

(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
9. April 2009 (09.04.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/043577 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07J 31/00 (2006.01) A61P 15/18 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/008342

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Oktober 2008 (02.10.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 047 608.8 4. Oktober 2007 (04.10.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GRÜNENTHAL GMBH; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PFAFF, Tamara [DE/DE]; Friedenstrasse 21, 40219 Düsseldorf (DE). OTTEN, Thomas [DE/DE]; Greppstrasse 15, 52159 Roetgen (DE). JAHNEL, Ulrich [DE/DE]; Am alten Flugplatz 68, 42855 Remscheid (DE).

(74) Anwälte: BÜLLE, Jan usw.; KUTZENBERGER & WOLFF, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

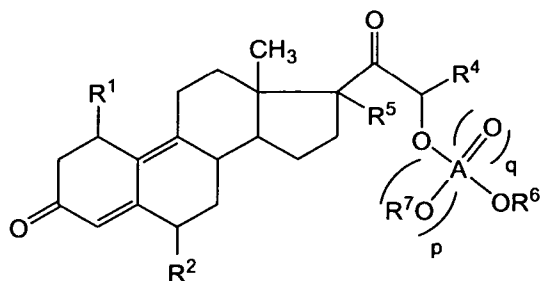
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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

(54) Title: CONTRACEPTIVE 19-NOR PROGESTERONES

(54) Bezeichnung: 19-NOR-PROGESTERONE ZUR KONTRAZEPTION



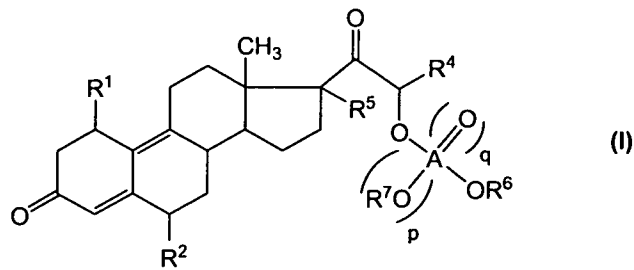
(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I), methods for the production thereof, pharmaceutical or cosmetic compositions or forms of administration containing said compounds, and contraceptive methods by administering said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I). Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische, kosmetische Zusammensetzungen oder Darreichungsformen, welche diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zur

Kontrazeption durch Verabreichung dieser Verbindungen.

WO 2009/043577 A2



wobei

A entweder ein Schwefelatom ist, $p = 0$ und $q = 1$ oder 2 ist; oder ein Phosphoratom ist und $p = 1$ und $q = 0$ oder 1 ist;

R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander $-H$, $-OH$ oder $-OCO-R^3$ sind;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander jeweils $-H$ oder ein linearer oder verzweigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sind, wobei der Kohlenwasserstoffrest unsubstituiert oder mit ggf. 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten substituiert ist unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ und $-OH$;

oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Solvate.

Sofern zum Zwecke der Beschreibung auf Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwiesen wird, sind die pharmazeutisch verträglichen Salze oder Solvate mit umfasst, auch wenn diese nicht jeweils ausdrücklich erwähnt werden.

Ist A ein Phosphoratom, so ist $p = 1$ und $q = 0$ oder 1 . Ist $q = 0$, so weist das Phosphoratom die Oxidationszahl III auf und es handelt es sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel (I) um ein Phosphonat. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist in der allgemeinen Formel (I) die tautomere Form nicht berücksichtigt, ein Fachmann erkennt jedoch, dass je nach Bedeutung von R^6 und R^7 auch die tautomere Form vorliegen kann. Ist $q = 1$, so weist das Phosphoratom die Oxidationszahl IV auf und es handelt es sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel (I) um ein Phosphat.

Ist A ein Schwefelatom, so ist $p = 0$ und $q = 1$ oder 2 . Ist $q = 1$, so weist das Schwefelatom die Oxidationszahl IV auf und es handelt sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel (I) um ein Sulfit. Ist $q = 2$, so weist das Schwefelatom die Oxidationszahl VI auf und es handelt sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel (I) um ein Sulfat.

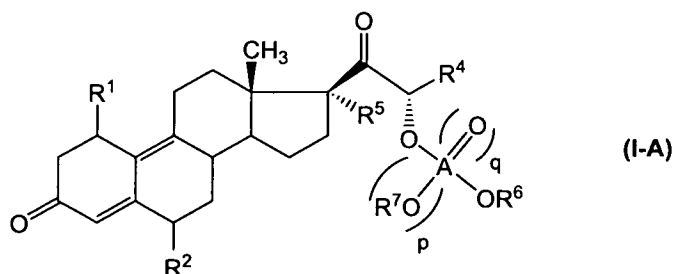
Unter einem linearen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest ist im Sinne der Beschreibung ein azyklischer, gesättigter (= Alkyl) bzw. einfach oder mehrfach ungesättigter (z.B. = Alkenyl bzw. Alkynyl) Kohlenwasserstoffrest zu verstehen. Ist der Kohlenwasserstoffrest ungesättigt, so kann er wenigstens eine Doppelbindung und/oder eine Dreifachbindung, bevorzugt 1, 2 oder 3 Doppelbindungen und/oder Dreifachbindungen aufweisen. Als geeignete lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste seien beispielhaft Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, 2-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl, *neo*-Pentyl, *n*-Hexyl, *n*-Heptyl, *n*-Octyl, *n*-Nonyl, *n*-Decyl, Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, Hexenyl, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ genannt.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei

- A ein Schwefelatom mit $p = 0$ und $q = 2$ ist;
 R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander $-\text{H}$, $-\text{OH}$ oder $-\text{OCO}-R^3$ sind; und
 R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander $-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, vorzugsweise Methyl, sind, und
 R^3 , R^6 und R^7 jeweils die vorstehend genannte Bedeutung haben;

jeweils ggf. in Form entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder entsprechender Solvate.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I-A),



wobei p , q , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 jeweils die vorstehend genannte Bedeutung haben; jeweils ggf. in Form entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder entsprechender Solvate.

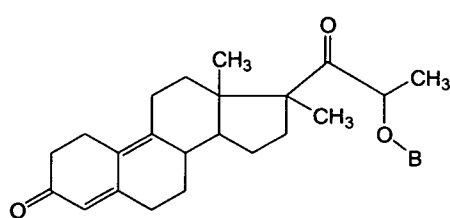
Besonders bevorzugt sind Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) oder (I-A), wobei R^1 $-\text{H}$ ist; und die übrigen Reste die vorstehend aufgeführte Bedeutung haben; jeweils ggf. in Form entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder entsprechender Solvate.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) oder (I-A), wobei R^2 -H ist; und die übrigen Reste die vorstehend aufgeführte Bedeutung haben; jeweils ggf. in Form entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder entsprechender Solvate. Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) oder (I-A), wobei sowohl R^1 als auch R^2 -H ist; und die übrigen Reste die vorstehend aufgeführte Bedeutung haben; jeweils ggf. in Form entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder entsprechender Solvate.

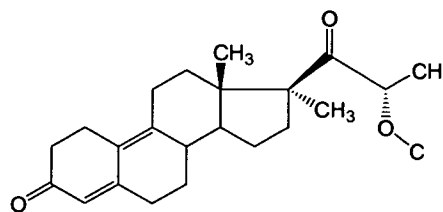
Bevorzugt sind auch Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) oder (I-A), wobei R^4 - C_{1-6} -Alkyl, vorzugsweise Methyl ist; und die übrigen Reste die vorstehend aufgeführte Bedeutung haben; jeweils ggf. in Form entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder entsprechender Solvate. Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) oder (I-A), wobei R^5 - C_{1-6} -Alkyl, vorzugsweise Methyl ist; und die übrigen Reste die vorstehend aufgeführte Bedeutung haben; jeweils ggf. in Form entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder entsprechender Solvate. Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) oder (I-A), wobei sowohl R^4 als auch R^5 jeweils unabhängig voneinander - C_{1-6} -Alkyl, vorzugsweise Methyl sind; und die übrigen Reste die vorstehend aufgeführte Bedeutung haben; jeweils ggf. in Form entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder entsprechender Solvate.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) oder (I-A), wobei R^1 -H und R^2 -OH oder -OCO- C_{1-6} -Alkyl ist; oder R^1 -OH oder -OCO- C_{1-6} -Alkyl und R^2 -H ist; und die übrigen Reste die vorstehend aufgeführte Bedeutung haben; jeweils ggf. in Form entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder entsprechender Solvate.

