



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **324613**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/566 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19984166	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1997.03.11 PCT/DE97/00580
(22)	Inng.dag	1998.09.10	(85)	Videreføringsdag	1998.09.10
(24)	Løpedag	1997.03.11	(30)	Prioritet	1996.03.11, DE, 19610635
(41)	Alm.tilgj	1998.09.10			
(45)	Meddelt	2007.11.26			
(73)	Innehaver	Schering AG, Müllerstrasse 178, 13353 BERLIN, DE			
(72)	Oppfinner	Kristof Chwalisz, Lobbersteig 7 A, D-13505 Berlin, DE			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO			

(54)	Benevnelse	Anvendelse av en sekvenskombinasjon av østrogen/progesteronantagonister for fremstilling av et legemiddel for hormonerstatningsterapi
(56)	Anførte publikasjoner	WO 94/18983
(57)	Sammendrag	

Det beskrives et legemiddel som i kombinasjon inneholder enkelte doseringsenheter av et østrogen og enkelte doseringsenheter av en konkurransedyktig progesteronantagonist for disses atskilte sekvenstilførsel, som kan anvendes for hormonerstatningsterapi, så vel som en pakning som inneholder dette legemiddel.

Foreliggende oppfinnelse gjelder anvendelse av en kombinasjon som inneholder enkelte doseringsenheter av et østrogen og enkelte doseringsenheter av en konkurransedyktig
 5 progesteronantagonist for fremstilling av et legemiddel for atskilt sekvensiell tilførsel for hormonerstatningsterapi.

En pakning for hormonerstatningsterapien inneholder enkelte doseringsenheter av et østrogen og enkelte doseringsenheter av en konkurransedyktig progesteronantagonist for dennes
 10 atskilte sekvenstilførsel.

Ved begynnelsen på overgangsalderen (klimakteriet) hos kvinner opptrer såkalte klimakteriske besvær på grunn av den forandrede hormonproduksjon. Ved den forminskede østrogenproduksjon stiger samtidig osteoporoserisikoen (minskning av
 15 knokkelvevet med bibehold av knokkelstrukturen ved økt knokkelnedbygning og/eller minsket knokkeloppbygging). Likeså oppdages hos kvinner etter overgangsalderen en tydelig høyere hjerteinfarktsgrad så vel som en høyere opptreden av andre hjerte-karsykdommer sammenlignet med kvinner før overgangs-
 20 alderen, noe som likeledes kan tilbakeføres til den minskede østrogenproduksjon.

Hormonerstatningsterapien (hormon replacement therapy = HRT) med østrogen eller med en østrogen/gestagen-kombinasjon har hittil vært den vanlige fremgangsmåte for å behandle de
 25 symptomer som er forbundet med overgangsalderen (Ernster V.L. et al. (1988): Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use; Prev. Med. 17:201-223).

Østrogenet utøver en beskyttende virkning på hjerte-karsystemet, på knoklene (minskning av osteoporoserisikoen) og på
 30 sentralnervesystemet (unngåelse av såkalte "hot-flashes" (hete-tokter)). På den annen side fører den kroniske anvendelse av østrogen i hormonerstatningsterapien til økning av risikoen for dannelse av et endometriumkarsinom (Ernster V.L. et al. (1988): Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin
 35 hormone use; Prev. Med. 17:201-223).

Ved den samtidige anvendelse av et gestagen for hormonerstatningsterapi bindes riktignok den stimulerende effekt av østrogen til endometriet (Gibbson W.E., 1986, Biochemical and

histologic effects of sequential estrogen/progestin therapy on the endometrium of postmenopausal women; Am. J. Obstet. Gynecol.: 154:46-61), men på den annen side kan imidlertid de beskyttende effekter av østrogene bestanddeler i det minste svekkes når det
 5 gjelder plasmalipider ved den kombinerte terapi med et østrogen og et gestagen (Lobo R. (1992): The role of progestins in hormone replacement therapy; Am. J. Obstet. Gynecol. 166:1997-2004).

