



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **311327**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 31/56, A 61 P 15/18

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19943234	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1993.03.02, PCT/US93/01931
(22) Inng. dag	1994.09.01	(85) Videreføringsdag	1994.09.01
(24) Løpedag	1993.03.02	(30) Prioritet	1992.03.02, US, 843058
(41) Alm. tilgj.	1994.11.01		
(45) Meddelt dato	2001.11.19		
(71) Patenthaver	Schering AG, D-13342 Berlin, DE		
(72) Oppfinner	Gary D. Hodgen, Norfolk, VA, US Krzysztof Chwalisz, Berlin, DE		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo		

(54) **Benevnelse** **Sett for oral prevensjon og regulering av menstruasjon, farmasøytisk preparat og anvendelse**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** **Menstruasjonsregulering og, når ønsket, prevensjon, oppnås med slike lave doser av østrogen og progestin som ellers ville danne episoder med uregelmessig blødning og/eller amenoré ved medisineringsavbrudd, ved periodisk indusering av menstruasjon med et anti-progestin.**



Bakgrunn for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår et sett for oppnåelse av oral prevensjon hos gonadiske hunpattedyr og regulering av menstruasjon og/eller reduisering av uregelmessig blødning hos pre-, para- og postmenopausale kvinner, ved anvendelse av et østrogen, eller østrogen-progestin i kombinasjon med antiprogestin, samt et farmasøytisk preparat og anvendelse av et østrogen, progestin og antiprogestin for fremstilling av et slikt sett.

Selv om inhibering av eggøsning i form av orale østrogen/progestin-kombinasjonsprevensjonsmidler har vært den mest effektive strategi for å oppnå reversibel, farmakologisk fruktbarhetskontroll hos kvinner er det, på grunn av de kjente ugunstige bivirkninger forbundet med langtidsprevensjon ved denne metode, spesielt hos kvinner i aldersgruppen 40-44 år som røker, i løpet av årene utviklet en interesse for å oppnå prevensjon ved lavere østrogendoser.

I løpet av den over 30 år lange historie med kombinert østrogen /progestin oral prevensjon, har det således foregått en vedvarende nedjustering av den daglige østrogendose, både for orale prevensjonsformål hos premenopausale kvinner, og for østrogenstatningsterapi hos postmenopausale kvinner. Se f.eks. EP-A-0 253 607 som beskriver, som en foretrukket utførelsesform, daglig administrering til premenopausale kvinner av en tablett inneholdende 1 mg 17 β - α -estradiol og 0,075 mg levonorgestrel i 23 eller 24 (23-26) dager, etterfulgt av 5 eller 4 (2-5) "pillefrie" eller "blindpille" dager, i totalt 28 dager pr. syklus, og referansene anført deri, hvilke eller er inkorporert heri ved referanse.

Samtidig, selv om progestinkomponenten også er blitt noe redusert, er reduserte androgene egenskaper forblitt en fortsatt prioritet. Disse formulerings-tilpasninger er sammen blitt presentert i mange forskjellige kurer, både enfasede og flerfasede. Som et resultat er våre dagers orale prevensjonsmidler mye sikrere med hensyn til forekomsten og alvorligheten av østrogenforbundne koagulerings-sykdommer, så vel som den kumulative innvirkning av mer "lipidvennlige" progestiner som opprettholder høytetthets lipoprotein-kolesterolnivåer i sirkulasjon. Se Spellacy, WN et al., "Am J Obstet Gynecol" 1980; 137: 109; Scott, JZ et al., "Fertil Steril" 1978; 30:141; Mishell, DR Jr. et al., "J Reprod Med." 1990; 35 (Suppl. 4): 447-481; Speroff L., "Contemp Obstet Gynecol" 1991; 36:65; Meilis GB et al., "Contraception" 1991; 43: 23; and Stampfer MJ, Willett WC et al., "Am J Obstet Gynecol" 1990; 163:285.

Denne utvikling av orale prevensjonsmiddelformuleringer har vært hurtigst i Europa og har også stadig dukket opp i Amerika. De akkumulerende data basert på orale prevensjonspiller inneholdende kun 20 til 35 μ g østrogen pr. dag,

ansporet da også the Food and Drug Administration's Fertility and Maternal Health Drugs Advisory Committee til å indikere lavdoserings orale prevensjonsmidler for friske, ikke-røkende kvinner under årene rundt menopausen (slik som fra 35 til 50 år) [se Mishell (1990) og Speroff (1991)], supra; U.S. Food and Drug Administration, 5 Advisory Committee on Maternal and Reproductive Health, 1989, Rockville, Maryland; og Rosenberg, L. et al. JAMA 1985; 253:2965. I Japan blir nå orale prevensjonsmidler evaluert for første gang med hensyn til sikkerhets- og effektivitetskriterier, med forventning om generell tilgjengelighet for leger og pasienter innen ca. ett år.

10 To prinsipielle spørsmål er involvert ved overveielse av en enda sterkere reduksjon av den daglige dose av østrogen-progestin-medikamenter i orale prevensjonsmidler, dvs. (1) opprettholdelse av prevensjonseffektivitet; og (2) unngåelse av ytterligere uthuling av kontrollen av endometriumbldning. Mens selv de nå tilgjengelige orale prevensjonsprodukter med lavest dosering har demonstrert 15 vedvarende prevensjonseffektivitet, har totalt forekomsten av blødningskontrollproblemer, hvilke viser seg både ved uregelmessig blødning (uregelmessig utstrømning eller drypping) eller uteblitt menstruasjon under den "pillefrie" uke (forventet menstruasjon), økt når østrogen/progestindoser er blitt redusert. Se Gray, RH. i "Endometrial Bleeding and Steroidal Contraception"; Diczfalusy E, Fraser RS, 20 Webb FTE (Eds). Bathe, England: Pittman Press; 1990: 14-19, og Cullbey G. et al., "Contraception" 1982; 26:229.

Oppfinnelsens mål

25 Det er et mål for foreliggende oppfinnelse å løse blødningskontrollproblemet forbundet med en reduksjon av de daglige doser av østrogen og/eller progestin, når begge administreres samtidig, i oral prevensjonsterapi og hormon-erstatningsterapi.

30 Det beskrives en fremgangsmåte for oppnåelse av prevensjon i et gonadisk hunnpattedyr ved ekstremt lave orale østrogen- og/eller progestindoser.

Det beskrives en slik fremgangsmåte som tillater en normal menstruasjon og som regulerer inntreden av denne.

Det beskrives ytterligere en slik fremgangsmåte hvor medisineren er selvadministrert.

35 Det beskrives videre ytterligere en slik fremgangsmåte som ikke har bivirkningene forbundet med konvensjonell oral prevensjons- eller hormon-erstatningsterapi med lav oral dose av østrogen-progestin.

Et annet mål er å tilveiebringe sett for utøvelse av den nevnte fremgangsmåten.

Et annet mål er å tilveiebringe et farmasøytisk preparat som effektivt kan indusere menstruasjon og/eller redusere uregelmessig blødning (plutselig blødning, drypping) hos en kvinne under oral østrogen/progestin-prevensjonsterapi eller østrogen og/eller progestin-erstatningsterapi.

Andre mål vil fremgå for fagfolk på området for foreliggende oppfinnelse.

