



Offenlegungsschrift 2 310 963

Aktenzeichen: P 23 10 963.9

Anmeldetag: 2. März 1973

Offenlegungstag: 5. September 1974

Ausstellungspriorität: —

Unionspriorität: —

Datum: —

Land: —

Aktenzeichen: —

Bezeichnung: Methode zur Kontrazeption durch Verabfolgung von Stufenkombinationspräparaten

Zusatz zu: 2 218 831

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

Vertreter gem. § 16 PatG: —

Als Erfinder benannt: Lachnit-Fixson, Ursula, Dr., 1000 Berlin

DI 2310963

2310963

P a t e n t a n s p r ü c h e

- ~~1. Weiterentwicklung der Methode zur Kontrazeption gemäß Patent..... (Anmeldung Nr. P 22 18 831.4) durch Verabfolgung einer Kombination aus einem Östrogen in niedriger Dosierung und einem Gestagen in niedriger Dosierung über 10 bis 12 Tage und anschliessend einer Kombination aus dem Östrogen bei gleichbleibender Dosierung und einem Gestagen bei einer auf das 2- bis 3-fache gesteigerten Dosierung über 11 bis 9 Tage, dadurch gekennzeichnet, dass man in erster und zweiter Stufe unterschiedliche Gestagene verwendet.~~
2. Methode nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoffkomponenten gemeinsam verabfolgt.
3. Methode nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoffkomponenten oral verabfolgt.
4. Methode nach Anspruch 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kombination aus dem Östrogen und dem Gestagen in niedriger Dosierung 11 Tage und anschliessend die Kombination aus dem Östrogen und dem anderen Gestagen in gesteigerter Dosierung 10 Tage verabfolgt.

geteilt Nr. 5.6.73

409836/0964

/12...

2310963

- ~~5. Methode nach Anspruch 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Östrogen 17 α -Äthinyl-östradiol verabreicht.~~
6. Methode nach Anspruch 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Gestagen in niedriger Dosierung d-Norgestrel oder 17 α -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat verabreicht.
7. Methode nach Anspruch 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Gestagen in gesteigerter Dosierung Cyproteron-acetat oder 6-Chlor-1,2 α -methylen-16 α -methyl-4,6-pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat verabfolgt. *gedruckt Abi 5.6.73*
8. Zweistufenkombinationskontrazeptionsmittel gemäss Patent.... (Anmeldung Nr. P 22 18 831.4) die in erster Stufe eine Kombination aus einem Östrogen in geringer Dosis und einem Gestagen in geringer Dosis, und in zweiter Stufe eine Kombination aus dem Östrogen in gleichbleibender Dosis und einem Gestagen in auf das 2- 3-fache gesteigerter Dosis enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass sie in erster und zweiter Stufe unterschiedliche Gessagene enthalten.
9. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe in Tablettenmasse verarbeitet werden.

409836/0964

/13...

2310963

10. Mittel nach Anspruch 8 und 9, enthaltend als Östrogen 17 α -Äthinyl-östradiol.
11. Mittel nach Anspruch 8 und 9, enthaltend als Gestagen in erster Stufe d-Norgestrel oder 17 α -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat.
12. Mittel nach Anspruch 8 und 9, enthaltend als Gestagen in zweiter Stufe Cyproteronacetat oder 6-Chlor-1,2 α -methylen-16 α -methyl-4,6-pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat.
13. Mittel nach Anspruch 8 bis 12, enthaltend in erster Stufe 0,050 mg 17 α -Äthinyl-östradiol und 0,075 mg d-Norgestrel und in zweiter Stufe 0,050 mg 17 α -Äthinyl-östradiol und 0,200 mg 6-Chlor-1,2 α -methylen-16 α -methyl-4,6-pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat.
14. Mittel nach Anspruch 8 bis 12, enthaltend in erster Stufe 0,050 mg 17 α -Äthinyl-östradiol und 1 mg 17 α -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat und in zweiter Stufe 0,050 mg 17 α -Äthinyl-östradiol und 2 mg Cyproteron-acetat.

Berlin, den 2. März 1973

2310963

Methode zur Kontrazeption durch Verabfolgung
von Stufenkombinationspräparaten

Im Hauptpatent ... (Anmeldung Nr. P 22 18 831.4) werden eine Methode zur Kontrazeption durch Verabfolgung von Stufenkombinationspräparaten und entsprechende Stufenkombinationspräparate beschrieben, bei denen die Stufenkombinationspräparate in erster Stufe eine Kombination aus einem Östrogen in geringer Dosierung und einem Gestagen in geringer Dosierung und in zweiter Stufe eine Kombination aus dem Östrogen bei gleichbleibender Dosierung und dem Gestagen bei einer auf das 2 - 3-fache gesteigerten Dosierung enthalten.

In Weiterentwicklung der erfindungsgemässen Methode bzw. der erfindungsgemässen Stufenkombinationspräparate wurde nun gefunden, dass in der ersten und der zweiten Stufe nicht das gleiche Gestagen eingesetzt werden muss.

Die Erfindung betrifft also eine Weiterentwicklung der Methode zur Kontrazeption gemäss Patent ... (Anmeldung Nr. P 22 18 831.4) durch Verabfolgung einer Kombination aus einem Östrogen in niedriger Dosierung und einem Gestagen in niedriger Dosierung über 10-12 Tage und anschliessend einer Kombination

409836/0964

/2...

2310963

aus dem Östrogen bei gleichbleibender Dosierung und einem Gestagen bei einer auf das zwei- drei-fache gesteigerten Dosierung über 11 - 9 Tage, dadurch gekennzeichnet, dass man in erster und zweiter Stufe unterschiedliche Gestagene verwendet.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung auch eine Weiterentwicklung der 2-Stufen-Kombinationskontrazeptionsmittel gemäss Patent (Anmeldung Nr. P 22 18 831.4), die in erster Stufe eine Kombination aus einem Östrogen in geringer Dosis und einem Gestagen in geringer Dosis, und in 2. Stufe eine Kombination aus dem Östrogen in gleichbleibender Dosis und einem Gestagen in auf das zwei - drei-fache gesteigerter Dosis enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass sie in erster und zweiter Stufe unterschiedliche Gestagene enthalten.

Hormonelle Methoden zur Kontrazeption sind bereits bekannt, so unter anderem die orale Applikation von Kombinationspräparaten, wie z.B. Ovulen^(R), Anovlar^(R), Lyndiol^(R) und ähnliche Kombinationen östrogenen und gestagenen Wirkstoffe. Weiterhin bekannt ist die Applikation von reinen Sequentialpräparaten, wie z.B. Ovanon^(R) etc., mit der zunächst ein Östrogen in hoher Dosierung ohne Gestagenzusatz über 7 Tage und dann anschliessend das Östrogen in gleichbleibend hoher Dosierung unter Zusatz einer relativ hohen Gestagenmenge über 15 Tage verabfolgt wird

/3...

409836/0964

2310963

und bei der die folgenden 6 Tage zur Anpassung an den normalen Zyklus der Frau einnahmefrei bleiben. Ferner ist bekannt die Applikation von modifizierten Sequentialpräparaten, wie z.B. Kombiquens^(R), Tri-Ervonum^(R) und Oraconal^(R), etc., wobei zunächst ein Östrogen in hoher Dosierung unter Zusatz einer geringen Gestagenmenge über 16 Tage und dann anschliessend das Östrogen bei gleichbleibender Dosierung unter Zusatz einer auf das ca. 10-fache gesteigerten Gestagenmenge über 7 Tage verabfolgt wird. Zur Anpassung an den normalen Zyklus der Frau schliesst sich bei der Applikation dieser Präparate eine fünftägige hormonfreie Phase an, in der Placebos oder beliebige andere Wirkstoffe, wie z.B. Stärkungsmittel, Eisenpräparate etc. verabfolgt werden.