Dessuten kan det under en østrogen/gestagenbehandling opptre uønskede mellomblødninger på grunn av den minskede hor-
 10 mondosering sammenlignet med et oralt befruktningshindrende middel (Hillard T.C. et al. (1992): Continuous combined conjugated equine estrogen-progestagen therapy: Effects of medroxyprogesterone acetate and norethindrone acetate on bleeding patterns and endometrial histologic diagnosis; Am. J. Obstet.
 15 Gynecol. 167:1-7).

Endelig viser nyere funn at mange gestagener kan øke risikoen for forekomst av en brystkreftsykdom (Staffa J.A. et al. (1992): Progestins and breast cancer: an epidemiologic review; 57:473-491); King R.J.B. (1991): A discussion of the roles of
 20 østrogen and progestin in human mammary carcinogenesis; J. Ster. Biochem. Molec. Bio. 39:8111-8118).

Som sammenfatning danner det seg det bilde at de kjente østrogen-mono- så vel som østrogen/gestagenkombinasjonsterapier ikke utgjør tilfredsstillende muligheter for behandling av de
 25 symptomer som er forbundet med klimakteriet.

Nylig er også anvendelse av "ekte" antiøstrogenener foreslått for fremstilling av legemidler for hormonerstat-
 ningsterapien (HRT) (EP-A-0 178 862). Med "ekte" antiøstrogenener menes ifølge EP-A-0 178 862 eksempelvis "Tamoxifen", "Nafoxidin",
 30 "MER-25", altså slike antiøstrogenener som virker reseptorformidlet og som samtidig har en østrogen (agonistisk) partialvirkning. Denne østrogene partialvirkning opptrer i livmoren og i knoklene.

En ulempe ved et slikt legemiddel som inneholder et "ekte" antiøstrogen med partiell østrogen virkning er at, be-
 35 tinget av den kroniske østrogene stimulering av endometriet, som ved anvendelse av østrogenener, er det en økt risiko for at det skal oppstå et endometriumkarsinom (Fornander T. et al. (1989):

Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers: Lancet 21:117-119).

På den annen side viser den østrogene partialvirkning av "Tamoxifen" positive virkninger på knoklene; "Tamoxifen" synes
5 delvis å hindre nedbygning av knokkelmassen hos kvinner (Love R.R. et al. (1992): Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer; N. Engl. J. Med. 26:852-856).

Dessuten har undersøkelser med "Tamoxifen" vist at dets
10 antiøstrogene bestanddeler er ansvarlige for veksthemming ved anvendelse i terapien av mammakarsinom hos kvinner etter klimakteriet (Buckley M.M.T. et al. (1989); Tamoxifen: A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use; drugs 37:451-490).

15 Videre er antiøstrogener av "Raloxifen"-type blitt kjent for hemming av knokkelnedbygning, så vel som for behandling av peri-klimakteriesyndromet (US patenter 5 393 763, hhv. 5 391 557). Antiøstrogener av denne type viser en tydelig redusert agonistisk (østrogen) virkning på endometrium, men bevirker
20 en tydelig østrogen virkning på knoklene. Da imidlertid også disse substanser ikke er fullstendig dissosiert (dvs. de har alltid fortsatt en østrogen restvirkning på endometrium), kan også de føre til en formering i endometrium etter en langtidsbehandling.

25 Derfor er den nødvendige, kroniske anvendelse av et antiøstrogen med agonistisk partialvirkning i hormonerstatningsterapien å anse som betenkelig, da en stimulering av endometriet kan begunstige fremkomsten av et endometriumkarsinom.