10 Oppsummering av oppfinnelsen

I et fremgangsmåteaspekt beskrives en fremgangsmåte for å unngå blødningsproblemene forbundet med administrering av doseringsmengder av et østrogen, alene eller i kombinasjon med et progestin, til et hunnpattedyr, hvilke mengder er lave nok til å skape tilfeller med uregelmessig blødning og amenoré ved opphør av administreringen, hvilken fremgangsmåte omfatter at det til kvinnen administreres en mengde av et antiprogestin som effektivt reduserer eller eliminerer uregelmessig blødning og, eventuelt også induserer avstøtning av akkumulert endometriumvev, hvorved menstruasjon induseres.

I et produktaspekt angår foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk preparat tilpasset oral administrering og for indusering av menstruasjon hos en kvinne på oral østrogen-progestin-prevensjonsmedisinering eller østrogen eller østrogen-progestin-hormonerstatningsmedisinering, hvilket preparat omfatter mengder av et østrogen og et progestin som prevensjonsmessig er ekvivalent med henholdsvis 5 til 35 µg etynyløstradiol og 0,5 til 1,5 mg noretindiolacetat, og en mengde av et antiprogestin som effektivt induserer menstruasjon hos en kvinne som daglig har inntatt tilsvarende mengder av østrogenet og progestinet i minst 20 dager.

I et annet produktaspekt angår foreliggende oppfinnelse et sett inneholdende og sammensatt på konvensjonell måte, slik som f.eks. "Levien 21" fra Berlex Laboratories, minst 20 østrogen- og progestininneholdende tabletter; og inneholdende én tablett, arrangert i settet slik at den skal inntas etter at minst 20 av de østrogen- og progestininneholdende tabletter er inntatt, som inneholder en mengde av et antiprogestin som effektivt induserer menstruasjon.

I en variasjon av denne utførelsesform av settet blir antallet av orale østrogen/progestin-kombinasjonsdoseringsenheter som skal inntas før de antiprogestininneholdende orale doseringsenheter økt, f.eks. til 21 eller flere.

Det er foretrukket at et sett i følge oppfinnelsen inneholder 28 østrogen- og progestininneholdende tabletter, arrangert for å inntas sekvensielt, idet den

antiprogestininneholdende tablett er plassert som den 20. eller senere tablett i sekvensen.

Det er videre foretrukket at østrogenet, progestinet og antiprogestinet i et sett i følge oppfinnelsen henholdsvis er etynyløstradiol, noretindronacetat og mifepriston. Det er også foretrukket at østrogenet, progestinet og antiprogestinet i et sett i følge oppfinnelsen henholdsvis er etynyløstradiol, gestoden og onapriston.

Det er videre foretrukket av det farmasøytiske preparatet i følge oppfinnelsen inneholder 0,5 til 35 µg etynyløstradiol, 0,5 til 35 mg noretindronacetat og 50 til 500 mg mifepriston. Det er ytterligere mer foretrukket at det farmasøytiske preparatet i følge oppfinnelsen inneholder 0,5 til 35 µg etynyløstradiol, 10 til 15 µg gestoden og 50 til 500 mg onapriston.

Det er videre foretrukket at anvendelse av et østrogen, et progestin og et anti-progestin for fremstilling av et sett ifølge oppfinnelsen for hormonerstatnings-terapi hos kvinner. Det er ytterligere foretrukket at den nevnte anvendelse er for prevensjon hos kvinner.

Det er spesielt foretrukket en anvendelsen for fremstilling av et sett i følge oppfinnelsen for hormonerstatningsterapi hos kvinner hvor antallet antiprogestin-enheter er én, og dosen i denne er effektiv for å inducere menstruasjon.

Det er videre spesielt foretrukket en anvendelsen for fremstilling av et sett i følge oppfinnelsen for prevensjon hos kvinner hvor antallet antiprogestin-enheter er én, og dosen i denne er effektiv for å inducere menstruasjon.

Det er foretrukket at et sett i følge oppfinnelsen inneholder minst 20 østrogendoseringsenheter og som ytterligere inneholder minst én antiprogestindoseringsenhet der antallet av slike antiprogestin-enheter og dosen i hver enhet er effektiv for å redusere uregelmessig blødning. Det spesielt foretrukket at et sett i følge oppfinnelsen inneholder minst 20 progestindoseringsenheter og som ytterligere inneholder minst én antiprogestindoseringsenhet der antallet av slike antiprogestin-enheter og dosen i hver enhet er effektiv for å redusere uregelmessig blødning.

30 Detaljert beskrivelse

Foreliggende oppfinnelse er basert på oppdagelsen av at tilfeller med uregelmessig blødning og amenoré, hyppigheten av hvilke øker når oral prevensjon oppnås ved anvendelse av lavere enn konvensjonell østrogen- og progestindoser, kan minimaliseres eller unngås fullstendig ved å inducere menstruasjon ved hjelp av et anti-progestin, enten under den "legemiddel-frie", dvs. østrogen- og progestinfrie, uke i den månedlige syklus med daglig oral administrering av østrogen og progestin i ca. 21 dager, eller fortrinnsvis når som helst menstruasjon er ønsket under uavbrutt daglig østrogen- og/eller progestinadministrering.

En normal menstruasjon kan også oppnås med et antiprogestin uten å avbryte et samtidig, kontinuerlig, oral lavdoserings-østrogen/progestinprevensjonsregime. Et kontinuerlig, oralt, ekstremt lavdoserings-østrogen/progestin-prevensjonsregime i kombinasjon med periodisk, f.eks. med 30, 60 eller 90 dagers mellomrom, administrering av et antiprogestin, f.eks. RU 486, tilveiebringe forutsigelig menstruasjonskontroll.

Den fysiologiske begrunnelse for denne fremgangsmåte er å opprettholde en mindre grad av farmakologisk inhibering av hypofyse-eggstokk-livmoraksen, men ved hjelp av et uforstyrret regime å unngå "follikulært tap". Med dagens mer lavdoserte orale prevensjonsprodukter kan sterk eggstokkfollikkelvekst gjenopptas hurtigere under det "pillefrie" intervall enn når mer høydoserte piller ble anvendt i tidligere tiår. I sin tur vil forhøyet endogen østradiolutskillelse med hurtig endometrisk proliferasjon, hvilket er kjent for å akselerere under den "pillefrie" 7 dagers periode, føre til mindre intermenstruell uregelmessig blødning og også mindre grad av uteblitt menstruasjon. Den periodiske administrering av progesteron-antagonisten er fordelt slik at utstøning av det akkumulerte endometriumvev sikres hver 4. uke eller med lengre intervaller, f.eks. etter 60, 90, 120, 150, 180 eller flere dager, uten pillefri avbrytelse av det orale prevensjonsregime.

Den periodiske, dvs. ca. månedlige eller lengre, f.eks. hver andre, tredje eller fjerde måned eller hvert halvår, administrering av et antiprogestin for å indusere menstruasjon, forhindrer unormale blødningsproblemer, f.eks. uregelmessig blødning og amenoré, ved å opprettholde follikelfasenivået av endogent serumøstradiol på et høyere nivå enn nivået forbundet med konvensjonell, oral, lavdoseringsøstrogen-/progestin-prevensjon.