Nachteile der Applikation der angegebenen Sequentialpräparate sind insbesondere die Verabfolgung relativ hoher Östrogendosen, die neben den üblichen, durch Östrogenüberschuss bedingten Erscheinungen, wie z.B. gastrointestinalen Störungen, Übelkeit, Gewichtszunahme unter Ödembildung etc., zu einer Erhöhung des Risikos thromboembolischer Ereignisse führt. Die Einnahme der hohen Östrogendosen wurde andererseits jedoch für erforderlich gehalten, da nur so die kontrazeptive Sicherheit der Sequentialpräparate für gewährleistet angesehen wurde.

409836/0964

/4...

2310963

Es lässt sich nun eine zuverlässige Kontrazeption auch dadurch erzielen, dass zunächst eine Kombination aus einem Östrogen in geringer Dosierung und einem Gestagen in geringer Dosierung über 10 bis 12 Tage und anschliessend eine Kombination aus dem Östrogen bei gleichbleibender Dosierung und einem anderen Gestagen bei einer auf das 2-3-fache gesteigerten Dosierung über 11 - 9 Tage appliziert wird. Zur Anpassung an den normalen Zyklus der Frau von ca. 28 Tagen werden an den folgenden 5 bis 7 Tagen keine Östrogene und Gestagene verabfolgt. Diese Phase kann in an sich bekannter Weise einnahmefrei gehalten werden, ebensogut können auch Placebos oder andere Wirkstoffe verabfolgt werden, ohne dass die Sicherheit der Methode dadurch beeinflusst wird.

Damit wird erstmalig die der Ärzteschaft dringend empfohlene Applikation niedriger Östrogendosen im Sequentialprinzip ermöglicht. Zum anderen werden durch Steigerung der Gestagenmenge in der Mitte des Applikationszeitraums der Ablauf des normalen Zyklus, d.h. die normalen physiologischen Vorgänge imitiert. Durch diese quasi-Anpassung an den physiologischen Zyklus ergibt sich sowohl eine bessere Verträglichkeit der Präparate als auch eine optimale Zykluskontrolle.

/5...

409836/0964

2310963

Neben den geschilderten Vorteilen weist die verbesserte Methode darüber hinaus den Vorteil auf, die Nebenwirkungen eines bestimmten Gestagens zu reduzieren oder zu eliminieren, in dem dieses Gestagen lediglich in einer Stufe verabreicht wird, während in der anderen Stufe ein anderes, bezüglich der Nebenwirkungen sich kompetitiv verhaltendes Gestagen verabfolgt wird. So lässt sich z.B. in einer Stufe das Östrogen in Kombination mit einem Gestagen einsetzen, das sich vom Testosteron oder 19-Nor-testosteron ableitet und in 17 α -Stellung gegebenenfalls einen substituierten Kohlenwasserstoffrest aufweist. Diese (19-Nor)-Testosteronderivate weisen im allgemeinen eine geringe androgene Nebenwirkung auf, die nicht erwünscht ist. In der anderen Stufe kann dann das Östrogen in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt werden, das sich vom Progesteron ableitet und das nicht die den Testosteron- oder 19-Nor-Testosteronverbindungen inhärente androgene Nebenwirkung aufweist. Als besonders vorteilhaft werden solche Progesteronderivate angesehen, die neben der gestagenen Wirkung antiandrogene Nebenwirkung besitzen.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird in der ersten Stufe das Östrogen in Kombination mit einem Testosteron- oder 19-Nor-testosteronderivat und in der zweiten Stufe das Östrogen in

/6...

409836/0964

2310963

Kombination mit einem Progesteronderivat eingesetzt.

Als für die erfindungsgemässe Methode zur Kontrazeption geeignete Östrogenkomponente kommen die gebräuchlichen Östrogene in Betracht. Dabei sollte das angewandte Östrogen vorzugsweise in solchen Dosen verabreicht werden, dass die erfindungsgemäss eingesetzte Östrogenmenge gleich der ist, die der Verabfolgung von 0,030 bis 0,050 mg 17 α -Äthinyl-östradiol entspricht. Als Östrogenkomponente sind unter anderem auch die 17 α -Äthinyl-östradiol-ester oder -äther sowie Östradiolester geeignet. Bevorzugt ist 17 α -Äthinyl-östradiol.

Als Gestagenkomponente gemäss der vorliegenden Erfindung sind alle gestagenwirksamen Substanzen geeignet. Dabei sollte das angewendete Gestagen vorzugsweise in solchen Dosen verabreicht werden, dass die erfindungsgemäss in den ersten 10 bis 12 Tagen eingesetzte Gestagenmenge gleich der ist, die der Verabfolgung von täglich 0,050 bis 0,125 mg d-Norgestrel entspricht. Die erfindungsgemäss in den 11 - 9 Tagen der zweiten Phase eingesetzte Gestagenmenge soll gleich der sein, die der Verabfolgung von täglich ca. 0,100 - 0,350 mg d-Norgestrel entspricht.

Als Gestagenkomponente sind unter anderen einerseits geeignet

/7...

409836/0964

2310963

Progesteron und seine Derivate, wie z.B. 17-Hydroxy-progesteron-ester und 19-Nor-17-hydroxy-progesteron-ester und deren Derivate oder 18-Methyl-Homologe. Unter Derivate werden Verbindungen verstanden, die unter Einführung von Doppelbindung(en), durch Substitution oder die Herstellung von funktionellen Derivaten, wie z.B. Estern, Äthern, Ketalen etc., gebildet werden. Andererseits kommen auch, wie bereits oben ausgeführt, Testosteron- oder 18-Nor-testosteronderivate, wie z.B. 17 α -Äthinyl-19-nor-testosteron, deren 18-Methyl-Homologe sowie funktionelle Derivate wie z.B. Ester oder Äther, als Gestagene in Betracht.

Die Doppelbindungen in den Derivaten können unter anderem in 1(2)-, 6(7)- und/oder 16(17)-Stellung vorliegen. Als Substituenten kommen unter anderem in Betracht Halogen, insbesondere Fluor, Chlor und Bromatome, Niedrigalkyl, insbesondere die Methylgruppe, Alkenyl, Alkynyl, insbesondere die Äthinylgruppe, und/oder die Hydroxygruppe, die 4-, 6-, 7-, 16- und/oder 17-ständig sein können, sowie Methylengruppen, die 1(2)-, 6(7)- und/oder 16(17)-ständig sein können. Als Ester kommen die Ester der Säuren infrage, die üblicherweise in der Steroidchemie zur Veresterung der Steroidalkohole verwendet werden. Beispielsweise genannt seien Alkancarbonsäuren, insbesondere Alkancarbonsäuren

/8...

409836/0964

2310963

mit 1 - 7 Kohlenstoffatomen. Als Äther seien beispielsweise Alkyl- und Tetrahydropyranyläther genannt. Als Ketale seien beispielsweise die des Äthandiol oder die der Propandiole genannt.

Bevorzugte Gestagene sind als Testosteronderivate d-Norgestrel und 17 α -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat, als Progesteronderivate 6-Chlor-1,2 α -methylene-4,6-pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat (Cyproteronacetat).

Die östrogenen und gestagenen Wirkstoffkomponenten werden vorzugsweise zusammen oral appliziert, sie können jedoch auch getrennt oder parenteral verabreicht werden. Dazu werden die Wirkstoffe mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Zusätzen, Trägersubstanzen und/oder Geschmackskorrigentien nach an sich bekannten Methoden zu den üblichen Applikationsformen verarbeitet. Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen infrage, und für die parenterale Applikation insbesondere ölige Lösungen, wie z.B. Sesamöl- oder Rizinusöllösungen die gegebenenfalls zusätzlich noch ein Verdünnungsmittel, wie z.B. Benzylbenzoat oder Benzylalkohol enthalten können.

409836/0964

/9...