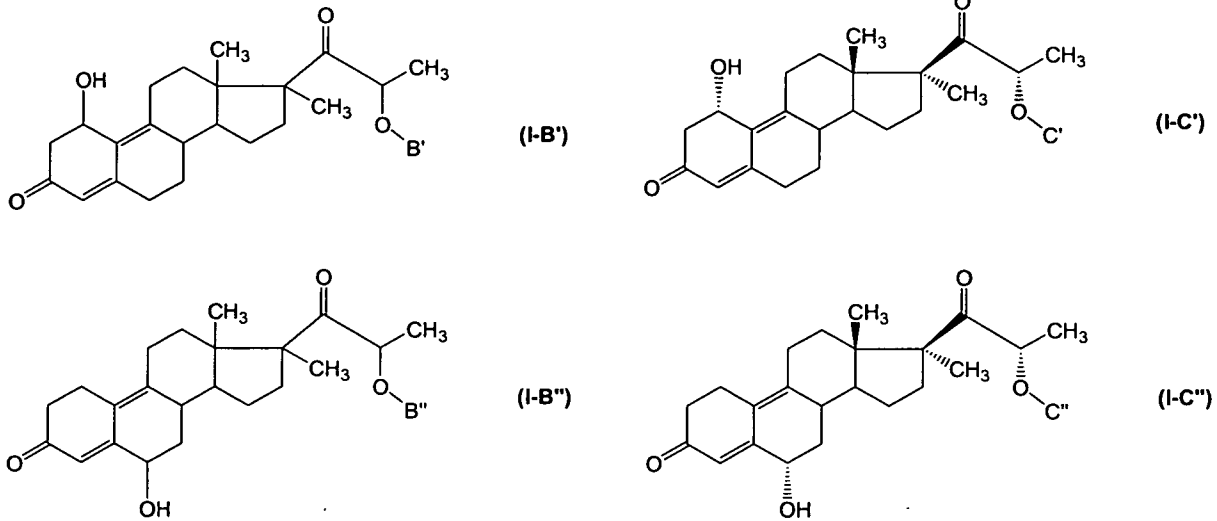
Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I-B), (I-B'), (I-B''), (I-C), (I-C') oder (I-C'')



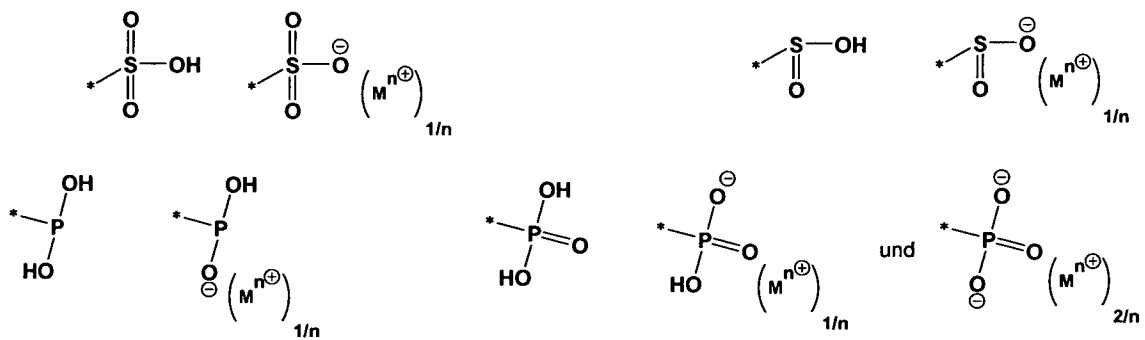
(I-B)



(I-C)



wobei B, B', B'', C, C' und C'' für einen Rest stehen, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



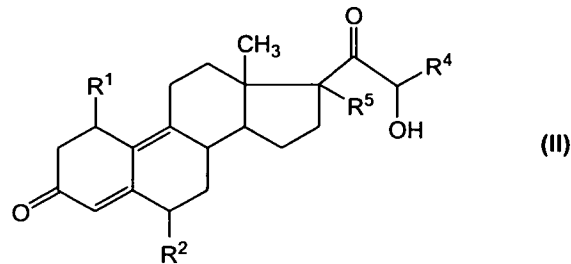
und wobei M^{n+} ein pharmazeutisch verträgliches Kation mit $n = 1, 2$ oder 3 ist; jeweils ggf. in Form entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder entsprechender Solvate.

Unter einem pharmazeutisch verträglichen Kation ist im Sinne der Beschreibung vorzugsweise ein Kation zu verstehen, welches monovalent (1 positive Ladung), divalent (2 positive Ladungen) oder trivalent (3 positive Ladungen) ist und physiologisch allgemein unbedenklich ist. Bevorzugt leitet sich das Kation von einer organischen oder anorganischen Base ab.

In einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem Kation um ein Metallkation, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kationen von Hauptgruppenmetallen, insbesondere Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, und Übergangsmetallen.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem Kation um ein organisches Kation, vorzugsweise um eine quartäre Ammoniumverbindung $\text{N}^+\text{RR}'\text{R}''\text{R}'''$, wobei R, R', R'' und R''' vorzugsweise unabhängig voneinander -H oder $\text{-C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ sind,

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (I-A), (I-B), (I-B'), (I-B''), (I-C), (I-C') und (I-C'') umfassend (a) die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)



wobei R^1 , R^2 , R^4 und R^5 jeweils die vorstehend angegebene Bedeutung haben, mit einem Halogenid oder Anhydrid der Schwefligen Säure, der Schwefelsäure, der Phosphorigen Säure oder der Phosphorsäure, vorzugsweise in einem geeigneten Lösemittel, vorzugsweise bei einer Temperatur von -20°C bis 100°C , bevorzugter bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C , noch bevorzugter bei einer Temperatur von 5°C bis 70°C am bevorzugtesten bei einer Temperatur von 10°C bis 50°C und insbesondere bei einer Temperatur von 15°C bis 25°C .

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Anhydrid der Schwefelsäure komplexiert mit Pyridin {Pyridin \cdot SO_3 }, mit Dimethylformamid {(HCON(CH₃)₂ \cdot SO_3 }, mit N-Ethyldiisopropylamin {[(CH₃)₂CH]₂NCH₂CH₃ \cdot SO_3 }, mit Triethylamin {(CH₃CH₂)₃N \cdot SO_3 } oder mit Trimethylamin {(CH₃)₃N \cdot SO_3 }. Besonders bevorzugt ist das Anhydrid der Schwefelsäure mit Pyridin komplexiert.

Bevorzugt umfasst das erfindungsgemäße Verfahren als weiteren Schritt (b) die Überführung des in Schritt (a) erhaltenen Produkts in ein (anderes) pharmazeutisch verträgliches Salz. Methoden zur Überführung eines Salzes in ein anderes Salz (Metathese) sind dem Fachmann bekannt.

Die vorstehend beschriebenen Umsetzungen können jeweils unter üblichen, dem Fachmann geläufigen Bedingungen, beispielsweise in Hinblick auf Druck oder Reihenfolge der Zugabe der Komponenten durchgeführt werden. Ggf. kann die gemäß den jeweiligen Bedingungen optimale Verfahrensführung vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (I-A), (I-B), (I-B'), (I-B''), (I-C), (I-C') und (I-C'') (I-B), (I-B'), (I-B''), (I-C), (I-C') oder (I-C''), erhältlich durch das vorstehend genannte Verfahren.

Die nach den vorstehend beschriebenen Umsetzungen erhaltenen Zwischen- und Endprodukte können jeweils, falls gewünscht und/oder erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden gereinigt und/oder isoliert werden. Geeignete Reinigungsverfahren sind beispielsweise Extraktionsverfahren und chromatographische Verfahren.

Sämtliche der vorstehend beschriebenen Verfahrensschritte sowie jeweils auch die Reinigung und/oder Isolierung von Zwischen- oder Endprodukten können teilweise oder vollständig unter einer Inertgasatmosphäre, vorzugsweise unter Stickstoffatmosphäre, durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (I-A), (I-B), (I-B'), (I-B''), (I-B'''), (I-C'), (I-C'') und (I-C''') - welche nachfolgend als Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bezeichnet werden - sowie ggf. jeweils entsprechende Stereoisomere können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren in Form entsprechender Salze, insbesondere in Form entsprechender physiologisch verträglicher Salze erhalten werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie ggf. entsprechende Stereoisomere und jeweils deren pharmazeutisch/physiologisch verträgliche Salze können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate erhalten werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ggf. entsprechende Stereoisomere sowie jeweils die entsprechenden pharmazeutisch/physiologisch verträglichen Salze und Solvate erscheinen toxikologisch unbedenklich. Darüber hinaus können diese Verbindungen eine höhere Halbwertszeit als beispielsweise Trimegeston aufweisen, weshalb sich diese Verbindungen besonders als pharmazeutische Wirkstoffe in pharmazeutischen Zusammensetzungen oder zur Kontrazeption eignen.

In einer bevorzugten Ausführungsform weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) eine relative Bindungsaffinität zum humanen Progesteron-Rezeptor von mindestens 10%, bevorzugter mindestens 15%, noch bevorzugter mindestens 20%, am bevorzugtesten mindestens 25%, mindestens 30%, mindestens 35%, mindestens 40%, mindestens 45%, mindestens 50% oder mindestens 55% und insbesondere mindestens 60%, mindestens 65%, mindestens 70%, mindestens 75%, mindestens 80%, mindestens 85%, mindestens 90%, oder mindestens 95% auf, wobei als Referenzsubstanz zur Bindung an den humanen Progesteronrezeptor Progesteron eingesetzt wird (= 100%-Wert). Die

vorstehend genannte Bindungsaffinität zum humanen Progesteronrezeptor wird hierbei vorzugsweise gemäß EP-A 808 845 oder wie in I. Lacroix et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1999, 7, 2329-2341 bestimmt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), jeweils ggf. in Form entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder entsprechender Solvate. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann eines oder mehrere Salze einer oder mehrerer dieser Verbindungen aufweisen.

Bevorzugt enthält die pharmazeutische Zusammensetzung einen oder mehrere pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe. Die Menge der Verbindung der allgemeinen Formel (I) in der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung beträgt bevorzugt mindestens 100 µg, bevorzugter mindestens 200 µg, noch bevorzugter mindestens 300 µg, am bevorzugtesten mindestens 400 µg und insbesondere mindestens 500 µg. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Menge der Verbindung der allgemeinen Formel (I) in der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung im Bereich von 500 µg bis 3.000 µg, bevorzugter von 510 bis 2.500 µg, noch bevorzugter von 525 bis 2.000 µg, am bevorzugtesten von 550 bis 1.500 µg und insbesondere von 600 bis 900 µg. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform entspricht die Menge der Verbindung der allgemeinen Formel (I) in der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung einer Äquivalentdosis von Trimegeston von mindestens 100 µg, bevorzugter mindestens 200 µg, noch bevorzugter mindestens 300 µg, am bevorzugtesten mindestens 400 µg und insbesondere mindestens 500 µg. In einer bevorzugten Ausführungsform entspricht die Menge der Verbindung der allgemeinen Formel (I) in der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung einer Äquivalentdosis von Trimegeston im Bereich von 500 µg bis 3.000 µg, bevorzugter von 510 bis 2.500 µg, noch bevorzugter von 525 bis 2.000 µg, am bevorzugtesten von 550 bis 1.500 µg und insbesondere von 600 bis 900 µg.

