



52

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 1617 839

Aktenzeichen: P 16 17 839.5 (Sch 40583)

Anmeldetag: 19. April 1967

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: Ufer, Joachim, Dr.; Kimbel, Karl-Heinz, Dr.; Lachnit, Ursula, 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

6. Methode nach Anspruch 1-5 dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff Hydroxyprogesteron- bzw. 19-Norhydroxyprogesteron-capronat verabreicht.
7. Methode nach Anspruch 1-3 dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff ein Gestagen mit ausreichender Dissoziation der gewünschten gestagenen Wirkung zur nicht gewünschten zentralen Hemmwirkung bzw. ovulationshemmenden Wirkung in der Dosierung appliziert, daß bei voller Kontrazeptionswirkung die Schwellendosis der Nebenwirkung nicht erreicht wird.
8. Arzneimittel zur Kontrazeption enthaltend ein Gestagen in einer Dosis, daß die Gonatropinausscheidung nicht oder nur unbedeutend unterdrückt wird.
9. Arzneimittel nach Anspruch 8 enthaltend einen Wirkstoff gemäß Anspruch 5 und 6.
10. Arzneimittel nach Anspruch 8 und 9, enthaltend als Wirkstoff 19-Nor-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron-capronat in einer Dosierung von 3 bis 25 mg, vorzugsweise etwa 5 mg.
11. Arzneimittel nach Anspruch 8 und 9, enthaltend als Wirkstoff 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron-capronat in einer Dosierung von 75 bis 150 mg, vorzugsweise etwa 100 mg.

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 östrogenen und gestagener Wirkstoffe. Bekannt sind auch Versuche mit entsprechenden Injektionspräparaten, bei denen die Wirkstoffkomponenten eine zusätzliche Depotwirkung besitzen. Die Wirkung dieser bekannten Mittel beruht darauf, daß der angewandte Wirkstoff die Ovulation hemmt. Die mit diesen bekannten Methoden erzielte Kontrazeption beruht also auf der Ruhigstellung der Ovarien, und die bei Anwendung dieser Methoden künstlich hervorgerufene Abbruchblutung entspricht nicht einer normalen Menstruation. Neben den bekannten unerwünschten Nebenwirkungen, wie insbesondere Magenbeschwerden, Erbrechen, Gewichtszunahmen u. a., bedeutet - wie der Fachmann weiß - die Anwendung der bekannten Methoden einen schwerwiegenden Eingriff in die endokrinologische Situation der Frau.

Es wurde nun gefunden, daß man eine zuverlässige Kontrazeption ohne gleichzeitige Unterdrückung der Ovulation nach alleiniger Applikation eines Gestagens erzielt, wenn die Applikation des Wirkstoffes parenteral erfolgt, wobei die Wirkungsdauer - nämlich über einen Menstruationszyk-

lus oder eine längere Zeitdauer - durch Verwendung eines Wirkstoffes mit Depotwirkung oder durch Veränderung der Dosismenge des dargereichten Gestagens variiert werden kann.

Die Erfindung betrifft somit eine Methode zur Kontrazeption ohne Ovulationsunterdrückung dadurch gekennzeichnet, daß man ein geeignetes Gestagen parenteral, vorzugsweise intramuskulär oder subcutan, oder durch Implantation appliziert.

Als für die erfindungsgemäße Methode geeignete Wirkstoffe kommen alle Gestagene infrage, die nach parenteraler Applikation oder Implantation keine Ovulationshemmung bewirken. Bei der praktischen Anwendung der erfindungsgemäßen Methode wird die Dosierung des Wirkstoffes so gewählt, daß die Gonadotropinausscheidung nicht oder nur unbedeutend unterdrückt wird.

Bevorzugt geeignet sind solche Wirkstoffe, die neben ihrer gestagenen Wirkung keine zentrale Hemmwirkung, insbesondere ovulationshemmende Wirkung, besitzen. Beispielsweise genannt seien die Ester des Hydroxyprogesterons und des 19-Norhydroxyprogesterons und insbesondere die entsprechenden 17-Capronate bzw. 17-Önanthate.