I WO-EP 94/03408 foreslås det å unngå denne varige
30 stimulering av endometrium ved den samtidige anvendelse av en forbindelse med progesteronantagonistisk så vel som en forbindelse med antiøstrogen og samtidig partiell antagonistisk virkning for fremstilling av et legemiddel for hormonerstatningsterapien. Med et slikt legemiddel inhiberer bestanddelen med
35 progesteronantagonistisk virkning de forandringer som forårsakes av den partielle, østrogene virkning av antiøstrogenet (stimulering av myo- og endometriet) spesielt i livmoren, mens imidlertid de andre østrogene effekter som totalt sett er ønsket i

hormonerstatningsterapien, eksempelvis på knoklene og på hjertesystemet, bibeholdes.

Tilførselen av et østrogen, eventuelt sammen med et gestagen, begge i meget lave doseringer, som alene ikke yter noe stabilt blødningsforhold, kombinert med en periodisk engangstilsetning av et antiprogesterin (progesteronantagonister) for befruktningshindring og for hormonerstatningsterapi, er beskrevet i WO-A 93/17686. Ved hjelp av progesteronantagonistene oppnås en reduksjon av gjennomblødninger.

Den felles, fortrinnsvis samtidige anvendelse av en konkurransedyktig progesteronantagonist med et østrogen uten gestagen fremgår fra WO-A 94/18983. Anvendelsen av østrogetnet ifølge dette trykkskrift foregår fullstendig ifølge konvensjonelle synspunkter på østrogenstatningsterapien. Progesteronantagonisten anvendes i en mengde som hemmer den endometrielle formering som induseres av østrogetnet.

I alle tilfeller kan en kronisk (f.eks. daglig) behandling med en progesteronantagonist føre til bivirkninger, eksempelvis i leveren, på grunn av den daglige belastning på organismen.

Det er en oppgave for foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe anvendelse av en kombinasjon som inneholder enkelte doseringsenheter av et østrogen og enkelte doseringsenheter av en konkurransedyktig progesteronantagonist for fremstilling av et legemiddel for atskilt sekvensiell tilførsel for hormonerstatningsterapi, hvilket legemiddel har en sterkere antiformerende virkning på endometriet enn det legemiddel som er beskrevet ifølge WO-A 93/17686 og WO-A 94/18983.

Denne oppgave løses ved hjelp av foreliggende oppfinnelse og spesielt ved fremstilling av et legemiddel som i kombinasjon inneholder enkelte doseringsenheter av et østrogen og enkelte doseringsenheter av en konkurransedyktig progesteronantagonist for deres atskilte sekvenstilførsel.

Dette legemiddel kan anvendes for hormonerstatningsterapien.

I legemidlet kommer de doseringsenheter som inneholder progesteronantagonisten, altså først til anvendelse i tilslutning til et bestemt tidsrom, mens de utelukkende østrogenholdige

doseringsenheter tilføres. I løpet av tidsrommet for tilførsel av progesteronantagonisten tilsettes intet østrogen. Ved denne sekvenstilførsel av progesteronantagonisten hemmes en formering av endometriet som ellers induseres av østrogenet, og dessuten
 5 minskes mengden av de østrogenavhengige, irregulære blødninger. Anvendelsen av progesteronantagonisten fører også til en beskyttelse av endometriet og induserer til slutt en manglende menstruasjon. Østrogenets beskyttende virkning på knoklene bibeholdes derved fullstendig.

10 Det ble funnet at et slikt legemiddel overraskende har en sterkere antiformeringsvirkning enn de legemidler som fremstilles ifølge WO-A 93/17686 og WO-A 94/18983.

Den sterkere antiformeringsvirkning til legemidlet beror på den sterkere antiformeringsvirkning til progesteron-
 15 antagonist i fravær av et østrogen enn under en samtidig anvendelse av en progesteronantagonist med et østrogen (WO-A 94/18983). Risikoen for en "unopposed estrogen effect" (østro-
 geneffekt uten motstand) minskes derved.

