



52

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 1922 005

Aktenzeichen: P 19 22 005.4

Anmeldetag: 24. April 1969

Offenlegungstag: 5. November 1970

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Mittel und Methode zur Kontrazeption

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Schering Aktiengesellschaft, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

Vertreter: —

72

Als Erfinder benannt: von Kesserü, Dr. Istvan, Lima (Peru);
Scharff, Dr. Hans-Joachim; Laudahn, Dr. Gerhard; 1000 Berlin

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

56

1922005

Beispiel 1:

75 µg 19-Nor-17α-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.

Beispiel 2:

220 µg 18-Methyl-17α-äthinyl-19-nor-testosteron 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.

Beispiel 3:

250 µg 17α-Äthinyl-19-nor-testosteron¹⁷⁻acetat 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

1922005

Bedingungen in 1- oder 2-ml-Ampullen abgefüllt. Die Ampullen werden dann 2 Stunden bei 120° C nachsterilisiert.

Beispiel 4: (Zusammensetzung einer Tablette)

0,450 mg Norethisteronacetat
63,250 mg Milchzucker
15,0 mg Avicel
1,0 mg Talkum
0,3 mg Magnesiumstearat

80,000 mg Gesamtgewicht der Tablette
=====

Beispiel 5: (Zusammensetzung einer Steckkapsel)

0,750 mg Norethisteronacetat werden mit 200-210 mg Milchzucker vermischt und in Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

1922005

Beispiel 6: (Zusammensetzung eines Dragées)

0,250 mg α -Norgestrel
31,748 mg Milchzucker
18,425 mg Maisstärke
2,060 mg Polyvinylpyrrolidon 25
0,011 mg p-Oxybenzoesäuremethylester
0,006 mg p-Oxybenzoesäurepropylester
2,500 mg Talkum

55,000 mg Gesamtgewicht der Tablette, die mit

üblicher Zuckermischung auf etwa 90 mg
dragiert wird.

Beispiel 7: (Zusammensetzung einer Tablette)

0,150 mg α -Norgestrel
63,550 mg Milchzucker
15,000 mg Avicel
1,000 mg Talkum
0,300 mg Magnesiumstearat

80,000 mg Gesamtgewicht der Tablette

009845/1776

1922005

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 Gestagen prae- oder postkoital in einer Dosis unterhalb des Schwellenwertes der zentralen Hemmwirkung einmalig appliziert.
2. Methode nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff per os appliziert.
3. Methode nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in einer Dosis von 30 µg bis 1000 µg, vorzugsweise 75 µg bis 750 µg, appliziert.
4. Methode nach Anspruch 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff 17α-Äthinyl-19-nor-testosteron-17-acetat, vorzugsweise in einer Dosis von 250-750 µg, appliziert.
5. Methode nach Anspruch 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß man 18-Methyl-17α-äthinyl-19-nor-testosteron, vorzugsweise in einer Dosis von 75 µg bis 250 µg appliziert.

1922005

6. Mittel mit kontrazeptiver Wirkung enthaltend ein Gestagen in einer Dosis, die unterhalb des Schwellenwertes der zentralen Hemmwirkung liegt.
7. Mittel an Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Tablettenmasse verarbeitet wird.
8. Mittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in vorzugsweise öligiger Lösung enthalten ist.
9. Mittel nach Anspruch 6-8 enthaltend 17α -Äthynyl-19-nor-testosteron-17-acetat als Wirkstoff.
10. Mittel nach Anspruch 6-8 enthaltend 18-Methyl- 17α -äthynyl-19-nor-testosteron als Wirkstoff.

009845/1776

22. April 1969

1922005

Mittel und Methode zur Kontrazeption

Hormonelle Methoden zur Kontrazeption sind bereits bekannt, z. B. die orale Applikation von Enovid^(R), Ovulen^(R), Anovlar^(R) und ähnliche Kombinationen östrogen- 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 die angewandten Wirkstoffe im wesentlichen die Ovulation hemmen. Die mit diesen bekannten Methoden erzielte Kontrazeption beruht also vor allem auf der Ruhigstellung der Ovarien, und die bei Anwendung dieser Methoden künstlich hervorgerufene Abbruchblutung entspricht nicht einer physiologischen 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, insbesondere auch deshalb, weil hierbei der Wirkstoff als Dauermedikation verabfolgt werden muß.

Es wurde nun gefunden, daß eine zuverlässige Kontrazeption auch nach einmaliger prae- oder postkoitaler Applikation eines Gestagens erzielt werden kann, auch wenn die vorzugsweise oral verabfolgte Wirkstoffdosis unterhalb des Schwellenwertes der zentralen Hemmwirkung bzw. der Ovulationshemmung liegt. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung soll unter "prae- oder postkoitaler Applikation" der Zeitraum von etwa 24 Stunden vor oder nach erfolgter Kohabitation verstanden sein.

Die Erfindung betrifft somit eine Methode zur Kontrazeption ohne Ovulationsunterdrückung, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gestagen prae- oder postkoital in einer Dosis unterhalb des Schwellenwertes der zentralen Hemmwirkung einmalig, vorzugsweise per os, appliziert.

Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung auch Mittel mit kontrazeptiver Wirkung enthaltend Gestagene in einer Dosis unterhalb des Schwellenwertes der zentralen Hemmwirkung in Kombination mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägerstoffen, Geschmackskorrigentien und/oder Füllstoffen.

