PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :
A61K 31/57, 31/565

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/17193

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juni 1995 (29.06.95)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/04273

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. December 1994 (22.12.94)

(30) Prioritätsdaten:
P 43 44 463.6 22. December 1993 (22.12.93) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: STÖCKEMANN, Klaus [DE/DE]; Holsteinische Strasse 33a, D-12161 Berlin (DE). CHWALISZ, Kristof [DE/DE]; Lobbersteig 7a, D-13503 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, CZ, HU, JP, KR, LT, LV, NO, NZ, PL, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: COMBINATION CONTRACEPTIVE CONTAINING PROGESTERONE ANTAGONISTS AND A PROGESTOGEN

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRODUKT ZUR KONTRAZEPTION ENTHALTEND PROGESTERONANTAGONISTEN UND GESTAGEN

(57) Abstract

The invention pertains to a combination product consisting of individual dosage units of a competitive progesterone antagonist and, sequentially thereto, individual dosage units of a compound with progestational activity, and to the use of this combination product in preparing contraceptives based on inhibition of implantation (receptivity inhibition).

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Kombinationsprodukt aus einzelnen Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten und dazu sequentiell vorgesehenen einzelnen Dosierungseinheiten einer Verbindung mit gestagener Wirkung sowie dessen Verwendung zur Herstellung von Kontrazeptiva auf der Basis der Hemmung der Implantation (Rezeptivitätshemmung).

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	**GA**	Gabon	**MR**	Mauretanien
AU	Australien	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MW**	Malawi
BB	Barbados	**GE**	Georgien	**NE**	Niger
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**NL**	Niederlande
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland	**NO**	Norwegen
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**NZ**	Neuseeland
BJ	Benin	**IE**	Irland	**PL**	Polen
BR	Brasilien	**IT**	Italien	**PT**	Portugal
BY	Belarus	**JP**	Japan	**RO**	Rumänien
CA	Kanada	**KE**	Kenya	**RU**	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	**KG**	Kirgisistan	**SD**	Sudan
CG	Kongo	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**SE**	Schweden
CH	Schweiz	**KR**	Republik Korea	**SI**	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	**KZ**	Kasachstan	**SK**	Slowakei
CM	Kamerun	**LI**	Liechtenstein	**SN**	Senegal
CN	China	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tschad
CS	Tschechoslowakei	**LU**	Luxemburg	**TG**	Togo
CZ	Tschechische Republik	**LV**	Lettland	**TJ**	Tadschikistan
DE	Deutschland	**MC**	Monaco	**TT**	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	**MD**	Republik Moldau	**UA**	Ukraine
ES	Spanien	**MG**	Madagaskar	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	**ML**	Mali	**UZ**	Usbekistan
FR	Frankreich	**MN**	Mongolei	**VN**	Vietnam

Kombinationsprodukt zur Kontrazeption enthaltend Progesteronantagonisten und Gestagen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Kombinationsprodukt aus einzelnen Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten und dazu sequentiell vorgesehenen einzelnen Dosierungseinheiten einer Verbindung mit gestagener Wirkung sowie dessen Verwendung zur Herstellung von Kontrazeptiva auf der Basis der Hemmung der Implantation (Rezeptivitätshemmung).

Es ist bekannt, daß kompetitive Progesteronantagonisten (Antigestagene = AG´s) wie z.B. RU486 (Mifepristone; 11ß-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17ß-hydroxy-17α-propinyl-4,9 (10)-estradien-3-on) in der Lage sind, die Ovulation in verschiedenen Tierspezies und bei der Frau zu hemmen [1) Uilenbroek J.TH.J (1991): Hormone concentrations and ovulatory response in rats treated with antiprogestagens. Journal of Endocrinology, 129, 423-429; 2) Danforth R. et al (1989): Contraceptive Potential of RU486 by ovulation inhibition: III. Preliminary Observations on once weekly administration, Contraception, 40/2, 195-200; 3) Kekkonen R. et al. (1990): Interference with ovulation by sequential treatment with the antiprogestin RU486 and synthetic progestin. Fetility and Sterility, 53/4, 747-750; 4) Ledger WL. et al. (1992): Inhibition of ovulation by low dose mifepristone (RU486). Human Reproduction, 7/7, 945-950; 5) Nieman LK. et al. (1987): The progesterone antagonist RU486: A new potential new contraceptive agent. The New England Journal of Medicine, 316/4, 187-1991].