Die Äquivalentdosis der Verbindung der allgemeinen Formel (I) im Vergleich zu Trimegeston wird dabei so gewählt, dass die gestagene Aktivität derjenigen entspricht, welche die Verabreichung von Trimegeston in der angegebenen Menge hervorrufen würde. Geeignete Verfahren zur Bestimmung der Äquivalentdosis sind dem Fachmann bekannt.

Vorzugsweise enthält die pharmazeutische Zusammensetzung die wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bevorzugt in einer Menge von 0,001 bis 99,999 Gew.-%, bevorzugter 0,1 bis 99,9 Gew.-%, noch bevorzugter 0,5 bis 75 Gew.-%, am bevorzugtesten

1,0 bis 50 Gew.-% und insbesondere 2,0 bis 25 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die pharmazeutische Zusammensetzung neben den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zusätzlich wenigstens ein Gestagen, das vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Allylestrenol, Chlormadinon, Cyproteron, Danazol, Demegeston, Desogestrel, Dienogest, Drospironon, Dydrogesteron, Ethisteron, Etyndiol, Gestoden, Gestononon, Hydroxyprogesteron, Levonorgestrel, Lynestrenol, Medroxyprogesteron, Medrogeston, Megestrol, Methylestrenolon, Methylnortestosteron, Nomegestrol, Norethisteron, Norethynodrel, Norgestrel, Norgestimat, Progesteron, Promegeston, Tibolon, Trimegeston, 1 β -Hydroxytrimegeston und 6 β -Hydroxytrimegeston. Bevorzugte pharmazeutisch verträgliche Ester der vorstehend aufgeführten Gestagene sind Acetate (z.B. Chlormadinonacetat, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Norethisteronacetat), Capronate (z.B. Hydroxyprogesteroncapronat) und Enantate (z.B. Norethisteronenantat).

Bevorzugt entspricht die Menge des zusätzlichen Gestagens einer Äquivalentdosis von 100 bis 5.000 μ g, bevorzugter 250 bis 4.000 μ g, noch bevorzugter 500 bis 3.500 μ g, am bevorzugtesten 750 bis 3.000 μ g und insbesondere 1.000 bis 2.500 μ g Chlormadinonacetat.

Die Äquivalentdosis zu Chlormadinonacetat kann durch eine äquivalente Menge jedes geeigneten Gestagens verwirklicht werden, wobei die Menge dabei so gewählt wird, dass die gestagene Aktivität derjenigen entspricht, welche die Verabreichung von Chlormadinonacetat in der angegebenen Menge hervorrufen würde. Es ist auch möglich dass zwei oder mehrere unterschiedliche Gestagene in einer Menge eingesetzt werden, die insgesamt der angegebenen Äquivalentdosis entspricht. Geeignete Verfahren zur Bestimmung der Äquivalentdosis sind dem Fachmann bekannt.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich wenigstens ein Östrogen, das vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorotrianisen, Dienestrol, Diethylstilbestrol, Estradiol (17 β -Estradiol), Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Estradiolbenzoat, Hexestrol, Mestranol, Methallenestril, Methylestrenol, Promestrien und konjugierten Östrogenen bzw. deren pharmazeutisch verträglichen Estern, wie beispielsweise Valerate, wobei insbesondere bevorzugt als zusätzliche Östrogenkomponente Ethinylestradiol bzw. eine Kombination aus Ethinylestradiol und Estradiol (17 β -Estradiol) sind.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die pharmazeutische Zusammensetzung eine Kombination aus wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) und wenigstens ein zusätzliches der vorstehend aufgeführten Gestagene und/oder wenigstens eines der vorstehend aufgeführten Östrogene. Besonders bevorzugt enthält die pharmazeutische Zusammensetzung eine Kombination aus wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) und Ethinylestradiol oder eine Kombination aus wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) und einer Kombination aus Ethinylestradiol und Estradiol (17 β -Estradiol).

Die pharmazeutische Zusammensetzung kann flüssig (z.B. Lösung, Dispersion, Suspension, Emulsion), pastös oder fest (z.B. Pulver, Granulat) sein. Vorzugsweise ist sie fest.

Bevorzugt enthält die pharmazeutische Zusammensetzung neben wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) und ggf. zumindest einem Östrogen und/oder zumindest einem weiteren Gestagen zusätzlich wenigstens ein eisenhaltiges Präparat, Folsäure und/oder Folinsäure.

Beispiele für eisenhaltige Präparate sind Eisen(II)-Präparate, wie z.B. Eisen(II)sulfat, Eisen(II)carbonat, Eisen(II)chlorid, Eisen(II)tartrat, Eisen(II)gluconat, Eisen(II)aspartat, Eisen(II)glycinsulfat, Eisen(II)fumarat, Eisen(II)ascorbat, Eisen(II)iodat, Eisen(II)succinat und Ammoniumeisen(II)sulfat; und Eisen(III)-Präparate, wie z.B. Eisen(III)-Natriumcitrat, Eisen(III)oxid-Sachharose-Komplex, Natriumferedetat, Eisen(III)hydroxid, Dextriferron, Eisen(III)citrat, Chondroitinsulfat-Eisen(III)-Komplex, Eisen(III)-Acetyltransferrin, Eisen(III)-Proteinsuccinylat und Kalium-Eisen(III)-Phosphat-Citrat-Komplex.

Die Folsäure bzw. deren Derivat liegt dabei bevorzugt in freier Form oder als Salz, beispielsweise als Calciumfolat vor.

Neben wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), jeweils ggf. in Form entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder entsprechender Solvate und ggf. einem weiteren Gestagen und/oder wenigstens einem Östrogen, enthält die pharmazeutische Zusammensetzung bevorzugt zusätzlich einen oder mehrere Hilfsstoffe, die vorzugsweise ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Salzbildnern, Puffern, Emulgatoren, Einbettungsmitteln, Verdickungsmitteln, Penetrationspromotoren, Filmbildnern, Bindemitteln, Gleitmitteln, oberflächenaktiven Stoffen, Weichmachern, Zerfallsbeschleunigern, Lösungsmitteln, Befeuchtungsmitteln, Gelbildnern, Konservierungsmitteln, Stabilisatoren (Reduktionsmitteln, Antioxidantien), Formtrennmitteln, Füllmitteln, Schmiermitteln, Chelatbildnern, Aromazusätzen, Duftstoffen und Farbstoffen.

Geeignete Puffer, die für die pharmazeutische Zusammensetzung verwendet werden können, sind dem Fachmann bekannt. So kann als Puffer beispielsweise Bernsteinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Trinatriumphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, sowie Kombinationen aus Milchsäure mit Natriumhydroxid eingesetzt werden. Mit dem Puffer, der vorzugsweise eine Mischung aus Zitronensäure und Dinatriumhydrogenphosphat ist, wird vorzugsweise der pH-Wert auf 2,0-5,5 eingestellt.

Emulgatoren werden vorzugsweise in solchen Mengen beigegeben, dass sie ein gleichmäßiges Vermischen der Komponenten der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung ermöglichen. Übliche Emulgatoren umfassen vorzugsweise anionische, kationische und/oder nichtionische Tenside. Beispiele für derartige Emulgatoren umfassen vorzugsweise Kaliumstearat, Natriumstearat, Ammoniumstearat, Triethanolaminstearat, Glycerin Monostearat, Natriumlauryl-5-sulfat, Natriumacetylsulfat, N-(stearoyl-colaminoformylmethyl)-pyridium, N-soja-N-ethyl morpholinium ethosulfat, Alkyl-dimethyl-benzyl ammoniumchlorid, Diisobutylphenoxyethoxyethyl-dimethyl-benzyl- ammoniumchlorid, Acetylpyridiumchlorid, Monostearat, Polyoxyethylenstearat, Polyoxyethylensorbitan-monostearat, Sorbitan, Propylenglycol-monostearat und/oder ethoxyliertes Lanolin. Der Emulgator wird vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung eingesetzt.

Beispiele für Einbettungsmittel sind Carnaubawachs, Montanglycolwachs, Stearinpalmitinsäure, Glyceroltrioleat und Cetylstearylalkohol.

Verdickungsmittel, die vorzugsweise in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthalten sein können, umfassen beispielsweise Candelilla, Carnauba- und mikrokristalline Wachse, Carbomer und Polyethylen-Verdicker. Das Verdickungsmittel wird vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung eingesetzt.

Geeignete Penetrationspromotoren im Sinne der Beschreibung umfassen vorzugsweise Penetrationspromotoren, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Säureamide und Amine. Besonders bevorzugt wird als Penetrationspromotor Harnstoff eingesetzt. Der Penetrationspromotor wird vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung eingesetzt.

Beispiele für Filmbildner sind Schellack, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Ethylcellulose, Polyacrylate und Polymethacrylate.

Bindemittel verleihen einer pharmazeutischen Zusammensetzung kohäsive Eigenschaften und verbessern beispielsweise die Granulierbarkeit. Geeignete Bindemittel sind z.B. Hydroxypropylcellulose, Stärke, Celluloseether, Polyvinylpyrrolidon (Povidon), Hydroxypropylmethylcellulose, Gelatine und Zucker, z.B. Saccharose und Glucosesirup. Die Bindemittel können einen Gewichtsanteil von bevorzugt 0,5 bis 5,0 Gew.-% ausmachen bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Gleitmittel werden einer pharmazeutischen Zusammensetzung zugesetzt, um ihr Fließverhalten bei der Granulierung zu verbessern, um das Anhaften der Zusammensetzung an den Geräten zur Granulierung bzw. Verpressung zu verhindern, um die Reibung zwischen den Partikeln zu verringern und um das Herauslösen der Tabletten aus den Pressformen zu erleichtern. Geeignete Gleitmittel sind z.B. Talk, langkettige Fettsäuren wie Stearinsäure und Palmitinsäure, deren Salze wie Magnesiumstearat und Calciumstearat, Polyethylenglykol und hydrierte pflanzliche Öle. Die Gleitmittel können einen Gewichtsanteil von bevorzugt 0,25 bis 3,0 Gew.-% ausmachen bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Von den Gleitmitteln werden üblicherweise Fließverbesserer unterschieden, welche der Zusammensetzung nach der Granulierung und vor der Tablettierung zugesetzt werden, um das Verklumpen der Granulen zu verhindern. Ein geeigneter Fließverbesserer ist z.B. kolloidales Siliziumdioxid. Die Fließverbesserer können einen Gewichtsanteil von bevorzugt 0,1 bis 3,0 Gew.-% ausmachen bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Weiterhin können auch oberflächenaktive Stoffe (Tenside), die nichtionische, kationische, anionische und/oder ampholytische Eigenschaften besitzen, enthalten sein. Bevorzugt werden nichtionische oberflächenaktive Stoffe für die pharmazeutische Zusammensetzung verwendet, die vorzugsweise Sorbitanester, wie Sorbitan-monolaurat, Sorbitan-monooleat, Sorbitan-monoisostearat; Polyoxyethylen-sorbitanester, wie Polyoxyethylen-sorbitan-monoisostearat, Polyoxyethylen-sorbitan-monolaurat, Polyoxyethylen-sorbitanmonooleat; Glycerinester, wie Glycerin-monoisostearat, Glycerin-monomyristat; Polyoxyethylenglycerin-ether, wie Polyoxyethylenglycerin monoisostearat, Polyoxyethylenglycerin-monomyristat;

Polyglycerinfettssäureester, wie Diglycerin-monostearat, Decaglycerin-decaisostearat, Diglycerin-diisostearat; Glycerinfettsäureester, wie Glycerin-monocaprat, Glycerin-monolaurat, Glycerin-monomyristat, Glycerin-monopalmitat, Glycerin-monooleat, Glycerin-monostearat, Glycerin-monolinoleät, Glycerin-monoisostearat, Glycerin-monodilinoleat, Glycerin-monodi-caprat; Polyoxyethylenglycerinfettsäureester, wie Polyoxyethylenglycerin-monomyristat, Polyoxyethylenglycerin-monooleat, Polyoxyethylenglycerin-monostearat; Polyoxyethylen-verzweigte Alkylether, wie Polyoxyethylen-octyl-dodecylalkohol, Polyoxyethylen-2-decyl-tetradecylalkohol; Polyoxyethylenalkylether, wie Polyoxyethylen-oleyl-alkoholether, Polyoxyethylen-acetylalkoholether; Polyoxyethylen-hydrogenierte Castorölfettsäureester, wie Polyoxyethylen-hydrogeniertes Castoröl, Polyoxyethylen-dihydrocholesterolether, Polyoxyethylen-hydrogeniertes Castoröl isostearat und/oder Polyoxyethylenalkylarylether, wie Polyoxyethylen-octylphenoether umfassen.

Anionische oberflächenaktive Stoffe umfassen vorzugsweise Salze, wie Diethanolaminsalz, Triethanolaminsalz, Aminosäuresalz, Natriumsalz, Kaliumsalz; höherer Fettsäuren, wie Ölsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure, Palmitinsäure, Myristinsäure, Ethercarbonsäure-alkaline Salze und N-Acylaminosäuresalze. Der oberflächenaktive Stoff wird vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung eingesetzt.

Weichmacher können ebenfalls in der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten sein. Übliche Weichmacher sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Öle und Wachse, Silikonöle, Triglyceridester, Azetoglyceridester, ethoxylierte Glyceride, Alkylester, Alkenylester, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettalkoholester, Lanolin und dessen Derivate, mehrfach hydrierte Alkohole und deren Ether, mehrfach hydrierte Alkoholester, Wachsester, Bienenwachs-Derivate, pflanzliche Wachse, Phospholipide, Sterole und Amide. Die Weichmacher werden vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 25 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen Zusammensetzung eingesetzt.

Zerfallsbeschleuniger (Tablettensprengmittel) werden einer pharmazeutischen Zusammensetzung zugesetzt, um den Zerfall einer aus der Zusammensetzung hergestellten Tablette zu begünstigen. Geeignete Tablettensprengmittel sind z.B. modifizierte oder unmodifizierte Stärke (z.B. Maisstärke, Weizenstärke, Kartoffelstärke, etc.), Tonminerale, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, modifizierte oder unmodifizierte Cellulose (z.B. niedrig substituierte Natriumcarboxymethylcellulose), Gummi oder Algine. Die Tablettensprengmittel können

einen Gewichtsanteil von bevorzugt 5,0 bis 50 Gew.-%, bevorzugter 5,0 bis 15 Gew.-% ausmachen bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Lösungsmittel können auch in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten sein, z.B. Wasser, Ethanol, Mischungen aus Wasser und Ethanol, Propylenglykol oder Glycerol. Bevorzugt ist die pharmazeutische Zusammensetzung jedoch frei von Lösungsmitteln, d.h. sie weist eine (Rest-)Feuchte von weniger als 10 Gew.-%, bevorzugter weniger als 5,0 Gew.-%, noch bevorzugter weniger als 2,0 Gew.-%, am bevorzugtesten weniger als 1,0 Gew.-% und insbesondere weniger als 0,5 Gew.-% auf bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Ein Beispiel für ein Befeuchtungsmittel ist Glycerin.

Für die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen geeignete Gelbildner umfassen vorzugsweise natürliche oder synthetische Polymere. Natürliche Polymere sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Agar-Agar, Alginsäure, Alginat, amidiertes Pektin, Propylenglycolalginat, Carbomer, Carrageenan, Casein, Dammar-Gummi, Dextrine, Furcellaran, Gelatine, Guargummi, Guarkernmehl, Gellan, Ghatti-Gummi, Gummi arabicum, Gummi aus Fichtensaft, Johannisbrotkernmehl, Karayagummi, Keratin, Konjakmehl, L-HPC, Locust Bean Gum, Mastix, Pektin, Schellack, (ggf. modifizierte) Stärke, Tarakernmehl, Tragant, Xanthangummi und deren Derivate. Bevorzugte synthetische Polymere, die als Geliermittel für die erfindungsgemäße Zusammensetzung eingesetzt werden können sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Acrylsäurepolymere, Carbomer, Polyacrylamide und Alkylenoxidpolymere. Die Gelbildner werden vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen Zusammensetzung eingesetzt.

Konservierungsmittel können auch in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten sein. Beispiele für Konservierungsmittel sind Alkohole (z.B. Ethanol, Chlorbutanol, Phenylethylalkohol oder Benzylalkohol), Säuren (z.B. Sorbinsäure oder Benzoesäure), Phenolderivate (z.B. Phenol, Chresol oder Chlorkresol) oder Organo-Quecksilber-Verbindungen wie beispielsweise Phenylmercurinitrat oder Thiomersal. Die Konservierungsmittel werden vorzugsweise in einer Menge von 0,001 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet.

Als Stabilisatoren können Antioxidantien und/oder Reduktionsmittel eingesetzt werden. Insbesondere bevorzugt wird für die pharmazeutische Zusammensetzung wenigstens ein Reduktionsmittel ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Sulfite, wie Natriumsulfit, Kaliumsulfid, Ammoniumsulfid, Natriumhydrogensulfid, Kaliumhydrogensulfid, Natriumbisulfid, Calciumsulfid, Calciumhydrogensulfid, Kaliumbisulfid, Natriumdisulfid, Ammoniumhydrogensulfid, Natriummetabisulfid, Kaliummetabisulfid; Mercapto-carbonsäuren, wie 2-Mercaptopropionsäure, 3-Mercaptopropionsäure, Mercapto-Bernsteinsäure, Thioglycolsäure, Ammoniumthioglycolat, Natriumthioglycolat, L-Cystein, Dimercapto-Adipinsäure; Mercapto-amine, wie L-Cysteinethylester, L-Cysteinmethylester, N-acetyl-L-cystein, Cysteamin; Mercaptoamide, wie Thioglycolamid, N-hydroxyethyl-mercapto-acetamid, N-methyl-mercapto-acetamid, 2-Mercapto-propionamid; Hydroxide, wie Guanidinhydroxid, Natriumhydroxid; Alkohole und Diöle, wie Resorcinol, Thioglycerin, Glycerolmonothioglycolat, Glycolthioglycolat; Di-thio-Verbindungen, wie Dihydroliponsäure, Natrium-dihydroliponsäure, Dithiothreitol, 1,3-dithio-propanol; Lithiumchlorid, Tris(hydroxymethyl)phosphin, Thioglycolhydrazid, 2-Mercapto-ethansulfonsäure, Homocysteinethiolacton, Polythiopolymere, Salze von Hydrogensulfids, Amine in alkalischer Lösung, Salze von Hydrogencyanid, Borohydrid, Dithionit, Estersalze von Sulphoxylaten, Ameisensäure, Oxalsäure, Diazolidinyl-Harnstoff, Iodopropynylbutyl-carbammat, Chloromethylisothiazolinon, Methylisothiazolinon, Butylparaben, Ethylparaben, Methylparaben, Propylparaben, Isobutylparaben und Phenoxyethanol. Die Reduktionsmittel werden vorzugsweise in einer Menge von 0,001 bis 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet.