Fordelene med legemidlet ligger deri at med dette
 20 hemmes ikke de positive effekter av østrogenet på knoklene og lipidene, og det induseres ingen gjennombruddsblødninger. Dette oppnås under unngåelse av en merbelastning på organismen slik dette ville være tilfelle ved en kombinert behandling.

Det kunne vises at den formering av myometriet hhv.
 25 endometriet som ble stimulert av østradiol hos Cynomolgus-aper hvorfra eggstokken var fjernet (som dyremodell for kvinner etter klimakteriet), inhiberes ved hjelp av en progesteronantagonist som RU 486, som appliseres i løpet av et tidsrom på 7 dager - etter utelukkende 28 dagers østrogentilførsel.

30 Legemidlene er egnet så vel for en preventiv som også for en helbredende innsats i hormonerstatningsterapien (HRT: Hormone Replacement Therapy), da en nedbygning av knokkelmassen forhindres ved hjelp av østrogenet, samtidig som østrogenet virker beskyttende på hjerte-karsystemet, og de uønskede stimu-
 35 lerende effekter på endometriet ved hjelp av en antiformerende virkning til progesteronantagonisten hindres. Disse legemidler er således særlig godt egnet for en langtidsanvendelse i HRT.

I legemidlet er doseringsenhetene av østrogen fortrinnsvis bestemt for tilførsel i løpet av et tidsrom fra 28 til 112 dager.

I en ytterligere utførelsesform av legemidlet er doseringsenhetene av den konkurransedyktige progesteronantagonist bestemt for tilførsel i løpet av et tidsrom på minst 4 dager og maksimalt 30 dager.

En særlig utførelsesform av legemidlet inneholder doseringsenhetene av den konkurransedyktige progesteronantagonist for tilførsel i løpet av et tidsrom på 7 dager.

Legemidlene er fortrinnsvis utformet slik at doseringsenhetene av østrogen og doseringsenhetene av den konkurransedyktige progesteronantagonist sammen foreligger i et slikt antall i legemidlet at summen av antallet daglige doseringsenheter av østrogen og doseringsenhetene av den konkurransedyktige progesteronantagonist oppgår til 28 eller 28 pluss 7 eller 28 pluss et mangfold av 7.

Inntaket av denne utførelsesform av legemidlet fører altså til en nøyaktig flere ukers, men minst 4 ukers tilførsels-syklus.

Følgende sammensetninger kan tjene som eksempler:

28 dagsenheter østrogen + 7 dagsenheter progesteronantagonist,
28 dagsenheter østrogen + 14 dagsenheter progesteronantagonist,
28 dagsenheter østrogen + 21 dagsenheter progesteronantagonist,
56 dagsenheter østrogen + 21 dagsenheter progesteronantagonist
etc.

Det er imidlertid like godt mulig å anvende foretrukne sammensetninger av legemidlet i hvilket antallet daglige doseringsenheter av østrogen og antallet doseringsenheter av den konkurransedyktige progesteronantagonist ikke oppgår til et en- eller flerfold av 7: avgjørende er bare at summen av disse dagsenheter kan deles på 7, dvs. at inntaket av legemidlet fører til en nøyaktig 4 eller flere ukers tilførselssyklus.

Ifølge en ytterligere utførelsesform foreligger østrogenet i doseringsenheter som er bestemt for daglig, oral tilførsel.

Likeså kan progesteronantagonisten foreligge i daglige, orale doseringsenheter.

Dersom doseringsenhetene av den konkurransedyktige progesteronantagonist er bestemt for tilførsel i løpet av et tidsrom på 7 dager, kan disse doseringsenheter fordelaktig foreligge i form av en doseringsenhet som skal tilføres én gang i uken.

I en slik doseringsenhet som skal tilføres én gang i uken, skal progesteronantagonisten fortrinnsvis være tilberedt i en blanding som fører til en forsinket frigjøring av det aktive stoff.