I den normale menstruasjonssyklus produseres progesteron fra *corpus luteum* dannet etter eggøsning. Ved den beskrevne prevensjonsmetoden administreres et progestin sammen med et østrogen, i det minste mot slutten av hver regulert syklus, f.eks. under ca. de siste to ukene av hver syklus, for å omdanne proliferativt endometrium til sekresjonsfasen og derved redusere risikoene for endometrielle karsinomer forbundet med uhemmet østrogenvirkning. Menstruasjon oppnås imidlertid med antiprogestinet alene, uansett om administrering av østrogenet og/eller progestinet avbrytes eller ikke under menstruasjonsuken i menstruasjonszyklusen når antiprogestinet administreres.

De daglige orale doser av østrogen og progestin som generelt administreres er de laveste som vil gi pålitelig prevensjon eller hormonerstatnings-terapi hos kvinner, dvs. doser prevensjonsmessig ekvivalent med ca. 5 til 35 µg etynyløstradiol og ca. 0,5 til 1,5 mg noretindronacetat. De daglige doser kan være de samme gjennom hele måneden eller kan variere fra uke til uke, slik som i tilfellet med

"Tri-Levien" fra Berlex Laboratories, f.eks. når en månedlig menstruasjon ønskes, i hvilket tilfelle dosene av begge eller hver av medikamentene kan reduseres eller elimineres under menstruasjonsuken i syklusen. Dersom administreringen elimineres eller reduseres under menstruasjonsuken vil imidlertid doseringene under de andre uker av syklusen fortrinnsvis økes tilsvarende, f.eks. under den andre og spesielt under den tredje uke, for å sikre at uregelmessig blødning ikke forekommer før menstruasjonen.

Likeledes, når en månedlig menstruasjon ikke er ønsket, f.eks. i tilfellet med postmenopausale kvinner, kan dosen av østrogen og/eller progestin økes periodisk kortvarig, f.eks. i en forutbestemt periode etter den siste menstruasjon, til over den basale langtidsdosering, for å undertrykke isolerte tilfeller av uregelmessig blødning som et resultat av lave nivåer av østrogen- og/eller progestinadministrering i en forlenget tidsperiode.

Eksempler på progestiner som kan anvendes ved foreliggende oppfinnelse er finpulverisert progesteron (15-50 mg/dag), norethindron og estere, f.eks. acetat, derav (0,1-0,75 mg/dag), norethynodrel (0,3-0,6 mg/dag); ethynodiol-diacetat (0,3-0,75 mg/dag), norgestrel (0,05-0,2 mg) og levo-norgestrel (0,03-0,15 mg/dag), klormadinonacetat, cyproteron, cyproteronacetat, norethindron, desogestrel, norgestimant, dihydrospironon, levo-norgestrel, og gestoden (Schering Ag, Berlin; US patent 4 081 537) (ekvivalent med 0,03-0,15 mg levonorgestrel).

For en liste over forbindelser, se artiklene fra boken av B. Runnebaum et al., "Female Contraception: Update and Trends", Springer-Verlag, Berlin, 1988, sidene 64-90, 109-121, 122-128 og 129-140; hvilke beskriver forbindelse med progestinaktivitet. Se f.eks. side 65 og sidene 68-70 som angir forskjellige progestiner; side 110 og 111 (figur 1 og tabell 1) som angir syntetiske progestogener; side 122, figur 1, som angir gestagener; og sider 129-133 (figurer 1-10) og side 137, tabell 2, som angir progestogener, eller de langtidsvirkende estere av østriol, beskrevet i US patenter nr. 4 681 875 og 4 738 957.

Eksempler på østrogener som kan anvendes ved foreliggende oppfinnelse er etynyløstradiol og østradiol og deres estere, f.eks. acetat, valerat, benzoat og undecylat, (5-15 µg/dag), mestranol (20-25 µg/dag), og konjugerte østrogener (5-15 µg/dag).

Progestinet og østrogenet kan administreres på konvensjonell måte ved hjelp av enhver administreringsvei ved hvilken det utvalgte progestin og østrogen er aktivt, f.eks. oralt, ved intramuskulær injeksjon, transdermalt eller ved hjelp av en vaginalring. De fleste østrogener og de syntetiske progestiner er oralt aktive og de administreres derfor fortrinnsvis på denne måte, f.eks. i form av en tablett, dragé, kapsel eller pille. Dersom progestinet og/eller østrogenet skal administreres i

tablettform eller dragéform kan den sistnevnte valgfritt inneholde en farmasøytisk akseptabel bærer, f.eks. et bindemiddel, slik som tragant, maisstivelse eller gelatin; et desintegrasjonsmiddel, slik som alginsyre; og et smøremiddel som magnesiumstearat. Østrogenet og/eller progestinet kan også utleveres transdermalt eller ved hjelp av en vaginalring.

Østrogenet og/eller progestinet administreres fortrinnsvis uten avbrytelse fordi anti-progestinet alene er effektivt til å indusere menstruasjon, eller administreringen derav kan avbrytes under eller før menstruasjon, f.eks. med start på dag 1 for anti-progestinadministreringen og opp til ca. 6 dager deretter. Østrogenet og progestinet kan således administreres uavbrutt i lavere doser enn de konvensjonelle i inntil 6 måneder eller lengre, under hvilket tidsrom menstruasjonen kan induseres med en ønsket og forhåndsvalgt hyppighet, f.eks. hver 20, 30, 60, 90, 120, 150 eller 180 dag, ved administrering av en menstruasjonsinduserende mengde av antiprogestinet 1, 2 og/eller 3 dager før den ønskede dag for inntreden av menstruasjon.

Eksempler på antiprogestiner som kan anvendes ved foreliggende oppfinnelse er RU 486 ("Mifepristone", Roussel Uclaf, Paris); og "Onapristone" (Schering Ag, Berlin; US patent 4 780 461) og steroidene beskrevet i de følgende patenter og patentsøknader: US patent nr. 4 609 651, spesielt forbindelsen lilopriston (11 β -(4-dimetylaminofenyl)-17 β -hydrokso-17 α -(3-hydrokso-prop-1-(Z)-enzyl-4, 9-(10)-estradien-3-on); US patentsøknad nr. 06/827 050, spesielt forbindelsene 11 β -4-acetylfenyl)-17 β -hydrokso-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on og 11 β -(4-acetylfenyl)-17 β -hydrokso-17 α -(3-hydrokso-1(2)-propenyl)-4,9-estradien-3-on; US patentsøknad nr. 07/283 632; US patentsøknad nr. 07/541 806, tilsvarende publisert europeisk patentsøknad EP-A 04042831; og andre antiprogestiner, f.eks. US patent nr. 4 891 368. Mengden av det administrerte antiprogestin, i en enkelt eller i delte doser i løpet av en 24-72 timers periode, er typisk ca. 50 til 500 mg. Den minimale mengde påkrevet for forutsigelig å indusere menstruasjon kan lett bestemmes ved hjelp av rutinemessige kliniske eksperimenter.

Etter at antiprogestinet er administrert, f.eks. i en enkeltdose eller i delte doser på samme dag eller på påfølgende dager, oppnås vanligvis menstruasjon innen ca. 3-4 dager deretter.