Ebenso kann durch AG's die Implantation eines befruchteten Eies verhindert werden (Implantationshemmung);[6) Glassier A. et al. (1992): Mifepristone (RU 486) compared with high dose estrogen and progesterone for emergency postcoital contraception: New England Journal of Medicine, 8/15; 1041; 7) Puri CP. et al. (1990): Effects of a progesterone antagonist, lilopristone , on induction of menstruation, inhibition of nidation, and termination of pregnancy in bonnet monkeys. Biology of Reproduction, 43, 437-443; 8) Ishwad PC et al. (1993): Treatment with a progesterone antagonist ZK 98 299 delays endometrial development without blocking ovulation in bonnet monkeys. Contraception, 48, 57-70; 9) Batista MC. et al. (1992): Delayed endometrial maturation induced by daily administration of the antiprogestin RU 486: A potential new contraceptive strategy. AM. J. Obstet. Gynecol. 167/1, 60-65].

AG's sollten wegen ihrer ovulations- [3), 4), 5)] oder implantationshemmenden Wirkung [6), 7), 8, 9)] als Kontrazeptiva einsetzbar sein. Die Verwendung von kompetitiven Progesteronantagonisten in einer nicht-ovulationshemmenden sowie nicht-abortauslösenden Dosis zur Herstellung von oralen Kontrazeptiva ist in der internationalen Patentanmeldung WO-A 93/23020 beschrieben.

Außerdem haben für gynäkologische Anwendungen erste klinische Studien gezeigt, daß AG´s für die Behandlung der Endometriose und des Leiomyomata uteri angewendet werden können [10) Kettel LM. et al. (1991): Endocrine responses to long-term administration of the antiprogesterone RU 486 in patients with pelvic endometriosis. Fertility and Sterility, 56/3, 402-407; 11) Kettel LM et al. (1993): Long-term, low-dose RU486 in the treatment of endometriosis. Meeting of the Society of Gynecological Investigation 1993, Abstract S-136; 12) Murphy AA et al. (1993): Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestin RU486, J. Clin. Endocrinol. Metab., 76/2, 513-517].

Die Befunde aus diesen Studien deuten darauf hin, daß es bei einer chronischen Behandlung mit AG's über den gesamten Menstruationszyklus, aber auch bei der Behandlung während bestimmter Zyklusphasen mit AG´s, bedingt durch die Aufhebung der Progestronwirkung während der Lutealphase des Cyclus, zu einer Verschiebung bzw. Verlängerung des Zyklus mit einem Ausbleiben der monatlichen Blutung (Amenorrhea) bzw. abgeschwächten Menstruation kommen kann [8), 9), 10)].

Die monatliche Blutung bedeutet jedoch einen natürlichen Schutz für das Endometrium. Im normalen Menstruationszyklus kommt es in der Follikelphase (Proliferationsphase) unter der Wirkung von Östrogenen zu einer Proliferation des Endometriums. Im Anschluß daran findet in der Lutealphase (Sekretionsphase) eine durch Progesteron verursachte Wachstumsinhibition des Endometriums mit einer Umwandlung in ein sekretorisch aktives Endometrium statt. Am Ende dieser Phase kommt es zu der monatlichen Blutung des Endometriums, bei der Teile dieses Gewebes abgestoßen werden.

Wird aber während einer Behandlung mit einem kompetitiven Progesteronantagonisten die Progesteronwirkung auf das Endometrium in der Lutealphase vollständig blockiert, so dominiert der proliferative Einfluß der Östrogene auf das Endometrium. Es kann dann neben dem Ausbleiben der Umwandlung in ein sekretorisches Endometrium und der damit fehlenden [10)] anschließenden Blutung (Induktion einer Amenorrhae) bzw. einer

abgeschwächten Blutung [8)] aufgrund des sogenannten "unopposed estrogen effect" zu einer Dauerstimulation des Endometriums kommen [13) Murphy AA et al. (1993): Endometrial effect of a long-term, low-dose administration of RU 486 in cycling women. Meeting of the Society of Gynecological Investigation 1993, Abstract S-138].

