt prevensjonsmiddel for kvinner i fertil alder (unge eller før overgangsalder); formuleringen er basert på kombinasjonen:

1. av et syntetisk progestativt middel som ikke har metaboliske bivirkninger, nomegestrol eller estere derav, der antigonadotropisk effekt er uventet funnet å være potensiert av østradiol eller estere derav;

2. av østradiol, eller derivater derav, for å kompensere for hypoøstrogeneri, induisert av det progestative middel som administreres over en forlenget periode i syklusen;

3. og anvendelse av et optimalt forhold mellom den østrogene fraksjon og den progestative fraksjon, for å sikre god kontroll med menstruasjonssyklusen.

Den østrogene komponent involverer østradiol eller en ester derav, slik som f.eks., valerat, benzoat, enantat osv.; de anvendte doser beregnes i form av østradiolekvivalenter. Dosene varierer fra 0,3 mg til 3 mg pr dag med en preferanse for et nivå fra 0,5 mg til 2 mg pr dag. Ifølge dataene i litteraturen (Hirvonen, 1995) er disse dosene utilstrekkelige for å sikre inhibering av ovulasjon, men de tilsvarer dosene som anvendes for å kompensere for hypoøstrogene tilstander. For eksempel for kvinner i overgangsalderen er den anbefalte dose som skal til for å kompensere for de hypoøstrogene tilstander ca 1,5 mg.

Den progestative komponent involverer nomegestrol eller en ester derav. Nomegestrolacetat anvendes fortrinnsvis. Området for dosene er mellom 0,1 og 2,5 mg pr dag og fortrinnsvis mellom 0,3 og 1,25 mg pr dag. I disse meget lave doser hemmer nomegestrolacetatet, kombinert med østradiol, ovulering og follikkelmodning i 100 % av tilfellene når de to aktive hovedforbindelsene administreres sammen fra 1. til 21. dag i syklusen, med akseptable frekvenser av fravær av blødning og mellomblødning.

Området for forholdet mellom østradioldosene og nomegestrolacetatdosene er fra ca 1 til 5, og dette forhold er fortrinnsvis mellom ca 1,5 og 2,5.

Kombinasjonen av nomegestrolacetat og østradiol administreres daglig med samme dose fra 1. dag i syklusen, over en periode som kan variere fra 21 til 28 dager. Deretter

mottar kvinnen en placebotablett daglig over en tidsperiode som er påkrevet for å fullføre 28-dagerssyklusen (0 til 7 dager).

Nomegestrolacetat er en kraftig, oralt aktivt, progestativt middel som har en ny farmakologisk profil;

- 5 - i likhet med 19-nor-testosteronderivater, har nomegestrolacetat høy antigonadotropisk aktivitet, men til forskjell fra disse 19-nor-testosteronderivater, vises ingen resterende androgen eller østrogenaktivitet, og det har kraftig anti-østrogenaktivitet;
- i likhet med 17alfa-hydroksyprogesteronderivater, har dette en ren farmakologisk profil, men, til forskjell fra de ovennevnte derivater, har det en kraftig antigonadotropisk virkning.

10 Nomegestrolacetat tilhører kategorien av progestative midler kjent som hybrider (Oettel et al., 1999) som ikke har skadelige, metabolske virkninger på grunn av fraværet av 17 $\alpha$ -etinylfunksjonen og som kombinerer fordelene med progesteronderivater med de til de mer moderne 19-nor-testosteronderivater.

Et klinisk forsøk lignende Kaufmannforsøket gjorde det mulig å vise at den  
15 endometriske konversjon oppnås med en daglig dose på 1 mg nomegestrolacetat, dvs. 10 mg i hele syklusen. Det har tidligere blitt vist (Bazin et al., 1987) at inhiberingen av ovulasjon og fraværet av follikkelutvikling ble oppnådd hos kvinner med en daglig dose på 2,5 mg nomegestrolacetat. Forholdet mellom den ovulasjonsinhiberende aktivitet hos kvinner (i mg/dag) i forhold til endometrisk luteiniserende aktivitet (i mg/syklus) som  
20 definert av Neumann (1977) er således i en størrelsesorden på 0,2, dvs. nært opptil verdiene for cyproteronacetat og klormadinonacetat, noe som indikerer en kraftig sentral aktivitet (Oettel et al., 1999). På denne måte avviker dette klart fra dienogest, der aktiviteten mangler balanse i forhold til fordelene av den perifere aktivitet. Følgelig er det slik at resultatene  
25 observert med en østradiolvalerat/dienogestprevensjonsmiddelkombinasjon ikke på noen måte antyder, eller gjør resultatene observert med østradiol/nomegestrolacetatkombinasjon ifølge oppfinnelsen, åpenbar.

