

52

Deutsche Kl.: 30 h, 2/10

10

11

# Offenlegungsschrift 1 617 837

21

Aktenzeichen: P 16 17 837.3 (Sch 40314)

22

Anmeldetag: 28. Februar 1967

43

Offenlegungstag: 8. April 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Methode zur Kontrazeption

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

Vertreter: —

72

Als Erfinder benannt: Kimbel, Karl-Heinz, Dr., 1000 Berlin

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 4. 11. 1969

ORIGINAL INSPECTED

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Methode zur Kontrazeption dadurch gekennzeichnet, daß man eine Kombination aus einem Gestagen in verhältnismäßig kleinen Dosen und einem Depot-Östrogen nach dem 10. Tag, vorzugsweise in der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus, appliziert.
2. Methode nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man das Gestagen und das Östrogen gleichzeitig appliziert.
3. Methode nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man das Gestagen und das Östrogen getrennt appliziert.
4. Methode nach Anspruch 1-3 dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff parenteral, vorzugsweise subcutan oder intramuskulär, injiziert oder per os appliziert.
5. Methode nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man das Gestagen und Östrogen durch Implantation verabreicht.
6. Methode nach Anspruch 1, 3 und 4 dadurch gekennzeichnet, daß man das Östrogen injiziert und das Gestagen per os appliziert.

7. Methode nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß das genannte Östrogen in solchen Dosen und in den Zeitabständen verabreicht wird, daß die erzielte Ovulationsunterdrückung mindestens gleich der ist, die nach Verabfolgung von täglich 0,05 mg Äthinylöstradiol erreicht wird.
8. Methode nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen und das Östrogen während mindestens zwei aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen verabreicht werden.
9. Methode nach Anspruch 1-4 und 6-8 dadurch gekennzeichnet, daß mindestens das Gestagen während der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus verabreicht wird.
10. Methode nach Anspruch 3 dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen innerhalb einer Woche vor dem beabsichtigten Beginn der Entzugsblutung verabreicht wird.
11. Methode nach Anspruch 1-7 dadurch gekennzeichnet, daß die Ovulationshemmwirkung des Östrogens von längerer Zeitdauer ist als die, die durch orale Verabreichung von Äthinylöstradiol erzielt wird.
12. Methode nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß das Östrogen Östradiol-önanthat, Östradiol-undecylat, Östradiol-palmitat, Östradiol-dibutyrat oder Östradiol-benzoat ist.

13. Methode nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen Hydroxyprogesteron-capronat, Nor-hydroxy-progesteron-capronat, Medroxyprogesteron-acetat oder Noräthindron-capronat ist.
14. Methode nach Anspruch 1-14 dadurch gekennzeichnet, daß das Östrogen und das Gestagen in vorzugsweise öliger Lösung verabreicht werden.
15. Methode nach Anspruch 14 dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstofflösung ein Verdünnungsmittel oder Lösungsvermittler, vorzugsweise Benzylbenzoat, zugesetzt ist.
16. Methode nach Anspruch 14 und 15 dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Sesamöl oder Rizinusöl ist.
17. Methode nach Anspruch 14-16 dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel wesentlich aus einer Mischung von Rizinusöl und Benzylbenzoat besteht.
18. Methode nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Östrogendosis 0,5-500 mg, vorzugsweise 5-50 mg, und die Gestagendosis zwischen ungefähr 0,5-100 mg, vorzugsweise 10-50 mg, beträgt.

19. Methode nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen 17 $\alpha$ -Hydroxy-19-nor-progesteron, 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Methyl-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Chlor-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Fluor-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Fluor-6-dehydro-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Chlor-6-dehydro-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Chlor-6-dehydro-16 $\beta$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Fluor-6-dehydro-16 $\beta$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6,16-Dimethyl-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Methyl-6-dehydro-16-methylen-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Chlor-6-dehydro-16-methylen-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 1,2-Methylen-6-chlor-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 1,2-Methylen-6-fluor-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 17 $\alpha$ -Äthinyl-testosteron, 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron, 17 $\alpha$ -Äthinyl- $\Delta^{5(10)}$ -östren-17 $\beta$ -ol-3-on, 17 $\alpha$ -Methyl-19-nor-testosteron, 17 $\alpha$ -Äthinyl- $\Delta^4$ -östren-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol, 17 $\alpha$ -Äthinyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol, 17 $\alpha$ -Alkyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol oder deren Ester ist.
20. Methode nach Anspruch 19 dadurch gekennzeichnet, daß die im Anspruch 19 genannten Gestagene als Acetat, Valerianat, Butyrat, Capronat, Önanthat oder Undecylat verwendet werden.
21. Methode nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß das Progesteron Gestagen/oder dessen 3-Enolester oder 17 $\alpha$ -Äthinyl-18-homo-19-nor-testosteron ist.

