



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

- (51) Int.Cl.: A 61 K 31:565 A 61 K 31:57
 (21) Patentansøgning nr: PA 2004 00365
 (22) Indleveringsdag: 2004-03-04
 (24) Løbedag: 1984-08-03
 (41) Alm. tilgængelig: 2004-03-04
 (45) Patentets meddelelse bkg. den: 2004-08-16
 (30) Prioritet: 1983-08-05 US 520,834 1984-07-27 US 635,236
- (73) Patenthaver: PRE JAY HOLDINGS LIMITED, 9282 Elviage Drive, N6K 4N5 London, Ontario, Canada
 WOCO INVESTMENTS LTD., 17 Metamora Crescent, London, Ontario N6G 1R2, Canada
- (72) Opfinder: BERNARD MARTIN JOSEPH WOLFE, 17 Metamora Crescent, London, Ontario N6G 1R2, Canada
 EARL ROBERT PLUNKETT, 34, Kingspark Crescent, London, Ontario N6H 4C4, Canada
- (74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Ostenfeld A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark

- (54) Benævnelse: **Anvendelse af et progestogen og et østrogen til fremstilling af et terapeutisk produkt til hormonbehandling af postmenopausale lidelser hos kvinder samt et sådant terapeutisk produkt**
- (57) Sammendrag:

Præparat til behandling af menopausale (herunder peri-menopausale og postmenopausale) lidelser hos kvinder samt en særlig hensigtsmæssig pakning derfor. Præparatet er beregnet til kontinuerlig og uafbrudt administrering af et progesteron til en kvinde under cyklisk administrering af et østrogen ved anvendelse af et gentaget dosismønster. Dette mønster tilsigter administrering af østrogen kontinuerligt i et tidsrum på mellem ca. 20 og ca. 120 dage efterfulgt af mellem 3 og 7 dage uden østrogenadministrering. Alternativt kan både progesteron og østrogen administreres i hele behandlingsperioden uden afbrydelse. På denne måde undgår man mange af de problemer, der er forbundet med administrering af østrogen alene eller med progesteron administreret på konventionel måde, og man undgår også problemer forbundet med konventionel administrering af østrogen og progesteron i lave daglige doser mellem 0,005 mg og 2,5 mg østrogen og 0,25 mg og 30 mg progesteron.

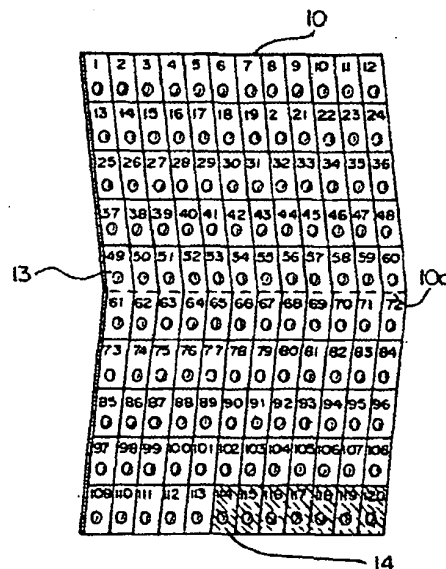


FIG. 1

Den foreliggende opfindelse angår anvendelse af et progestogen og et østrogen til fremstilling af terapeutiske produkter til hormonbehandling af postmenopausale lidelser hos kvinder, og i særdeleshed en behandling omfattende kontinuerlig administrering af et progestogen sammen med et østrogen. Det terapeutiske produkt, som også er omfattet af opfindelsen, er en farmaceutisk sammensætning omfattende udvalgte dosisenheder af progestogen og østrogen, dog således at det terapeutiske produkt ikke udgøres af kombinerede dosisenheder indrettet til daglig uafbrudt administrering af 2 mg østradiolvalerat og 1 mg norethindron (norethisteron) acetat.

10

Perimenopausale kvinder (dvs. kvinder over ca. 40 år), menopausale og postmenopausale kvinder oplever ofte en lang række forskellige tilstande og lidelser, som er blevet tilskrevet østrogenmangel på grund af ovariesvigt. Varigheden af disse lidelser kan være yderst variabel og omfatter hedeture, som kan være overvældende for nogle kvinder og meget milde for andre. Tørhed i vagina forbundet med tilbøjelighed til mindre infektioner og ofte forbundet med ubehag under samleje er et andet symptom, som direkte kan relateres til nedgangen i østrogentilgængelighed.