Antiprogestinet kan valgfritt administreres i blanding med en daglig dose av østrogenet og progestinet på en egnet dag, eller dager, av syklusen, f.eks. på dag 20 eller enhver etterfølgende dag, f.eks. dag 30, 60, 90, 120, 150 og/eller 180.

I produktutførelsesformen angår foreliggende oppfinnelse materialer, reagenser og sett for utøvelse av de beskrevne fremgangsmåtene.

Settet ifølge foreliggende oppfinnelse angår en ellers konvensjonell produksjonsartikkel med mange doseringsenheter omfattende 20 eller 28

doseringsenheter tilpasset oral administrering. Alle versjoner inneholder kollektivt i de første 20 eller flere enheter en mengde av et østrogen og et progestin som, når én enhetsdose derav selvadministreres i 21 påfølgende dager, effektivt blokkerer follikkeldannelse i én syklus, men hvor denne mengde er mindre enn den mengde som er effektiv for å unngå tilfeller med blødningsproblemer. Den siste doseringsenhet i versjonen med 21 doseringsenheter, og den 22. doseringsenhet i versjonen med 22 og 28 doseringsenheter, inneholder en mengde av et antiprogestin som effektivt forhindrer tilfeller med blødningsproblemer og induserer menstruasjon. Den 22. til den 28. doseringsenhet i versjonen med 28 doseringsenheter inneholder hver, slik som de første 21 doseringsenheter, lave doseringsmengder av østrogen og progestin.

Doseringsenhetene inneholdende østrogen og progestin og/eller antiprogestin tilpasses fortrinnsvis oral administrering, men kan alternativt tilpasses sublingual, rektal, vaginal eller topisk (på huden) applisering. Enheter tilpasset til oralt inntak foreligger fortrinnsvis også i form av tablett, kapsler eller drageer.

Antiprogestinet inneholdes dessuten fortrinnsvis i den samme enhet eller enheter som inneholder østrogenet og progestinet.

De farmasøytiske preparater i følge foreliggende oppfinnelse anvendt ved den beskrevne fremgangsmåten vil vanligvis inneholde antiprogestinet i forbindelse med en konvensjonell, farmasøytisk akseptabel bærer. Vanligvis er den effektive dosering av antiprogestinet fra ca. 1,0 til 10 mg pr. kg kroppsvekt ved oral administrering. Effektive doser vil variere med den utvalgte administreringsmåte og den spesielle pattedyrart som behandles.

Det farmasøytiske preparat ifølge foreliggende oppfinnelse angår en oral doseringsform, f.eks. pille, tablett, liten kapsel eller kapsel eller væske, inneholdende en menstruasjonsinduserende mengde av antiprogestinet i blanding med den mengde som er oralt befruktningshindrende, når tilsvarende mengder derav inntas av gonadisk hunnpattedyr i 21 påfølgende dager, av et oralt aktivt østrogen eller et oralt aktivt progestin, og eventuelt en konvensjonell farmasøytisk akseptabel bærer, f.eks. bindemiddel, fyllmateriale eller fortynningsmiddel i tilfellet med en fast doseringsform, eller en vandig eller alkoholisk væske, f.eks. som beskrevet ovenfor heri. Preparatet er tilsiktet for å inntas av et individ som kontinuerlig eller sekvensielt anvender et østrogen- og progestin-prevensjonspreparat, f.eks. konvensjonelt kombinert daglig inntak av oralt østrogen og progestin når en menstruasjon er ønsket.

Det farmasøytiske preparat ifølge foreliggende oppfinnelse tillater utlevering av det orale østrogen/progestin i forskjellige mengdepakninger, f.eks. i flasker med 30, 60 eller 100 tablett eller kapsler, eller i flytende form i flasker, fordi den daglige dosering av preparatet kan forbli uendret gjennom hele administreringsperioden.

Uten nærmere forklaring antas det at en fagmann, ved anvendelse av den foregående beskrivelse, kan utnytte foreliggende oppfinnelse i fullt omfang. De følgende foretrukne spesifikke utførelsesformer må derfor kun oppfattes som illustrerende og ikke på noen måte begrensende for resten av beskrivelsen.

5 I det foregående og i de følgende eksempler er alle de oppførte temperaturer ukorrigerte °C, og dersom ikke annet er angitt er alle deler og prosentdelene og vektprosentene.

De fullstendige tekster for alle patentsøknader, patenter og publikasjoner anført ovenfor og i det etterfølgende er herved inkorporert ved referanse.

10

EKSEMPLER

Eksempel I: Periodisk antiprogestinadministrering under kontinuerlig, ekstrem langdoseringsprevensjon.

15 Primater

34 voksne rhesus hunnaper (*Macaca mulatta*) med regelmessige, sannsynligvis ovulatoriske, menstruasjonssykluser ($28,7 \pm 3,4$ dager for måneden før inntreden i undersøkelsen) ble utvalgt. Varigheten av spontan menstruasjon hos disse dyr var $3,7 \pm 1,6$ dager. Disse primater er verdige laboratorieerstatninger for undersøkelser angående anvendelse av humant, oralt prevensjonsmiddel, fordi det foreligger omfattende fysiologiske likheter med funksjonene av hypotalamus-hypofyse-eggstokk-livmoraksen hos kvinner. Se Hodgen, GD., "Fertil Steril 1982; 38:281; Danforth DR. et al., "Contraception" 1989; 39:321; og van Uem JFHM, et al., "Contraception" 1989; 40:171.

25 Gjennomsnittlig kroppsvekt for apene var $5,8 \pm 1,6$ kg ($X \pm SEM$). De ble individuelt oppbevart i et kontrollert miljø (12 timer med lys og 23 °C). Deres diett var et kommersielt primatfôr (Purina, St. Louis, MO) med vann etter behag.

30 Eastern Wirginia Medical School har et fullt ut akkreditert dyreforskningsanlegg som gjennom dets dyrepleie- og brukskomité etterkommer inspeksjonsstandardene fremlagt i de nasjonale helseinstitutters "Guide for Care and Use of Laboratory Animals", the Public Health Services' "Principles for the Care and Use of Laboratory Animals", og US landbruksdepartementets "Implementation Regulations of the 1985 amendments for the Animal Welfare Act".

35 Utforming av undersøkelsen

Undersøkelsen ble utført i to deler: Del I var et tilpasningsintervall for tre orale prevensjonsbehandlingssykluser, hver av hvilke bestod av oral medisinerings ved hjelp av en magesonde i 21 dager, etterfulgt av 7 dager uten behandling, hvilket

således etterlignet det tradisjonelle system med kommersielle, orale pakninger med prevensjonsmiddelpiller. Denne utforming sikret at alle (32 aper fullførte forløpet) individer, under det innledende justeringsintervall, ville utsettes for et medisineringsregime for hvilke tidligere humane data har vist en forbigående høyere forekomst av uregelmessig blødning enn den som forekommer blant lengre tids brukere av prevensjonsmidler. Se Gray (1990); Clubey et al. (1982), supra. Vaginale penslinger (bomullbelagte applikatorer fuktet i 0,9 % saltløsning) og andre tilgjengelige prosedyrer ble utført daglig mellom kl. 7 og 9 for å påvise blødning (registrert subjektivt som drypping, moderat utstrømning eller åpenbar menstruasjon). Kun i behandlingssyklus 2, men inkludert den foregående uke, ble daglige blodprøver innsamlet fra en lårvene under lett ketaminanestesi (30 til 50 mg, i Vetalar, Parke Davis, Morris Plains, NJ). Serum ble innsamlet og frosset (-15 °C) inntil det ble utført radioimmunanalyse av østradiol og progesteron (Danforth et al. (1989); van Vem et al., (1989) supra), som ble fullført før del II av undersøkelsen ble startet, hvilket derved sikret at inhibering av egglosning ble oppnådd ved hjelp av de ekstremt lave doseringsregimer.