Methode zur Kontrazeption

Hormonelle Methoden zur Kontrazeption sind bereits bekannt, z. B. die orale Applikation von Enovid<sup>(R)</sup>, Ovulen<sup>(R)</sup>, Anovlar<sup>(R)</sup> und ähnliche Kombinationen östrogen- und gestagen-er Wirkstoffe. Bekannt sind auch Versuche mit entsprechenden Injektionspräparaten, bei denen die Wirkstoffkomponenten eine zusätzliche Depotwirkung besitzen.

Nachteil der letzteren Methode sind insbesondere die Unvorhersehbarkeit des Eintritts, der Dauer und Stärke der Entzugsblutung. Die bekannt gewordenen Versuche, wobei ein langwirkendes Östrogen zusammen mit einem langwirkenden Gestagen in der ersten Woche des Menstruationszyklus durch Injektion appliziert wird, um mit einem ausreichend hohen Östrogen- und Progesteronspiegel die Ovulation zu unterdrücken, haben gezeigt, daß bei Anwendung dieser Methode nämlich die Abnahme der Progesteronkonzentration im Körper nicht einheitlich genug ist, um eine Entzugsblutung innerhalb eines Bereiches von einigen Tagen vorher bestimmen zu können, wie dies bei einer natürlichen Menstruation in der Regel möglich ist.

Nachteil der oralen Methode ist die notwendigerweise tägliche Tabletteneinnahme und die damit zwangsläufig verbundene re-

Neue Unterlagen (Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 Satz 3 des Änderungsgees. v. 4. 9. 66)

lativ hohe Applikation von Hormondosen, die wiederum Anlaß unerwünschter Nebenwirkungen, wie insbesondere Erbrechen, Gewichtszunahme u. s. w., ist.

Es wurde nun eine neue Methode zur Kontrazeption gefunden, wobei eine Kombination aus einem Gestagen in verhältnismäßig kleiner Dosis und einem Depot-Östrogen nach dem 10. Tag, vorzugsweise in der zweiten Hälfte, des Menstruationszyklus appliziert wird.

Bei der erfindungsgemäßen Kontrazeptionsmethode wird die angewandte Wirkstoffkombination, vorzugsweise in öliger Lösung, parenteral, vorzugsweise intramuskulär oder subcutan, verabreicht. Es ist aber auch möglich, die Wirkstoffkombination zu implantieren oder sogar auch einzeln zu applizieren, z. B. den gestagenen Wirkstoff oral und den östrogenen Wirkstoff parenteral.

Bei Anwendung der neuen Kontrazeptionsmethode wird schon mit der verhältnismäßig kleinen Gestagendosis eine verlässliche, d. h. wie bei der natürlichen Menstruation für einen Bereich von einigen Tagen vorherbestimmbare, Entzugsblutung erzielt und durch das gleichzeitig injizierte Depot-Östrogen die Ovulation und/oder Nidation durch Änderung im Bereich innerhalb des weiblichen Fortpflanzungssystems im zumindest darauffolgenden Zyklus unterdrückt.

Weiter kann durch entsprechende Variation der Wirkstoffkonzentration der Konzeptionsschutz für eine gewisse Zeitdauer bestimmt werden. Gemäß der vorliegenden Erfindung ist es mit einer einmaligen Applikation der Wirkstoffkombination auch möglich, die Konzeption für einen oder auch mehrere Menstruationszyklen, d. h. für ungefähr 4 Wochen bis zu einem halben Jahr oder sogar auch länger, zu verhindern, wobei durch zusätzliche parenterale oder auch orale Verabreichung eines Gestagens ohne Aufhebung des Konzeptionsschutzes mit Sicherheit eine Entzugsblutung innerhalb einiger Tage nach Applikation erzielt wird.

