



21 Aktenzeichen: P 33 41 638.9
22 Anmeldetag: 17. 11. 83
43 Offenlegungstag: 3. 5. 84

DE 3341638 A1

Mit Einverständnis des Anmelders offengelegte Anmeldung gemäß § 31 Abs. 2 Ziffer 1 PatG

71 Anmelder:
Heßlinger, Hermann, Dr.rer.nat., 8000 München, DE

72 Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Dreiphasen-Präparat zur Empfängnisverhütung aus Ethinylöstradiol und Lynestrenol

Ein Dreiphasen-Präparat zur Empfängnisverhütung aus Ethinylöstradiol und Lynestrenol.

Mit dem Verabreichungsmodus eines derartigen Dreiphasen-Kontrazeptivums werden physiologische Verhältnisse ideal nachgeahmt. Die merkliche Reduktion der Steroid-Gesamtdosis pro Zyklus gewährleistet ein geringes Risiko für Nebenwirkungen und macht die »Pille« somit noch verträglicher.

Trotz geringer Hormongaben stellt sich ein stabiler Zyklusablauf ein (weniger Zwischenblutungen).

Dreiphasen-Kontrazeptivum nach Dr. H. Heßlinger
Zusammensetzung:

6 Tage 30 µg Ethinylöstradiol + 0.75 mg Lynestrenol

5 Tage 40 µg Ethinylöstradiol + 1.0 mg Lynestrenol

11 Tage 30 µg Ethinylöstradiol + 1.5 mg Lynestrenol

DE 3341638 A1

Patentansprüche (§ 35 Abs.1 Satz3 Nr.2 PatG)

Oberbegriff

Ovulationshemmer - ein Dreiphasen-
Präparat mit dem Gestagen Lynestrenol

Kennzeichnender Teil

optimale Zyklus - gerechte Wirkstoff-
kombination aus einem synthetischen
Östrogen und einem Gestagen

1) Bezeichnung der Erfindung

Ein Dreiphasen-Präparat zur Empfängnisverhütung aus Ethinyl-
östradiol und Lynestrenol

2) Technisches Gebiet

Hormonale Kontrazeptiva.

Mit dem Verabreichungsmodus eines Dreiphasen- (Dreistufen-)
Kontrazeptivums werden physiologische Verhältnisse nachge-
ahmt !

3) Stand der Technik

Im Juni 1961 wurde in der BRD das erste Pillenpräparat
Anovlar zur Empfängnisverhütung eingeführt. Im Laufe der
folgenden Jahre stellte sich heraus, daß die anfänglich
sehr hohe Dosierung (50 Mikrogramm Ethinylöstradiol ;
4 mg Norethisteronacetat) für den gewünschten Effekt
nicht erforderlich war. Also ging die Entwicklung dahin,
die Dosen beider Komponenten der Pille zu vermindern, um
Nebenwirkungen zu reduzieren und die Verträglichkeit zu
steigern. Heute geht es darum, eine Kombination zu finden,
die den Stoffwechsel nur minimal tangiert und eine gute
Zyklusstabilität gewährleistet. Die in den letzten Jahren
entwickelten Zweiphasen- bzw. Dreiphasenpräparate kommen
diesen Forderungen weitgehend entgegen.

Marktführer Ovanon (Fa. Nourypharma - München)

- Zweiphasenpräparat (Ethinylöstradiol, Lynestrenol)
- Östrogen Gesamtdosis pro Zyklus 1.10 mg (22 Tbl.)
- Gestagen Gesamtdosis pro Zyklus 37.5 mg (22 Tbl.)

Kritik

- herkömmliche Zweiphasenpräparate sind in der Verordnung häufig schon Mittel der zweiten Wahl !
- Steroid Gesamtdosis pro Zyklus könnte noch merklich reduziert werden
- Verträglichkeit und Zyklusstabilität ließen sich noch steigern

Dreistufenpräparat Triquilar (Fa. Schering - Berlin)

- erstes Dreistufenpräparat
- Kombinationspräparat aus Ethinylöstradiol und Levo - norgestrel
- Zusammensetzung

6 Tage	30 ug	Ethinylöstradiol +	0.050 mg	Levonorgestrel
5 Tage	40 ug	"	+ 0.075 mg	"
10 Tage	30 ug	"	+ 0.125 mg	"

Kritik

- Transformationsdosis beträgt für d - Norgestrel 6 mg (für Lynestrenol 150 mg)
- d Norgestrel ist somit eine potente Substanz
- es besitzt eine hormonelle Restwirkung; dies führt im Einzelfall zu:
 - a) Gewichtszunahmen
 - b) Ausfall des Kopfhaares
 - c) vermehrte Behaarung im Gesicht, an Armen und Beinen
 - d) Akne
 - e) senkt HDL Spiegel (Schutz gegen Arteriosklerose)

4) Welche Aufgabe soll gelöst werden?