I del II ble 30 av disse primater vilkårlig plassert i 5 behandlingsgrupper med 6 dyr i hver gruppe: (1) den orale prevensjonsmedisinering benyttet i Del I ble fortsatt (behandlingsregime 21 + 7 dager) i 6 måneder; (2) kontinuerlig (intet "pillefritt" intervall) daglig østrogen-progestinmedisinering med kombinert éndags oral administrering av et antiprogestin (RU 486) på behandlingsdager 30, 60, 90, 120, 150 og 180; (3) samme som gruppe 2, med unntak av at progesteronantagonisten kun ble gitt på dager 60, 120 og 180; (4) samme som gruppe 2, med unntak av at RU 486 kun ble gitt på dager 90 og 180; og (5) 180 dager med kontinuerlig, daglig terapi med østrogen-progestin, men uten noen antiprogestinbehandling. Daglig registrering for å påvise vaginalt blod, som i del I ovenfor, ble innstilt etter 187 dager. Femoralt blod ble innsamlet én gang pr. uke gjennom hele behandlingen for å identifisere potensiell plutselig egglosning via progesteronforhøyelser; serumverdier høyere enn 1,0 ng/ml ble betraktet som betegnende for funksjon av luteiniserende hormon i eggstokken og mulig egglosning. De samme prøver ble likeledes analysert for østradiolnivåer for å registrere pågående endogen østrogenbiosyntese. To aper, henholdsvis i grupper 1 og 3, ble utelatt fra den pågående protokollering, én på grunn av et hudutslett og den andre på grunn av en tommelinfeksjon som fordret topisk behandling. Ingen av disse tilfeller antas å være forbundet med hormonbehandlingene.

35

Medisineringer

For å oppnå ekstremt lavdoserings oral prevensjon og justere den kommersielle medisineringsregime anvendt på den mindre (enn menneske) kroppsvekt av

disse laboratorieprimater, ble det anvendt en oral dose på 1,2 µg/dag av etynyl-
østradiol og 0,06 mg/dag av norethindronacetat. Dette ble oppnådd ved å male en
kommersielt tilgjengelig pille til et pulver ("Loestrin 1/20") i en konvensjonell 21
dagers pakning, Parke Davis, Morris Plains, NJ inneholdende 1 mg noretindronacetat
5 og 20 µg etynyløstradiol pr. tablett.

I del II-syklusen, ble RU 486 ("Mifepristone", Rousell Uclaf, Paris)
administrert periodisk som enkle tabletter på 50 mg i kombinasjon med kontinuerlig
administrering av det orale østrogen-progestin-prevensjonsregime, med unntak av
dyrene i gruppe 1 og 5. Tidligere undersøkelser hadde indikert at denne dose av RU
10 486 ville være tilstrekkelig til å fortrenge naturlig progesteron fra endometriske,
myometriske og cervikale reseptorer, hvilket derved inducerer hurtig (vanligvis innen
48 timer) og fullstendig avstøtning av både fundalt og istmisk livmorvev, sammen-
lignet med spontan menstruasjon. Se Healy DL, et al., "Fertil Steril" 1983; 40:253;
Danforth DR et al., Contraception 1989; 40:199. Fordi østrogen- og progestin-
15 komponentene allerede var kombinert ble progestin inkludert selv under intervallene
med administrering av RU 486.

Sammenlignet med humane doseekvivalenter var den daglige dose
mottatt av apene, med en apes kroppsvekt på ca. 6 kg og en kvinnes kroppsvekt på 60
kg, ca. 12 µg etynyløstradiol og 0,6 mg norethindronacetat. Denne ekstremt lavdoserte
20 orale prevensjonsformulering ga således en 40 % reduksjon i daglig østrogen-
progestindose sammenlignet med en av de mest lavest doserte orale kombinasjons-
prevensjonsmidler som i dag er tilgjengelig i Amerika eller Europa. Selv når det tas
hensyn til at, når det ble anvendt en kontinuerlig ekstremt lavdosert regime mot den
tradisjonelle 21 + 7 dagers protokoll, det ville bli 92 behandlingdager mer på
25 årsbasis, reduserte behandlingen den årlige dose av eksogent østrogen-progestin med
mer enn 20 %.

Statistiske evalueringer og resultater

Forskjeller mellom grupperesultater i undersøkelsesdel I, beregnet som
30 middelværdier og standardfeil, ble sammenlignet ved anvendelse av F-statistikken,
med testing på $P < 0,05$ signifikansnivå.

Selv om to av de registrerte menstruasjonsfaktorer (antall uregelmessige
blødninger og varighet av menstruasjon ved medisineringsavbrudd ("pillefri") ikke
avslørte noen signifikante forskjeller ($P > 0,05$), ble visse tendenser observert, dvs. (1)
35 antallet plutselige blødninger var bemerkelsesverdig lavere i syklus 2 og 3; og (2)
varigheten av menstruasjon ved medisineringsavbrudd i det "pillefrie" intervall, ble
litt mindre hver måned. Forekomsten av amenoré ved medisineringsavbrudd (den
tredje menstruasjonsfaktor som ble registrert) ved tidspunktet for forventet

menstruasjon ved medisineringsavbrudd, økte i sin tur signifikant ($P < 0,05$) i behandlingssyklus 3 sammenlignet med behandlingssyklus 1. Sirkulerende nivåer av østradiol og progesteron avspeilet indirekte de inhibitoriske virkninger av østrogen-progestinmedisinerings på gonadotropinutskillelse fra hypofysen. Selv om innholdet av serumøstradiol økte tydelig under de "pillefrie" intervaller nær behandlingsdagene i syklus 2, ble follikkelmodning sperret ved gjenopptakelse av medisinerings, som indikert ved de høyeste nivåer rundt 60 pg/ml uten terapi og undertrykkelse til nær 25 pg/ml på dag 21. Fordi serumprogesteronnivåer gjennom hele analysen forble ved, eller nær, de lavere påvisningsgrenser for analysen, indikerer dataene bestemt at eggløsning antakeligvis ble pålitelig blokkert hos alle 32 aper.

Data fra del II av undersøkelsen ble oppført ved hjelp av behandlingsgruppen med profilene for endometrisk blødning gjennom seks behandlingssykluser opp til 180 dager. Det gjennomsnittlige (+ SEM) antall dager for uregelmessig blødning eller menstruasjon ble beregnet ved å dividere det totale antall registrerte tilfeller (pr. behandlingssyklus for gruppe 1 eller 30 dagers intervaller for grupper 2 til 5) med antallet individer observert i gruppen. Ved tabuleringen av data ble menstruasjon (avbrudds- eller induert blødning med forventede intervaller) notert med hensyn til vaginalt blod påvist innen det "pillefrie" intervall for gruppe 1, eller innen 7 dager etter den periodiske administrering av RU 486 under kontinuerlig, ekstremt lavdosert oral prevensjon (grupper 2-4). Mangelen på observasjon av vaginal blødning under disse perioder for forventet menstruasjon, enten avbrytelse av den orale prevensjonsmedisinerings, eller like etter administrering av progesteronantagonisten, ble registrert som amenoré ved medisineringsavbrudd.