20 På lang sigt er et af de mest helbredstruende aspekter ved menopausen tabet af mineral fra knoglerne (osteoporosis), som giver en nedgang i knoglemasse og danner en alvorlig risiko for frakturer. F.eks. har det vist sig, at der er en seksdobbel forøgelse i frakturer hos post-menopausale kvinder sammenlignet med mænd i samme alder (Garraway et al., Mayo Clinic Proceedings, 54, 701–
25 707, 1979). Disse frakturer medfører selvsagt ofte komplikationer hos ældre mennesker, en markant forøgelse af invaliditet og generel sygelighed samt klart en forhøjet dødelighedsrisiko.

Et andet alvorligt helbredstruende aspekt ved menopausen er et betragteligt tab af beskyttelse mod hjerteanfald, hvilken beskyttelse yngre kvinder i alderen 30 op til 60 år ellers nyder fordel af, sammenlignet med mænd i samme alder. Den bratte forøgelse i middelværdien af serumcholesterolkoncentrationen, som sker omkring menopausen (i 40'erne og 50'erne) kan i væsentlig grad bidrage til den progressive forøgelse af dødsfald på grund af iskæmisk hjertelidelse hos ældre

kvinder. I 80'erne og 90'erne nærmer tilbøjeligheden sig tilbøjeligheden hos mænd (Havlik, R.J. og Manning-Feinleid, P.H. 1979, NIH Publication No. 79-1610, U.S. Department of HEW).

- 5 Foruden de ovennævnte større fysiske problemer oplever nogle kvinder en lang række forskellige andre symptomer som f.eks. depression, søvnløshed og nervøsitet og symptomer på arthritis.

Der er almindelig enighed om, at østrogen er det mest effektive middel til kontrol med eller undgåelse af menopausale hedeture og vaginal atrofi. Det er effektivt til at retardere eller forhindre forekomsten af kliniske symptomer på osteoporosis. I passende doser, kombineret med dl-norgestrel (eller laevo-norgestrel), ses også en favorabel virkning på blodlipider. Der findes imidlertid problemer med østrogenterapi, og dette er blevet undersøgt og dokumenteret i den medicinske litteratur i omfattende grad. De midler, ved hjælp af hvilke østrogen er blevet administreret, involverer generelt set enten anvendelse af østrogen alene eller østrogen plus et progestogen.

Østrogen alene givet i små doser på kontinuerlig basis er effektivt i de fleste patienter til kontrol af ovennævnte symptomer og problemer forbundet dermed. Skønt langt størstedelen af de kvinder, der kontinuerligt tager lavdosis-østrogen, ikke vil have blødning i mange måneder eller endog år, er der imidlertid en klar risiko ved denne rutine for ubemærket (dvs. uden at udvise nogen åbenlyse symptomer) at udvikle "hyperplasia endometrii". Dette udtryk refererer selvsagt til en overstimulering af uterus slimhinden, som kan blive præmalignant, koblet med muligheden for, at patienten med tiden vil udvikle cancer i uterus slimhinden selv ved en lav dosering (Gusberg et al., *Obstetrics and Gynaecology*, 17, 397-412, 1961).

Østrogen alene kan også indgives cyklisk, sædvanligvis 21-25 dages behandling og 5-7 dage uden behandling. Også hvis små doser østrogen kræves til at kontrollere symptomerne, og det anvendes på denne måde, vil kun ca. 10% af kvinderne opleve blødning mellem de faktiske behandlingscykler. Man må imidlertid igen tage risikoen for udvikling af hyperplasia endometrii i betragtning

og den forøgede relative risiko for udvikling af uterus cancer (Research on the Menopause: Report of a W.H.O. Scientific Group, 53-68, 1981).

5 Tilsætningen af progestogen de sidste 7-10 dage af hver østrogen cyklus vil faktisk eliminere risikoen for udvikling af hyperplasia endometrii og sandsynligvis reducere risikoen for udvikling af endometrielle carcinomer til et niveau under niveauet for den almindelige ubehandlede befolkning. Blødning vil imidlertid forekomme regelmæssigt ved denne rutine, og dette er yderst uacceptabelt for de fleste ældre kvinder (Whitehead, Am. J. Obs/Gyn., 142, 6, 791-795, 1982).

10

Et eksempel er beskrevet i GB-A-2096462, som angår et produkt til behandling af menopausale symptomer, hvori produktet administreres i en fler-fase-sekvens omfattende østrogen alene efterfulgt af administrering af østrogen og progestogen, efterfulgt af en fase, hvor der hverken administreres østrogen eller progestogen.

15

Endnu en rutine til østrogen administrering involverer en formulering som de, der findes i P-piller, som indeholder forholdsvis små doser østrogen i hele behandlingsperioden på 20-21 dage, plus meget væsentlige doser kraftige progestogener over samme tidsrum. Denne rutine medfører selvsagt ikke blot blødning i forbindelse med hver cyclus, men er yderligere uacceptabel, fordi sådanne formuleringer har vist sig at involvere en forøget risiko for udvikling af arterielle komplikationer, såsom slagtilfælde og myokardieinfarkt hos kvinder på ca. 35-40 år. Dette gælder specielt, hvis personen er cigaretryger (Plunkett, 20 Am. J. Obs/Gyn. 142, 6, 747-751, 1982).

25

Terapeutiske skemaer for behandlinger, der gør brug af progestogen alene, kræver forholdsvis store doser for at kontrollere hedeture. Endvidere forhindrer brugen af progestogen alene ikke atrofi af den vaginale slimhinde, skønt det 30 kan bidrage til at undgå osteoporosis. Et progestogen administreret i store doser sammen med store mængder af et syntetisk østrogen inducerer imidlertid ændringer i blodlipider, hvilket kan fremme arteriosclerotiske ændringer og er blevet impliceret i forekomsten af slagtilfælde og myokardieinfarkt blandt kvin-

der, der tager oral antikonception i deres senere reproduktive år (Plunkett, supra).

Behandling af menopausale symptomer er også beskrevet i Acta Obstet Gynecol Scand 59, s. 327-329 (1980), hvor en pilotundersøgelse blev udført under anvendelse af forskellige behandlinger omfattende administrering af østradiolvalerat og norgestrel eller norethisteronacetat. Generelt indeholder de beskrevne behandlingsskemaer høje niveauer af progestogen. Et af de beskrevne behandlingsskemaer er kontinuerlig administrering af 2 mg østradiolvalerat og 10 1 mg norethisteronacetat dagligt. Det fremføres imidlertid, at det kontinuerlige behandlingsskema er klinisk uacceptabel for denne bestemte kombination på grund af uregelmæssig pletblødning.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer et nyt terapeutisk produkt og en ny 15 anvendelse til fremstilling af et produkt, der involverer lave doser af østrogener og progestogener, hvilket produkt og hvilken anvendelse er designet til at undgå eller minimere blødning og undgå overstimulering af slimhinden i uterus, mens der samtidig bevirkes favorable ændringer i blodlipiderne. Anvendelsen er defineret i krav 1-8, og produktet er defineret i krav 9-16.

20 Udtrykket "kontinuerlig" som anvendt i beskrivelsen og kravene om "administrering" betyder, at administreringshyppigheden er én gang daglig. Administrering f.eks. hver anden dag eller én gang hver tredje dag er således ikke "kontinuerlig" for den foreliggende opfindelses formål.

25 Udtrykket "uafbrudt" betyder, at der ikke er nogen afbrydelse i behandlingen. "Kontinuerlig, uafbrudt administrering" af et progestogen ville således betyde, at progestogenet administreres én gang daglig, i alt væsentligt i al fremtid, eller indtil hele behandlingen afsluttes. I denne henseende skal det bemærkes, at 30 "cyclisk" administrering betyder, at der er en afbrydelse i administreringen, og at cyclisk administrering derfor pr. definition ikke kan være "uafbrudt".

Udtrykket "doseringsniveau" betyder den samlede mængde østrogen eller progestogen, der administreres pr. dag. "Kontinuerlig administrering" af et pro-

gestogen til en kvinde i et "doseringsniveau" på 75 µg betyder således f.eks., at kvinden modtager i alt 75 µg progestogen på daglig basis som en enkelt dosis på 75 µg. Det skal bemærkes, at det mest konventionelle middel til kontinuerlig administrering af et østrogen eller progestogen er som en enkelt daglig oral dosis på det foreskrevne doseringsniveau.

Opfindelsen opfylder således formålene at tilvejebringe et produkt, der muliggør kontrol med hedeture, genoprettelse af vaginalslimhinden til en sundere tilstand, undgåelse af udvikling af demineralisering af knogler såvel som undgåelse af ændringer i lipider, som prædisponerer for cardiovasculære lidelser, over lange behandlingstidsrum, uden at initiere blødning eller øge risikoen for endometrial carcinom.

De faktiske enhedsdoser vælges efter konventionelt kendte metoder, f.eks. patientens legemsvægt og hormonernes biologiske aktivitet med det endelige mål at frembringe det ønskede resultat med minimale mængder hormoner.

Et yderligere og vigtigt formål med opfindelsen er at tilvejebringe et produkt, hvormed en kvinde kan modtage de rigtige mængder og doseringsenheder af progestogen og østrogen for at holde det foreskrevne behandlingsskema, og hvori dosis af østrogen administreres cyklisk. Sådanne produkter har generelt form af en flerpræparatpakke, hvilket letter administrering for en sygeplejerske eller læge under passende omstændigheder eller, mere sædvanligt, selvadministrering fra kvindens side.