Studie av den antiovulatoriske effekt av nomegestrolacetat/østradiolkombinasjonen viser en uventet forsterkning av de antigonadotropiske effekter av nomegestrolacetat som følge av østradiol, ettersom inhiberingen av ovulasjon og fraværet av follikkelutvikling  
30 oppnås med en lav dose, i området på 0,625 mg. Disse resultater kan ikke komme fra en antigonadotropisk effekt av østradiol, heller ikke fra en addisjon av effekter mellom de to aktive forbindelser ettersom dosene av østradiol som er anvendt er mye lavere enn dosene som er kjent for å inhibere ovulasjon (Hirvonen et al., 1995). Følgelig er denne uventede observasjon et tegn på en reell innovasjon, ettersom den tillater anvendelse av lavere doser  
35 av progestativt middel og således bedre toleranse; dette avviker fra gjenstanden i fransk patent 2 754 179 tilhørende søkeren, hvorved området av nomegestrolacetat ikke kunne utvides fra 1,5 til 5 mg.

Det beskrives således et østroprogestativt middel som administreres på en enkelttrinns måte fra første dag i syklusen over 21 til 28 dager. Dette avviker fra kravene i mange

patenter som beskriver kombinasjonen av østradiol eller av en østradiolester administrert på multi-trinnsmåter med modifiserte doser av østrogen og/eller progestativt middel fra et stadium til et annet og, av og til, en forandring av det progestative middel fra et trinn til et annet. Det refereres f.eks. således til patentene

5	EP 770338,	WO 9741868,	WO 9909993,	WO 9835682,
	WO US 9817288,	WO 9602486,	WO 9707074,	WO 9707083,
	WO 9707084,	WO 9707085,	WO 9707089,	WO 9712785,
	WO 9712785,	WO 9712786,	WO 9712787,	WO 9712788,
	WO 9712789,	WO 23228,	WO 9741868,	WO 9913882,
10	EP 491 438,	EP 491 415,	WO 9004330,	EP 3092263,
	US 4628051,	EP 0911029 A2,	EP 0770388 A1,	DE 3229612,

og også publikasjonene til Hirvonen et al. (1988, 1995) som beskriver en totrinns prevensjonsmetode med østradiolvalerat/kyproteronacetatkombinasjonen eller den til Hoffmann et al. (1988) som beskriver en to-trinns prevensjonsmetode med østradiol-valerat/dienogestkombinasjon.

15 Det beskrives også en fremgangsmåte for prevensjon der  $17\beta$ -østradiol eller en av esterene derav og nomegestrol eller en av esterene derav, fortrinnsvis nomegestrolacetat kombineres. Denne prevensjonsmetode er ny med hensyn til patentene og publikasjonene rettet mot østroprogestative kombinasjoner av østradiol (eller til noen av esterene derav) og

20 av et progestativt middel administrert på en enkelttrinnsmåte, ettersom det generelt beskrives i litteraturen at det samlede, kliniske resultat fullt ut er avhengig av egenskapene til det progestativt middel som anvendes, dets farmakologiske profil, dets virkninger på hypotalamus-hypofyseaksen av forholdet mellom den "sentrale" effekt/"perifere" effekt og forholdet mellom østrogen og progestativ aktivitet. Av disse grunner kan ikke enkelttrinns-

25 metodene for prevensjon beskrevet i enkelte patenter, slik som f.eks. WO 95/17194, WO 99/12531 og EP 0 253 607 og i enkelte publikasjoner, slik som f.eks., de som omfatter noretisteron/østradiolkombinasjoner (Astedt et al., 1977, Task force on oral contraception, 1980, Serup et al., 1981), de som omfatter desogestrel/østradiolkombinasjoner (Wentzl et al., 1993, Csemicsky et al., 1996) eller kombinasjoner av dienogest og østradiol (Hoffmann

