



①1 **Offenlegungsschrift 23 35 265**

②1

Aktenzeichen: P 23 35 265.0-41

②2

Anmeldetag: 9. 7. 73

④3

Offenlegungstag: 30. 1. 75

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1 —

---

⑤4

Bezeichnung: Methode zur Kontrazeption durch Verabfolgung von Stufenkombinationspräparaten

⑦1

Anmelder: Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

⑦2

Erfinder: Lachnit, Ursula, Dr., 1000 Berlin

---

9. JULI 1973

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, Träger-substanzen 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 in Frage, und für die parenterale Applikation insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Sesamöl- oder Rizinuslösungen, die gegebenenfalls zusätzlich noch ein Verdünnungsmittel, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol enthalten können.

9. JULI 1973

Beispiel 1 (Zusammensetzung eines Dragees je Stufe)

1. Stufe                   0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol  
                          0,050 mg d-Norgestrel  
                          33,170 mg Lactose  
                          18,000 mg Maisstärke  
                          2,100 mg Polyvinylpyrrolidon  
                          1,650 mg Talkum  
                          55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher  
  Zuckermischung auf etwa 90 mg  
  ergänzt wird.
2. Stufe                   0,040 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol  
                          0,125 mg d-Norgestrel  
                          33,085 mg Lactose  
                          18,000 mg Maisstärke  
                          2,100 mg Polyvinylpyrrolidon  
                          1,650 mg Talkum  
                          55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher  
  Zuckermischung auf etwa 90 mg  
  ergänzt wird.

9. Juni 1973

Beispiel 2 (Zusammensetzung einer Tablette je Stufe)

1. Stufe
- 0,030 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol
  - 1,000 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat
  - 32,120 mg Lactose
  - 13,000 mg Maisstärke
  - 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
  - 1,650 mg Talkum
  - 0,100 mg Magnesiumstearat
  - 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf ca. 90 mg ergänzt wird.
2. Stufe
- 0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol
  - 2,000 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat
  - 31,100 mg Lactose
  - 18,000 mg Maisstärke
  - 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
  - 1,650 mg Talkum
  - 0,100 mg Magnesiumstearat
  - 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf ca. 90 mg ergänzt wird.

9. Juli 1973

Beispiel 3 (Zusammensetzung einer Tablette je Stufe)

1. Stufe
- 0,030 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol
  - 1,000 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat
  - 32,120 mg Lactose
  - 18,000 mg Maisstärke
  - 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
  - 1,650 mg Talkum
  - 0,100 mg Magnesiumstearat
- 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf ca. 90 mg ergänzt wird.
2. Stufe
- 0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol
  - 2,000 mg Cyproteron-acetat
  - 31,100 mg Lactose
  - 18,000 mg Maisstärke
  - 2,100 mg Polyvinylpyrrolidon
  - 1,650 mg Talkum
  - 0,100 mg Magnesiumstearat
- 55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher Zuckermischung auf ca. 90 mg ergänzt wird.

COPY

9. JULI 1973

Beispiel 4 (Zusammensetzung eines Dragees je Stufe)

1. Stufe                    0,800 mg Östradiol-valerianat  
                             0,050 mg d-Norgestrel  
                             32,400 mg Lactose  
                             18,000 mg Maisstärke  
                             2,100 mg Polyvinylpyrrolidon  
                             1,650 mg Talkum  
                             55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher  
  Zuckermischung auf etwa 90 mg  
  ergänzt wird.
2. Stufe                    1,400 mg Östradiol-valerianat  
                             0,060 mg 17-Acetoxy-18-methyl-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -nethylen-  
  19-nor-4-pregnen-3,20-dion  
                             31,840 mg Lactose  
                             18,000 mg Maisstärke  
                             2,100 mg Polyvinylpyrrolidon  
                             1,600 mg Talkum  
                             55,000 mg Gesamtgewicht, das mit üblicher  
  Zuckermischung auf etwa 90 mg  
  ergänzt wird.

9. JUN 1973

Patentansprüche

5. ~~Methode nach Anspruch 1 - 4 dadurch gekennzeichnet, daß man in der ersten und zweiten Phase unterschiedliche Östrogene und/oder Gestagene verabfolgt.~~

6. Methode nach Anspruch 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Östrogen 17 $\alpha$ -Äthinyl-Östradiol und/oder Östradiol-valerianat verabreicht.

7. Methode nach Anspruch 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Gestagen d-Norgestrel, 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat und/oder Cyproteronacetat verabreicht.