Flerpræparatpakken indeholder tilstrækkelige dosisenheder af progestogen og østrogen til kontinuerlig administrering af både progestogenet og østrogenet i et tidsrum på fra ca. 20 til ca. 120 dage plus eventuelt et yderligere antal dosisenheder progestogen til administrering i et yderligere tidsrum på fra ca. 3 til ca. 7 dage, hvorunder administreringen af østrogenet afbrydes.

Når begge hormoner skal administreres, vil begge hormoner være indeholdt i samme enhedsdosis i form af f.eks. en pille, kapsel eller tablet.

De i den foreliggende opfindelse anvendte østrogener er sådanne, som er oralt aktive, og som er egnede til oral svangerskabsbeskyttelse og valgt blandt følgende naturlige østrogener: østradiol, 17 β -østradiol, østradiolvalerat, 5 konjugerede ekvin-østrogener, piperazinøstronsulfat og østron, eller blandt følgende syntetiske østrogener: ethinyløstradiol, quinestranol og mestranol. De naturlige østrogener foretrækkes.

Progestogenet vælges igen blandt sådanne, som er oralt aktive og egnede til 10 orale svangerskabsforebyggende midler nemlig norethindron (nor-ethisteron) og norethindronacetat.

I de efterfølgende tabeller 1A og 1B er der anført foretrukne enhedsdoser, minimale enhedsdoser og maksimale enhedsdoser for østrogener og progestogener, der er nyttige i hormonpræparateer. Mængderne bestemmes af de 15 biologiske aktiviteter for de pågældende stoffer som opnået kommercielt fra kilder, der normalt forhandler dem på findelt form. I den foreliggende ansøgning tjener følgende tabeller til at korrelere effektive terapeutiske mængder af østrogener og progestogener. Således opnås den samme terapeutiske virkning 20 ved kombinationen 1 mg østradiol-17 β og dl-0,075 mg norgestrel som ved kombinationen 1mg østradiol-17 β og 0,5 mg norethindron acetat.

TABEL 1A

25

Østrogener

Dosis (mg/dag)

<u>Naturlige østrogener (steroider)</u>	<u>Foretrukken</u>	<u>Minimum</u>	<u>Maksimum</u>
Østradiol	1	0.5	2
Østradiol-17 β	1	0.5	2
30 Østradiolvalerat	1	0.5	2
Konjugerede ekvin-østrogener	0.6	0.3	2.5
Østron	0.6	0.3	2.5
Piperazinøstronsulfat (østropipat)	0.5	0.25	2.5

Syntetiske østrogener (steroider)

	Ethinyløstradiol	0.01	0.005	0.02
	Mestranol	0.015	0.005	0.04
5	Quinestranol	0.01	0.005	0.03

TABEL 1B

PROGESTOGEN

10		Foretrukken	Dosis (mg/dag)	
			Minimum	Maksimum
	Laevo-norgestrel	0.05	0.025	0.075
	dl-norgestrel	0.1	0.05	0.15
15	Norethindron (norethisteron)	0.3	0.15	1
	Norethindron (norethisteron)acetat	0.2	0.1	1
	Ethinodioldiacetat	0.3	0.1	1
	Dydrogesteron	10	5	30
	Medroxyprogesteronacetat	2.5	1	15
20	Norethynodrel	1	0.2	5
	Allylestrenol	2	1	10
	Lynoestrenol	0.2	0.1	2
	Quingestanolacetat	0.2	0.05	1
	Medrogeston	2	1	10
25	Norgestrienon	0.05	0.02	0.2
	Dimethisteron	1	0.5	15
	Ethisteron	2.5	1	25
	Cyproteronacetat	0.5	0.1	10
	Chlormadinonacetat	0.3	0.1	1
30	Megestrolacetat	1	0.1	10

Ethvert af de i kravene angivne østrogener og progestogener kan kombineres indbyrdes til opnåelse af østrogen/progestogen-kombinationer ifølge opfindelsen. Særligt foretrukne kombinationer er de, der indeholder østradioler eller konjugerede ekvin-østrogener og norethindroner. Særligt foretrukne

5 kombinationer er således:

Østradiol/Norethindron (norethisteron)

Østradiol-17 β /Norethindron (norethisteron)

Østradiolvalerat/Norethindron (norethisteron)

10 Konjugerede ekvin-østrogener/Norethindron (norethisteron)

Østradiol/Norethindron (norethisteron) acetat

Østradiol -17 β /Norethindron (norethisteron) acetat

Østradiolvalerat/Norethindron (norethisteron) acetat

Konjugerede ekvin-østrogener/Norethindron (norethisteron) acetat

15

Produktet ifølge opfindelsen administreres sædvanligvis oralt i tilblanding med en farmaceutisk acceptabel inert bærer. Østrogener og progestogener kan bringes sammen i en hvilken som helst farmaceutisk acceptabel inert (ikke-toksisk) form. Pakningen kan være et hvilket som helst system, der er egnet til