Vorzugsweise wird als Antioxidantien-Komponente für die pharmazeutische Zusammensetzung wenigstens ein Antioxidans ausgewählt aus der Gruppe umfassend Ascorbinsäure (Vitamin C), Natrium-L-Ascorbat, Calcium-L-Ascorbat, Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Calcium-Di-natrium-EDTA, Propylgallat, Octylgallat, Dodecylgallat (Laurylgallat), Isoascorbinsäure, Natriumisoascorbat, Lecithin, Milchsäure, Polyphosphat, Schwefeldioxid, Selen, Tocopherol (Vitamin E), α -Tocopherol, γ -Tocopherol, δ -Tocopherol, Zinn-II-Chlorid, Zitronensäure, Natriumcitrat und Kaliumcitrat verwendet. Das Antioxidans wird vorzugsweise in einer Menge von 0,001 bis 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet.

Füllmittel erhöhen die Masse und das Volumen einer pharmazeutischen Zusammensetzung. Geeignete Füllmittel sind z.B. Laktose, Mannit, Sorbit, Cellulose, mikrokristalline Cellulose, Xylit, Dextrose, Fructose, Stärke, Calciumcarbonat (E 170), Calciumphosphat, NaCaPO_4 , Magnesiumcarbonat, Sucrose und Mischungen daraus. Die Füllmittel können einen

Gewichtsanteil von bevorzugt 70 bis 95 Gew.-% ausmachen bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Beispiele für Schmiermittel sind Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat und Zinkstearat.

Beispiele für Chelatbildner sind Zitronensäure, Phenylalanin, Natriumcalciumedetat und Dinatriumedetat (EDTA-Na₂).

Die pharmazeutische Zusammensetzung kann vorzugsweise wenigstens einen Duftstoff und/oder einen Farbstoff enthalten. Besonders bevorzugt enthält die pharmazeutische Zusammensetzung als Duftstoff bzw. Aromazusatz wenigstens eine natürliche oder naturidentische Verbindung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Anethol, Benzaldehyd, Benzylacetat, Benzylalkohol, Benzylformiat, iso-Bornylacetat, Camphen, Neral, Citronellal, Citronellol, Citronellylacetat, para-Cymen, Decanal, Dihydrolinalool, Dihydromyrcenol, Dimethylphenylcarbinol, Eukalyptol, Geraniol, Geranylacetat, Geranylнитril, cis-3-Hexenylacetat, Hydroxycitronellal, Limonen, Linalool, Linalooloxid, Linalylacetat, Linalylpropionat, Methylantranilat, alpha-Methylionon, Methylnonylacetalddehyd, Methylphenylcarbinyllacetat, Menthon, iso-Menthon, Myrcen, Myrcenylacetat, Myrcenol, Nerol, Nerylacetat, Nonylacetat, Phenylethylalkohol, alpha-Pinen, beta-Pinen, gamma-Terpinen, alpha-Terpinol, beta-Terpinol, Terpinylacetat, para-tert-Butylcyclohexylacetat, alpha-Amylzimtaldehyd, Amylsalicylat, Caryophyllen, Cedren, Zimtalkohol, Dimethylbenzylcarbinyllacetat, Ethylvanillin, Eugenol, iso-Eugenol, Tricyclodecenyllacetat, Piperonal, 3-cis-Hexenylsalicylat, Hexylsalicylat, Lilial, gamma-Methylionon, Nerolidol, Patschulialkohol, Phenylhexanol, beta-Selinen, Trichlormethylphenylcarbinyllacetat, Triethylcitrat, Vanillin, Dimethoxybenzaldehyd, Benzophenon, Ethylenbrassyllat, Galaxolid, Hexylzimtaldehyd, Lyrall, Methylcedryllon, Methyl-beta-naphthylketon, Moschusketon, Phenylethylphenylacetat, Ambrettolid, Cyclohexylsalicylat, delta-Nonalacton, delta-Undecalacton, Dodecalacton, Ethylundecylenat, Exaltolid, gamma-Undecalacton, Hexadecanolid, Myristicin und Moschusxyllol.

Als Duftstoff bzw. Aromazusatz für die pharmazeutische Zusammensetzung kann auch wenigstens eine natürlich vorkommende Mischung von Duftstoffen bzw. Aromazusätzen verwendet werden. Insbesondere eignet sich wenigstens ein Duftstoff- bzw. Aromazusatz-Mischung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Rosmarinöl, Sandelholzöl, Veilchenöl, Zitronengrasöl, Lavendelblütenöl, Eukalyptusöl, Pfefferminzöl, Kamillenöl, Nelkenblätteröl, Zimtöl, Thymianöl, Teebaumöl, Cajeputöl, Niaouliöl, Manukaöl, Zitrusöl, Latschenkiefernöl, Jasminöl, Geraniumöl, Kümmelöl, Fichtennadelöl, Bergamotteöl, Terpentinöl, Linalolöl,

Blutorangenöl, Cypressenöl, Edeltannenöl, Fenchelöl, Grapefruitöl, Ingweröl, Kiefernadelöl, Lavandinöl, Limetteöl, Mandarinenöl, Melissenöl, Myrrhenöl, Patchouliöl, Rosenholzöl und Thujaöl genannt. Der Duftstoff bzw. Aromazusatz wird vorzugsweise in einer Menge von 0,001 bis 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung eingesetzt.

Bevorzugt verwendete Farbstoffe für die pharmazeutische Zusammensetzung umfassen:

- A) anorganische und organische Pigmente, wie beispielsweise Titanoxid, Zirkonoxid, Ceroxid, Zinkoxid, Eisenoxid, Preußisch-Blau, Kohleschwärze, Calciumlake und Aluminiumlake.
- B) fettlösliche Farbstoffe, wie beispielsweise Sudanrot, DC Red 17, DC Green 6, Beta-Caroten, Sojaöl, Sudanbraun, DC Yellow 11, DC Violet 2, DC Orange 5 und Quinoline Yellow.
- C) wasserlösliche Farbstoffe, wie beispielsweise Eisensulfate, (Rhodamine), Methylenblau und natürliche Farbstoffe.

Der Farbstoff wird vorzugsweise in einer Menge von 0,001 bis 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen, pharmazeutischen Zusammensetzung eingesetzt.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung neben wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) und ggf. zumindest einem Östrogen und/oder zumindest einem weiteren Gestagen folgende Hilfsstoffe in folgenden bevorzugten Mengen (Prozentangaben sind auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung bezogen):

Inhaltsstoff	bevorzugt [Gew.-%]	bevorzugter [Gew.-%]	insbesondere [Gew.-%]
HPMC	1,0 bis 7,5	2,5 bis 5,0	3,0 bis 5,0
Titandioxid	0,1 bis 2,0	0,5 bis 1,5	0,7 bis 1,2
Stärke	10 bis 60	20 bis 40	25 bis 35
Laktose	25 bis 80	40 bis 70	50 bis 65
Stearinsäure	0,1 bis 2,5	0,2 bis 1,5	0,3 bis 1,0
Talkum	0,1 bis 5,0	0,5 bis 2,5	0,9 bis 1,5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung erfolgt mittels der üblichen, aus dem Stande der Technik bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", Herausgeber A.R. Gennaro, 17. Auflage, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93 beschrieben sind.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Darreichungsform umfassend die vorstehend beschriebene pharmazeutische Zusammensetzung.

So kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung als flüssige, halb feste oder feste Darreichungsform, beispielsweise in Form von Suspensionen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Tabletten, Kapseln, Dragees, Pulvern, Suppositorien, Pflastern, Vaginalringen, Vaginalstäbchen, Implantaten, Intrauterinpressaren, Hormonspiralen, Spritzen oder Depot-Ampullen vorliegen. Die erfindungsgemäße Darreichungsform liegt vorzugsweise als Tablette, Filmtablette, Dragee, Kapsel, Pelletformulierung, Suppositorium, Transdermalpflaster oder Vaginalring vor. Geeignete Ausführungsformen sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

Sofern die pharmazeutische Zusammensetzung als feste Darreichungsform formuliert ist, kann diese auch in multipartikulärer Form, bevorzugt in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Aufbaupellets, Granulaten, Extrudaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets vorliegen, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu (Film-)Tabletten verpresst sein, wobei auch Trockenkompaktierungen möglich sind.

Sofern die pharmazeutische Zusammensetzung als flüssige oder pastöse Darreichungsform formuliert ist, kann diese beispielsweise als Flüssigkeit, Schaum, Creme, Gel, Paste, Balsam, Spray, Salbe, Lotion, Spülung („Conditioner“), Tonikum, Tinktur, Milch, Mus, Pulver zum Auflösen, Emulsion (Öl-in-Wasser, Wasser-in-Öl), Serum, Öl, Shampoo, Suspension, wie Liposome oder Nanosome, oder als Dispersion vorliegen.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform ist bevorzugt zur einmal, zweimal oder dreimal täglichen Verabreichung konfektioniert, vorzugsweise zur oralen Verabreichung. Besonders bevorzugt ist eine Darreichungsform, vorzugsweise zur oralen Verabreichung, enthaltend die vorstehend beschriebene pharmazeutische Zusammensetzung, welche in Form von Tageseinheiten zur Verfügung gestellt wird.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann die Verbindung der allgemeinen Formel (I) sofort (*immediate release*) oder kontrolliert (*controlled release*) freisetzen. Erfolgt die Freisetzung kontrolliert, so kann sie beispielsweise zeitlich verzögert (*delayed release*), hinhaltend (*sustained release*) oder gepulst (*pulsed release, repeat action release*) erfolgen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform Hilfsstoffe beinhaltet, so entsprechen diese den vorstehend aufgeführten Hilfsstoffen, welche auch für die Formulierung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung eingesetzt werden können.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform vorzugsweise in Form von Tageseinheiten, vorzugsweise zur oralen Verabreichung, die Verbindung der allgemeinen Formel in einer Menge von 0,001 bis 99,999 Gew.-%, bevorzugter 0,1 bis 99,9 Gew.-%, noch bevorzugter 0,5 bis 75 Gew.-%, am bevorzugtesten 1,0 bis 50 Gew.-% und insbesondere 2,0 bis 25 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform.

