



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl⁷: A 61 K 31/565 A 61 K 31/567 A 61 K 31/569 A 61 K 31/57

(21) Patentansøgning nr: PA 1987 03518

(22) Indleveringsdag: 1987-07-08

(24) Løbedag: 1987-07-08

(41) Alm. tilgængelig: 1988-01-16

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2003-10-06

(30) Prioritet: 1986-07-15 US 885971

(73) Patenthaver: Wyeth, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940-0874, USA

(72) Opfinder: Gertrude Virginia Upton, 208, Hermitage Drive, Radnor, Pennsylvania, USA

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Ostenfeld A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark

(54) Benævnelse: **Anvendelse af et præparat omfattende et østrogen og et progestogen til fremstilling af en dosisform til tilvejebringelse af hormonerstatningsterapi og kontraception til kvinder i præmenopausen samt pakning til tilvejebringelse af præparatet**

(56) Fremdragne publikationer:

US A 3957982

EP A 136011

(57) Sammendrag:

Kombinationsdosisform til hormonmangelbehandling og kontraception for kvinder i præmenopausen indeholder en kombination af et østrogen, valgt blandt

0,5-2,0 mg 17 β -østradiol,

0,008-0,030 mg ethinyl-østradiol og

0,015-0,060 mg mestranol,

og et progestogen, valgt blandt

0,025-0,100 mg levonorgestrel,

0,010-0,070 mg gestoden,

0,025-0,100 mg desogestrel,

0,085-0,35 mg norethindron,

samt pakning dertil anvendes ved, at kombinationsdosisformen indgives i 23-26 dage, idet man begynder på menstruationscyklens første dag, fulgt af 2-5 tabletfri dage eller dage med placebotabletter, i ialt 28 dage i indgiftcyklen.

Den foreliggende opfindelse angår hormonerstatnings-
terapi og kontraceptionsbeskyttelse for kvinder i præmeno-
pausen med behov derfor, nemlig anvendelse af et præparat
omfattende et østrogen og et progestogen til fremstilling
5 af en dosisform til tilvejebringelse af hormonerstatnings-
terapi og kontraception til kvinder i præmenopausen samt
en pakning til tilvejebringelse af præparatet. Sådan behand-
ling og kontraceptionsbeskyttelse tilvejebringes ved en
kombinationsdosisform, som omfatter en lav dosis af et østro-
10 gen kombineret med en særdeles lav dosis af et progestogen.
En foretrukken kombinationsdosisform omfatter 0,75-1,50 mg
17 β -østradiol og 0,035-0,085 mg levonorgestrel. Kombina-
tionsdosisformen indgives i de første 23-26 dage af menstrua-
tionscyclen, fulgt af 2-5 tabletfri dage eller dage med
15 placebotabletter, i ialt 28 dage i indgiftscyclen. Den fore-
trukne indgiftscyclus er 24 dage med kombinationsdosisformen
og 4 dage uden dosisform.

Præmenopausen defineres som det tidsrum omkring 40
årsalderen, hvor kvinder rimeligvis kan siges at nærme sig
20 menopausen (den sidste menstruationsperiode), eller det
tidsrum, hvor kvinden føler, at menopausen nærmer sig, ved
at opleve præmenopauselignende uregelmæssigheder i menstrua-
tionscyclus eller andre hypoøstrogene symptomer.

Kvinden over 40 er i en overgangsperiode, i hvilken
25 hendes hormonniveauer er aftagende. Hun har stadig ægløsning,
og alligevel oplever hun mange af den hypoøstrogene kvindes
symptomer, såsom søvnløshed, hedeture og irritabilitet. Det
faktum, at disse kvinder stadig menstruerer, har ført til
den uvidende holdning, at deres klager er af psykosomatisk
30 oprindelse.