20 passende udlevering. Med den foretrukne oralt administrerbare form kan den farmaceutiske bærer være en hvilken som helst af de konventionelt anvendte bærere, f.eks. farmaceutiske kvaliteter af manitol, lactose, stivelse, magnesiumstearat, natriumsaccharin, talcum, cellulose, glucose, saccharose, magnesiumcarbonat og lignende stoffer. Præparaterne kan formuleres som opløsninger, suspensioner, tabletter, piller, kapsler, pulvere, præparater til forsinket af-

25 givelse etc.

Et af de enestående aspekter ved den foreliggende opfindelse er tilpasningen af produktet til kontinuerlig uafbrudt administrering af et progestogen og et

30 østrogen, hvor østrogen administreres cyklisk. Varigheden af østrogenacyklen kan være meget variabel, idet kontinuerlig administrering varer mellem 20 og 120 dage efterfulgt af en pause (dvs. afbrydelse) i østrogenadministreringen på alt fra ca. 3 til ca. 7 dage. Hvis østrogenafbrydelsen varer mere end 5 dage, vil en række patienter imidlertid højst sandsynligt igen opleve hedeture.

Et dispenseringsystem med produktet kan tilvejebringes med konventionelt pakningsudstyr, f.eks. pakker med en transparent foliestrimmel, hvor de daglige doser er anbragt kontinuerligt eller på anden i teknikken konventionel måde.

- 5 Hvor der anvendes en flerpræparatpakke til cyklisk administrering af et østrogen i kombination med et progestogen, kan pakken hensigtsmæssigt omfatte en transparent strimmelfoliepakning med de kombinerede daglige enhedsdoser anbragt kontinuerligt, f.eks. op til 120 sådanne doser, idet 3-7 enhedsdoser progestogen er anbragt i forlængelse af de kombinerede daglige enhedsdoser,
10 hvorved de skal tages efter rækkerne med de øvrige.

- Opfinderne har frembragt klinisk bevis for, at de mængder østrogen og progestogen, der kræves for at kontrollere hedeture, vaginalsymptomer og dermed forbundne subjektive symptomer, er meget små. Preliminære metaboliske re-
15 sponser fra forsøgspersonerne indikerer favorable ændringer i retning mod lavere blodlipidniveauer som fundet hos yngre præmenopausale kvinder.

EKSEMPEL 1

20

- Et eksperimentelt studium med 30 kvinder blev foretaget som randomiseret dobbelt blindforsøg med overkrydsning og involverede administrering af placeboer, progestogen alene, østrogen alene samt kombinationen af den kontinuerlige, uafbrudte progestogen/cyklisk østrogen-behandling. Behandlingen omfat-
25 tede administrering af hvert hormon og kombinationen som følger: (1) østrogen alene i 2 måneder; (2) progestogen alene i 2 måneder; (3) kombinationsterapi under anvendelse af (1) og (2) i 6 måneder. Hver periode med administrering af et hormon af kombinationen blev efterfulgt af en måned med administrering af placebo (stof uden endocrin aktivitet). Østroget var findelt 17β -østradiol ad-
30 ministreret i en daglig doseringsmængde på 1 mg, mens progestogenet var dinorgestrel administreret i en dosismængde på 75 μ g.

Ud af 30 kvinder, som har gennemført dette forsøg, valgte 22 på basis af deres respons gennem de 14 iagttagelsesmåneder kombinationsbehandlingen og

anmodede om at måtte fortsætte dermed. Dette repræsenterer en høj acceptbarhed.

EKSEMPEL 2

5

I en opfølgingsfase med observation har 17 personer (med intakt uterus) fuldt i alt 125 lunarmåneder med kombinationsterapi (kontinuerlig, uafbrudt administrering af dl-norgestrel, cyklisk administrering af 17 β -østradiol). Ingen af patienterne iagttog "blødning", som krævede beskyttelse. 1,6% af cyklerne involverede pletblødning, der ikke krævede nogen beskyttelse. 98,4% af cyklerne var fuldstændig blødningsfri.

Kombinationsterapien har ikke kunnet associeres med nogen form for bevis for hyperplasia endometrii (overstimulering af uterus slimhinden). En patient udviste efter 2 måneders forløb med indtagelse af østrogen alene (i det dobbelte blindforsøg) ikke alene tegn på hyperplasia endometrii, men udviste også atypiske tegn, som kunne tolkes som indikation på en præmalignant ændring. Til-

15 sætning af den lave dosis (75 μ g) progestogen (dl-norgestrel) i kun 2 uger efterfulgt af fuld dilatation og udskrabning viste, at endometrium igen var blevet

20 fuldstændig atrofisk, og man konstaterede, at resultatet var fuldstændig modsat af de tidligere iagttagelser.