For gruppe 1 ble forekomsten av uregelmessig blødning lite endret fra den første til den sjette behandlingssyklus. De samlede data erholdt i del II sammenlignet med del I, viste imidlertid en progressiv 2,4 gangers reduksjon ($P < 0,05$) av antallet uregelmessige blødninger. Statistisk signifikans ($P \leq 0,05$) ble også oppnådd i behandlingssykluser 3 og 6 i del II sammenlignet med behandlingssyklus 1 i del I.

For grupper 2 til 4, i forbindelse med de periodiske, enkle doser av RU 486 med 30, 60 eller 90 dagers intervaller, ble den totale forekomst av uregelmessige blødninger redusert med 57 % ($P < 0,05$), når den statistiske sammenligning ble utført for totale kombinerte data fra grupper 2 til 4 sammenlignet med gruppe 1. Gruppe 5 utviste imidlertid en unik respons på kontinuerlig, ekstremt lavdosert oral prevensjon. Hyppigheten av uregelmessig blødning steg moderat i det femte og markert i det sjette 30 dagers intervall sammenlignet med alle andre undersøkelsesgrupper ($P < 0,05$).

Med hensyn til pilleavbrytelses- eller RU 486-indusert menstruasjon, ga det ekstremt lavdoserte orale prevensjonsmiddel, administrert i et tradisjonelt 21 + 7 dagers regime, færre ($P < 0,05$) menstruasjonsblødningsdager enn ved den spontane

forbehandlings-menstruasjonsyklus (henholdsvis totalt $1,7 \pm 0,5$ dager sammenlignet med $3,7 \pm 1,6$ dager); menstruasjon etter RU 486 var av lengre varighet ($3,1 \pm 0,8$ dager; $P < 0,05$) enn med den avbrutte pillesyklus alene. Det var ingen signifikante forskjeller i blødningsprofiler blant RU 486-behandlede grupper ($P > 0,05$). De primater som mottok et uforstyrret forløp av ekstrem lavdosert, oral prevensjonsmedisinering i 180 dager (gruppe 5) viste til sist en lengre varighet av menstruasjon ved medisineringsavbrudd enn andre behandlede grupper ($4,9 \pm 3,5$ dager, $P < 0,05$). Graden observert individualisme forhindret imidlertid oppnåelse av statistisk signifikans ($P > 0,05$) for funn i forbehandlingssyklusen.

Forekomsten av amenoré i del II ble bemerkelsesverdig redusert når RU 486 ble tilsatt periodisk til det kontinuerlige, orale prevensjonsregime. Ingen aper unnlot faktisk å blø etter RU 486, selv om hos noen aper var tilstedeværelsen av vaginalt blod av så kort varighet som én eller to dager. I motsetning til dette, når enten det 21 + 7 dagers konvensjonelle regime eller kun den kontinuerlige administrering av det ekstremt lavdoserte, orale prevensjonsmiddel ble anvendt, varierte forekomsten av amenoré totalt mellom 20 og 30 % ($P < 0,05$).

Gjennom del II forble ukentlige serumprogesteronnivåer lavere enn 1,0 ng/ml, med unntak av ett tilfelle hvor det ble funnet en verdi på 1,4 ng/ml. En ny undersøkelse av dette prøveeksemplar ga en konsentrasjon på 0,26 ng/ml, hvilket antyder at den første verdi kan ha resultert fra en feilaktig analyse i stedet for å indikere mulig forhøyet aktivitet i eggstokk, follikkel eller corpus luteum. Parallelt med dette var totale serumøstradiolkonsentrasjoner under den 180 dagers undersøkelse henholdsvis 37 ± 19 , 23 ± 7 , 27 ± 7 ; 22 ± 5 , 25 ± 3 og 26 ± 6 pg/ml for grupper 1 til 5, hvilket totalt illustrerer signifikant ($P < 0,05$) lavere østrogennivåer under kontinuerlige ekstremt lavdoserte orale prevensjonsregimer, uten hensyn til RU 486.

Disse funn er overensstemmende med at det anvendte ekstremt lavdoserte orale prevensjonsmiddel er tilstrekkelig til å blokkere eggløsning når det enten anvendes et konvensjonelt medisineringsregime på 21 dager + 7 "pillefrie" dager, eller uavbrutt behandling i 180 dager. Forekomsten av blødningsproblemer, enten uregelmessig blødning eller amenoré ved medisineringsavbrudd, i det "pillefrie" intervall, ble imidlertid økt uten hensyn til hvorvidt behandlingsregimet var det tradisjonelle 21 + 7 dagers skjema eller utvidet kontinuerlig terapi, sammenlignet med når RU 486 ble gitt i forbindelse med østrogen/progestinterapien.

Periodevis tilsetning av antiprogestinet RU 486 med 30, 60 eller 90 dagers mellomrom var forbundet med to forbedringer i blødningsprofilene. Redusert uregelmessig blødning i periodene mellom menstruasjon og pålitelig induksjon av menstruasjon på det forventede tidspunkt ble observert, hvilket således eliminerte

amenoré ved medisineringsavbrudd. Totalt var også varigheten av induisert menstruasjonsblødning litt høyere etter RU 486. Når kontinuerlig, oral prevensjonsbehandling ble anvendt uten RU 486 økte hyppigheten av uregelmessig blødning målbart i det femte, og spesielt i det sjette, 30 dagers intervall. Likeledes behandlete

5 kvinner som mottok enkle administreringer av progesteronantagonisten med 30, 60 eller 90 dagers mellomrom, erfarte konsekvent de laveste (57 % mindre) antall uregelmessige blødninger sammenlignet med funn ved anvendelse av det tradisjonelle 21 + 7 dagers skjema, eller kontinuerlig dosering, men uten anti-progestinet.

Hyppigheten av uregelmessig blødning blant kvinner som starter med

10 anvendelse av orale prevensjonsmidler er kjent for å være høyere i de innledende pillesykluser enn i de etterfølgende. Det antas at denne ofte rapporterte observasjon kan avspeile både en biologisk effekt av hormonjustering til medisineringen, så vel som upålitelig forbrukerinnstilling blant kvinner uten erfaring med orale prevensjonsmidler. Resultatene av de ovenfor beskrevne eksperimenter er delvis i overens-

15 stemmelse med slike oppfatninger; dvs. at en progressiv reduksjon av forekomst av uregelmessig blødning ble observert gjennom de innledende 3 til 4 måneder med behandling med et ekstremt lavdosert oralt prevensjonsmiddel administrert i et konvensjonelt 21 + 7 dagers regime. Selv om den observerte absolutte hyppighet av uregelmessig blødning var lavere enn den som ofte rapporteres hos kvinner, kan dette

20 skyldes eksperimentell fremtvinging av føyelighet hos apene og/eller andre forskjeller forbundet med dose, regime eller art. Ved at disse primater ble stabilisert på denne sykliske behandlingsplan i tre sykluser i del I før de ble atskilt i de fem grupper i del II, kan dessuten ha forbedret vår innsikt i innvirkningen av RU 486 på blødningskontrollproblemer forbundet med anvendelse av lavdoserte orale prevensjonsmidler.