Die östrogene und gestagene Wirkstoffkomponente werden - wie bereits erwähnt - vorzugsweise zusammen appliziert. Dazu werden die Wirkstoffe in einem für die parenterale Injektion geeigneten Lösungsmittel, wie sie dem Fachmann für solche Zwecke bekannt sind, gelöst, steril filtriert und unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt. Bevorzugt geeignet sind ölige Lösungsmittel, wie beispielsweise Sesamöl oder Rizinusöl. Den öligen Lösungen können auch zur Steigerung der Wirkstofflöslichkeit Verdünnungsmittel bzw. Lösungsvermittler, wie z. B. Benzylbenzoat, zugesetzt werden.

Neben den genannten Lösungsmitteln können auch pflanzliche Öle, wie Leinsamenöl, Baumwollsaamenöl, Sonnenblumenöl, Erdnußöl, Olivenöl, Weizenöl u. ä., verwendet werden. Geeignet sind auch synthetische Lösungsmittel, wie Glykol, Milchsäureester,

109815/1869

BAD ORIGINAL

Benzylalkohol u. ä. Die genannte Auswahl der aufgeführten Lösungsmittel erheben natürlich keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Dies erscheint auch nicht erforderlich, weil der Fachmann aufgrund seines Fachwissens in der Lage ist, aus den bekannten Lösungsmitteln das für den vorliegenden Zweck geeignete auszuwählen.

Bevorzugter Abstand der Verabreichung wird im allgemeinen alle vier Wochen sein, um den regulären Menstruationszyklus nachzuahmen. Wird der Applikationsabstand auf Verordnung des Arztes oder auf Wunsch der Patientin auf eine längere Zeitdauer, z. B. einige Monate, ausgedehnt, erfolgt - wenn nicht zusätzliches Gestagen appliziert wird - innerhalb des Zeitraumes zweier Verabreichungen bei vollem Konzeptionsschutz jedoch nur eine Entzugsblutung.

Als Östrogenkomponente sind alle die Wirkstoffe geeignet, die eine protrahierte Östrogenwirkung besitzen. Die Wirkungsdauer soll vorzugsweise wenigstens etwa 14 Tage betragen. Dabei sollte das angewandte Östrogen vorzugsweise in solchen Dosen und in den Zeitabständen verabreicht werden, daß die erfindungsgemäß erzielte Ovulationsunterdrückung mindestens gleich der ist, die nach oraler Verabfolgung von täglich 0,05 mg Äthinylöstradiol erreicht wird. Außerdem sollte das Östrogen vorzugsweise ein solches sein, bei dem die Dauer der Ovulationshemmwirkung länger ist, als die von per os applizierten Äthinylöstradiol.

Als Östrogenkomponente bevorzugt geeignet sind insbesondere Östradiolester, wie z. B. Östradiolönanthat, Östradiolundecylat, Östradiolpalmitat, Östradioldibutyrat, Östradiolbenzoat.

Die Auswahl, welcher Wirkstoff am zweckmäßigsten als Östrogenkomponente angewandt werden muß, wird im wesentlichen bestimmt von der gewünschten Dauer des Konzeptionsschutzes. Soll bei Anwendung der erfindungsgemäßen Methode nur eine Schutzwirkung über einen Menstruationszyklus, also über etwa vier Wochen, erzielt werden, kann gegebenenfalls schon die Applikation von Östradiolvalerianat, das bekanntermaßen nur eine relativ schwache Depotwirkung besitzt, ausreichend sein.

Die zu applizierende Östrogendosis liegt etwa zwischen 0,5 bis 500 mg. Die Auswahl der zu applizierenden Östrogenkomponente sollte jedoch so gewählt werden, daß zur erfolgreichen Anwendung der erfindungsgemäßen Methode eine Dosierung von vorzugsweise 5 bis 50 mg Östrogen ausreicht.