Som et alternativ til dl-norgestrol kan laevo-norgestral anvendes. Da dl-norgestrol består af lige dele dextroform (inaktiv) og laevoform (aktiv), anvendes kun

25 den halve mængde laevo-norgestrol med samme virkning. Hvis således laevo-norgestrol erstatter dl-norgestrol i de foregående eksempler, er laevo-norgestroidosis mængden 37,5 μ g.

Mindst 5 tilfælde med unge kvinder, hvor en fjernelse af ovarie og uterus var

30 påkrævet på grund af alvorlig endometriose, er også med held blevet behandlet med ovennævnte kombination. Disse kvinder har kun i få tilfælde totalt fået fjernet det endometriotiske væv. Det er vigtigt at behandle disse patienter med østrogenstatningsterapi for at undgå den tidlige forekomst af knogledemine-

ralisering (osteoporosis), forøgelse af mængden af kolesterol og triglycerider og for at kontrollere alvorlige hedeture og vaginal atrofi. Hvis patienter som disse behandles med østrogen alene, vil de ofte igen opleve smertesymptomer på grund af restendometriosis, der genstimuleres af det administrerede østro-

5 gen. Eftersom produktet ifølge opfindelsen har en tendens til at fremme atrofi af uteruslimhinden (endometrium), hvad enten det er anbragt normalt i uterus eller i det endometriotiske væv i pelvis, finder man, at disse patienter tåler behandlingen meget godt og ikke oplever tilbagefald til eller genaktivering af deres endometriosis. Endvidere er selv små doser østrogen i kombination med

10 den kontinuerlige progestogenrutine tilstrækkelig til at kontrollere de alvorlige hedeture, som sådanne patienter oplever.

Den foreliggende opfindelse muliggør således kontrol med menopausale lidelser, herunder hedeture og vaginal atrofi, sammen med mange af de subjektive

15 symptomer. Eftersom begge komponenter i produktet endvidere betragtes som værende effektive til at retardere osteoporosis, vil langtidsbehandling til forebyggelse af denne invaliderende sygdom være effektiv.

Endvidere menes risikoen for udvikling af endometrial (uterin) cancer som følge

20 af kombinationsterapien som minimum at være reduceret til den normale forekomst blandt den almindelige befolkning i modsætning til den forøgede risiko, som rent faktisk er blevet påvist at forekomme ved anvendelse af behandling med østrogen alene. Opfinderne har faktisk opnået nogen dokumentation, der antyder, at kombinationsterapien nedsætter risikoen for præmaligne endometria-

25 triale ændringer, hvilket kan reducere risikoen for udvikling af endometrial cancer. Reduktionen i blødning eller pletblødning hos patienter, der følger kombinationsterapien, gør denne meget mere ønskelig i forhold til kendte behandlinger, specielt for ældre kvinder.

30 En pakning egnet til administrering af produktet ifølge opfindelsen er illustreret i Figur 1 og 2 på tegningen. En boblepakke 10 (som kan foldes langs linien 10a) forhandles i et beskyttende etui 11, på hvis bagside der er trykt anvisninger for anvendelse og hovedfakta vedrørende tabletterne som indikeret ved 12 på tegningen. Når boblepakningen fjernes fra det beskyttende hylster af forbrugeren,

kan man se, at den indeholder så mange tabletter som antal dage, pakken er beregnet til at dække (i det foreliggende eksempel 120 dage). De individuelle boblesegmenter kan eventuelt være nummereret fra 1-120, men det er vigtigt, at de sidste få segmenter, som indeholder tabletter med progestogen alene, er

5 klart adskilt fra resten af disse segmenter. I det foreliggende eksempel har de segmenter 13, der indeholder de første 113 tabletter (kombination progestogen/østrogen) en lys farve (f.eks. hvid), mens de sidste 7 segmenter 14, der indeholder tabletter med kun progestogen, har en mørk farve (f.eks. rød). Ved at

10 dagnummeret, hvis det forefindes) vil forbrugeren tage kombinationstabletterne i de første 113 dage og progestogentabletterne de sidste 7 dage. Derefter vil en ny pakke blive åbnet, hvorved cyclus gentages.

PATENTKRAV

1. Anvendelse af et progestogen og et østrogen til fremstilling af terapeutiske produkter, som indeholder 20 til 120 kombinerede daglige dosisenheder indeholdende et progestogen og et østrogen, og eventuelt også 3 til 7 separate daglige dosisenheder progestogen indeholdende progestogenet uden østrogenet,

til behandling af post-menopausale lidelser hos kvinder med intakt uterus, hvilken behandling er udvalgt blandt kontrol af hedeture, hindring eller retarding af udviklingen af demineralisering af knogler og hindring af ændringer i lipider, som prædisponerer for cardiovasculære lidelser, og hvor behandlingen bevirker undgåelse eller minimering af blødning,

ved kontinuerlig, uafbrudt, oral administrering af progestogenet, og enten kontinuerlig, uafbrudt, oral administrering af østrogenet, hvor progestogenet og østrogenet administreres sammen én gang dagligt i form af én af de kombinerede dosisenheder,

eller cyclisk, oral administrering af østrogenet, hvor progestogenet og østrogenet administreres sammen én gang dagligt i form af de kombinerede dosisenheder i 20 til 120 dage, og progestogenet uden østrogenet administreres én gang dagligt i form af progestogendosisenhederne i 3 til 7 dage,

og hvor mængden af østrogen svarer til en daglig oralt indgivet mængde af østradiol på mellem 0,5 og 2,0 mg, og dosisenheden eller dosisenhederne yderligere er indrettet til en uafbrudt administrering af progestogen i en mængde, der svarer til en daglig oralt indgivet mængde af laevo-norgestrel på mellem 0,025 og 0,075 mg,

og hvor hver dosisenhed som progestogen indeholder et progestogen valgt blandt følgende forbindelser: norethindron (norethisteron) og norethindron (norethisteron) acetat, og som østrogen indeholder et østrogen valgt blandt følgende forbindelser: Østradiol, østradiol – 17 β , østradiolvalerat, konjugerede ekvin-østrogener, østron, piperazinøstronsulfat (østropipat), ethinyløstradiol, mestranol og quinestranol,

dog således at det terapeutiske produkt ikke udgøres af kombinerede dosisenheder indrettet til daglig uafbrudt administrering af 2 mg østradiolvalerat og 1 mg norethindron (norethisteron) acetat.

2. Anvendelse ifølge krav 1, hvor progestogenet er valgt blandt følgende forbindelser i en dosis fra det angivne minimum op til det angivne maksimum:

	<u>Dosis, minimum (mg)</u>	<u>Dosis, maksimum (mg)</u>
5 Norethindron (norethisteron)	0,15	0,3
Norethindron (norethisteron) acetat	0,1	0,2

3. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor østro-
10 genet er valgt blandt følgende forbindelser i en dosis fra det angivne minimum op til det angivne maksimum:

	<u>Dosis, minimum (mg)</u>	<u>Dosis, maksimum (mg)</u>
Østradiol	0,5	1
15 Østradiol – 17 β	0,5	1
Østradiolvalerat	0,5	1
Konjugerede ekvin-østrogener	0,3	0,6
østron	0,3	0,6
Piperazinøstronsulfat (østropipat)	0,25	0,5
20 Ethinyløstradiol	0,005	0,01
Mestranol	0,005	0,015
Quinestranol	0,005	0,01

4. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor østro-
25 genet er valgt blandt østradiol, 17 β -østradiol, østradiolvalerat og konjugerede ekvin-østrogener.

5. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor østro-
genet og progestogenet er valgt blandt følgende kombinationer:

30

Østradiol/norethindron

Østradiol-17 β /norethindron (norethisteron)

Østradiolvalerat/norethindron (norethisteron)

Konjugerede ekvin-østrogener/norethindron (norethisteron)

Østradiol/Norethindronacetat

Østradiol-17 β /norethindron (norethisteron) acetat

Østradiolvalerat/norethindron (norethisteron) acetat

Konjugerede ekvin-østrogener/norethindron (norethisteron) acetat

5

6. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor østro-
genet er østradiol-17 β .

7. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor be-
10 handlingen er en kontinuerlig, uafbrudt, én gang daglig administrering af pro-
gestogenet og østrogenet, og samtlige dosisenheder er de kombinerede do-
sisenheder indeholdende østrogenet og progestogenet