30 et al., 1998) kan ikke anvendes i kombinasjon med nomegestrolacetat/østradiol, ettersom de kun ble validert for østrogen og det progestative middel ifølge oppfinnelsen. I tillegg til dette er det faktum at potenseringen observert mellom østradiol og nomegestrolacetat gjør enhver ekstrapolering av doser fra den farmakologiske profil unødvendig. Videre har nomegestrolacetat aldri blitt motholdt som progestativt middel som kan anvendes. Patentene

35 EP 309 263 og WO 90/04330 angir muligheten for å anvende 17alfa-19-nor-progesteron og estere derav, men på den annen side må det bemerkes at nomegestrolacetat ikke er en 17alfa-19-nor-progesteronester, og på den annen side, at 17alfa-19-nor-progesteronester har antidiuretiske egenskaper som gjør disse uegnet for anvendelse for kvinner (Paris et al., 1987).

En foretrukket forbindelse vil være en forbindelse som inneholder 0,312 mg nomegestrolacetat pr 1 mg østradiol eller 0,625 mg nomegestrolacetat og 1 mg østradiol eller 0,625 mg nomegestrolacetat og 1,5 mg østradiol eller alternativt 0,625 mg nomegestrolacetat og 2 mg østradiol.

5 De farmasøytiske preparater som beskrevet heri er de som er egnet for administrering av fordøyelsesveien, særlig i form av vanlige tabletter eller tabletter dekket med en film, tabletter dekket med sukker, gelkapsler, lamellkapsler, piller, kapsler eller pulvere, som kan, eller ikke kan, inneholde smaksstoffer. De inneholder et fortynningsmiddel og/eller et fyllstoff og/eller tablettadjuvans og/eller et smøremiddel og/eller et spaltnings-  
10 middel. Filmdannende midler som kan nevnes er hydroksypropylmetylcellulose (hypro-mellose) og celluloseacetofalat.

Bindemidler som kan anvendes er polyvinylpyrrolidon, karboksymetylcellulose, kryssbundet karboksymetylcellulose, mikrokrystallinsk cellulose, etylcellulose, hydroksy-etylcellulose eller en stivelse, som kan, eller ikke kan, være kjemisk modifisert. Fyllstoffer  
15 som kan nevnes er kalsiumkarbonat, magnesiumkarbonat, magnesiumfosfat, ulike former for leire, zeolitter, diatomejord, osv. Tablettadjuvanser som kan nevnes er sukker eller laktose i pulverform. Smøremidler som kan nevnes er talkum, kalsiumstearat, magnesiumstearat og kolloidal silika. Spaltningsmidler som kan nevnes er mannitol, karboksymetyl-  
stivelse og polyvinylpyrrolidon.

20 Generelt er vekten av preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse mellom 40 og 100 mg, og sammensetningen omfatter fra 80 til 99 % fortynningsmidler og eksipienser pr 1 til 20 % av aktive stoffer.

Nomegestrolacetat og østradiol kan administreres samtidig, kombinert i en enkelt formulering eller, på den annen side, kan være til stede i to farmasøytiske former som  
25 innføres suksessivt eller samtidig.

Den daglige dose vil være ett eller to inntak, og varigheten av behandlingen vil strekke seg utover hele måneden. Totalt vil den gjennomsnittlige, månedlige dose av nomegestrolacetat være i området fra 8 mg til 75 mg. Disse dosene er fullt ut tolererbare.

### 30 **Eksempel 1: eksempler på formuleringer**

Kombinasjonen av nomegestrolacetat og østradiol ble presentert i form av vanlige tabletter eller tabletter dekket med film.

I disse preparatene ble østradiol fordelaktig introdusert inn i den endelige blanding i form av en forblanding inneholdende fra 2 til 5 % østradiol i povidon (10 til 25 %) og  
35 laktose (qs 100 %), slik som f.eks.:

FORMULERINGER	MG/TABLETT	%
Østradiol	1,00	2,50
Povidon	6,00	15,00
Laktose	33,00	82,50
Isopropylalkohol	# 6,14	# 15,35
Demineralisert vann	# 1,06	# 2,67
<b>TOTALT FAST STOFF</b>	<b>40,00</b>	<b>100,00</b>

Denne forblanding ble introdusert inn i den endelige blanding for å erholde en tablett ved hjelp av direkte tabletering.

De ordinære, ferdige tabletter veide generelt fra 60 til 90 mg og hadde den samlede  
5 formulering som angitt nedenfor:

#### **Formuleringer av de vanlige tablettene**

<b>Sammensetning</b>	<b>mg/tablett</b>
- Østradiol premiks qs	0,5 til 1,5
10 - Nomegestrolacetat	0,300 til 2,500
- Kollodial silika	0,300 til 1,500
- Krospovidon	2,500 til 5,000
- Laktose	4,000 til 40,000
- Cellulose	6,00 til 40,000
15 - Stearinsyre	0,900 til 3,00
- Talkum	0,450 til 1,500 mg

Som eksempel er tabletter som veide 90 mg fremstilt med formuleringen nedenfor:

#### **Eksempler på formuleringer (UF = enhetsformulering) 90 mg tabletter**

<b>Formuleringer</b>	<b>UF mg/1 90 mg tablett</b>	<b>UF %</b>
Forblanding inneholdende 2,5 %		
Østradiol	40,000	44,45
Nomegestrolacetat	0,300	0,33
25 Kollodial silika (Aerosil 200)	0,495	0,55
Krospovidon (Polyplasdone XL)	3,240	3,60
Laktose	26,000	28,89
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH 101)	17,265	19,18
30 Stearinsyre AC68/50VG	1,800	2,00
Talkum	0,900	1,00
<b>Total</b>	<b>90,000</b>	<b>100,00</b>

8

<b>Formuleringer</b>	<b>UF mg/1 90 mg tabletter</b>	<b>UF %</b>
Forblanding inneholdende 2,5 %		
østradiol	40,000	44,45
Nomegestrolacetat	2,500	2,77
5 Kollodial silika (Aerosil 200)	0,495	0,55
Krospovidon (Polyplasdone XL)	3,240	3,60
Laktose	24,900	27,67
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH 101)	16,165	17,96
10 Stearinsyre AC68/50VG	1,800	2,00
Talkum	0,900	1,00
<b>Total</b>	<b>90,000</b>	<b>100,00</b>

<b>Formuleringer</b>	<b>UF mg/1 90 mg tabletter</b>	<b>UF %</b>
15 Forblanding inneholdende 2,5 %		
østradiol	60,000	66,67
Nomegestrolacetat	0,300	2,77
Kollodial silika (Aerosil 200)	0,495	0,55
Krospovidon (Polyplasdone XL)	3,240	3,60
20 Laktose	12,215	8,91
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH 101)	13,050	14,50
Stearinsyre AC68/50VG	1,800	2,00
Talkum	0,900	1,00
25 <b>Total</b>	<b>90,000</b>	<b>100,00</b>

Vanlige tabletter som veier 60 mg, og med formel som angitt nedenfor, kan også fremstilles:

30 **Eksempler på formuleringer (UF = enhetformulering) 60 mg tabletter**

<b>Formuleringer</b>	<b>UF mg/1 60mg tablett</b>	<b>UF %</b>
Forblanding inneholdende 4,0 %		
østradiol	25,000	41,67
35 Nomegestrolacetat	0,300	0,50
Kollodial silika (Aerosil 200)	0,324	0,54
Krospovidon (Polyplasdone XL)	3,000	5,00
Laktose	16,076	26,779
Mikrokrystallinsk cellulose		

9

(Avicel PH 101)	13,500	22,50
Stearinsyre AC68/50VG	1,200	2,00
Talkum	0,600	1,00
<b>Total</b>	<b>60,000</b>	<b>100,00</b>

5

<b>Formuleringer</b>	<b>UF mg/1 60 mg tablett</b>	<b>UF %</b>
----------------------	------------------------------	-------------

Forblanding inneholdende 4,0 %

østradiol	37,000	62,50
Nomegestrolacetat	0,300	4,17
10 Kollodial silika (Aerosil 200)	0,324	0,54
Krospovidon (Polyplasdone XL)	3,000	5,00
Laktose	7,076	16,08
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH 101)	10,000	8,71
15 Stearinsyre AC68/50VG	1,200	2,00
Talkum	0,600	1,00
<b>Total</b>	<b>90,000</b>	<b>100,00</b>

<b>Formuleringer</b>	<b>UF mg/1 90 mg tablett</b>	<b>UF %</b>
----------------------	------------------------------	-------------

20 Forblanding inneholdende 4,0 %

østradiol	37,500	62,50
Nomegestrolacetat	0,300	4,17
Kollodial silika (Aerosil 200)	0,324	0,54
Krospovidon (Polyplasdone XL)	3,000	5,00
25 Laktose	7,076	16,08
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH 101)	10,000	8,71
Stearinsyre AC68/50VG	1,200	2,00
Talkum	0,600	1,00
30 <b>Total</b>	<b>60,000</b>	<b>100,00</b>

<b>Formuleringer</b>	<b>UF mg/1 60 mg tablett</b>	<b>UF %</b>
----------------------	------------------------------	-------------

Forblanding inneholdende 4,0 %

østradiol	25,000	41,67
35 Nomegestrolacetat	2,500	4,17
Kollodial silika (Aerosil 200)	0,324	0,54
Krospovidon (Polyplasdone XL)	3,000	5,00
Laktose	14,976	24,96
Mikrokrystallinsk cellulose		

	10	
(Avicel PH 101)	12,400	20,66
Stearinsyre AC68/50VG	1,200	2,00
Talkum	0,600	1,00
<b>Total</b>	<b>60,000</b>	<b>100,00</b>

5

Disse tabletter kan dekket med film med f.eks.:

- filmdannende midler basert på polyvinylalkohol, av type OPADRY PVA "fuktighetsbarriere" (polyvinylalkohol, titandioksid, rensset talkum, lecitin, xantangummi, pigmenter, lakk),

10

eller

- filmdannende midler basert på cellulose, av typen SEPIFILM L.P. [HPMC (hydroksypropylmetylcellulose)], mikrokrySTALLinsk cellulose, stearinsyre, pigmenter, lakk.

### 15 **Eksempel II: potensiering av antigonadotropisk effekt av nomegestrolacetat med østradiol**

Den antiovlatoriske virkning av østradiol/nomegestrolacetatkombinasjonen ble evaluert i en randomisert dobbelblindstudie av 38 frivillige kvinner, med god helse, mellom 18 og 35 år, i en periode med ovarieaktivitet, deretter ble det undersøkt på

20 forhånd, ved hjelp av en analyse av progesteron i plasma og etablering av en temperaturkurve, at de hadde ovulatoriske menstruasjonssykluser.

Kvinnene ble målt i to etterfølgende sykluser: den første var en kontrollsyklus uten behandling; under den påfølgende syklus (syklus under behandling), mottok de en hormonbehandling som ble administrert oralt daglig fra 1. til 21. dag i syklusen.

25 Ifølge randomiseringen:

- 9 kvinner mottok 1,5 mg østradiol + 0,625 mg nomegestrolacetat (gruppe A),
  - 10 andre mottok 1,5 mg østradiol + 1,25 mg nomegestrolacetat (gruppe B),
  - ytterligere 10 mottok 1,5 mg østradiol + 2,5 mg nomegestrolacetat (gruppe C),
  - og de andre 9 ble behandlet med nomegestrolacetat alene i en dose på 2,5 mg
- 30 (gruppe D).

Under kontrollsyklusen var hormonparametrene ikke signifikant ulike i de fire grupper.

Tabell I indikerer de gjennomsnittlige konsentrasjoner observert for hver hormonparameter under 21 dager med behandling.

35 Hos alle kvinnene, og uansett hvilke doser som ble administrert, var alle sykluser under behandling anovulatoriske, med fravær av LH-toppen midt i syklusen og et progesteronnivå i plasma som var mindre enn 1 ng/ml.

Sammenligning av de hormonelle parametrene i gruppene C og D gjorde det mulig å vise at kombinasjonen av østradiol med nomegestrolacetat ikke bare signifikant

økte østradiolnivået i plasmaet, men også forsterket den antigonadotropiske effekt av det progestative middel. Særlig var LH- og FSH-nivåene, i nærvær av østradiol, statistisk lavere enn de observert når nomegestrolacetat ble administrert alene.

Når nomegestrolacetat ble kombinert med østradiol ga dette antigonadotropiske effekter, selv ved lave doser (0,625 og 1,25 mg), ettersom hormonparametrene ikke var funnet å være signifikant forskjellige i gruppene A, B og C.