En forsinket frigjøring av den konkurransedyktige progesteronantagonist kan f.eks. gjennomføres ved sammensetning av den doseringsenhet som skal tilføres oralt, som matrikstablett eller ved å utstyre den doseringsenhet som skal tilføres oralt, med et retarderende overtrekk, slik det uten videre er kjent for fagmannen. Den konkurransedyktige progesteronantagonist som anvendes for fremstilling av legemidlet, kan også ved derivatisering, eksempelvis ved forestring av en fri hydroksygruppe i en virksom forløper, oppvise en lengre halveringstid enn dette forstadium. Derved oppnås likeledes en lengre varig virkning. Dette prinsipp er eksempelvis virkeliggjort i de estere av 11 β -[4-N,N-(dimetylamino)fenyl]-17 α -hydroksy-17 β -(3-hydroksypropyl)-13 α -metyl-4,9(10)-gonadien-3-on ("Onapriston") som er beskrevet i EP-A 0 186 834.

Det østrogene aspekt er analogt med den vedtatte østrogenstatningsterapi. Ifølge denne kan enhver forbindelse som er virksom som østrogen, anvendes i de kjente dosemengder og ifølge de kjente fremgangsmåter i østrogenstatningsterapien.

Som østrogener kommer alle østrogenet virksomme forbindelser på tale.

Østrogener som kan anvendes innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse, er eksempelvis etynyløstradiol, 17 β -østradiol så vel som deres estere som østradiol-3-benzoat, østradiol-17-valerat, -cypionat, -undecylat, -enantat og/eller andre østradiolestere (US-PS 2 611 773, US-PS 2 990 414, US-PS 2 054 271, US-PS 2 225 419 og US-PS 2 156 599) og konjugerte østrogener.

Også østradiol-, etynyløstradiol- og østron-3-sulfamater, eksempelvis østron-N,N-dimetylsulfamat, østron-N,N-

dietylsulfamat, etynyløstradiol-3-N,N-dimetylsulfamat, etynyl-
østradiol-3-N,N-dietylsulfamat, etynyløstradiol-3-N,N-tetra-
metylsulfamat, østronsulfamat, østradiol-3-sulfamat, østradiol-
3-N,N-dimetylsulfamat, østradiol-3-N,N-dimetylsulfamat, etynyl-
5 østradiol-3-sulfamat, som alle utgjør formedisiner for de til-
svarende 3-hydroksyforbindelser (W. Elger et al. i J. Steroid
Biochem. Molec. Biol., vol. 55, nr. 3/4, 395-403, 1995; DE
44 29 398 A1 og DE 44 29 397 A1), kan anvendes i legemidlet
ifølge oppfinnelsen.

10 Endelig kommer også i tillegg de oralt biotilgjengelige
derivatene av 17 β - og 17 α -østradiol med en modifisert D-ring i
steroidskjelettet på tale.

Anvendelsen av et naturlig østrogen (også konjugerte
østrogener) eller en formedisin for et naturlig østrogen fore-
15 trekkes ifølge oppfinnelsen.

Progesteronantagonisten utvelges fortrinnsvis for
foreliggende oppfinnelse fra gruppen av forbindelser

11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-17 β -hydroksy-17 α -(1-pro-
pynyl)østra-4,9-dien-3-on (RU 486),

20 11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-17 β -hydroksy-17 α -(1-pro-
pynyl)-18a-homøstra-4,9-dien-3-on,

11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-17a β -hydroksy-17a α -(1-
propynyl)-17a-homøstra-4,9,16-trien-3-on,

17 α -etynyl-17 β -hydroksy-11 β -(4-metoksyfenyl)østra-4,9-
25 dien-3-on,

11 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroksy-17 α -(1-propynyl)østra-
4,9-dien-3-on,

11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-17 α -hydroksy-17 β -(3-
hydroksypropyl)-13 α -østra-4,9-dien-3-on ("Onapriston"),

30 (Z)-11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-17 β -hydroksy-17 α -(3-
hydroksy-1-propenyl)østr-4-en-3-on,