Klimakteriet markeres af mange ændringer på grund af
den naturlige ældningsproces, som alle er modificerede af
individuel livsstil. Både naturlig og kirurgisk menopause
synes at være knyttet til skadelige ændringer i metaboliske
35 parametre og i hormonniveauer. Eksempelvis kan den metabo-
liske ændring i blodlipidprofilen hos en kvinde i post-meno-

pausen fører til udviklingen af atherosclerose, hypertension og koronar hjertesygdom, jf. M. Notelovitz, S.K. Graig, V. Rappaport et al., "Menopausal status associated with increased inhibition of blood coagulation," Am. J. Obstet. Gynecol. 141:149 (1981); M. Notelovitz, H.B.W. Greig, "Natural estrogen and anti-thrombin III activity in postmenopausal women," J. Reprod. Med. 16:87 (1976); F.H. Nielsen, E. Honore, K. Kristoffersen, et al., "Changes in serum lipids during treatment with norgestrel, estradiol-valerate and cycloprogynon®, Acta Obstet. Gynecol. Scand. 56:367 (1977), og M.E.L. Paterson, D.W. Sturdee, B. Moore, "The effect of various regimens of hormone therapy on serum cholesterol and triglyceride concentrations in postmenopausal women," Br. J. Obstet. Gynecol. 87:552 (1980).

Skadelige ændringer i hormonniveauer hos kvinden i postmenopausen er knyttet til livmoder- og bryst-cancer og til osteoporose, jf. R.D. Gambrell Jr., C.A. Bagnell, R.B. Greenblatt, "Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: Review," Am. J. Obstet. Gynecol. 146:696 (1983); R.D. Gambrell Jr., "The prevention of endometrial cancer in postmenopausal women with progestogen," Maturitas 1:107 (1978); og L.E. Nachtigall, R.H. Nachtigall, R.D. Nachtigall, et al., "Estrogen replacement therapy: I. A 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis," Obstet. Gynecol. 53:277, (1979).

I årene efter 40 opleves et stadig stigende antal cykler uden ægløsning, hvilket lader kvinden tilbage stadig med menstruation, men udsat for varierende perioder af uopponeret østrogen. Det er umuligt at forudsige, hvilke cykler, som vil være med ægløsning, eller hvilke cykler, som vil være uden ægløsning, på grund af fraværet af ethvert konsistent mønster. Således er kvinder i præmenopausen ligeledes i konstant behov for kontraception. Hvis man betragter dødeligheden for den aldrende kvinde på grund af barnefødsler i sen alder, bliver dette behov for kontraception af altover-

skyggende betydning. Derfor skal opmærksomheden, af hensyn til en hensigtsmæssig hormonbehandling for kvinder i præmenopausen, være fokuseret på virkningerne af en sådan behandling på metaboliske parametre samt på reproduktive målorganer.

5 Hos kvinden i præmenopausen er det nødvendigt, at en sådan behandling ligeledes er kontraceptiv.

I det første aspekt angår opfindelsen anvendelsen af et præparat omfattende et østrogen valgt blandt

0,75-1,50 mg 17 β -østradiol,
10 0,012-0,025 mg ethinyl-østradiol og
0,025-0,050 mg mestranol,

og et progestogen valgt blandt

0,035-0,085 mg levonorgestrel,
0,015-0,060 mg gestoden,
15 0,035-0,085 mg desogestrel,
0,035-0,085 mg 3-ketodesogestrel og
0,10-0,30 mg norethindron,

til fremstilling af en dosisform til tilvejebringelse af
hormonerstatningsterapi og kontraception til kvinder i præ-
20 menopausen ved indgift af dosisformen i 23-26 dage, begyn-
dende på menstruationscyclens første dag, fulgt af 2-5 tab-
letfri dage eller dage med placebotabletter, i ialt 28 dage
i indgiftscyclen.

Desuden angår opfindelsen en pakning til tilveje-
25 bringelse af en hormonerstatningsterapi og kontraception til
kvinder i præmenopausen, og denne pakning er ejendommelig
ved, at den omfatter

(a) 23-26 dosisformer, som hver omfatter et østrogen
valgt blandt

30 0,75-1,50 mg 17 β -østradiol,
0,012-0,025 mg ethinyl-østradiol og
0,025-0,050 mg mestranol,

og et progestogen valgt blandt

0,035-0,085 mg levonorgestrel,
35 0,015-0,060 mg gestoden,
0,035-0,085 mg desogestrel,

0,035-0,085 mg 3-ketodesogestrel og
0,10-0,30 mg norethindron, og

- (b) 2-5 placebotabletter eller andre indikationer til angivelse af, at den daglige indgift af de 23-26 dosiformer skal følges af 2-5 tabletfri dage eller dage med placebotabletter, i alt 28 dage i indgifts-cyclen.