Geeignet sind aber auch solche Wirkstoffe, deren erwünschte gestagene (und die damit verbundene antiöstrogene) Wirkung

weit dissoziiert ist zu der nicht erwünschten Ovulationshemmwirkung. Zu der erfindungsgemäßen Anwendung werden diese Wirkstoffe so niedrig dosiert, daß einerseits die so erzielte Veränderung der Zusammensetzung und Beschaffenheit des Zervikalschleims für eine sichere Kontrazeption ausreichend ist und andererseits die Schwellendosis der zentralen Hemmwirkung nicht überschritten wird. Hier seien beispielsweise genannt die folgenden Gestagene: Progesteron und seine pharmazeutisch wertvollen 3-Enolester oder 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron-derivate, wie z. B. die 17-Ester von 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron, 6-Methyl-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron, 6-Chlor- bzw. Fluor-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron, 6-Chlor- bzw. Fluor-6-dehydro-16 $\alpha$ - bzw. 16 $\beta$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron, 6,16-Dimethyl-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron, 6-Methyl- bzw. 6-Chlor-6-dehydro-16-methylen-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron, 1,2-Methylen-6-chlor- bzw. 6-fluor-6-dehydro-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron oder auch 17 $\alpha$ -Äthinyl-18-homo-19-nortestosteron und deren Ester.

Im Prinzip ebenfalls anwendbar sind Gestagene, bei denen die Dissoziation zwischen gewünschter Gestagenwirkung und unerwünschter Ovulationshemmwirkung relativ eng ist, wie beispielsweise Nor-ethisteroncapronat, 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-3,17 $\beta$ -diol, 17 $\alpha$ -Äthinyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol, 17 $\alpha$ -Alkyl-

$\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol und deren physiologisch wertvollen Ester. Für die praktische Anwendung der erfindungsgemäßen Methode sind diese letztgenannten Wirkstoffe jedoch weniger gut geeignet, weil sie im Hinblick auf die wesentlich schwächere Dissoziation der Gestagenwirkung zu der Ovulationshemmwirkung nur schwer dosierbar sind.

Werden die erfindungsgemäß anwendbaren Gestagene in Form ihrer Ester angewandt kommen dafür alle physiologisch wertvollen gerad- oder verzweigtkettigen Ester, wie z. B. die Acetate, Valerianate, Butyrate, Capronate, Önanthate, Undecylate u. ä. Ester infrage. Dabei kann der anwesende Esterrest auch in üblicher Weise, z. B. durch ein oder mehrere Halogenatome, Hydroxyl-, Carbonyl- Keto- Amino- und ähnliche Gruppen substituiert sein.

Bei Anwendung der erfindungsgemäßen Methode, bei der der Wirkstoff etwa am 5. bis 7. Tag nach Blutungsbeginn appliziert wird, erstreckt sich die Wirkungsdauer mindestens auf die Zeitdauer eines Menstruationszyklus. Bei entsprechender Dosierung des Wirkstoffs oder bei Verwendung eines Gestagens mit Depotwirkung kann aber auch eine entsprechende längere Wirkungsdauer, z. B. über 3 bis 4 Monate und mehr, erzielt werden.

Insbesondere für die Wirkstoffe der ersten Gruppe (ohne zentrale Hemmwirkung) und überwiegend auch für die Wirkstoffe der zweiten Gruppe (weite Dissoziation der gestagenen zur

ovulationshemmenden Wirkung) liegt im allgemeinen die wirksame Dosis zwischen etwa 3 - 250 mg Gestagen. In vielen Fällen, insbesondere auch dann, wenn die Wirkungsdauer auf nur einen Menstruationszyklus begrenzt sein soll, genügt bereits eine Dosierung bis zu etwa 100 mg. Zur Erzielung einer langdauernden Kontrazeption durch eine einzige Gestagenapplikation können insbesondere die Gestagene der ersten Gruppe auch bis zu 500 mg verabfolgt werden.

Bei Anwendung von 19-Nor-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteroncapronat beträgt die Dosis 3 bis 20 mg, vorzugsweise etwa 5 mg, und bei Anwendung von 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteroncapronat 75 bis 150 mg, vorzugsweise etwa 100 mg, wenn die Wirkungsdauer der erfindungsgemäßen Methode sich auf einen Menstruationszyklus erstrecken soll.