Disse synergistiske effekter av østradiol ble bekreftet ved sammenligning av resultatene av denne studie med dem i et annet klinisk forsøk utført ved hjelp av samme metode, men med det progestative middel alene. Denne sammenligning viser at ved en dose på 1,25 mg nomegestrolacetat har tilsetningen av østradiol ingen synlig innvirkning på nivåene av progesteron og av gonadotrofiner (LH og FSH) i plasma. På den annen side reduserer tilsetningen av østradiol plasmanivåene av østradiol, administrert 24 timer etter inntak av det medisinske produkt, med ca 300 %; denne parameteren er en god gjengivelse av den endogene sekresjon fra ovariene (tabell II).

Det er kjent at nomegestrolacetat gitt alene i et nivå på 1,25 mg pr dag opphever ovulasjon og forebygger dannelse av korpus luteum, mens det samtidig fører til en økning i nivået av østradiol i plasma, noe som forklarer follikkelutvikling uten ovulering, noe som sammentreffer med den progestative mikro-p-pille.

Denne studie har således vist at tilsetningen av en dose av østradiol, som er utilstrekkelig til å blokkere ovulasjon i seg selv, forsterker de antioovulatoriske effekter av det progestative middel og også hemmer follikulogenese, opprettholder østradiolnivåene betydelig under 100 mp/ml over en tilstrekkelig tid etter inntak av det medisinske produkt. Det er således mulig å observere antioovulatoriske effekter med lavere doser av nomegestrolacetat enn de som innledningsvis var anvendt når denne kombineres med østradiol; dette bekrefter, i den nye studie, resultatene oppnådd med 0,625 mg nomegestrolacetat (NOMAC) pr dag, kombinert med østradiol.

I denne studie gjør den genitale blødning det mulig å evaluere virkningen av østradiol/nomegestrolacetatkombinasjonen på syklusen. Hos alle kvinner behandlet med den østroprogestative kombinasjon, ble det således observert at varigheten av syklusen ikke overskred 1 måned i 50 % av tilfellene, at bloddråper var totalt fravarende hos én av to kvinner og at fravær av blødning etter at behandlingen var stoppet, var i gjennomsnitt 5,4 dager og overskred ikke 7 dager hos 86 % av kvinnene. Disse data var ikke forskjellige i gruppene. Med hensyn til første behandlingssyklus, ble det gjengitt et tilfredsstillende toleransenivå; i virkeligheten er det kjent at kvaliteten på syklusene erhold med denne type av kombinasjon forbedres etter noen få sykluser med behandling.

**Tabell I: Gjennomsnittlige konsentrasjoner i plasma ( $m \pm sem$ ) av gonadotropiner (LH og FSH) og av ovaristeroider (østradiol og progesterol) under en syklus under behandling med 3 østradiol/nomegestrolacetat-(E2/NOMAC)-kombinasjoner. Sammenligning med behandling med nomegestrolacetat alene**

Hormon-parameter	Gruppe A (n=9)		Gruppe B (n=10)		Gruppe C (n=10)		Gruppe D (n=9)		p (ANOVA)	
	1,5 mg E2 +	0,625 mg NOMAC	1,5 mg E2 +	1,25 mg NOMAC	1,5 mg E2 +	2,5 mg NOMAC	2,5 mg E2 +	2,5 mg NOMAC	Sammenligning A, B, C	Sammenligning C og D
LH (mIU/ml)	4,1 ± 0,51		3,0 ± 0,51		2,7 ± 0,49		5,6 ± 0,62		0,135	0,002
FSH (mIU/ml)	6,2 ± 0,42		6,6 ± 0,52		5,4 ± 0,75		7,6 ± 0,28		0,318	0,019
Progesteron ng/ml	0,11 ± 0,031		0,07 ± 0,024		0,03 ± 0,009		0,07 ± 0,014		0,068	0,056
Østradiol pg/ml	62,0 ± 7,90		57,6 ± 4,53		47,2 ± 5,61		31,9 ± 3,91		0,225	0,043

**Tabell II: Gjennomsnittlige konsentrasjoner (m ± sem) av gonadotropiner (LH og FSH) og av østradiol i plasma med 1,25 mg av nomegestrolacetat kombinert eller ikke-kombinert med østradiol.**

Hormonparameter	Syklus	NOMAC 1,25 mg (n = 3) <sup>1</sup>	NOMAC 1,25 + E2 1,5 mg (n = 10) <sup>2</sup>
LH (mIU/ml)	Kontroll	4,5 (4,0 – 5,0)	7,1 ± 0,82
	Behandlet	3,1 (2,6 – 3,7)	3,0 ± 0,51
FSH (mIU/ml)	Kontroll	4,3 (4,0 – 4,5)	6,6 ± 0,28
	Behandlet	3,3 (2,5 – 4,2)	6,9 ± 0,48
Østradiol pg/ml	Kontroll	112,0 (64,8 – 203,8)	132,9 ± 10,57
	Behandlet	158,8 (99,5 – 201,7)	47,2 ± 5,61

E2 = østradiol; NOMAC = nomegestrolacetat

<sup>1</sup> = m (bredde); <sup>2</sup> = m ± sem

**Eksempel III: virkningen av nomegestrolacetat/østradiolkombinasjon på endometriet**

En studie ble utført for å teste virkningene på endometriet av flere doser av nomegestrolacetat kombinert med en oral dose av østradiolekvivalent til 1,5 mg.

Under denne studie mottok 179 kvinner, som hadde nådd overgangsalderen for minst 3 år siden, kontinuerlig hver dag 2 mg østradiolvalerat kombinert med fire ulike doser nomegestrolacetat: 5 mg (n = 47), 2,5 mg (n = 42), 1,25 mg (n = 43) og 0,625 mg (n = 47).

Virkningen av disse fire kombinasjoner på endometriet ble evaluert ved måling av tykkelsen av endometriet ved hjelp av endovaginal ekografi og ved utførelse av en biopsi av endometriet før og etter behandling.

Tabell IV indikerer resultatene av den endografiske eksaminasjon. Ved slutten av behandlingen forble gjennomsnittlig tykkelse av endometriet mindre enn i området rundt 4 mm. Økningen i tykkelse under behandling var 0,39 mm i gjennomsnitt med den laveste dose av nomegestrolacetat (0,625 mg/dag). Denne økte litt ettersom dosen økte, men forble mindre enn 1,5 mm med 2,5 mg/dag.

Biopsiene som ble undersøkt ved slutten av studiet (tabell V) viste ingen proliferativ eller hyperplastisk tilstedeværelse av uterin mukosa etter 6 måneder med behandling. Det største antallet av atrofisk endometrium ble observert med den laveste dose av nomegestrolacetat.

Disse resultater indikerer at lave doser av nomegestrolacetat, administrert kontinuerlig med østradiol, har evnen til tilstrekkelig å impregnere endometriet og til slutt forebygge vekst av uterin mukosa.

**Tabell III: tykkelse på endometriet etter 6 måneder med behandling med flere kontinuerlige, kombinerte kombinasjoner basert på østradiol (2 mg østradiolvalerat) og nomegestrolacetat (NOMAC) i flere doser**

Dose av NOMAC (mg/dag)	0,625 (n = 35)	1,25 (n = 33)	2,5 (n = 34)	5 (n = 41)
Gjennomsnittlig tykkelse ved slutten av behandling (mm)	3,18 (1,65)	4,05 (3,75)	3,93 (2,10)	3,83 (2,72)
Gjennomsnittlig økning i tykkelse under behandling (mm)	0,39 (1,67)	1,12 (3,67)	1,36 (1,54)	1,57 (2,39)

( ) = standardavvik

**Tabell IV: Histologisk utseende av endometriet etter 6 måneder med behandling med flere kontinuerlige, kombinerte kombinasjoner basert på østradiol (2 mg østradiolvalerat) og nomegestrolacetat (NOMAC) ved flere doser**

Doser av NOMAC (mg/dag)	0,625 (n = 32)	1,25 (n = 33)	2,5 (n = 34)	5 (n = 40)
Fravær av endometrium	5 (15,6)	10 (30,3)	3 (8,8)	3 (7,5)
Atrofisk endometrium	19 (59,4)	10 (30,3)	8 (23,5)	3 (7,5)
Sekretorisk endometrium	8 (25,0)	12 (36,4)	22 (64,7)	34 (85,0)
Polyp	0	1 (3,0)	1 (2,9)	0