For begge aspekter af opfindelsen er det foretrukne østrogen 17 β -østradiol, og det foretrukne progestogen er levonorgestrel. Gestoden er ligeledes et særligt foretrukket progestogen. En særligt foretrukken kombinationsdosisform for begge aspekter af opfindelsen er en kombination, hvori østrogenet foreligger i en dosis på 1 mg 17 β -østradiol eller en ækvivalent dosis ethinyl-østradiol eller mestranol, og progestogenet foreligger i en dosis på 0,050 mg levonorgestrel eller en ækvivalent dosis gestoden, desogestrel eller 3-keto-desogestrel. En yderligere især foretrukken kombinationsdosisform for begge aspekter af opfindelsen er en kombination, hvori østrogen foreligger i en dosis på 1 mg 17 β -østradiol eller en ækvivalent dosis ethinyl-østradiol eller mestranol, og progestogenet foreligger i en dosis på 0,075 mg levonorgestrel eller en ækvivalent dosis gestoden, desogestrel eller 3-ketodesogestrel. Et foretrukket indgiftsforløb for begge aspekter af opfindelsen er indgift af kombinationsdosisformen ifølge opfindelsen i de første 24 dage af menstruationscyclen og ingen dosiform (dvs. tabletfri) eller placebodosisform i de sidste 4 dage af menstruationscyclen. Et yderligere foretrukket indgiftsforløb for begge aspekter af opfindelsen er indgiften af kombinationsdosisformen i de første 23 dage af menstruationscyclen og ingen dosiform (dvs. tabletfri) eller placebodosisform i de sidste 5 dage af menstruationscyclen. De foretrukne doser, der er ækvivalente med 1 mg 17 β -østradiol, er tilnærmet: ethinyl-østradiol 0,015 mg og mestranol 0,030 mg. De foretrukne doser, der er ækvivalente med 0,050 mg levonorgestrel, er tilnærmet: gestoden 0,035 mg, desogestrel og 3-ketodeso-

gestrel 0,050 mg og norethindron 0,175 mg. De foretrukne doser, der er ækvivalente med 0,075 mg levonorgestrel, er tilnærmet: gestoden 0,052 mg, desogestrel og 3-ketodesogestrel 0,075 mg og norethindron 0,25 mg. Sådanne ækvivalente doser kan variere afhængigt af den ønskede fysiologiske virkning og den anvendte analysemetode.

For begge aspekter af opfindelsen er den foretrukne indgiftscyclus indgift af kombinationsdosisformen i de første 24 dage af menstruationscyclen og ingen indgift af dosisformer eller indgift af placebodosisform i de sidste 4 dage af menstruationscyclen, eller man foretrækker ligeledes indgift af kombinationsdosisformen i de første 23 dage af menstruationscyclen og ingen dosisform eller indgift af en placebodosisform i de sidste 5 dage. En foretrukken dosis af ethinylestradiol, der er ækvivalent med den foretrukne dosis på 1 mg 17 β -østradiol, er 0,015 mg. Den ækvivalente foretrukne dosis af mestranol er 0,030 mg. De foretrukne ækvivalente doser af desogestrel og 3-ketodesogestrel, som er ækvivalente med de foretrukne doser af levonorgestrel, dvs. 0,050 mg og 0,075 mg, er ligeledes 0,050 mg og 0,075 mg. De ækvivalente foretrukne doser af gestoden, svarende til 0,050 mg og 0,075 mg levonorgestrel, er 0,035 mg og 0,052 mg.

Det vil forstås, at ifølge nærværende beskrivelse med krav kan man anvende norgestrel i stedet for levonorgestrel, men med en dobbelt så stor dosis som den for levonorgestrel angivne dosis. Kravene skal opfattes i overensstemmelse hermed. Norgestrel er en racemisk forbindelse, medens levonorgestrel er en af de optisk aktive isomere. Levonorgestrel foretrækkes især.