Vorteil der erfindungsgemäßen Methode ist, daß die Kontrazeption ohne gleichzeitige Ovulationshemmung erzielt wird und - bis auf die Veränderung der Zusammensetzung und Beschaffenheit des Zervikalschleims - alle biologischen und physiologischen Vorgänge des Sexualzyklus unbeeinflusst bleiben. Nebenwirkungen - wie sie bekanntermaßen auftreten bei Anwendung der Methoden, z. B. der oral zu applizierenden Wirkstoffkombination, bei denen die erzielte Kontrazeption auf der Ovulationshemmwirkung des Wirkstoffs beruht, wie z. B. Magenbeschwerden, Erbrechen, Gewichtszunahme u. ä., wurden bei Anwendung der erfindungsgemäßen Methode nicht beobachtet.

Zur praktischen Anwendung der erfindungsgemäßen Methode wird der Wirkstoff vorzugsweise in einem für die parenterale Injektion geeigneten Lösungsmittel, wie sie dem Fachmann für solche Zwecke bekannt sind, gelöst, steril filtriert und unter

6

aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt. Bevorzugt geeignet sind ölige Lösungsmittel, wie beispielsweise Sesamöl oder Rizinusöl. Neben diesen Lösungsmitteln sind aber auch pflanzliche Öle, wie Leinsamenöl, Baumwollsamensamenöl, Sonnenblumenöl, Erdnußöl, Olivenöl, Weizenöl u. ä., geeignet. Den öligen Lösungen können auch zur Steigerung der Wirkstofflöslichkeit Verdünnungsmittel bzw. Lösungsvermittler, wie z. B. Benzylbenzoat, zugesetzt werden.

Neben den genannten öligen Lösungsmitteln können aber auch synthetische Lösungsmittel, wie beispielsweise Glykol, Milchsäureester, Benzylalkohol u. ä., verwendet werden. Die genannte Auswahl der aufgeführten Lösungsmittel erhebt 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.

B e i s p i e l 1

5 g 19-Nor-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteroncapronat werden in Sesamöl gelöst. Die Lösung wird mit Sesamöl auf 1000 ml aufgefüllt, steril filtriert und in üblicher Weise unter aseptischen Bedingungen in 1 ml-Ampullen abgefüllt. Anschließend wird 2 Stunden bei 120° C nachsterilisiert.

B e i s p i e l 2

20 g 19-Nor-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteroncapronat werden in einer Mischung von Rizinusöl/Benzylbenzoat (6 : 4) gelöst und die Lösung dann auf 1000 ml aufgefüllt. Die steril filtrierte Lösung wird in üblicher Weise unter aseptischen Bedingungen in 1 ml-Ampullen abgefüllt. Die Ampullen werden schließlich 2 Stunden bei 120° C nachsterilisiert.

B e i s p i e l 3

150 g 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteroncapronat werden in einer Mischung von Rizinusöl/Benzylbenzoat (6 : 4) gelöst und dann auf 1000 ml Lösung aufgefüllt. Die steril filtrierte Lösung wird in üblicher Weise unter aseptischen Bedingungen in 1- oder 2-ml-Ampullen abgefüllt. Die Ampullen werden dann 2 Stunden bei 120° C nachsterilisiert.

1017033

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Methode zur Kontrazeption ohne Ovulationsunterdrückung dadurch gekennzeichnet, daß man ein geeignetes Gestagen parenteral, vorzugsweise intramuskulär oder subcutan, verabfolgt.
2. Methode nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in öliger Lösung, vorzugsweise in Sesamöl oder Rizinusöl, gewünschtenfalls in Gegenwart eines Lösungsvermittlers bzw. Verdünnungsmittels, z. B. Benzylbenzoat, verabfolgt.
3. Methode nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff durch Implantation verabfolgt.
4. Methode nach Anspruch 1-3 dadurch gekennzeichnet, daß man Gestagene, die nicht zusätzlich eine ovulationshemmende bzw. zentrale Hemm-Wirkung besitzen, als Wirkstoff verabreicht.
5. Methode nach Anspruch 1-4 dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff Hydroxyprogesteron- oder 19-Norhydroxyprogesteronester verabreicht.

109815/1870

Neue Unterlagen (Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 3 Satz 2 des Änderungsges. v