8. Terapeutisk produkt indeholdende 20 til 120 kombinerede daglige do-
15 sisenheder indeholdende et progestogen og et østrogen, og eventuelt også 3 til
7 separate daglige dosisenheder progestogen indeholdende progestogenet
uden østrogenet,

til behandling af post-menopausale lidelser hos kvinder med intakt uterus,
hvilken behandling er udvalgt blandt kontrol af hedeture, hindring eller retarde-
20 ring af udviklingen af demineralisering af knogler og hindring af ændringer i lipi-
der, som prædisponerer for cardiovasculære lidelser, og hvor behandlingen
bevirker undgåelse eller minimering af blødning,

ved kontinuerlig, uafbrudt, oral administrering af progestogenet, og
enten kontinuerlig, uafbrudt, oral administrering af østrogenet, hvor pro-
25 gestogenet og østrogenet administreres sammen én gang dagligt i form af én
af de kombinerede dosisenheder,

eller cyklisk, oral administrering af østrogenet, hvor progestogenet og
østrogenet administreres sammen én gang dagligt i form af de kombinerede
dosisenheder i 20 til 120 dage, og progestogenet uden østrogenet administ-
30 res én gang dagligt i form af progestogendosisenhederne i 3 til 7 dage,

og hvor mængden af østrogen svarer til en dagligt oralt indgivet mængde
af østradiol på mellem 0,5 og 2,0 mg, og dosisenheden eller dosisenhederne
yderligere er indrettet til en uafbrudt administrering af progestogen i en

mængde, der svarer til en daglig oralt indgivet mængde af laevo-norgestrel på mellem 0,025 og 0,075 mg,

og hvor hver dosisenhed som progestogen indeholder et progestogen valgt blandt følgende forbindelser: norethindron (norethisteron) og norethindron 5 (norethisteron) acetat, og som østrogen indeholder et østrogen valgt blandt følgende forbindelser: østradiol, østradiol – 17 β , østradiolvalerat, konjugerede ekvin-østrogener, østron, piperazinøstronsulfat (østropipat), ethinyløstradiol, mestranol og quinestranol,

dog således at det terapeutiske produkt ikke udgøres af kombinerede do- 10 sisenheder indrettet til daglig uafbrudt administrering af 2 mg østradiolvalerat og 1 mg norethindron (norethisteron) acetat.

9. Produkt ifølge krav 8, hvor progestogenet er valgt blandt følgende for- 15 bindelser i en dosis fra det angivne minimum op til det angivne maksimum:

	<u>Dosis, minimum (mg)</u>	<u>Dosis, maksimum (mg)</u>
Norethindron (norethisteron)	0,15	0,3
Norethindron (norethisteron) acetat	0,1	0,2

20 10. Produkt ifølge krav 8 eller krav 9, hvor østrogenet er valgt blandt følgende forbindelser i en dosis fra det angivne minimum op til det angivne maksimum:

	<u>Dosis, minimum (mg)</u>	<u>Dosis, maksimum (mg)</u>
Østradiol	0,5	1
Østradiol – 17 β	0,5	1
25 Østradiolvalerat	0,5	1
Konjugerede ekvin-østrogener	0,3	0,6
Østron	0,3	0,6
Piperazinøstronsulfat (østropipat)	0,25	0,5
Ethinyløstradiol	0,005	0,01
30 Mestranol	0,005	0,015
Quinestranol	0,005	0,01

11. Produkt ifølge et hvilket som helst af kravene 8 til 10, hvor østroget er valgt blandt østradiol, 17 β -østradiol, østradiolvalerat og konjugerede ekvin-østrogener.
- 5 12. Produkt ifølge et hvilket som helst af kravene 8 til 11, hvor østroget og progestogenet er valgt blandt følgende kombinationer:
- Østradiol/norethindron
 - Østradiol-17 β /norethindron (norethisteron)
 - 10 Østradiolvalerat/norethindron (norethisteron)
 - Konjugerede ekvin-østrogener/norethindron (norethisteron)
 - Østradiol/Norethindronacetat
 - Østradiol -17 β /norethindron (norethisteron) acetat
 - Østradiolvalerat/norethindron (norethisteron) acetat
 - 15 Konjugerede ekvin-østrogener/norethindron (norethisteron) acetat
13. Produkt ifølge et hvilket som helst af kravene 8 til 12, hvor østroget er østradiol-17 β .
- 20 14. Produkt ifølge et hvilket som helst af kravene 8 til 13, hvor samtlige dosis-enheder er de kombinerede dosisenheder indeholdende østroget og progestogenet.

10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

13

10a

14

FIG. 1

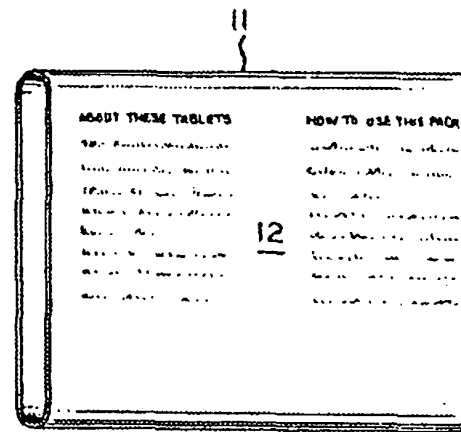


FIG. 2