Dies kann das Risiko einer Endometriumshyperplasie bzw. die Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen [14) Galle PC and McRae MA (1992): Amenorrhea and chronic anovulation. Finding and adressing the underlying cause. Postrad. Med., 92/2, 255-260; 15) Johansson ED. et al. (1981): Unopposed endogenous estrogens and the incidence of cancer in female reproductive organs. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 101, 17-20].

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die bereits bekannte Verwendung von kompetitiven Progesteronantagonisten für die Kontrazeption auf der Basis einer Rezeptivitätshemmung derart zu verbessern, daß die unerwünschten Wirkungen, die unter einer kontinuierlichen Behandlung mit kompetitiven Progesteronantagonisten, wie z.B. persistierende Amenorrhoe, Endometriumshyperplasie etc., nicht, oder nur im geringem Maße auftreten, damit eine effizientere und sicherere Behandlung sowie eine bessere Zykluskontrolle gewährleistet wird.

Diese Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Produkt, enthaltend in Kombination in einer Verpackungseinheit, einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten und einzelne Dosierungseinheiten eines Gestagens zu dessen sequentieller, oraler Verabreichung, worin jede einzelne, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltende Dosierungseinheit, diesen in einer nicht-ovulationshemmenden sowie nicht-abortauslösenden Menge enthält, gelöst.

Durch die sequentielle Gabe eines Gestagens während der Behandlungspause mit dem kompetitiven Progesteronantagonisten wird das Endometrium transformiert und in ein sekretorisch aktives Endometrium umgewandelt und somit auf eine - durch die anschließende Gabe des Antigestagens induzierte - Blutung vorbereitet.

Eine kontrazeptionelle Methode unter sequentieller Behandlung mit Antigestagenen zur Ovulationshemmung mit darauffolgendem Gestagen ist bereits beschrieben worden [3)]. Die die Ovulation hemmende Dosis hängt stark von der betreffenden Spezies ab und beträgt beispielsweise für RU486 bei der Frau 2 - 5 mg [Ledger WL. et al., 4)].

Bei dem erfindungsgemäß vorgeschlagenen kontrazeptionell wirksamen Kombinationsprodukt soll der kompetitive Progesteronantagonist in einer nicht ovulationshemmenden Dosis verabreicht werden. In diesem Fall hemmt der Progesteronantagonist u.a. die Entwicklung endometrialer Drüsen, deren Funktion für die Implantation eines befruchteten Eies im Uterus Voraussetzung ist (hemmt somit die Rezeptivität des Endometriums), interferiert aber nicht mit der Ovulation. Dadurch wird eine Beeinträchtigung des ovariellen Zyklus vermieden. Im Anschluß an die im normalen Cyclus rezeptive Phase des Endometriums, die durch kompetitiven Progesteronantagonisten gehemmt ist, wird durch das Gestagen - entsprechend dem normalen Zyklus in der Luteal-Phase - das Endometrium für eine durch den nach der Gestagengabe wieder zur Verabreichung kommenden Progesteronantagonisten induzierte Blutung vorbereitet (siehe Schema 1).

Im normalen Zyklus unterscheidet man zwei Phasen, die Proliferationsphase (Follikelphase) und die Sekretionsphase (Lutealphase). In der Follikelphase findet im normalen Menstruationszyklus eine Estrogen-induzierte Entwicklung der sekretorischen Drüsen im Endometrium statt, während in der Lutealphase das Gestagen (Progesteron) die sekretorische Aktivität der Drüsen induziert. Der Progesteronantagonist dient gemäß vorliegender Erfindung der Inhibierung sowohl der Entwicklung endometrialer Drüsen schon während der Follikelphase als auch der sekretorischen Umwandlung der Drüsen in der Lutealphase, die für eine erfolgreiche Implantation des befruchteten Eies essentiell ist. Da es unter einer Behandlung mit einem kompetitiven Progesteronantagonisten nicht zu einer vollständigen Suppression der Estrogene kommt, [die Spiegel sind vergleichbar mit denen in der mittleren Follikelphase (10)], wird im Anschluß an die Hemmung der rezeptiven Phase (nur in dieser Phase könnte - wenn sie nicht gehemmt ist - eine Implantation stattfinden), durch ein Gestagen das Endometrium (entsprechend dem normalen Zyklus) umgewandelt und auf eine der natürlichen Regel-Blutung entsprechende Blutung, die durch die fortgesetzte AG Behandlung induziert wird, vorbereitet.