25 RU 486 var ikke bare konsekvent forbundet med signifikant mindre uregelmessig blødning, men antiprogestinet induerte pålitelig noe blødning i alle tilfeller innen 72 timer, enten det ble administrert med 30, 60 eller 90 dagers intervaller. Uten periodevis RU 486-behandling ble forekomsten av amenoré ved forventede blødningstider forhøyet med både det 21 + 7 konvensjonelle regime og med kun den 180

30 dagers kontinuerlige behandling (gruppe 5). De siste data antyder at kontinuerlige, orale prevensjonsregimer fordrer leilighetsvis avstøtning av endometriet for å forhindre kumulative blødningsuregelmessigheter.

Fra de foregående data kan flere mulige forklaringer gis på den forbedrede blødningskontroll under den kontinuerlige ekstremt lavdoserte regime med

35 oral prevensjon pluss periodevis RU 486. Serumøstradiolnivåer var f.eks. nesten uendrede, omkring 25 pg/ml, og fravær av de sekretoriske utbrudd av østradiol som karakteriserer det "pillefrie" intervall under forbigående "follikulær utstøting" ved anvendelse av tradisjonelle 21 + 7 dagers regimer, kan ved RU 486-behandling virke

på tre måter: (1) hemming med hensyn til modulering av hurtig endometrium-proliferasjon på grunn av dens antimitotagene egenskaper på endometrium; (2) opphevelse av en stor grad av dominans av progesterin i forhold til østrogen (her er forholdet norethindronacetat:etynyløstradiol 50:1); og (3) utvidede, kontinuerlige, 5 orale prevensjonsregimer som forårsaker akkumulering av endometriumvev, og til sist et større antall uregelmessige blødninger, kan oppveies ved leilighetsvis utstøting av vev.

Funnene ved denne primatundersøkelse er samlet overensstemmende med gjennomførbarheten av (1) ytterligere reduksjoner i den daglige dose av orale 10 østrogen-progesterin-prevensjonsmidler, (2) kontinuerlige, ekstremt lavdoserte, orale prevensjonsregimer hvori det daglige pilleinntaksintervall utvides til 30, 60 og 90 dager uten avbrudd; og (3) en enkel periodisk dose av et antiprogestin i kombinasjon med kontinuerlige orale prevensjonsregimer, for å redusere antall uregelmessige blødninger mellom menstruasjonene og for å sikre unngåelse av amenoré ved 15 medisineringsavbrudd, hvilke begge er kjent for å være forbundet med våre dagers orale, lavdoserings-prevensjonsregimer.

Foreliggende oppfinnelse er således anvendelig for å øke oral prevensjonssikkerhet, brukertilfredsstillelse og brukersamtykke, uten å kompromittere prevensjonseffektivitet. Fordi prevensjonseffektivitet hos kvinner ikke ofres og 20 faktisk kan forhøyes ved hjelp av et kontinuerlig østrogen/progesterinregime som ikke fordrer at brukeren må huske på stopp-startdager, hvilket er tilfelle med en 21 dagers pillesykluspakning, og at den viktigste pasientklage på menstruasjonsplager blir meningsfylt redusert ved periodisk inkludering av et antiprogestin, blir dessuten orale, ekstremt lavdoserte østrogen/progesterin-prevensjonsmidler således stadig mer 25 ønskelige for seksuelt aktive kvinner fra tenårene og gjennom menopausen.

Selv om noen kvinner ønsker at deres sykliske, orale prevensjonsmedisinering inkluderer en vanlig menstruasjon ved medisineringsavbrudd hver fjerde uke (13 ganger årlig), ville dessuten andre foretrekke en mindre hyppig 30 menstruasjonsblødning, idet det antas at det eksisterte et sikkert og effektivt produkt utformet for å sikre mindre hyppig menstruasjon, slik som kun fire ganger pr. år. Foreliggende oppfinnelse som anvender en kombinasjon av en lavdosert østrogen-progesterinpille i et kontinuerlig regime, i kombinasjon med antiprogestin som kun administreres med lengre mellomrom når en menstruasjon er ønsket eller medisinsk 35 indikert, tilveiebringer et slikt produkt.

Menstruasjon ved medisineringsavbrudd hos noen post-menopausale kvinner, enten de anvender sekvensiell eller samtidig østrogen-progesterinterapi, er også en hovedårsak til mislykket forbrukerakseptering. Et terapeutisk regime i overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse kan overvinne pasientens motvilje mot

forekomst av syklisk vaginalblødning uten å ofre sikkerhet og effektivitet, ved
anvendelse av kontinuerlig østrogen- og østrogen plus progesteron-erstatningsterapi i forbindelse med et progesteron
med periodisk administrasjon av antiprogesteron, for å utstøte akkumulert endometriumvev
kun noen få ganger pr. år, og motiverer post-menopausale pasienter, via mindre
5 hyppige menstruasjoner, til å forbli på hormon-erstatningsterapi med dens tydelige
langtidsfordeler for kardiovaskulær integritet og knokkelvedlikehold.

Ved hormon-erstatningsterapi blir den viktigste pasientklage på
uregelmessig blødning betydelig redusert ved periodisk inkludering av et
antiprogesteron, på grunn av dets antimitotiske aktivitet som kan supplere de
10 inhibitoriske virkninger av selve progesteronet på endometriumvekst, og dets
fordelaktige virkning på endometriets blodkarlag. Medisineringsavbruddsblødningen
etter antiprogesteronadministreringen forekommer ikke nødvendigvis på grunn av
mangelen på endometriumtransformasjon av et progesteron.

15 Eksempel II: Periodisk antiprogesteron under østrogen- og østrogen plus progesteron- erstatningsterapi

Primater

I 20 tidligere ovarieektomiserte cynomolgus-aper (*Macaca fascicularis*)
20 ble det i 281 dager implantert en subkutan kapsel som kun inneholdt østradiol.
Østradiolfrigivelse fra denne kapsel førte til serumøstradiolkonsentrasjoner på ca. 75
pg/ml. En subkutan progesteronkapsel ble implantert på dag 191 og forble på plass
inntil dag 281. Progesteronfrigivelse fra denne kapsel førte til serumprogesteron-
konsentrasjoner på ca. 4 ng/ml. Undersøkelsen fant sted i dyreforskningsanlegget på
25 the Eastern Virginia Medical School, som beskrevet i eksempel 1.

Utforming av undersøkelsen

Formålet med denne undersøkelsen var å evaluere uregelmessig blødning
før og etter onapriston-behandling av ovarieektomiserte aper som mottok østrogen- og
30 østrogen + progesteron-erstatningsterapi. De 20 aper ble plassert i de følgende fire
grupper: Gruppe 1 mottok onapriston-vehikkel (fysiologisk saltvann) på dag 30, 60,
90, 120, 150, 180, 210, 240 og 270. Gruppe 2 mottok 3 mg/kg intramuskulær
onapriston på dag 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 og 270. Gruppe 3 ble behandlet
med 10 mg/kg intramuskulær onapriston på de samme dager. Gruppe 4 mottok 30
35 mg/kg intramuskulær onapriston på de samme dager. Vaginale penslinger ble utført
daglig fra dag 1 til 281. Den primære parameter for evaluering av denne undersøkelse
er forekomsten av vaginalblødning.