*geändert Abi 30.7.73*

④ Zweistufenkombinationskontrazeptionsmittel enthaltend in erster Stufe eine Kombination aus einem Östrogen in geringerer Dosis und einem Gestagen in geringerer Dosis und in zweiter Stufe eine Kombination aus einem Östrogen bei gering angehobener, maximal bis auf das 2-fache gesteigerter Dosis und einem Gestagen bei gering angehobener, maximal bis auf das 3-fache gesteigerter Dosis.

2 Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in Tablettenmasse verarbeitet werden.

- 3  
~~10.~~ Mittel nach Anspruch 5 und 9; enthaltend als Östrogen 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol und/oder Östradiol-valerianat.
- 4  
~~11.~~ Mittel nach Anspruch 8 und 9, enthaltend als Gestagen d-Norgestrel, 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat und/oder Cyproteronacetat.
- 5  
~~12.~~ Mittel nach Anspruch 3 bis 11, enthaltend in erster Stufe 0,030 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol und 0,050 mg d-Norgestrel und in zweiter Stufe 0,040 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol und 0,125 mg d-Norgestrel.
- 6  
~~13.~~ Mittel nach Anspruch 3 bis 11, enthaltend in erster Stufe 0,030 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol und 1 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat und in zweiter Stufe 0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol und 2 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat.
- 7  
~~14.~~ Mittel nach Anspruch 3 und 9, enthaltend in erster und zweiter Stufe unterschiedliche Östrogene und/oder Gestagene.
- 8  
~~15.~~ Mittel nach Anspruch 14, enthaltend in erster Stufe 0,030 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol und 1,000 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat und in zweiter Stufe 0,050 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol und 2,000 mg Cyproteron-acetat.



Berlin, den 9. Juli 1973

2335265

Methode zur Kontrazeption durch Verabfolgung von Stufenkombinationspräparaten

Hormonelle Methoden zur Kontrazeption sind bereits bekannt, so unter anderem die orale Applikation von Kombinationspräparaten, wie z.B. Ovulen<sup>(R)</sup>, Anovlar<sup>(R)</sup>, Lyndiol<sup>(R)</sup> und ähnliche Kombinationen östrogener und gestagener Wirkstoffe. Weiterhin bekannt ist die Applikation von reinen Sequentialpräparaten, wie z. B. Ovanon<sup>(R)</sup> 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 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<sup>(R)</sup>, Tri-Ervo-num<sup>(R)</sup> und Oraconal<sup>(R)</sup> 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, Eisen-

9. JULI 1973

präparate 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 zum Beispiel 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.

Überraschenderweise 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 einem Östrogen bei einer gering angehobenen, maximal bis auf das 2-fache gesteigerten Dosierung und einem Gestagen bei einer gering angehobenen, maximal bis auf das 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 ein-

9. JULI 1973

nahmefrei gehalten werden, ebensogut können auch Placebos oder andere Wirkstoffe verabfolgt werden, ohne daß die Sicherheit der Methode dadurch beeinflußt wird.

Damit wird einmal die der Ärzteschaft dringend empfohlene Applikation niedriger Östrogendosen im Sequentialprinzip ermöglicht, wobei die verringerte Östrogendosis in der ersten Applikationsphase die Östrogenbelastung noch weiter herabsetzt. Zum anderen werden durch Steigerung der Gestagenmenge in der Mitte des Applikationszeitraums der Ablauf des normalen Zyklus, das heißt die normalen physiologischen Vorgänge initiiert. Durch diese quasi-Anpassung an den physiologischen Zyklus ergeben sich sowohl eine bessere Verträglichkeit der Präparate und verbesserte Stoffwechselfparameter als auch eine optimale Zykluskontrolle.

Die Erfindung betrifft somit eine Methode zur Kontrazeption, die dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Kombination aus einem Östrogen in geringer Dosierung und einem Gestagen in geringer Dosierung über 10 - 12 Tage und anschließend eine Kombination aus einem Östrogen bei gering angehobener, maximal bis auf das 2-fache gesteigerter Dosierung und einem Gestagen bei gering angehobener, maximal bis auf das 3-fache gesteigerter Dosierung

9. JULI 1973

über 11 - 9 Tage appliziert.

Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung auch Zweistufenkombinationskontrazeptionsmittel, die in der ersten Stufe eine Kombination aus einem Östrogen in geringer Dosis sowie einem Gestagen in geringer Dosis und den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägerstoffen, Geschmackskorrigentien und/oder Füllstoffen enthalten und die in der 2. Stufe eine Kombination aus einem Östrogen bei gering angehobener, maximal bis auf das 2-fache gesteigerter Dosis sowie einem Gestagen bei gering angehobener, maximal bis auf das 3-fache gesteigerter Dosis und den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägerstoffen, Geschmackskorrigentien und/oder Füllstoffe enthalten.