Daß eine Blutung durch kompetitive Progesteronantagonisten induziert werden kann, ist beschrieben [5)]. Ebenso ist dies in Anwesentheit von Progesteron

möglich [16) Croxatto HB, Spitz IM, Salvatierra AM and Bardin CW (1985). The demonstration of the antiprogestin effects of RU 486 when administered to the human during hCG-induced pseudopregnancy. In Baulieu EE. and Segal SJ (eds.). The Antiprogestin Steroid RU486 and Human Fertility Control. Plenum Press, New York, pp 263-269].

Durch die sequentielle Behandlung mit dem Gestagen wird eine adäquate Zykluskontrolle gewährleistet.

Mit der vorgeschlagenen Zusammensetzung lassen sich die unerwünschten Wirkungen einer möglichen Monotherapie mit einem kompetitiven Progesteronantagonisten (chronische Amenrrohea und Stimulation des Endometriums) verhindern.

Durch eine Pause in der Behandlung mit dem kompetitiven Progesteronantagonisten von 2 bis 12, vorzugsweise 5-10 Tagen, in der ein Gestagen in einer wirksamen Dosis 2 bis 12, vorzugsweise 5 bis 10, Tage lang gegeben wird, wird das Endometrium auf eine Blutung vorbereitet (Transformation in ein sekretorisches Gewebe). Die anschließende weiterführende Behandlung mit einem kompetitiven Progesteronantagonisten (nicht-ovulationshemmende Dosis) simuliert den natürlichen Progesteronabfall (Progesteronblockade) und löst eine Menstruation aus, bei der Teile des Endometriums abgestoßen werden. Durch die regelmäßige tägliche Verabreichung eines Gestagens über einen bestimmten Zeitraum in einer wirksamen Dosis z.B. alle 28 Tage (Länge eines unbehandelten Zyklus) oder z.B. in Abständen, die 3 normalen, unbehandelten Zyklen entsprechen, wird das Endometrium auf eine Blutungs-Induktion durch einen kompetitiven Progesteronantagonisten vorbereitet. Damit wird die Manifestierung einer anhaltenden Amenorrhoea oder eine durch die fehlende Umwandlung des Endometriums in der Lutealphase verursachte Endometriumshyperplasie, die unter einer chronischen alleinigen AG-Behandlung entstehen kann, verhindert und damit eine bessere Zykluskontrolle gewährleistet. Das Endometrium wird durch eine regelmäßige Induktion der Blutung (Simulation einer natürlichen Blutung) vor oben beschriebenen Effekten geschützt.

In den Schemata 1, 2 und 3 sind exemplarisch verschiedene Ausgestaltungsmöglichkeiten der Zusammensetzung dargestellt.

Das sequentiell zum kompetitiven Progesteronantagonisten zur Verabreichung kommende Gestagen ist im erfindungsgemäßen Produkt frühestens zur Verabreichung ab dem 18. Tag nach der ersten Gabe des kompetitiven Progesteronantagonisten vorgesehen.

Die Anzahl der zu verabreichenden Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten sowie die Anzahl der anschließend täglich zu verabreichenden gestagenhaltigen Dosierungseinheiten kann so gewählt werden, daß die durch die Gestagengabe ausgelöste Menstruationsblutung zeitlich der Menstruationsblutung in einem unbehandelten Zyklus entspricht (Schema1)).