Die in der erfindungsgemäßen Darreichungsform enthaltene Dosis der Verbindung der allgemeinen Formel (I) beträgt bevorzugt mindestens 100 µg, bevorzugter mindestens 200 µg, noch bevorzugter mindestens 300 µg, am bevorzugtesten mindestens 400 µg und insbesondere mindestens 500 µg. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Dosis der Verbindung der allgemeinen Formel (I) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform im Bereich von 500 µg bis 3.000 µg, bevorzugter von 510 bis 2.500 µg, noch bevorzugter von 525 bis 2.000 µg, am bevorzugtesten von 550 bis 1.500 µg und insbesondere von 600 bis 900 µg. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Verbindung der allgemeinen Formel (I) in einer solchen Menge vor, dass ihre Dosis der Äquivalentdosis von Trimegeston im vorstehend definierten Bereich entspricht.

Liegt die Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Kombination mit wenigstens einem Östrogen vor, vorzugsweise mit Ethinylestradiol, so entspricht die Dosis des Östrogens in der Darreichungsform vorzugsweise einer äquivalenten Dosis von 5,0 bis 55 µg, bevorzugter 10 bis 50 µg, noch bevorzugter 15 bis 48 µg, am bevorzugtesten 20 bis 45 µg und insbesondere 22 bis 40 µg Ethinylestradiol. Sind mehrere Östrogene enthalten, so entspricht deren Gesamtdosis vorzugsweise den vorstehend genannten Äquivalentdosen.

Die Äquivalentdosis zu Ethinylestradiol kann durch eine äquivalente Menge jedes geeigneten Östrogens verwirklicht werden, wobei die Menge dabei so gewählt wird, dass die östrogene Aktivität, vorzugsweise die Ovulationsinhibition, derjenigen entspricht, welche die Verabreichung von Ethinylestradiol in der angegebenen Menge hervorrufen würde. Es ist auch möglich, dass zwei oder mehrere unterschiedliche Östrogene, beispielsweise Ethinylestradiol in Kombination mit Estradiol, in einer Menge eingesetzt werden, die insgesamt der angegebenen Äquivalentdosis entspricht. Geeignete Verfahren zur Bestimmung der Äquivalentdosis sind dem Fachmann bekannt.

Besonders bevorzugte Ausführungsformen für Kombinationen einer täglichen Dosierung X von wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit der täglichen Dosierungen Y von Ethinylestradiol, welche in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsform enthalten sein können, sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

Verbindung der allgemeinen Formel (I)	Ethinylestradiol
$500 \leq X \leq 3.000 \mu\text{g}$	$10 \mu\text{g} \leq Y \leq 50 \mu\text{g}$
$510 \leq X \leq 2.500 \mu\text{g}$	$12 \mu\text{g} \leq Y \leq 48 \mu\text{g}$
$525 \leq X \leq 2.000 \mu\text{g}$	$15 \mu\text{g} \leq Y \leq 45 \mu\text{g}$
$550 \leq X \leq 1.500 \mu\text{g}$	$18 \mu\text{g} \leq Y \leq 42 \mu\text{g}$
$600 \leq X \leq 900 \mu\text{g}$	$20 \mu\text{g} \leq Y \leq 40 \mu\text{g}$

In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Verbindung der allgemeinen Formel (I) in einer solchen Menge vor, dass ihre Dosis der Äquivalentdosis X von Trimegeston im vorstehend definierten Bereich entspricht.

Besonders bevorzugte Ausführungsformen für Kombinationen der täglichen Dosierung X von wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit der täglichen Dosierungen Y von Ethinylestradiol und der täglichen Dosierung Z von Estradiol (17 β -Estradiol), welche in der erfindungsgemäßen Darreichungsform enthalten sein können, sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

Verbindung der allgemeinen Formel (I)	Ethinylestradiol	Estradiol
$500 \leq X \leq 3.000 \mu\text{g}$	$1,0 \mu\text{g} \leq Y \leq 10 \mu\text{g}$	$1.000 \mu\text{g} \leq Z \leq 10.000 \mu\text{g}$
$510 \leq X \leq 2.500 \mu\text{g}$	$2,0 \mu\text{g} \leq Y \leq 10 \mu\text{g}$	$1.100 \mu\text{g} \leq Z \leq 9.000 \mu\text{g}$
$525 \leq X \leq 2.000 \mu\text{g}$	$3,0 \mu\text{g} \leq Y \leq 9,5 \mu\text{g}$	$1.200 \mu\text{g} \leq Z \leq 8.000 \mu\text{g}$
$550 \leq X \leq 1.500 \mu\text{g}$	$4,0 \mu\text{g} \leq Y \leq 9,5 \mu\text{g}$	$1.300 \mu\text{g} \leq Z \leq 7.000 \mu\text{g}$
$600 \leq X \leq 900 \mu\text{g}$	$5,0 \mu\text{g} \leq Y \leq 9,0 \mu\text{g}$	$1.400 \mu\text{g} \leq Z \leq 6.000 \mu\text{g}$

In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Verbindung der allgemeinen Formel (I) in einer solchen Menge vor, dass ihre Dosis der Äquivalentdosis X von Trimegeston im vorstehend definierten Bereich entspricht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft eine kosmetische Zusammensetzung, welche wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthält. Bevorzugt dient die kosmetische Zusammensetzung der Pflege der Haut und/oder der Haare, vorzugsweise durch topische Anwendung.

Als kosmetische Hilfsstoffe sind vorzugsweise die üblichen Hilfsstoffe solcher Zusammensetzungen geeignet. In diesem Zusammenhang kann beispielsweise vollumfänglich ver-

wiesen werden auf H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende technische Gebiete, Editio Cantor Aulendorf, 2002. Vorzugsweise können die vorstehend aufgeführten Hilfsstoffe zum Einsatz kommen, welche auch in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten sein können. Diese Hilfsstoffe sind physiologisch verträglich und die Mengen der jeweiligen Komponenten sind vorzugsweise so gewählt, dass die erfindungsgemäße, kosmetische Zusammensetzung konform mit der EU Kosmetikrichtlinie 76/768/EEC bzw. der EU-Richtlinie 95/17/EC ist.

Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie deren einzusetzende Mengen hängt davon ab, ob die erfindungsgemäße pharmazeutische bzw. kosmetische Zusammensetzung oral, topisch, subkutan, parenteral, intradermal, vaginal oder lokal appliziert bzw. verabreicht werden soll, wobei eine orale, vaginale, subkutane, oder transdermalen Anwendung besonders bevorzugt ist. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die Verbindung der allgemeinen Formel (I) auch verzögert freisetzen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kontrazeption umfassend die vorzugsweise orale Verabreichung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. der vorstehend beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzung oder der vorstehend beschriebenen pharmazeutischen Darreichungsform an eine Frau im gebärfähigen Alter an wenigstens 21, bevorzugt 21 bis 26, bevorzugter 22 bis 25 und am bevorzugtesten 23 oder 24 aufeinander folgenden Tagen eines vorzugsweise 28-tägigen Menstruationszyklus', beginnend am Tag 1 des Menstruationszyklus', wobei an zumindest einem, bevorzugt zumindest an 2, bevorzugter zumindest an 5, noch bevorzugter zumindest an 8, am bevorzugtesten zumindest an 14 und insbesondere an allen der wenigstens 21 aufeinander folgenden Tage die tägliche Dosierung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) im Bereich von 500 µg bis 3.000 µg, bevorzugter von 510 bis 2.500 µg, noch bevorzugter von 525 bis 2.000 µg, am bevorzugtesten von 550 bis 1.500 µg und insbesondere von 600 bis 900 µg liegt.

In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt die tägliche Dosierung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) eine solche Menge, dass ihre Dosis der Äquivalentdosis von Trimegeston im vorstehend definierten Bereich entspricht.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird an zumindest einem, vorzugsweise an allen der wenigstens 21 aufeinander folgenden Tage wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Kombination mit zumindest einem Östrogen verabreicht, wobei das Östrogen vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe beste-

hend aus Chlorotrianisen, Dienestrol, Diethylstilbestrol, Estradiol (17 β -Estradiol), Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Estradiolbenzoat, Hexestrol, Mestranol, Methallenestril, Methyl-estrenol, Promestrien und konjugierten Östrogenen bzw. deren pharmazeutisch verträglichen Estern, wie beispielsweise Valerate. Insbesondere bevorzugt umfasst die zusätzliche Östrogenkomponente Ethinylestradiol bzw. eine Kombination aus Ethinylestradiol und Estradiol (17 β -Estradiol), wobei die Menge der Östrogenkomponente vorzugsweise einer äquivalenten Dosis von 5,0 bis 55 μ g, bevorzugter 10 bis 50 μ g, noch bevorzugter 15 bis 48 μ g, am bevorzugtesten 20 bis 45 μ g und insbesondere 22 bis 40 μ g Ethinylestradiol entspricht. Werden mehrere Östrogene eingesetzt, so entspricht deren tägliche Gesamtdosierung vorzugsweise den vorstehend genannten Äquivalentdosen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt an keinem Tag der zumindest 21 aufeinander folgenden Tage die Verabreichung eines Östrogens ohne die Verabreichung von wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I).

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist an jedem der wenigstens 21, bevorzugter wenigstens 22, noch bevorzugter wenigstens 23, am bevorzugtesten wenigstens 24 und insbesondere wenigstens 25 aufeinander folgenden Tage die tägliche Dosierung der Verbindung der Formel (I) gleich (= einphasiges Schema), wobei die Verabreichung vorzugsweise jeweils in Kombination mit zumindest einem Östrogen erfolgt.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die wenigstens 21, bevorzugter wenigstens 22, noch bevorzugter wenigstens 23, am bevorzugtesten wenigstens 24 und insbesondere wenigstens 25 aufeinander folgenden Tage in zwei, drei oder mehr Gruppen von Tagen aufgeteilt, wobei an allen Tagen innerhalb einer Gruppe die tägliche Dosierung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) gleich ist, jedoch an aufeinander folgenden Tagen unterschiedlicher Gruppen die tägliche Dosierung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) unterschiedlich ist (= mehrphasiges Schema), und wobei die Verabreichung vorzugsweise jeweils in Kombination mit zumindest einem Östrogen erfolgt.

Bevorzugte Schemata sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt, wobei die tägliche Dosis der Verbindung der allgemeinen Formel (I) A1, A2 bzw. A3 und die tägliche Dosis des zumindest einen Östrogens B ist:

		Anzahl der Phasen							
		1	2	2	3	3	3	4	4
Ausführungsform Nr.		1	2 ₁	2 ₂	3 ₁	3 ₂	3 ₃	4 ₁	4 ₂
Dauer gesamt [Tage von 28]		21-25	21-25	21-25	21-25	21-25	21-25	21-25	21-25
1	Dauer [Tage]	21-25	7-13	7-13	3-8	3-8	3-8	3-8	3-8
	Dosis Verbindung Formel (I)	A1	A2	A1	A2	A2	A1	A2	A2
	Dosis Östrogen (Äquivalentdosis zu Ethinylestradiol)	B	B	B	B	B	B	B	B
2	Dauer [Tage]		12-18	12-18	4-15	4-15	4-15	4-15	4-15
	Dosis Verbindung Formel (I)		A1	A2	A2	A1	A2	A1	A2
	Dosis Östrogen (Äquivalentdosis zu Ethinylestradiol)		B	B	B	B	B	B	B
3	Dauer [Tage]				4-15	4-15	4-15	4-15	4-15
	Dosis Verbindung Formel (I)				A1	A2	A2	A2	A1
	Dosis Östrogen (Äquivalentdosis zu Ethinylestradiol)				B	B	B	B	B
4	Dauer [Tage]							2-5	2-5
	Dosis Verbindung Formel (I)							A3	A3
	Dosis Östrogen (Äquivalentdosis zu Ethinylestradiol)							B	B

Die jeweiligen Wertebereiche der Dosierungen für die jeweiligen Kombinationen von A1, A2, A3 und B für jede einzelne dieser Ausführungsformen Nr. 1, 2₁, 2₂, 3₁, 3₂, 3₃, 4₁ und 4₂ sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen, wobei die Dosierung B des zumindest einen Östrogens als Äquivalentdosis zu Ethinylestradiol angegeben ist:

	bevorzugt	bevorzugter	noch bevorzugter	insbesondere
A1	510-990 µg	525-975 µg	550-950 µg	550-750 µg
A2	40-990 µg	40-750 µg	120-750 µg	260-500 µg
A3	0-990 µg	0-750 µg	0-500 µg	260-500 µg
B	5,0-55 µg	10-50 µg	20-45 µg	25-40 µg

In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Verbindung der allgemeinen Formel (I) in einer solchen Menge vor, dass ihre Dosis der Äquivalentdosis A1, A2 bzw. A3 von Trimegeston im vorstehend definierten Bereich entspricht.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Verabreichung der wenigstens einen Verbindung der allgemeinen Formel (I) nicht an allen Tagen des vorzugsweise 28-tägigen Menstruationszyklus'. Vielmehr ist es bevorzugt, dass an den Tagen, welche sich an die wenigstens 21 aufeinander folgenden Tage anschließen,

- ein Placebo,
- ein eisenhaltiges pharmazeutisch verträgliches Präparat oder
- ein folsäurehaltiges Präparat verabreicht wird;
- oder überhaupt keine Verabreichung erfolgt.

Auf diese Weise wird erreicht, dass der Menstruationszyklus durch die Entzugsblutung beendet wird, so dass ein neuer Menstruationszyklus beginnen kann. Bevorzugt ist der Menstruationszyklus 28-tägig.

Gemäß einer anderen bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es jedoch auch möglich, dass der Menstruationszyklus länger als 28-tägig ist. Dies kann erfindungsgemäß dadurch erreicht werden, dass die Absetzung der wenigstens einen Verbindung der allgemeinen Formel (I) (und ggf. zumindest eines Östrogens und/oder zumindest eines weiteren Gestagens) erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt, so dass die Entzugsblutung auch erst zu einem späteren Zeitpunkt stattfindet und damit der Menstruationszyklus auch erst zu einem späteren Zeitpunkt endet. In dieser Ausführungsform erfolgt die Verabreichung der wenigstens einen Verbindung der allgemeinen Formel (I) bevorzugt an mehr als 28 aufeinander folgenden Tagen.

Bevorzugt erfolgt die (ununterbrochene) Verabreichung der wenigstens einen Verbindung der allgemeinen Formel (I) bei dieser Ausführungsform an wenigstens 42 oder 56, bevorzugter wenigstens 63, noch bevorzugter wenigstens 84, am bevorzugtesten wenigstens 105 oder 112 und insbesondere wenigstens 126 oder 140 aufeinander folgenden Tagen, so dass innerhalb dieses Zeitraums keine Auslösung der Entzugsblutung beabsichtigt ist. Der zusammenhängende Zeitraum, in dem eine tägliche Verabreichung der wenigstens einen Verbindung der allgemeinen Formel (I) erfolgt, kann erfindungsgemäß auch noch länger sein. So ist es grundsätzlich möglich, eine Verabreichung der wenigstens einen Verbindung der allgemeinen Formel (I) über ein Jahr oder mehrere Jahre hinweg an allen aufeinander folgenden Tagen vorzunehmen, ohne dass es zu einer Entzugsblutung kommt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zumindest an einem der wenigstens 21 aufeinander folgenden Tage die wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Kombination mit zumindest einem weiteren Gestagen verabreicht. Die bei einer derartigen Kombination eingesetzten Gestagene sowie deren entsprechende, jeweilige Dosierungen entsprechen jenen der vorstehend aufgeführten, erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird während mindestens eines Menstruationszyklus' durchgeführt. Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren während mehrerer, insbesondere während mindestens 6 aufeinander folgenden Menstruationszyklen durchgeführt.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Kit umfassend zumindest eine der vorstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen Darreichungsformen. Bevorzugt ist das erfindungsgemäße Kit zur jeweils einmal täglichen Verabreichung der darin enthaltenen Darreichungsformen ausgelegt.

Das Kit ist bevorzugt so zusammengestellt, dass mit Hilfe der in dem Kit enthaltenen, erfindungsgemäßen Darreichungsformen das vorstehend beschriebene, erfindungsgemäße Verfahren zur Kontrazeption durchgeführt werden kann, ohne dass weitere, erfindungsgemäße Darreichungsformen, welche nicht in dem Kit enthalten sind, beschafft werden müssen. Bevorzugt enthält das Kit für einen Tag jeweils eine Darreichungsform, da die Verabreichung bevorzugt einmal täglich erfolgt.

Ist der Menstruationszyklus 28-tägig, so umfasst das erfindungsgemäße Kit bevorzugt wenigstens so viele erfindungsgemäße Darreichungsformen wie erforderlich sind, um wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) an wenigstens 21 aufeinander folgenden Tagen eines 28-tägigen Menstruationszyklus' zu verabreichen. Wird die wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) an weniger als 28 Tagen verabreicht, so kann das erfindungsgemäße Kit für die verbleibenden Tage bis zum Ablauf der 28 Tage des Menstruationszyklus' entweder überhaupt keine Darreichungsformen, eisenhaltige Präparate, folsäurehaltige Präparate oder Placebos, vorzugsweise ein eisenhaltiges Präparat, enthalten. Dabei ist es erforderlich, dass zumindest eine der Darreichungsformen des erfindungsgemäßen Kits eine erfindungsgemäße Darreichungsform ist.

Ist der Menstruationszyklus verlängert, d.h. ist er mehr als 28-tägig, so ist in dem erfindungsgemäßen Kit die Anzahl der enthaltenden Darreichungsformen entsprechend vergrößert, wobei wiederum wenigstens eine der enthaltenden Darreichungsformen eine vorstehend beschriebene erfindungsgemäße Darreichungsform ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das erfindungsgemäße Kit alle Darreichungsformen, welche zur Verabreichung von wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) für mindestens einen oder zwei, bevorzugter mindestens drei, noch bevorzugter mindestens vier, am bevorzugtesten mindestens fünf und insbesondere mindestens sechs Menstruationszyklen erforderlich sind.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das erfindungsgemäße Kit für eine ein- oder mehrphasige Verabreichung von wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Kombination mit einem Östrogen ausgelegt. Der Menstruationszyklus ist dabei bevorzugt 28-

tägig. Bei den zwei-, drei und vierphasigen Schemata ist die tägliche Dosierung der wenigstens einen Verbindung der allgemeinen Formel (I) und des Östrogens an allen Tagen innerhalb einer Phase jeweils konstant und an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verschiedener Phasen verschieden.