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 in den ersten 10 - 12 Tagen eingesetzte Östrogenmenge gleich der ist, die der Verabfolgung von täglich 0,025 - 0,035 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol entspricht. Die erfindungsgemäß in den 11 - 9 Tagen der zweiten Phase eingesetzte Östrogenmenge soll gleich der sein, die der Verabfolgung von täglich ca. 0,030 - 0,050 mg

9. JULI 1973

17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol entspricht. Als Östrogenkomponente sind unter anderem auch die 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol-ester oder -äther geeignet. Ferner kommen die natürlichen Östrogene, beispielsweise Östron, Östradiol oder Östriol, und ihre Ester, unter anderem Östradiolvalerianat, in Betracht. Bevorzugt ist 17 $\alpha$ -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 anderem geeignet Progesteron und seine Derivate, wie zum Beispiel 17-Hydroxy-progesteron-ester und 19-Nor-17-hydroxy-progesteron-ester, 17 $\alpha$ -Äthinyl-testosteron sowie 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron und deren Derivate. Unter Derivate werden Verbindungen verstanden, die unter Einführung von Doppelbindung(en), durch Substitution oder

9. JULI 1973

die Herstellung von funktionellen Derivaten, wie zum Beispiel Estern, Äthern, Ketalen etc., gebildet werden.

Die Doppelbindungen 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, Alkinyl, 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)-, 15(16)- und/oder 16(17)-ständig sein können. Als Ester kommen die Ester der Säuren in Frage, die üblicherweise in der Steroidchemie zur Veresterung der Steroidalkohole verwendet werden. Beispielsweise genannt seien Alkancarbonsäuren, insbesondere Alkancarbonsäuren 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 d-Morgestrel, 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nortestosteron-acetat und Cyproteronacetat.

Das erfindungsgemäß in der Kombination mit dem Östrogen (bzw. Gestagen) enthaltene Gestagen (bzw. Östrogen) kann in der ersten

9. JULI 1973

und zweiten Stufe sowohl gleich als auch verschieden sein. Werden in der ersten und zweiten Stufe verschiedene Gestagene (bzw. Östrogene) eingesetzt, so weist die Methode neben den geschilderten Vorteilen darüber hinaus den Vorteil auf, die Nebenwirkungen eines bestimmten Gestagens (bzw. Östrogens) zu reduzieren oder zu eliminieren, in dem dieses Gestagen (bzw. Östrogen) lediglich in einer Stufe verabreicht wird, während in der anderen Stufe ein anderes, bezüglich der Nebenwirkungen sich kompetitiv verhaltendes Gestagen (bzw. Östrogen) verabfolgt wird.

So läßt sich zum Beispiel in einer Stufe das Östrogen in Kombination mit einem Gestagen einsetzen, das sich von Testosteron oder 19-Nor-testosteron ableitet und in 17 $\alpha$ -Stellung gegebenenfalls einen substituierten Kohlenwasserstoffrest aufweist. Diese (19-Nor)-Testosteronderivate weisen im allgemeinen eine geringe androgene Nebenwirkung auf. 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 vorteilhafte Gestagene werden solche Progesteronderivate angesehen, die neben der gestagenen Wirkung antiandrogene Nebenwirkung besitzen.

9. JULI 1971

Auch läßt sich zum Beispiel in einer Stufe das Gestagen in Kombination mit einem Östrogen einsetzen, das sich von 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol ableitet. Diese Verbindungen weisen im allgemeinen eine geringere Magenverträglichkeit und eine stärkere Wirkung auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel auf. In der anderen Stufe kann dann das Gestagen in Kombination mit einem Östrogen eingesetzt werden, das sich von dem natürlichen Östrogen ableitet und das nicht die geschilderten Nebenwirkungen aufweist.

Werden in der ersten und zweiten Stufe verschiedene Gestagone eingesetzt, so wird als bevorzugte Ausführungsform in der ersten Stufe das Östrogen in Kombination mit einem Testosteron- oder 19-Nor-testosteronderivat und in der zweiten Stufe das Östrogen in Kombination mit einem Progesteronderivat eingesetzt.

Werden in der ersten und zweiten Stufe verschiedene Östrogene eingesetzt, so wird als bevorzugte Ausführungsform in der ersten Stufe das Gestagen in Kombination mit einem 17 $\alpha$ -Äthinyl-östradiol-derivat und in der zweiten Stufe das Gestagen mit einem Östrogen, das keine 17 $\alpha$ -Äthinylgruppe enthält, eingesetzt.