Progestogenet levonorgestrel er velkendt og er blevet markedsført i orale kontraceptionspræparater (i doser fra 0,15 mg og højere) i mange år. Dets kemiske betegnelse er (-)-13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-on. Norgestrel's systematiske betegnelse er 17 α -ethynyl-18-homo-19-nor-testosteron. Gestoden, degostrel og 3-ketodesogestrel

er nyere progestogener på forskellige stadier af klinisk udvikling og anvendelse. Den nye forbindelse, gestoden, adskiller sig fra norgestrel ved en dobbeltbinding i 15-stillingen og er progestationalt aktiv per se, medens desogestrel 5 menes at være inaktivt ligesom grundmolekylet og menes at gennemgå to metaboliske trin til opnåelse af progestational aktivitet. Desogestrel menes først at blive metaboliseret til dannelsen af det biologisk aktive 3 β -hydroxydesogestrel med østrogen/androgen aktivitet, og derpå til dannelsen af 10 3-ketodesogestrel, som har progestogen aktivitet. Det adskiller sig fra norgestrel ved en methylen gruppe i 11-stillingen. Norethindron's kemiske betegnelse er 17-hydroxy-19-nor-pregn-4-en-20-yn-3-on. Det er ligeledes kendt som 19-nor-ethisteron eller norethisteron. Man kan anvende norethindron-acetat i stedet for norethindron, og følgelig skal 15 udtrykket "norethindron" i kravene forstås som henvisende til enten den frie alkohol eller acetatet deraf.

17 β -Østradiol er det mest potente naturligt forekommende østrogen i pattedyr. Dets kemiske betegnelse er østra- 20 -1,3,5(10)-trien-3,17-diol. 17 β -Østradiol (eller β -østradiol) er trivialnavnet. Ethinyl-østradiol og mestranol er begge syntetiske østrogener, som har en ethinylgruppe i 17-stillingen i østradiolringstrukturen. Mestranol har desuden en methoxygruppe i stedet for en hydroxygruppe i 3-stillingen af østradiolringstrukturen. Ethinyl-østradiol og mestranol 25 anvendes i orale kontrazeptionspræparater. Sammensætningen af sådanne markedsførte orale kontrazeptionsmidler er vist i tabel XV-2 på side 454 i kapitel 15 i "Fertility Control and its Complications" af Bruce R. Carr og James E. Griffin 30 i Williams Textbook of Endocrinology, 7. udgave, (Jean D. Wilson, M.D., og Daniel W. Foster, M.D. (W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985)).

Et eksempel på en pakning, som kan anvendes ifølge det andet aspekt af opfindelsen eller til tilvejebringelse af 35 dosisformer til anvendelse for patienter i andre aspekter ifølge opfindelsen, er en blisterpakningsprodukttype, som

den almindeligvis anvendes sammen med orale kontraceptions-
produkter. Et sådant produkt omfatter normalt et passende
antal dosistabletter i en forseglet blisterpakning i et
pap-, karton- eller plasthylster med et beskyttende låg
5 eller en æske. Hver enkelt kombinationsdosistabletblister-
beholder kan være nummereret eller på anden måde mærket til
de første 23-26 dage af menstruationscyklen, [som eksempelvis
ordineret af patientens læge]. De resterende 2-5 (tabletfrie)
dage af indgiftscyklen på 28 dage kan indeholde placebotab-
10 letter eller tomme blister eller andre mærkede anordninger
for at hjælpe patienten til at følge den ordinerede indgifts-
cyclus. Kombinationsøstrogen- og -progestogen-dosisformerne
ifølge opfindelsen fremstilles fortrinsvis som tabletter,
"capletter" eller kapsler på kendt måde. På lignende måde
15 er en placebotablet sædvanligvis en tablet, "caplet" eller
kapsel, som ikke indeholder nogen aktive hormonmidler. Andre
orale eller parenterale dosispræparater eller -pakninger kan
fremstilles ifølge teknikkens stade.

P A T E N T K R A V .

1. Anvendelse af et præparat omfattende et østrogen valgt blandt

0,75-1,50 mg 17 β -østradiol,

5 0,012-0,025 mg ethinyl-østradiol og

0,025-0,050 mg mestranol,

og et progestogen valgt blandt

0,035-0,085 mg levonorgestrel,

0,015-0,060 mg gestoden,

10 0,035-0,085 mg desogestrel,

0,035-0,085 mg 3-ketodesogestrel og

0,10-0,30 mg norethindron,

til fremstilling af en dosisform til tilvejebringelse af
hormonerstatningsterapi og kontraception til kvinder i præme-
15 nopausen ved indgift af dosisformen i 23-26 dage, begyndende
på menstruationscyclens første dag, fulgt af 2-5 tabletfri
dage eller dage med placobotabletter, i ialt 28 dage i ind-
giftcyclen.

2. Anvendelse ifølge krav 1, hvor østrogenet er 17 β -
20 -østradiol.

3. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor progestoge-
net er levonorgestrel.

4. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor progestoge-
net er gestoden, desogestrel eller 3-ketodesogestrel.

25 5. Anvendelse ifølge krav 4, hvor progestogenet er
gestoden.

6. Anvendelse ifølge krav 1, hvor østrogenet fore-
ligger i en dosis på 1 mg 17 β -østradiol eller en ækvivalent
dosis af ethinyl-østradiol eller mestranol, og progestogenet
30 foreligger i en dosis på 0,050 mg levonorgestrel eller en
ækvivalent dosis af gestoden, desogestrel eller 3-ketodesoge-
strel.

7. Anvendelse ifølge krav 1, hvor østrogenet fore-
ligger i en dosis på 1 mg 17 β -østradiol eller en ækvivalent
35 dosis af ethinyl-østradiol eller mestranol, og progestogenet
foreligger i en dosis på 0,075 mg levonorgestrel eller en

ækvivalent dosis af gestoden, desogestrel eller 3-ketodesogestrel.

8. Pakning til tilvejebringelse af en hormonersatningsterapi og kontraception til kvinder i præmonopausen,
5 k e n d e t e g n e t ved, at pakningen omfatter

(a) 23-26 dosisformer, som hver omfatter et østrogen valgt blandt

0,75-1,50 mg 17 β -østradiol,
0,012-0,025 mg ethinyl-østradiol og
10 0,025-0,050 mg mestranol,
og et progestogen valgt blandt

0,035-0,085 mg levonorgestrel,
0,015-0,060 mg gestoden,
0,035-0,085 mg desogestrel,
15 0,035-0,085 mg 3-ketodesogestrel og
0,10-0,30 mg norethindron, og

(b) 2-5 placebotabletter eller andre indikationer til angivelse af, at den daglige indgift af de 23-26 dosisformer skal følges af 2-5 tabletfri dage eller dage med
20 placebotabletter, i ialt 28 dage i indgiftcyclen.

9. Pakning ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at det valgte østrogen er 17 β -østradiol.

10. Pakning ifølge krav 8 eller 9, k e n d e t e g n e t ved, at det valgte progestogen er levonorgestrel.

25 11. Pakning ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at progestogenet er gestoden.

12. Pakning ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at østrogenet foreligger i en dosis på 1 mg 17 β -østradiol eller en ækvivalent dosis af ethinyl-østradiol eller mestranol, og at progestogenet foreligger i en dosis på 0,050
30 mg levonorgestrel eller en ækvivalent dosis af gestoden, desogestrel eller 3-ketodesogestrel.

13. Pakning ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at østrogenet foreligger i en dosis på 1 mg 17 β -østradiol eller en ækvivalent dosis af ethinyl-østradiol eller
35 mestranol, og progestogenet foreligger i en dosis på 0,075

mg levonorgestrel eller en ækvivalent dosis af gestoden, desogestrel eller 3-ketodesogestrel.

14. Pakning ifølge ethvert af kravene 8-13, k e n-
d e t e g n e t ved, at den omfatter 24 dosisformer og 4
5 placebotabletter eller andre indikationer til angivelse af,
at der ikke indgives nogen dosisform eller en placebotablet
i de sidste 4 dage af menstruationscyklen.

15. Pakning ifølge ethvert af kravene 8-13, k e n-
d e t e g n e t ved, at den omfatter 23 dosisformer og 5
10 placebotabletter eller andre indikationer til angivelse af,
at der ikke indgives nogen dosisform eller en placebotablet
i de sidste 5 dage af menstruationscyklen.

16. Pakning ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t
ved, at den omfatter 24 dosisformer, der hver indeholder 1
15 mg 17 β -østradiol og 0,050 mg eller 0,075 mg levonorgestrel,
og 4 placebotabletter eller andre indikationer til angivelse
af, at der ikke indgives nogen dosisform eller en placebo-
tablet i de sidste 4 dage af menstruationscyklen.

17. Pakning ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t
20 ved, at den omfatter 23 dosisformer, der hver indeholder 1
mg 17 β -østradiol og 0,050 mg eller 0,075 mg levonorgestrel,
og 5 placebotabletter eller andre indikationer til angivelse
af, at der ikke indgives nogen dosisform eller en placebo-
tablet i de sidste 5 dage af menstruationscyklen.