(Z)-11 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroksy-17 α -(3-hydroksy-1-
propenyl)østra-4,9-dien-3-on,

(Z)-6'-(4-cyanfenyl)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroksy-17 α -(3-
35 hydroksy-1-propenyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]østra-4,9(11)-
dien-3-on,

(Z)-9,11 α -dihydro-17 β -hydroksy-17 α -(3-hydroksy-1-propenyl)-6'-(3-pyridinyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]østra-4,9(11)-dien-3-on,

4',5'-dihydro-11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-6 β -metyl-
5 spiro[østra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-furan]-3-on,

4',5'-dihydro-11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-7 β -metyl-
spiro[østra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-furan]-3-on,

11 β -(4-acetylfenyl)-19,24-dinor-17,23-epoksy-17 α -chola-
4,9,20-trien-3-on.

10 Sammenblandingen av østrogenet og progesteronantagonisten foregår fullstendig konvensjonelt slik det allerede er kjent for sammenblanding av disse forbindelser for deres enkelt-anvendelse i hormonerstatningsterapien for østrogen, eksempelvis sykloprogynova, hhv. i tumorterapien eller for svangerskaps-
15 avbrudd for progesteronantagonister, eksempelvis "Mifepriston".

Spesielt vises det også til de angivelser som inneholdes i WO-A 93/17686 og WO-A 94/18983.

Ved siden av den orale tilførsel av østrogen og progesteronantagonist er det også mulig å tilføre dem alene eller
20 begge bestanddelene transdermalt, eksempelvis med et hudplaster, som er best kjent for applikasjon av østrogener ("Climara-Patch").

Videre er det mulig med en tilførsel ved hjelp av et frigjøringsystem i livmoren, men denne varianten er ikke
25 foretrukket innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse.

Det er også mulig med tilførsel av én av bestanddelene eller også begge som depotpreparat.

Endelig kan alle nevnte applikasjonsmåter kombineres. Eksempelvis kan østrogenet appliseres transdermalt med et hud-
30 plaster og progesteronantagonisten tilføres daglig oralt eller én eller flere ganger om dagen som depotpreparat.

Østrogenet inneholdes pr. daglig doseringsenhet i en mengde fra 1 til 2 mg østradiol eller en bioekvivalent mengde av et annet østrogen. Som bioekvivalente mengder av andre østrogener
35 anses følgende mengder å være:

etynyløstradiol 5 - 35 μ g

konjugerte østrogener 0,625 til 1,25 mg.

Dersom det er snakk om en transdermal applikasjon av østrogenet, skal det transdermale applikasjonssystem daglig frigjøre omtrent 50 µg østradiol eller en bioekvivalent mengde av et annet østrogen.

5 Også applikasjonen av østrogenet ved hjelp av en vaginalkrem eller vaginalring er mulig. De daglige mengder ligger når det gjelder østradiol, på 1,25 mg hhv. 0,2 mg. Herved handler det om orienteringsverdier.

10 Den konkurransedyktige progesteronantagonist inneholdes i legemidlet i hver doseringsenhet fortrinnsvis i en slik mengde som ved anvendelse i løpet av det bestemte tidsrom er tilstrekkelig til å forårsake en manglende menstruasjon.

I en spesielt foretrukket utførelsesform inneholdes den konkurransedyktige progesteronantagonist pr. daglig doserings-
15 enhet i en mengde som er ekvivalent med 0,5 mg til 10 mg, foretrukket 1 mg til 5 mg RU 486.

Den pakning som inneholder legemidlet, er slik sammensatt at den foruten de to bestanddelene østrogen og progesteronantagonist i den aktuelle tilsiktede applikasjonsform (oralt i
20 form av piller, dragéer, etc. i et blæretrekkende plaster, som kan stemme for østrogenet og/eller progesteronantagonisten, eller østrogenet som hudplaster og progesteronantagonisten i form av piller, dragéer etc. i et blæretrekkende plaster eller i en kapsel som et depot som skal tilføres én gang) ytterligere
25 inneholder henvisninger for anvendelse av legemidlet (pakkeseddel).