Es sollte eine physiologische und Zyklus-gerechte Wirkstoffkombination aus einem synthetischen Östrogen und einem wenig potenten Gestagen gefunden werden. Die Steroid Gesamtdosis pro Zyklus sollte merklich reduziert werden.

5) Dreiphasen - Präparat nach Dr. H.Heßlinger

Zusammensetzung:

6 Tage	30 µg Ethinylöstradiol	0.75 mg Lynestrenol
5 Tage	40 µg "	1.0 mg "
11 Tage	30 µg "	1.5 mg "

6) Vorteilhafte Wirkungen (Bezugnahme auf den bisherigen Stand der Technik)

- erstes Dreiphasen-Kontrazeptivum mit Lynestrenol
- Transformationsdosis für Lynestrenol 150 mg
(d-Norgestrel in Triquilar 6 mg)
- Steroid Gesamtdosis pro Zyklus deutlich reduziert
0.68 mg Östrogen / 26 mg Gestagen
(Ovanon: 1.10 mg Östrogen / 37.5 mg Gestagen)
- die Pille wird somit noch verträglicher !
(also ein noch geringeres Risiko für:
Übelkeit, Kopfschmerzen, Brustspannen, Thromboembolien
Gewichtszunahmen, Depressionen)
- trotz geringer Hormongaben ein stabiler Zyklusablauf
(weniger Zwischenblutungen)
- mit dem Verabreichungsmodus eines Dreiphasen-Kontrazeptivums werden physiologische Verhältnisse ideal nachgeahmt (Vorteil gegenüber einem Zweistufenpräparat wie Ovanon)

Zeichnung (§ 6 Pat Anm VO)

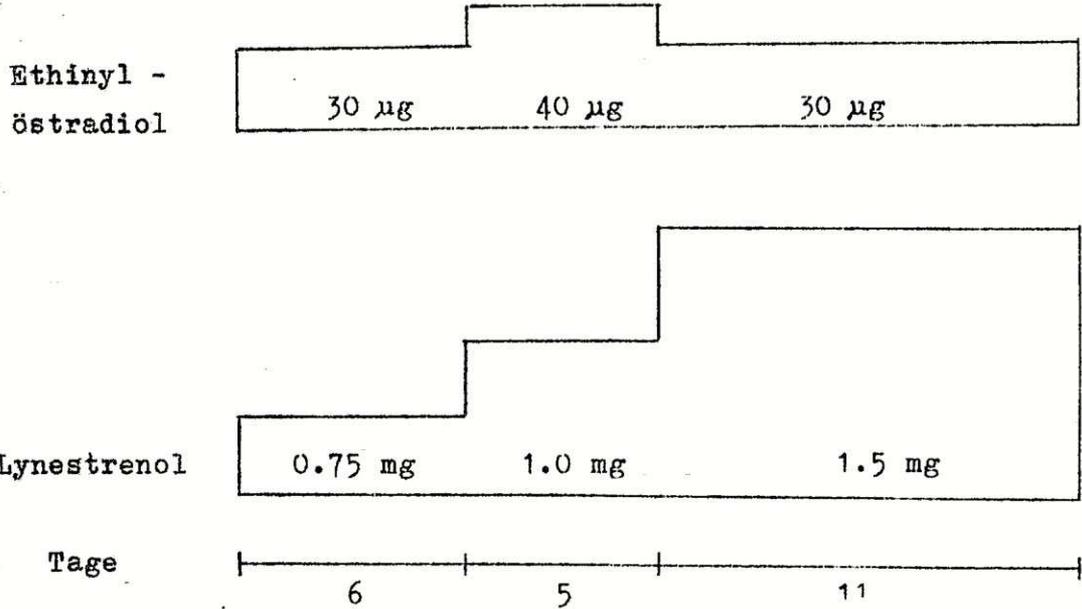


Abb. 1 Dreiphasen-Kontrazeptivum (nach Dr.H.Heßlinger)