5

( ) = prosent

Ingen endometrium ble funnet som var proliferative eller hyperplastiske

## Referanser

- BONNAR et al, 1987, *Int. J. Fertil.*, 32 Suppl :21-8.
- MEADE, 1988, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158(6, Pt 2) : 1646-52.
- LINDBERG et al, 1989, *Thromb. Haemost.*, 61(1) : 65-9.
- VON SHOULTZ et al, 1989, *Prostate.*, 14(4) : 389-95
- DALY et BONNAR, 1990, *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 163(1).
- BURKMAN, 1997, *Int. J. Fertil. Womens Med. Suppl.* 1: 145-57.
- SPITZER, 1997, *Hum. Reprod.* 12(11) : 2347-57.
- BONNAR, 1987, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 157 : 1042-1048.
- SABRA et BONNAR, 1983, *J. Reproduc. Med.* 28 : 85-91.
- O'BRIEN, 1999, *BMJ.*, 319 (7218) : 1199
- BUCKMAN et al. 1980, *Metabolism*, 29(9) : 803-5.
- BERGINK et al, 1981, *Maturitas*, 3(3-4) : 241-7.
- HIRVONEN et al, 1995, *Maturitas*, 21(1) : 27-32.
- WENZL, 1993, *Fertil. Steril.*, 60(4) : 616-9.
- KIVINEN et SAURE, 1996, *Eur. J. Contracept. Rep. Health care.* P183
- CSEMICKSKY et al. 1996 *Contraception*, 54(6) : 333-8.
- HIRVONEN et al, 1988, *Maturitas*, 10(3) : 201-13.
- ASTEDT et al, 1977, *Br. Med. J.* 1(6056) : 269.
- World Health Organization Task Force on oral contraception, 1980, *Contraception*, 21(5): 445-59.
- SERUP et al, 1981, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 60(2) : 203-6.
- OETTEL et al. 1999 *Med. Actual.*, 35 : 27-39.
- HOFFMAN et al, 1999, *Drug of today*, 35 (Suppl.C); 105-113
- BAZIN et al, 1987, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 94(12) : 1199-1204
- NEUMANN, 1977, *Horm. Metab. Res.*, 9(1) : 1-13.
- HOFFMAN et al, 1998, *Exp. Toxicol. Pathol.*, 50(4-6) : 458-64.
- PARIS et al., 1987, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 243(1) : 288-91.

Patentkrav

1.       Anvendelse av et preparat som omfatter (i) fra 0,3 mg til 3 mg av østradiol eller  
5 en ester derav, (ii) fra 0,1 mg til 1,25 mg av nomegestrolacetat og (iii) farmasøytisk  
akseptable eksipienser der forholdet mellom østradiol eller en ester derav og nome-  
gestrolacetat er fra 1 til 5, for fremstilling av et prevensjonsprodukt.
2.       Anvendelse ifølge krav 1, hvori preparatet omfatter fra 0,3 mg til 1,25 mg  
10 nomegestrolacetat.
3.       Anvendelse ifølge krav 2, hvori preparatet omfatter fra 0,5 mg til 2 mg østradiol  
eller en ester derav.
- 15 4.       Anvendelse ifølge krav 1, hvori preparatet omfatter 1 mg østradiol, 0,625 mg  
nomegestrolacetat og farmasøytisk akseptable eksipienser.
5.       Anvendelse ifølge krav 1, hvori preparatet omfatter 1,5 mg østradiol, 0,625 mg  
nomegestrolacetat og farmasøytisk akseptable eksipienser.  
20
6.       Anvendelse ifølge krav 1, hvori preparatet omfatter 2 mg østradiol, 0,625 mg  
nomegestrolacetat og farmasøytisk akseptable eksipienser.
7.       Anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 6, hvori den farmasøytisk akseptable  
25 eksipiensen er passende for administrering via fordøyelsessystemet.
8.       Anvendelse ifølge krav 7, hvori preparatet er i form av enkle eller filmbelagte  
tabletter, sukkerbelagte tabletter, gelkapsler, flate kapsler, piller, kapsler eller pulvere.
- 30 9.       Et prevensjonsprodukt,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 21 til 28 tabletter som omfatter (i) fra 0,3 mg  
til 3 mg østradiol eller en ester derav, (ii) fra 0,1 mg til 1,25 mg nomegestrolacetat og (iii)  
farmasøytisk akseptable eksipienser.
- 35 10.      Produkt ifølge krav 9,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at preparatet omfatter 0,625 mg nomegestrolacetat.
11.      Produkt ifølge krav 9,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at preparatet omfatter 1,25 mg nomegestrolacetat.