Bei Anwendung von Östradiolönanthat zur Erzielung eines Konzeptionsschutzes über einen Menstruationszyklus (etwa vier Wochen) ist im allgemeinen eine Dosis von 10 mg ausreichend. Soll der Konzeptionsschutz jedoch für eine längere Zeitdauer erhalten bleiben und die bevorzugte Dosierungsgrenze von 50 mg überschritten werden muß, kann die Östrogenkomponente auch auf

250 mg erhöht werden.

Als Gestagenkomponente gemäß der vorliegenden Erfindung sind alle die Wirkstoffe geeignet, die bei bereits relativ niedriger Dosis eine einer normalen Menses an Intensität und Dauer mehr oder weniger ähnliche und vorhersagbare Entzugsblutung hervorrufen. Bevorzugt anwendbar sind Gestagene mit mittlerer und langer Wirkungsdauer. Die bevorzugte Dosierung liegt hier bei 10 - 100 mg. Bei den hochwirksamen Gestagenen sind auch schon Dosierungen von 0,5 - 50 mg ausreichend. Als gemäß der Erfindung bevorzugt anwendbare Gestagenwirkstoffe seien hier beispielsweise genannt: Progesteron und seine pharmazeutisch wertvollen 3-Enolester, Hydroxyprogesteron-capronat, Nor-Hydroxyprogesteron-capronat, Medroxyprogesteron-acetat, Norethindron-capronat, 17 $\alpha$ -Äthinyl-18-homo-19-nortestosteron. Ebenfalls geeignet sind 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron-derivate, wie 17 $\alpha$ -Hydroxy-19-nor-progesteron, 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Methyl-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Chlor-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Fluor-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Fluor-6-dehydro-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Chlor-6-dehydro-16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Chlor-6-dehydro-16 $\beta$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Fluor-6-dehydro-16 $\beta$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6,16-Dimethyl-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Methyl-6-dehydro-16-methylen-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 6-Chlor-6-dehydro-16-methylen-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 1,2-Methylen-6-chlor-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 1,2-Methylen-6-fluor-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron, 17 $\alpha$ -Äthinyl-testosteron, 17 $\alpha$ -

Äthiny1-19-nor-testosteron, 17 $\alpha$ -Äthiny1- $\Delta^{5(10)}$ -östren-17 $\beta$ -ol-3-on, 17 $\alpha$ -Methyl-19-nor-testosteron, 17 $\alpha$ -Äthiny1- $\Delta^4$ -östren-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol, 17 $\alpha$ -Äthiny1- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol, 17 $\alpha$ -Alkyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol und deren physiologisch wertvollen, gerad- oder verzweigt-kettigen Ester, wie z. B. Acetat, Valerianat, Butyrat, Önanthat, Undecylat u. ä. Dabei kann der Esterrest auch in üblicher Weise, z. B. durch ein oder mehrere Halogenatome, Hydroxyl-, Carbonyl-, Keto-, Amino- und ähnliche Gruppen, substituiert sein.

B e i s p i e l 1:

Durch Implantation von 3 oder mehr Östradiol-Tabletten wird bei der Frau die Ovulation für 6 - 12 Monate unterdrückt. Eine monatliche Entzugsblutung wird mit einer Injektion von 50 mg 4-Pregnen-3,20-dion oder durch orale Applikation von 15 mg Norethisteron-acetat einige Tage vor dem gewünschten Beginn der Blutung erzielt. Diese Applikation ist zur Vermeidung einer Durchbruchblutung zu unerwarteter Zeit und von unerwünschter Stärke notwendig. Entzugsblutungen treten 4 - 5 Tage nach oraler Verabreichung oder Injektion von Gestagen auf.

B e i s p i e l 2:

Durch orale Applikation von 2 - 5 mg Äthinylöstradiol-3-cyclopentyläther mit 5 - 8 mg 17 $\alpha$ -Acetoxy-6-chlor-4,6-pregnadien-3,20-dion am 25. Zyklustag werden bei der Mehrzahl der Patientinnen im folgenden Zyklus Entzugsblutungen erzielt, die etwa 72 Stunden nach Verabreichung des Gestagens auftreten.