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av en kombinasjon som inneholder enkelte
5 doseringsenheter av et østrogen og enkelte doseringsenheter av en konkurransedyktig progesteronantagonist for fremstilling av et legemiddel for atskilt sekvensiell tilførsel for hormonerstatningsterapi.
- 10 2. Anvendelse ifølge krav 1, hvor doseringsenhetene av østrogen er bestemt for tilførsel i løpet av et tidsrom fra 28 dager til 90 dager.
3. Anvendelse ifølge krav 1, hvor doseringsenhetene av
15 østrogen er bestemt for tilførsel i løpet av et tidsrom fra 28 til 30 dager.
4. Anvendelse ifølge krav 1, hvor doseringsenhetene av østrogen er innrettet på oral tilførsel.
- 20 5. Anvendelse ifølge krav 1, hvor doseringsenhetene av østrogen er innrettet på transdermal applikasjon.
6. Anvendelse ifølge krav 1, hvor doseringsenhetene av den
25 konkurransedyktige progesteronantagonist er bestemt for tilførsel i løpet av et tidsrom på minst 4 dager til maksimalt 30 dager.
7. Anvendelse ifølge krav 6, hvor doseringsenhetene av den konkurransedyktige progesteronantagonist er bestemt for tilførsel
30 i løpet av et tidsrom på 7 dager.
8. Anvendelse ifølge krav 7, hvor doseringsenhetene av østrogen er bestemt for tilførsel i løpet av et tidsrom fra 28 til 30 dager.
- 35 9. Anvendelse ifølge krav 7, hvor doseringsenhetene av østrogen er bestemt for tilførsel i løpet av et tidsrom på 60 dager.

10. Anvendelse ifølge krav 5, hvor doseringsenhetene av den konkurransedyktige progesteronantagonist er bestemt for tilførsel i løpet av et tidsrom på 20 dager.

5 11. Anvendelse ifølge ett av de foregående krav, hvor doseringsenhetene av østrogen og doseringsenhetene av den konkurransedyktige progesteronantagonist sammen foreligger i et slikt antall i legemidlet at summen av antallet daglige doseringsenheter av østrogen og doseringsenhetene av den konkurranse-
10 dyktige progesteronantagonist er 28 eller 28 pluss 7 eller 28 pluss et antall ganger av 7.

12. Anvendelse ifølge krav 1, hvor doseringsenhetene av progesteronantagonisten er innrettet for oral tilførsel.

15

13. Anvendelse ifølge krav 1, hvor doseringsenhetene av progesteronantagonisten foreligger som et depotpreparat som skal tilføres én eller flere ganger.

20 14. Anvendelse ifølge krav 1, hvor hver enkelt doseringsenhet av østrogen er en daglig doseringsenhet.

15. Anvendelse ifølge krav 1, hvor hver enkelt doseringsenhet av den konkurransedyktige progesteronantagonist er en
25 daglig doseringsenhet.

16. Anvendelse ifølge krav 7, hvor disse doseringsenheter foreligger i form av en doseringsenhet som skal tilføres én gang i uken.

30

17. Anvendelse ifølge krav 1, hvor østrogenet er utvalgt fra gruppen av forbindelser
etynyløstradiol, 17 β -østradiol, østradiol-3-benzoat, østradiol-17-valerat, -cypionat, -undecylat, enantat, konjugert østrogen,
35 østron-N,N-dimetylsulfamat, østron-N,N-dietylsulfamat, etynyløstradiol-3-N,N-dimetylsulfamat, etynyløstradiol-3-N,N-dietylsulfamat, etynyløstradiol-3-N,N-tetrametylsulfamat, østron-

sulfamat, østradiol-3-sulfamat, østradiol-3-N,N-dimetylsulfamat, østradiol-3-N,N-dietylsulfamat, etynyløstradiol-3-sulfamat.