1922005

Als für die erfindungsgemäße Methode geeignete Wirkstoffe kommen alle Gestagene infrage, die nach parenteraler oder oraler Applikation im angewandten Dosisbereich 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 peripheren gestagenen Wirkung im angewandten Dosisbereich keine zentrale Hemmwirkung, insbesondere ovulationshemmende Wirkung, besitzen. Beispielsweise genannt seien die Ester des Hydroxyprogesterons und des 19-Nor-hydroxyprogesterons und insbesondere die entsprechenden 17-Capronate bzw. 17-Önanthate. Die im Molekül anwesende 3-Ketogruppe kann in freier Form oder funktionell abgewandelt als Enol-ester- oder Enoläthergruppe vorliegen. Geeignet sind aber auch solche Wirkstoffe, deren erwünschte periphere gestagene (und die damit verbundene antiöstrogene) Wirkung weit dissoziiert ist zu der nicht erwünschten Ovulationshemmung. Zu der erfindungsgemäßen Anwendung werden diese Wirkstoffe so niedrig dosiert, daß die angewandte Dosis einerseits für die gewünschte Kontrazeption ausreichend ist und andererseits die Schwellendosis der zentralen Hemmwirkung

1922005

nicht überschritten wird. Hier seien beispielsweise die folgenden Gestagene genannt: Progesteron und seine pharmazeutisch wertvollen 3-Enolester oder 17 α -Hydroxyprogesteronderivate, wie z. B. die 17-Ester von 6 α -Methyl-17 α -hydroxyprogesteron, 6-Methyl-6-dehydro-17 α -hydroxyprogesteron, 6-Chlor- bzw. Fluor-6-dehydro-17 α -hydroxyprogesteron, 6-Chlor- bzw. Fluor-6-dehydro-16 α - bzw. 16 β -methyl-17 α -hydroxyprogesteron, 6.16-Dimethyl-6-dehydro-17 α -hydroxyprogesteron, 6-Methyl- bzw. 6-Chlor-6-dehydro-16-methylen-17 α -hydroxyprogesteron, 1.2-Methylen-6-chlor- bzw. 6-fluor-6-dehydro-17 α -hydroxyprogesteron oder auch 17 α -Äthinyl-19-nortestosteron und 17 α -Äthinyl-18-methyl-19-nortestosteron und deren Ester. Die im Molekül anwesende 3-Ketogruppe kann in freier Form oder funktionell abgewandelt als Enolester oder Enoläther vorliegen.

Im Prinzip ebenfalls anwendbar sind Gestagene, bei denen die Dissoziation zwischen gewünschter peripherer Gestagenwirkung und unerwünschter zentraler Wirkung, insbesondere Ovulationshemmwirkung, relativ eng ist, wie beispielsweise Nor-ethisteroncapronat, 17 α -Äthinyltestosteron, 17 α -Äthinyl- $\Delta^{5(10)}$ -östren-17 β -ol-3-on, 17 α -Methyl-19-nortestosteron,

009845/1776

17 α -Äthinyl- Δ^4 -östren-3,17 β -diol, 17 α -Äthinyl- Δ^4 -östren-17 β -ol, 17 α -Alkyl- Δ^4 -östren-17 β -ol und deren physiologisch wertvollen Ester und/oder Enolester bzw. Enoläther. 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 peripheren 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 verzweigt-kettigen 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.

Ist in den erfindungsgemäß anwendbaren Gestagenen auch insbesondere die 3-ständige Ketogruppe funktionell abgewandelt, so liegt sie vorzugsweise als Enolester- oder Enoläthergruppe vor. Im Falle einer Enolestergruppe kommen auch hier die bereits obengenannten Esterreste infrage. Im Falle einer Enoläthergruppe kann der Ätherrest ein vor-

1922005

zugsweise niederer Alkylrest, wie beispielsweise der Methyl- oder Äthylrest, sein. Gut geeignet sind aber auch cyclische Alkylreste, wie der Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

Insbesondere für die Wirkstoffe der ersten Gruppe (ohne zentrale Hemmwirkung) und überwiegend auch für die Wirkstoffe der zweiten Gruppe (weite Dissoziation der peripheren gestagene zur ovulationshemmenden Wirkung) liegt im allgemeinen die wirksame Dosis bei Anwendung der erfindungsgemäßen Methode zwischen 30 µg bis 1000 µg, vorzugsweise bei 75 µg bis 750 µg.

Bei Anwendung von Norethisteron oder Norethisteronacetat beträgt die Dosis 100 - 750 µg, vorzugsweise 250 - 750 µg, bei Anwendung von 18-Methylnorethisteron oder 18-Methylnorethisteronacetat 30 µg - 300 µg, vorzugsweise 75 - 250 µg.

Vorteil der erfindungsgemäßen Methode ist, daß mit ihr die gewünschte Kontrazeption durch eine einmalige prae- oder postkoitale Applikation einer vergleichbar sehr geringen Wirkstoffdosis erzielt wird. Gleichzeitige Ovulationshemmung und die tägliche Verabfolgung einer vergleichbar sehr

0098457⁷1776 13188

1922005

viel höheren Wirkstoffdosis wird vermieden, wodurch biologische und physiologische 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 vorwiegend 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 eine für die orale Applikation geeignete Darreichungsform gebracht. Dazu wird der Wirkstoff mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägerstoffen, Geschmackskorrigentien, Füllstoffen u. ä. in üblicher Weise verarbeitet und schließlich in die letztlich gewünschte Darreichungsform, wie z. B. Pillen, Dragées, Tabletten, Kapseln u. ä., überführt.

Die bevorzugte orale Applikation des Wirkstoffs soll jedoch nicht ausschließen, daß zur praktischen Anwendung der erfindungsgemäßen Methode der Wirkstoff auch - worauf in

1922005

diesem Zusammenhang ausdrücklich hingewiesen sei -
in einem für die parenterale Injektion geeigneten Lösungsmittel, wie sie dem Fachmann für solche Zwecke bekannt sind, gelöst wird. 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. „

Die Lösungen werden in üblicher Weise steril filtriert und unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt.