(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. April 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/042111 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/565 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01) *A61P 15/18* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/008626

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. September 2006 (05.09.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
05022324.7 13. Oktober 2005 (13.10.2005) EP
60/727,592 17. Oktober 2005 (17.10.2005) US

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **SCHERING AG** [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **ZEUN, Susan** [DE/DE]; Tunnelstr. 36b, 10245 Berlin (DE). **BOUDES, Pol** [FR/US]; 10 Setting Sun Drive, Hackettstown, NJ 07840 (US). **ENDRIKAT, Jan** [DE/CA]; 2 Chianti, Kirkland, Québec H9H 5B5 (CA). **SECCI, Angelo** [US/US]; 12 Kearny Court, Parisppany, NJ 07054 (US). **ZIMMERMANN, Holger** [DE/DE]; Lessingallee 3a, 14612 Falkensee (DE).

(74) Anwalt: **CRAMER, Eva-Maria**; Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF ESTRADIOL VALERATE COMBINED WITH DIENOGEST FOR ORAL THERAPY OF DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING IN THE FORM OF ORAL CONTRACEPTIVES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ESTRADIOLVALERAT IN KOMBINATION MIT DIENOGEST ZUR ORALEN THERAPIE DER DYSF UNKTIONELLEN UTERINEN BLUTUNG IN EINHEIT MIT EINER ORALEN KONTRAZEPTION

(57) Abstract: The invention relates to the use of estradiol valerate combined with 17a- cyanomethyl-17-ß-hydroxyestra-4,9-diene-3on (dienogest) for producing a multi-phase combination preparation for the oral therapy of the dysfunctional uterine bleeding in the form of oral contraceptives. Said combination of estradiol valerate with dienogest comprises a first phase consisting of 2 daily dose units of estradiol valerate at 3 mg, a second phase consisting of 2 groups of daily dose units, whereby the first group contains 5 daily dose units of a combination of 2 mg estradiol valerate and 2 mg of dienogest and the second group contains 17 daily dose units consisting of a combination of 2 mg of estradiol valerate and 3 mg dienogest, a third phase consisting of 2 daily dose units having 1 mg estradiol valerate and an additional phase consisting of 2 daily dose units on a pharmaceutically harmless placebo. All of the daily dose units of the multi-phase combination and the pharmaceutically harmless placebo correspond to 28 days. The duration of application comprises at least one menstruation cycle and is dependent on individual wishes of the woman with respect to contraception.

(57) Zusammenfassung: Die Verwendung von Estradiolvalerat in Kombination mit 17α- Cyanomethyl-17-ß-hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest) zur Herstellung eines mehrphasigen Kombinationspräparates zur oralen Therapie der dysfunktionellen uterinen Blutung in Einheit mit einer oralen Kontrazeption wird realisiert. Die Kombination von Estradiolvalerat mit Dienogest umfasst dabei eine erste Phase aus 2 Tagesdosiseinheiten des Estradiolvalerat zu 3 mg , eine zweite Phase aus 2 Gruppen von Tagesdosiseinheiten , wobei die erste Gruppe 5 Tagesdosiseinheiten einer Kombination von 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest und die zweite Gruppe 17 Tagesdosiseinheiten einer Kombination von 2 mg Estradiolvalerat und 3 mg Dienogest enthält, eine dritte Phase aus 2 Tagesdosiseinheiten mit 1 mg Estradiolvalerat und eine weitere Phase aus 2 Tagesdosiseinheiten an pharmazeutisch unbedenklichem Place- bo. Die gesamten Tagesdosiseinheiten der mehrphasigen Kombination und des pharmazeutisch unbedenklichem Placebo entsprechen 28 Tagen . Die Dauer der Anwendung umfasst mindestens einen Einnahmezyklus und ist vom individuellen Wunsch der Frau nach Kontrazeption abhängig.

WO 2007/042111 A2

Verwendung von Estradiolvalerat in Kombination mit Dienogest zur oralen Therapie der dysfunktionellen uterinen Blutung in Einheit mit einer oralen Kontrazeption

(Beschreibung)

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Estradiolvalerat in Kombination mit 17α-Cyanomethyl-17-ß-hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest), dabei enthaltend eine erste Phase aus 2 Tagesdosiseinheiten des Estradiolvalerat zu 3 mg, eine zweite Phase aus 2 Gruppen von Tagesdosiseinheiten , wobei die erste Gruppe 5 Tagesdosiseinheiten einer Kombination von 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest und die zweite Gruppe 17 Tagesdosiseinheiten einer Kombination von 2 mg Estradiolvalerat und 3 mg Dienogest enthält,
eine dritte Phase aus 2 Tagesdosiseinheiten mit 1mg Estradiolvalerat und eine weitere Phase aus 2 Tagesdosiseinheiten an pharmazeutisch unbedenklichem Placebo zur Herstellung eines mehrphasigen Kombinationspräparates mit einer Gesamtzahl von 28 Tagesdosiseinheiten zur oralen Therapie der dysfunktionellen uterinen Blutung in Einheit mit einer oralen Kontrazeption.

Die gesamten Tagesdosiseinheiten der mehrphasigen Kombination und des pharmazeutisch unbedenklichem Placebo entsprechen 28 Tagen.

Stand der Technik

Die dysfunktionelle uterine Blutung (DUB) ist ein häufiges klinisches Problem in der Gynäkologie und betrifft bis zu 33 % der ambulanten gynäkologischen Arztbesuche (Awwad JT, Toth TL, Schiff I. Abnormal uterine bleeding in the perimenopause. Int J Fertil 1993;38:261-9).

DUB Symptome sind:

- verlängerte Mensturationsblutung (> 7 Tage)
- häufige Blutung (Intervall zwischen den Blutungen von kleiner oder gleich 21 Tage)
- verstärkte Blutung (größer oder gleich 80 ml)

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Bei DUB handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose, d.h. organische Ursachen wie Myome, Polypen oder Krebs sind vor Stellung dieser Diagnose auszuschließen.

DUB tritt sowohl in Verbindung mit einer Anovulation, als auch mit einer Ovulation auf. Grundlegend für derartige Blutungsstörung ist eine Imbalance zwischen der östrogen-stimulierten Aufbauphase (Proliferation) des Endometrium und der gestagenen Umwandlung des Endometriums. Resultieren die DUB Symptome aus einer chronischen Anovulation ist das Endometrium häufig einer gesteigerten östrogenen Proliferation ausgesetzt. Diese kann, neben den benannten Blutungsstörungen zur Hyperplasie des Endometriums führen. (Speroff et all, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Sixth Edition. Lippincott Williams& Wilkins, 1999).

Die Hyperplasie des Endometriums ist ein Risikofaktor für die Entstehung von Endometriumskrebs.

Fraser, I. S., Aust.NZ J Obstet Gynaecol (1990) 30(4),353-356 offenbart die Behandlung der dysfunktionellen uterinen Blutung mit einer Gabe von 5 mg Norethisteron, 3mal täglich oder 10 mg Medroxyprogesteronacetateines 3mal täglich als alleiniges hoch dosiertes Gestagen jeweils für 14 Tage vom 12. bis 25. Zyklustag in 6 anovulatorischen Frauen und über 20 Tage vom 5. bis 25. Zyklustag in 10 ovulatorischen Frauen. In beiden Gruppen konnte eine Verringerung der Blutungsdauer erreicht werden. Eine zuverlässige Kontrazeption war nicht gegeben.

Hickey M, Higham J und Fraser IS The Chochrane Libary, Issue 3 2004 (Hickey M, Higham J, Fraser IS. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd) beschreiben in einem Review Artikel die niedrige Toleranz der Frauen gegenüber irregulären und starken Blutungen. Sie beschreiben die Rationale der Anwendung von Gestagenen um eine Umwandlung des Endometriums zu erreichen und somit stabilere Menstruationszyklen zu schaffen. Schlussfolgerung des Artikel ist, das derzeit klinische Daten aus randomisierten Studien feh

len um die Wirksamkeit der beschriebenen Behandlungsmöglichkeiten nachzuweisen.

Steiner, R, Schweiz Rundsch Med Prax. (2000) 91(46), 1967-1974 zeigt ebenfalls auf, dass die Behandlung der dysfunktionellen uterinen Blutung u.a. mit hoch dosierten Gestagenen, Estrogenen oder einer Kombinationen von Beiden erfolgen sollte.

Ein Anwendungsregime sieht Steiner in der oralen Gabe von 0,01 mg Ethinylestradiol mit 2 mg Norethisteronacetat für 8 Tage in absteigender Dosierung, nämlich 6,5,4,3,3,3,3,3/Tag. Neben der hormonellen Beeinflussung postuliert Steiner die Möglichkeit der Behandlung in einer akuten Blutungssituation mit Tranexamsäure bis 4x2 Tabletten pro Tag.

Davis A, Obstet gynecol. (2000) 96(6), 913-920 zeigt die Behandlung von dysfunktionellen uterinen Blutungen mittels einer dreistufigen Gabe von Ethinylestradiol (EE)/Norgestimate (NGM) gefolgt von einer hormonfreien Placebo-Gabe für drei 28-Tage Zyklen auf. Das Behandlungsregime gliedert sich dabei derart, dass die Dosis an EE über 21 Tage konstant bleibt (0,035 mg EE), die Dosis an NGM über 21 Tage ansteigt (7 Tagesdosiseinheiten zu 0,180 mg NMG und 7 Tagesdosiseinheiten zu 0, 215 mg NMG und 7 Tagesdosiseinheiten zu 0, 250 mg NMG), gefolgt von einer 7tägigen hormonfreien Placebo-Gabe. In der von Davis durchgeführten placebo-kontrollierten Studie wurden 45% Frauen mit verstärkter Menstruationsblutung (Metrorrhagie, Menometrorrhagie und Polymenorrhoe) und circa 55% Frauen mit verminderter Menstruationsblutung (Oligomenorrhoe) eingeschlossen. Die höchste Erfolgsquote im Vergleich zu Placebo konnte in Frauen mit einer verminderten Menstruationsblutung erreicht werden, hier wurden regelmäßige Abbruchblutungen induziert. Die Oligomenorrhoe ist nicht notwendigerweise Bestandteil der Symptomengruppe DUB und als behandlungswürdige Erkrankung anerkannt.

US 6,797,282 erklärt in der Beschreibung allgemein, dass Langzeitanwendungen (3 Monate) oraler Kontrazeptiva zur Behandlung von Menorrhagien – eine Form von dysfunktioneller uteriner Blutung angewendet werden können.

Darstellung der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Mittel zur Behandlung von dysfunktionellen uterinen Blutungen zu entwickeln, die generell die Menge der Blutung verringern, und dass Wiederauftreten einer dysfunktionellen Blutung verhinderrn und gleichzeitig eine zuverlässige, sichere und gut verträgliche orale Kontrazeption sichern.

Unter dem Begriff „ dysfunktionelle uterine Blutung" ist hier die verlängerte Menstruationsblutung, größer 7 Tage, die häufige Blutung mit einem Intervall zwischen den Blutungen von kleiner oder gleich 21 Tage oder die verstärkte Blutung, größer oder gleich 80 ml, jeweils ohne organische Ursache zu verstehen.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Verwendung von Estradiolvalerat in Kombination mit 17α-Cyanomethyl-17-ß-hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest) zur Herstellung eines mehrphasigen Kombinationspräparates zur oralen Therapie der dysfunktionellen uterinen Blutung in Einheit mit einer oralen Kontrazeption gelöst. Die Kombination von Estradiolvalerat mit Dienogest umfasst dabei eine erste Phase aus 2 Tagesdosiseinheiten des Estradiolvalerat zu 3 mg, eine zweite Phase aus 2 Gruppen von Tagesdosiseinheiten , wobei die erste Gruppe 5 Tagesdosiseinheiten einer Kombination von 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest und die zweite Gruppe 17 Tagesdosiseinheiten einer Kombination von 2 mg Estradiolvalerat und 3 mg Dienogest enthält, eine dritte Phase aus 2 Tagesdosiseinheiten mit 1mg Estradiolvalerat und eine weitere Phase aus 2 Tagesdosiseinheiten an pharmazeutisch unbedenklichem Placebo.

Die gesamten Tagesdosiseinheiten der mehrphasigen Kombination und des pharmazeutisch unbedenklichem Placebo entsprechen 28 Tagen.

Die Dauer der Anwendung umfasst mindestens einen Einnahmezyklus und ist vom individuellen Wunsch der Frau nach Kontrazeption abhängig.

Untersuchungen zur Wirksamkeit der beanspruchten Formulierung

In einer randomisierten, doppelt-blinden, placebo-kontrollierten, klinischen Studie werden 180 Frauen mit DUB Symptomen und nach Ausschluss einer organischen Ursache der Symptome mit geeigneten diagnostischen Methoden (transvaginaler Ultraschall, Bestimmung von

Hormonen im Blut) im Alter zwischen 18 und 50 Jahren, die ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben haben, behandelt. 120 Frauen erhalten Estradiolvalerat und Dienogest entsprechend der beanspruchten Kombination und 60 Frauen ein Placebo.

Der Versuch umfasst eine Run-in Phase von 90 Tagen in denen die Schwere der Blutungsstörungen aufgenommen werden, 6 Behandlungszyklen und einen Nachbehandlungszyklus (Follow-up-Phase).

Die Blutungsstärke wird durch die alkaline Hämatinmethode quantitativ erfasst. Hierzu werden die Frauen über die gesamte Studie die benutzte Monatshygiene sammeln und beim Prüfzentrum abgeben. Die Dauer der Blutung und die Dauer der blutungsfreien Intervalle werden über tägliche Dokumentation in einem elektronischen Tagebuch erfasst.

Ansprüche

1. Verwendung von Estradiolvalerat in Kombination mit 17α-Cyanomethyl-17-ß-hydroxyestra-4,9-dien-3on (Dienogest), dabei enthaltend

eine erste Phase aus 2 Tagesdosiseinheiten des Estradiolvalerat zu 3 mg,

eine zweite Phase aus 2 Gruppen von Tagesdosiseinheiten , wobei die erste Gruppe 5 Tagesdosiseinheiten einer Kombination von 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest

und die zweite Gruppe 17 Tagesdosiseinheiten einer Kombination von 2 mg Estradiolvalerat und 3 mg Dienogest enthält,

eine dritte Phase aus 2 Tagesdosiseinheiten mit 1mg Estradiolvalerat und eine weitere Phase aus 2 Tagesdosiseinheiten an pharmazeutisch unbedenklichem Placebo

zur Herstellung eines mehrphasigen Kombinationspräparates mit einer Gesamtzahl von 28 Tagesdosiseinheiten zur oralen Therapie der dysfunktionellen uterinen Blutung in Einheit mit einer oralen Kontrazeption.