18. Anvendelse ifølge krav 17, hvor østrogenet er et naturlig østrogen.

19. Anvendelse ifølge krav 1, hvor den konkurransedyktige progesteronantagonist er valgt fra gruppen av forbindelser

- 11β-[4-(dimetylamino)fenyl]-17β-hydroksy-17α-(1-propynyl)østra-4,9-dien-3-on (RU 486),
- 11β-[4-(dimetylamino)fenyl]-17β-hydroksy-17α-(1-propynyl)-18a-homøstra-4,9-dien-3-on,
- 11β-[4-(dimetylamino)fenyl]-17aβ-hydroksy-17α-(1-propynyl)-17a-homøstra-4,9,16-trien-3-on,
- 17α-etynyl-17β-hydroksy-11β-(4-metoksyfenyl)østra-4,9-dien-3-on,
- 11β-(4-acetylphenyl)-17β-hydroksy-17α-(1-propynyl)østra-4,9-dien-3-on,
- 11β-[4-(dimetylamino)fenyl]-17α-hydroksy-17β-(3-hydroksypropyl)-13α-østra-4,9-dien-3-on ("Onapriston"),
- (Z)-11β-[4-(dimetylamino)fenyl]-17β-hydroksy-17α-(3-hydroksy-1-propenyl)østr-4-en-3-on,
- (Z)-11β-(4-acetylphenyl)-17β-hydroksy-17α-(3-hydroksy-1-propenyl)østra-4,9-dien-3-on,
- (Z)-6'-(4-cyanfenyl)-9,11α-dihydro-17β-hydroksy-17α-(3-hydroksy-1-propenyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]østra-4,9(11)-dien-3-on,
- (Z)-9,11α-dihydro-17β-hydroksy-17α-(3-hydroksy-1-propenyl)-6'-(3-pyridinyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]østra-4,9(11)-dien-3-on,
- 4',5'-dihydro-11β-[4-(dimetylamino)fenyl]-6β-metylspiro[østra-4,9-dien-17β,2'(3'H)-furan]-3-on,
- 4',5'-dihydro-11β-[4-(dimetylamino)fenyl]-7β-metylspiro[østra-4,9-dien-17β,2'(3'H)-furan]-3-on,
- 11β-(4-acetylphenyl)-19,24-dinor-17,23-epoksy-17α-chola-4,9,20-trien-3-on.

20. Anvendelse ifølge krav 19, hvor den konkurransedyktige progesteronantagonist er

11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-17 β -hydroksy-17 α -(1-propynyl)østra-4,9-dien-3-on (RU 38 486),

5 (Z)-11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-17 β -hydroksy-17 α -(3-hydroksy-1-propenyl)østr-4-en-3-on,

4',5'-dihydro-11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-6 β -metyl-spiro[østra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-furan]-3-on,

4',5'-dihydro-11 β -[4-(dimetylamino)fenyl]-7 β -metyl-spiro[østra-4,9-dien-17 β ,2'(3'H)-furan]-3-on,

10 11 β -(4-acetylphenyl)-19,24-dinor-17,23-epoksy-17 α -chola-4,9,20-trien-3-on.

21. Anvendelse ifølge krav 1, hvor østrogenet inneholdes i
15 en mengde på 1 til 2 mg østradiol eller en bioekvivalent mengde av et annet østrogen pr. daglig doseringsenhet.

22. Anvendelse ifølge krav 1, hvor den konkurransedyktige progesteronantagonist inneholdes i en mengde som utløser
20 manglende menstruasjon.

23. Anvendelse ifølge krav 22, hvor den konkurransedyktige progesteronantagonist inneholdes i en mengde pr. daglig doseringsenhet som er ekvivalent med 0,5 mg til 10 mg RU 486.