Foreløpige resultater fra pågående undersøkelse

Den progressive varighet av østradiolbehandling fører til en økende grad av uregelmessige blødninger hos den vehikkelbehandlede gruppe (gruppe 1).

- 5 Onapriston-behandling i grupper 2-4 induserer ikke blødning, men den reduserer forekomsten av blødning ved medisineringsavbrudd. Når den kombinerte østradiol- og progestinbehandling er startet induserer onapriston vaginal blødning.

Sett

- 10 Det tilveiebringes et sett som inneholder 28 enhetsdoser av konvensjonelle tabletter tilpasset oralt inntak, idet hver inneholder 12 µg av østrogetnet etynyløstradiol og 0,6 mg av progestinet norethindronacetat.

- 15 (a) i en utførelsesform er tablettene arrangert i en konvensjonell sirkulær eller forlenget "racetrack" oval konfigurasjon, med kjennetegn som tilsvarer ukedagene, slik at overensstemmelse med det daglige inntaksregime lett kan bekreftes av pasienten.

For et eksempel på slike produkter, se Berlex Laboratories "Levien-28". Tablettene som er arrangert for å inntas på den 21. dag eller senere inneholder, i tillegg til etynyløstradiol og norethindronacetat, 500 mg av antiprogestinet RU 486 ("Mifepristone", Rousell Uclaf).

- 20 (b) I en annen utførelsesform er 20 eller flere, f.eks. 20, 23, 24, 30, 60, 90 eller 120 tabletter som kun inneholder østrogen og progestin, eller kun østrogen, løst pakket i en beholder, f.eks. en flaske med flate overflater eller en flat metallboks med et hengslet lokk, slik som anvendes konvensjonelt for å oppbevare aspirin-tabletter, eller en lignende beholder. En tablett inneholdende antiprogestinet alene
25 eller i blanding med østrogetnet og progestinet er pakket separat, f.eks. i et tilgjengelig hulrom i flaselokket, eller i en hul pakning som er klebefestet til en overflate av flasken eller metallboksen. På pakningen for denne tablett er det en åpen plass hvor legen (eller pasienten) kan skrive dagen og måneden når tablett, i stedet for (når
30 tablett inneholder både antiprogestin og østrogen og progestin), eller i tillegg til de andre tabletter (når tablett kun inneholder antiprogestin) bør tas for å indusere menstruasjon. Settet inneholder det nødvendige antall tabletter for å tilveiebringe kontinuerlig østrogen/progestinterapi i en menstruasjonssyklus av 28, 30, 60, 90 eller 120 dagers varighet.

- 35 (c) I en annen versjon av de ovenfor beskrevne sett som ellers tilsvarer den første utførelsesform (utførelsesformer), varierer mengden av østrogen og progestin, dvs. i de første 7 tabletter er mengdene derav henholdsvis 35 µg og 1,5 mg pr. tablett; i de neste 7 tabletter er mengdene henholdsvis 30 µg og 0,8 mg pr. tablett; i

de neste 7 tabletter er mengdene henholdsvis 20 µg og 0,6 mg pr. tablett; og i de siste 7 tabletter er mengdene henholdsvis 5 µg og 0,4 mg pr. tablett.

(d) I variasjoner av hvert av settene beskrevet ovenfor erstattes norethindronacetat i tablettene med 25 µg gestoden.

5 (e) I andre variasjoner av hvert av settene beskrevet ovenfor erstattes østrogenet deri med 20 µg mestranol.

(f) I andre variasjoner av hvert av settene beskrevet ovenfor erstattet antiprogestinet deri med 500 mg onapriston.

10 De foregående eksempler kan gjentas med lignende vellykket resultat ved å erstatte de generisk eller spesifikt beskrevne reaktanter og/eller operasjonsbetingelser ifølge foreliggende oppfinnelse med de anvendte i de foregående eksempler.

Patentkrav

1. Sett, for oral prevensjon og regulering av menstruasjon,
5 karakterisert ved at det inneholder minst 20 østrogen- og
progestininnholdende tablett; og inneholdende én tablett, arrangert i settet slik at
den skal inntas etter at minst 20 av de østrogen- og progestininnholdende tablett er
inntatt, som inneholder en mengde av et antiprogestin som effektivt induserer
menstruasjon.
10
2. Sett ifølge krav 1,
karakterisert ved at det inneholder 28 østrogen- og progestininnholdende
tablett, arrangert for å inntas sekvensielt, idet den antiprogestininnholdende tablett
er plassert som den 20. eller senere tablett i sekvensen.
15
3. Sett ifølge krav 1,
karakterisert ved at østrogenet er etynyløstradiol, progestinet er
noretindronacetat og antiprogestinet er mifepriston.
- 20 4. Sett ifølge krav 1,
karakterisert ved at østrogenet er etynyløstradiol, progestinet er gestoden
og antiprogestinet er onapriston.
5. Farmasøytisk preparat i fast, oral enhetsdoseringsform,
25 karakterisert ved at det omfatter mengder av et østrogen og et progestin
som prevensjonsmessig er ekvivalent med henholdsvis 5 til 35 µg etynyløstradiol og
0,5 til 1,5 mg noretindiolacetat, og en mengde av et antiprogestin som effektivt
induserer menstruasjon hos en kvinne som daglig har inntatt tilsvarende mengder av
østrogenet og progestinet i minst 20 dager.
30
6. Farmasøytisk preparat ifølge krav 5,
karakterisert ved at det inneholder 0,5 til 35 µg etynyløstradiol, 0,5 til 35
mg noretindronacetat og 50 til 500 mg mifepriston.
- 35 7. Farmasøytisk preparat ifølge krav 5,
karakterisert ved at det inneholder 0,5 til 35 µg etynyløstradiol, 10 til 15
µg gestoden og 50 til 500 mg onapriston.

8. Anvendelse av et østrogen, et progestin og et anti-progestin for fremstilling av et sett ifølge krav 1 for prevensjon eller hormonerstatningsterapi hos kvinner.
- 5 9. Anvendelse ifølge krav 8 for hormonerstatningsterapi hos kvinner.
10. Anvendelse krav 8 for prevensjon hos kvinner.
11. Anvendelse ifølge krav 9 for hormonerstatningsterapi hos kvinner, hvor
10 antallet antiprogestin-enheter er én, og dosen i denne er effektiv for å indusere menstruasjon.
12. Anvendelse ifølge krav 10 for prevensjon hos kvinner,
15 hvor antallet antiprogestin-enheter er én, og dosen i denne er effektiv for å indusere menstruasjon.
13. Sett,
karakterisert ved at det inneholder minst 20 østrogendoseringsenheter og
som ytterligere inneholder minst én antiprogestindoseringsenhet der antallet av slike
20 antiprogestin enheter og dosen i hver enhet er effektiv for å redusere uregelmessig blødning.
14. Sett,
karakterisert ved at det inneholder minst 20 progestindoseringsenheter og
25 som ytterligere inneholder minst én antiprogestindoseringsenhet der antallet av slike antiprogestin enheter og dosen i hver enhet er effektiv for å redusere uregelmessig blødning.