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann die sequentiell zum kompetitiven Progesteronantagonisten zu verabreichende Dosierungseinheiten des Gestagens auch so angeordnet enthalten, daß sie spätestens nach einer 3 mal 28tägigen (entspricht der Dauer von 3 normalen, unbehandelten Zyklen) Gabe des Progesteronantagonisten vorgesehen sind (Schema 3)).

Zwischen diesen beiden Grenzen (kompetitiver Progesteronantagonist über einen Zeitraum von18 bzw. 3 mal 28 Tagen) sind alle denkbaren Fälle möglich, also z.B. 2 mal 28 Tage Gabe des kompetitiven Progesteronantagonisten, danach Gestagengabe.

Als kompetitive Progesteronantagonisten gemäß vorliegender Erfindung kommen alle Verbindungen in Betracht, die selbst oder deren metabolische Produkte die Wirkung des Progesterons an dessen Rezeptor blockieren. Als typische Vertreter seien hier stellvertretend genannt:

11ß-((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17ß-hydroxy-17α-propinyl-4,9 (10)-estradien-3-on (RU-38486),

11ß-((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17ß-hydroxy-18-methyl-17α-propinyl-4,9 (10)-estradien-3-on,

11ß-((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17αß-hydroxy-17aα-propinyl-D-homo-4,9 (10),16-estratien-3-on,

11ß-p-Methoxyphenyl-17ß-hydroxy-17α-ethinyl-4,9 (10)-estradien-3-on (Steroids 37 (1981), 361-382),

11ß-(4-Acetylphenyl)-17ß-hydroxy-17α-(prop-1-inyl)-4,9 (10)-estradien-3-on (EP-A 0 190 759),

die 19, 11ß-überbrückte Steroide aus der EP-A-0 283 428,

die 10ß-H-Steroide aus der EP-A-0 404 283,

11ß-[(4-Dimethylamino)phenyl]-17α-hydroxy-17ß-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston; EP-A-0 129 499);

11ß,19-(4-Acetylphenyl)-17ß-hydroxy-17α-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on (EP-A-0 190 759);

11ß,19-(4-(Cyanphenyl)-17ß-hydroxy-17α-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on,

11ß,19-(4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen)-17ß-hydroxy-17a-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on (beide WO-A 93/23020).

Diese Aufzählung ist nicht abschließend; auch andere in den genannten Veröffentlichungen beschriebene kompetitive Progesteronantagonisten sowie solche aus hier nicht genannten Veröffentlichungen sind geeignet.

Für die vorliegende Erfindung sind insbesondere solche kompetitiven Progesteronantagonisten geeignet, die peripher selektiv wirksam sind, d.h. bei denen die endometriale Wirkung ausgeprägt ist, während bei der betreffenden Dosis keine oder nur geringe zentrale Wirkung über die hypophysär-ovarielle Achse beobachtet wird (siehe WO-A 93/23020).

Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung können die kompetitiven Progesteronantagonisten lokal, topisch, enteral, transdermal oder oder parenteral appliziert werden.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage, die in üblicher Weise mit den in der Galenik gebräuchlichen Zusätzen und Trägersubstanzen hergestellt werden können.

Die Formulierung des kompetitiven Progesteronantagonisten erfolgt analog wie sie beispielsweise für RU 486 bekannt ist.

Für die lokale oder topische Anwendung kommen beispielsweise Vaginalzäpfchen, Vaginalgels, Implantate, Vaginalringe oder transdermale Systeme wie Hautpflaster in Frage.

Eine Dosierungseinheit enthält etwa 0,1 bis 50 mg 11ß-[(4-Dimethylamino)phenyl]-17α-hydroxy-17ß-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston = peripher selektiver, dissoziierter kompetitiver Progesteronantagonist), 0,1 - 5,0 mg 11ß-((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17ß-hydroxy-17α-propinyl-4,9 (10)-estradien-3-on (RU 486 = nicht-dissoziierter kompetitiver Progesteronantagonist) oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen kompetitiven Progesteronantagonisten.

Erfolgt die Applikation des erfindungsgemäß zu verwendenden kompetitiven Progesteronantagonisten durch ein Implantat, einen Vaginalring oder ein transdermales System, so müssen diese Applikationssysteme derart ausgebildet sein, daß die durch sie täglich freigesetzte Dosis des kompetitiven Progesteronantagonisten in diesem Bereich von 0,25 bis 50 mg 11ß-[(4-Dimethylamino)phenyl]-17α-hydroxy-17ß-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-4,9(10)-gonadien-3-on oder einer wirkequivalenten Dosis eines anderen Progesteronantagonisten liegt.

Die erfindungsgemäß zu applizierende Dosis eines kompetitiven Progesteronantagonisten liegt im nicht-ovulationshemmenden sowie nicht-abortauslösenden Dosisbereich des betreffenden Progesteronantagonisten.

Bei der Verwendung peripher selektiver kompetitiver Progesteronantagonisten können 0,1 - 50 mg pro einmaliger Gabe dosiert werden, da die peripher selektiven Substanzen eine weit höhere Dosierung zulassen, ohne daß es zur Ovulationshemmung kommt.

Einmalige Gabe soll auch bedeuten, daß bei Verwendung eines den kompetitiven Progesteronantagonisten kontinuierlich freisetzenden Applikationssystems 0,25 - 20 mg bzw. 0,1 bis 50 mg jeweils pro Tag freigesetzt werden.

Vorzugsweise ist das erfindungsgemäße Produkt so aufgebaut, daß die Applikation der einzelnen Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten alle 4 bis alle 10 Tage erfolgen kann und zwar beginnend an einem beliebigen Tag vor dem Ovulationszeitpunkt im ersten Applikationszyklus. Dadurch ist die kontrazeptive Sicherheit bereits im ersten Applikationszyklus gewährleistet (Bygdeman).

Die zeitlichen Abstände zwischen den Gaben der einzelnen Dosierungseinheiten sollen dabei vorzugsweise konstant sein.

Insbesondere sieht das erfindungsgemäße Produkt eine Applikation der jeweiligen Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten so vor, daß diese einmal pro Woche jeweils am selben Wochentag appliziert werden, beispielsweise an einem Montag ("Montagspille").

Durch den wöchentlichen Applikationsrythmus zum jeweils selben Wochentag ist eine hohe Einnahmesicherheit gewährleistet.

Das erfindungsgemäße Produkt kann auch die Applikation der einzelnen Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten täglich, jeden zweiten oder jeden dritten Tag vorsehen.

Wirkequivalenter Dosismengen verschiedener kompetitiver Progesteronantagonisten werden im Test auf antigestagene Wirkung am Kaninchen (Aufhebung der Endometriumstransformation) bestimmt.

Als Gestagene kommen gemäß vorliegender Erfindung alle Verbindungen in Frage, die aufgrund ihrer gestagenen Wirksamkeit zur Verwendung in oralen Kontrazeptiva geeignet sind. Eine Aufstellung derartiger Verbindungen findet sich bei B. Runnebaum et al., "Female Contraception: Up-date and Trends", Springer-Verlag, Berlin, 1988, Seiten 64 - 90, 109 - 121, 122 - 128 und 129 - 140.

Bevorzugte Gestagene im Rahmen vorliegender Erfindung sind Gestoden, Progesteron, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Drospirenon (Dihydrospirorenon), Norethisteron, Norethisteronacetat, Norgestimat, Desogestrel oder 3-Ketodesogestrel.

Das Gestagen liegt im Produkt gemäß vorliegender Erfindung in einer zur oralen Applikation geeigneten Dosierungsform vor, nämlich als Tablette, Dragée, Kapsel oder Pille.

Die Formulierung des Gestagens erfolgt dabei in einer zur Herrichtung von Gestagenen für die hormonale Kontrazeption analogen Weise unter Verwendung der hierfür üblichen Hilfsstoffe.

Eine tägliche Dosierungseinheit des Gestagens enthält dieses in einer Dosis von 0,6 - 6,0 mg Levonorgestrel, 2 - 20 mg Cyproteronacetat, 0,3 - 3,0 mg Gestoden oder 0,2 - 2,0 mg Desogestrel oder eine zu diesen Dosierungen wirkequivalente Menge eines anderen Gestagens.

Zur Bestimmung wirkequivalenter Dosismengen verschiedener Gestagene wird nach bekannten Methoden vorgenommen; nähere Einzelheiten finden sich beispielsweise in den beiden Artikeln "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone"; F. Neumann et al. in "Arzneimittelforschung" (Drug Research) 27, 2a, 296 - 318 (1977) sowie "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption"; H. Kuhl in "Gynäkologe" 25: 231 - 240 (1992).

Beispiele:

Einmal pro 28-tägigem Zyklus mehrere Tage Gestagen:

1)

/----------1. Zyklus----------/----------2.Zyklus----------/----------3. Zyklus----------/usw.

Tag: Tag: Tag:

1-------AG-----21 / 22-----P----28 / 1-----AG-----21 / 22-----P-----28 /1------AG-----21 / 22----P-----28

----> Blutung ----> Blutung

2)

Tag: Tag: Tag:

1-------AG-----23 / 24-----P----28 / 1-----AG-----23 / 24-----P-----28 /1------AG-----23 / 24----P-----28

----> Blutung ----> Blutung

Einmal nach drei Zyklen (1 Zyklus = 28 Tage) Gestagen für mehrere Tage:

3)

/--------1. Zyklus-------/---------2.Zyklus-------/------3. Zyklus-----/

1---------AG----------28/1--------AG-------28/1---------AG-------28/ 1-------P-------10/11-----AG----28 usw.

----->

Blutung

AG steht für "kompetitiver Progesteronantagonist" und P für "Gestagen"

Patentansprüche

1) Produkt, enthaltend in Kombination einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten und einzelne Dosierungseinheiten eines Gestagens zu dessen sequentieller, oraler Verabreichung, worin jede einzelne, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltende Dosierungseinheit, diesen in einer nicht-ovulationshemmenden sowie nicht-abortauslösenden Menge enthält.

2) Produkt nach Anspruch 1, worin jede einzelne, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltende Dosierungseinheit zur einmal täglichen bis zur einmal wöchentlichen Applikation vorgesehen ist.

3) Produkt nach Anspruch 2, worin die Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten zur einmal täglichen Applikation vorgesehen sind.

4) Produkt nach Anspruch 2, worin die Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten zur einmal wöchentlichen Applikation vorgesehen sind.

5) Produkt nach Anspruch 1, worin die Dosierungseinheiten des Gestagens zur täglichen Applikation an aufeinanderfolgenden Tagen vorgesehen sind.

6) Produkt nach Anspruch 6, worin 2 bis 12 Dosierungseinheiten des Gestagens enthalten sind.

7) Produkt nach Anspruch 6, worin die Dosierungseinheiten des Gestagens sequentiell ab Tag 18 oder einem späteren Tag nach der ersten vorgesehenen Dosierungseinheit des kompetitiven Progesteronantagonist enthalten sind.

8) Produkt nach Anspruch 7, worin die Dosierungseinheiten des Gestagens ab Tag 21 oder 22 enthalten sind.

9) Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltenden Dosierungseinheiten mindestents eine Verbindung aus der 11ß-((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17ß-hydroxy-17α-propinyl-4,9 (10)-estradien-3-on (RU-38486),

11ß-((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17ß-hydroxy-18-methyl-17α-propinyl-4,9 (10)-estradien-3-on,

11ß-((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17αß-hydroxy-17aα-propinyl-D-homo-4,9 (10),16-estratien-3-on,

11ß-p-Methoxyphenyl-17ß-hydroxy-17α-ethinyl-4,9 (10)-estradien-3-on (Steroids 37 (1981), 361-382),

11ß-(4-Acetylphenyl)-17ß-hydroxy-17α-(prop-1-inyl)-4,9 (10)-estradien-3-on (EP-A 0 190 759),

die 19, 11ß-überbrückten Steroide aus der EP-A-0 283 428,

die 10ß-H-Steroide aus der EP-A-0 404 283,

11ß-[(4-Dimethylamino)phenyl]-17α-hydroxy-17ß-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston; EP-A-0 129 499);

11ß,19-(4-Acetylphenyl)-17ß-hydroxy-17α-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on (EP-A-0 190 759);

11ß,19-(4-(Cyanphenyl)-17ß-hydroxy-17α-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on,

11ß,19-(4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen)-17ß-hydroxy-17a-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on (WO-A 93/23020)

umfassenden Gruppe enthalten.

10) Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin in jeder einzelnen, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltenden Dosierungseinheit, dieser in einer Menge von 0,1 bis 50 mg 11ß-[(4-Dimethylamino)phenyl]-17α-hydroxy-17ß-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston = peripher selektiver, dissoziierter kompetitiver Progesteronantagonist), 0,1 - 5,0 mg 11ß-((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17ß-hydroxy-17α-propinyl-4,9 (10)-estradien-3-on (RU 486 = nicht-dissoziierter

kompetitiver Progesteronantagonist) oder einer biologisch äquivalenten Menge eines anderen kompetitiven Progesteronantagonisten enthalten ist.

11) Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die das Gestagen enthaltenden Dosierungseinheiten mindestens eine Verbindung aus der
Gestoden, Progesteron, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Drospirenon (Dihydrospirorenon), Norethisteron, Norethisteronacetat, Norgestimat, Desogestrel, 3-Ketodesogestrel oder ein anderes künstliches oder natürliches Gestagen umfassenden Gruppe enthalten.

12) Produkt nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin in jeder einzelnen, das Gestagen enthaltenden Dosierungseinheit, dieses in einer Menge von 0,6 - 6,0 mg Levonorgestrel, 2 - 20 mg Cyproteronacetat, 0,3 - 3,0 mg Gestoden oder 0,2 - 2,0 mg Desogestrel oder einer wirkequivalenten Menge eines anderen Gestagens enthalten ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. .onal Application No
PCT/EP 94/04273

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/57 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FERTILITY AND STERILITY, 60 (4). OCT. 1993. 610-615., KEKKONEN R ET AL 'Sequential regimen of the antiprogesterone RU486 and synthetic progestin for contraception' see abstract ---	1
X	WO,A,93 21927 (MEDICAL COLLEGE OF HAMPTON ROA ;HODGEN GARY D (US)) 11 November 1993 see claims ---	1
X	FERTIL STERIL, APR 1990, 53 (4) P747-50, UNITED STATES, KEKKONEN R ET AL 'Interference with ovulation by sequential treatment with the antiprogesterone RU486 and synthetic progestin.' see abstract -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 April 1995	04. 05. 95

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Leherte, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inte. .onal Application No
PCT/EP 94/04273

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9321927	11-11-93	WO-A-	9321926	11-11-93
		AU-B-	1918092	29-11-93
		CA-A-	2131911	11-11-93
		CN-A-	1079651	22-12-93
		EP-A-	0646008	05-04-95
		FI-A-	945207	04-11-94
		NO-A-	944210	04-11-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte. .onales Aktenzeichen
PCT/EP 94/04273

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/57 A61K31/565

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FERTILITY AND STERILITY, 60 (4). OCT. 1993. 610-615., KEKKONEN R ET AL 'Sequential regimen of the antiprogesterone RU486 and synthetic progestin for contraception' siehe Zusammenfassung ---	1
X	WO,A,93 21927 (MEDICAL COLLEGE OF HAMPTON ROA ;HODGEN GARY D (US)) 11.November 1993 siehe Ansprüche ---	1
X	FERTIL STERIL, APR 1990, 53 (4) P747-50, UNITED STATES, KEKKONEN R ET AL 'Interference with ovulation by sequential treatment with the antiprogesterone RU486 and synthetic progestin.' siehe Zusammenfassung -----	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zumVerständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
25.April 1995	04. 05. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Leherte, C

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte. .onales Akt:nzeichen
PCT/EP 94/04273

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9321927	11-11-93	WO-A-	9321926	11-11-93
		AU-B-	1918092	29-11-93
		CA-A-	2131911	11-11-93
		CN-A-	1079651	22-12-93
		EP-A-	0646008	05-04-95
		FI-A-	945207	04-11-94
		NO-A-	944210	04-11-94