Bevorzugte Ausführungsformen Nr. 1, 2₁, 2₂, 3₁, 3₂, 3₃, 4₁ und 4₂ des erfindungsgemäßen Kits umfassen insgesamt 21-25 erfindungsgemäße Darreichungsformen, wobei diese je nach Anzahl der Phasen die wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel (I) in den Dosierungen A1, A2, A3 und zumindest ein Östrogen in der Dosierung B gemäß nachfolgender Tabelle enthalten:

		Anzahl der Phasen							
		1	2	2	3	3	3	4	4
Ausführungsform Nr.		1	2 ₁	2 ₂	3 ₁	3 ₂	3 ₃	4 ₁	4 ₂
Darreichungsformen insgesamt		21-25	21-25	21-25	21-25	21-25	21-25	21-25	21-25
1	Anzahl der Dosiseinheiten	21-25	7-13	7-13	3-8	3-8	3-8	3-8	3-8
	Dosis Verbindung Formel (I)	A1	A2	A1	A2	A2	A1	A2	A2
	Dosis Östrogen (Äquivalentdosis zu Ethinylestradiol)	B	B	B	B	B	B	B	B
2	Anzahl der Dosiseinheiten		12-18	12-18	4-15	4-15	4-15	4-15	4-15
	Dosis Verbindung Formel (I)		A1	A2	A2	A1	A2	A1	A2
	Dosis Östrogen (Äquivalentdosis zu Ethinylestradiol)		B	B	B	B	B	B	B
3	Anzahl der Dosiseinheiten				4-15	4-15	4-15	4-15	4-15
	Dosis Verbindung Formel (I)				A1	A2	A2	A2	A1
	Dosis Östrogen (Äquivalentdosis zu Ethinylestradiol)				B	B	B	B	B
4	Anzahl der Dosiseinheiten							2-5	2-5
	Dosis Verbindung Formel (I)							A3	A3
	Dosis Östrogen (Äquivalentdosis zu Ethinylestradiol)							B	B

Die jeweiligen Wertebereiche der Dosierungen für die jeweiligen Kombinationen von A1, A2, A3 und B für jede einzelne dieser Ausführungsformen Nr. 1, 2₁, 2₂, 3₁, 3₂, 3₃, 4₁ und 4₂ sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen, wobei die Dosierung B des zumindest einen Östrogens als Äquivalentdosis zu Ethinylestradiol angegeben ist:

	bevorzugt	bevorzugter	noch bevorzugter	insbesondere
A1	510-990 µg	525-975 µg	550-950 µg	550-750 µg
A2	40-990 µg	40-750 µg	120-750 µg	260-500 µg
A3	0-990 µg	0-750 µg	0-500 µg	260-500 µg
B	5,0-55 µg	10-50 µg	20-45 µg	25-40 µg

In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Verbindung der allgemeinen Formel (I) in einer solchen Menge vor, dass ihre Dosis der Äquivalentdosis A1, A2 bzw. A3 von Trimegeston im vorstehend definierten Bereich entspricht.

Bevorzugt wird die Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Kombination mit Ethinylestradiol oder in Kombination mit Ethinylestradiol und Estradiol (17 β -Estradiol) eingesetzt.

Bei den zwei-, drei und vierphasigen Schemata ist die tägliche Dosierung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) und des Östrogens an allen Tagen innerhalb einer Phase jeweils konstant und an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verschiedener Phasen verschieden.

Die Einnahme von wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), ggf. in Kombination mit einem Östrogen und/oder einem weiteren Gestagen, ggf. für einen Zeitraum von mehr als 28 Tagen, kann auch aus therapeutischen Gründen erfolgen, wie z.B. zur Behandlung und/oder Vorbeugung von wenigstens einer der Beschwerden bzw. Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Rosazea; Psoriasis; Blutungsstörungen; Dysmenorrhoe (Regelbeschwerden); menstruationszyklusabhängigen Erkrankungen, wie Endometriose, polyzystischem, ovariellen Syndrom (PCOS), Uterus myomatosus, funktionellen Zysten, menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen, prämenstrueller dysphorischer Störung (PMDD), prämenstruellem Syndrom (PMS) und Kopfschmerzen/Migräne; menstruationszyklusbeeinflussten Erkrankungen, wie Epilepsie, Multiple Sklerose, Diabetes mellitus, Depression, Schizophrenie, Asthma und Morbus Parkinson; und androgeninduzierten Störungen, wie Seborrhoe, Akne, androgenetischer Alopezie und Hirsutismus.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Behandlung und/oder Vorbeugung von wenigstens einer der Beschwerden bzw. Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Rosazea; Psoriasis; Blutungsstörungen; Dysmenorrhoe (Regelbeschwerden); menstruationszyklusabhängigen Erkrankungen, wie Endometriose, polyzystischem, ovariellen Syndrom (PCOS), Uterus myomatosus, funktionellen Zysten, menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen, prämenstrueller dysphorischer Störung (PMDD), prämenstruellem Syndrom (PMS) und Kopfschmerzen/Migräne; menstruationszyklusbeeinflussten Erkrankungen, wie Epilepsie, Multiple Sklerose, Diabetes mellitus, Depression, Schizophrenie, Asthma und Morbus Parkinson; und androgeninduzierten Störungen, wie Seborrhoe, Akne, androgenetischer Alopezie und Hirsutismus durch die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung bzw. Darreichungsform, welche sich insbesondere auch zur Kontrazeption eignet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) als Medikament.

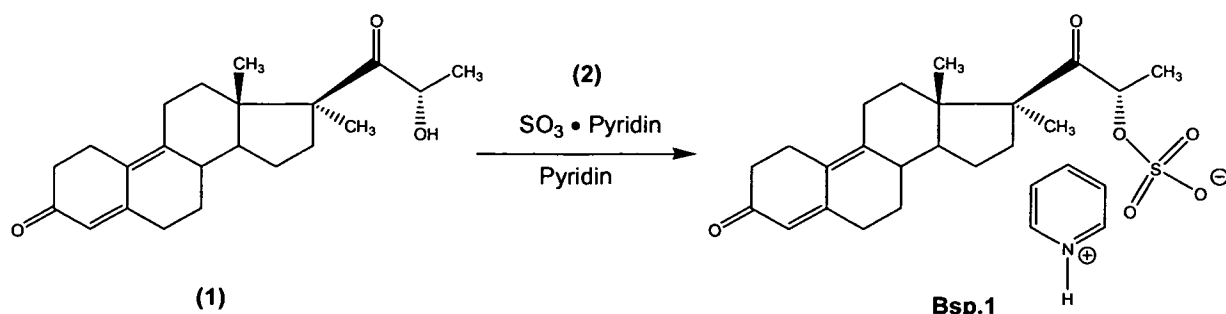
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung von wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), ggf. in Kombination mit wenigstens einem Östrogen und/oder einem weiteren Gestagen, zur Herstellung einer vorstehend beschriebenen Darreichungsform zur Hormonersatz-Therapie (HRT).

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung von wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), ggf. in Kombination mit wenigstens einem Östrogen und/oder einem weiteren Gestagen, zur Herstellung einer vorstehend beschriebenen Darreichungsform zur Behandlung und/oder Vorbeugung von wenigstens einer der Beschwerden bzw. Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Rosazea; Psoriasis; Blutungsstörungen; Dysmenorrhoe (Regelbeschwerden); menstruationszyklusabhängigen Erkrankungen, wie Endometriose, polyzystischem, ovariellen Syndrom (PCOS), Uterus myomatosus, funktionellen Zysten, menstruationszyklusabhängigen Stimmungsschwankungen, prämenstrueller dysphorischer Störung (PMDD), prämenstruellem Syndrom (PMS) und Kopfschmerzen/Migräne; menstruationszyklusbeeinflussten Erkrankungen, wie Epilepsie, Multiple Sklerose, Diabetes mellitus, Depression, Schizophrenie, Asthma und Morbus Parkinson; und androgeninduzierten Störungen, wie Seborrhoe, Akne, androgenetischer Alopezie und Hirsutismus.

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, sind jedoch nicht einschränkend auszulegen.

Trimegeston-Sulfat - Pyridiniumsalz:

Die Synthese wurde angelehnt an das in der DE 1 152 105 beschriebene Verfahren für 17 α -Hydroxyprogesteron durchgeführt. Trimegestonsulfat - Pyridiniumsalz wurde direkt aus Trimegeston (1) durch Umsetzung mit Schwefeltrioxid (als Pyridinkomplex; (2)) in Pyridin hergestellt:



Die Reagenzien Schwefeltrioxid-Pyridinkomplex und Pyridin wurden von der Firma Sigma-Aldrich erworben und ohne weitere Aufreinigung in die Synthese eingesetzt.

Durchführung:

Trimegeston (3,18 g; 9,29 mmol) und Schwefeltrioxid-Pyridinkomplex (1,63 g; 10,24 mmol) wurden in Pyridin (16,5 ml) gelöst. Der Ansatz wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die hiernach durchgeführte Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie (Kieselgel; Essigester/n-Hexan/Methanol: 2/2/1) zeigte vollständigen Umsatz an. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0,1 ml Wasser versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 165 ml Diethylether versetzt und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde über eine Glasfilterfritte abgesaugt, gründlich mit Diethylether gewaschen und zunächst an der Luft (ca. 1 Stunde) und anschließend im Hochvakuum (4 Stunden) getrocknet.

Ausbeute: 4,51 g (97,0 %) beigefarbener Feststoff, $[\alpha]_D = -166,1$ (c = 1,0; MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)

δ = 0,77 (s, 3H); 1,11 (s, 3H); 1,09-1,39 (m, 3H); 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 1,48-1,60 (m, 2H); 1,62-1,73 (m, 1H); 1,81-1,89 (m, 1H); 2,01-2,18 (m, 2H); 2,20-2,59 (m, 7H); 2,78 (dd, J = 15,6 / 3,5 Hz, 1H); 2,89 (dt, J = 14,6 / 5,0 Hz, 1H); 4,93 (q, J = 6,5 Hz, 1H); 5,57 (s, 1H); 8,12 (dd, J = 7,5 / 6,8 Hz, 2H); 8,65 (dt, J = 7,5 / 1,5 Hz, 1H); 8,96 (dd, J = 6,5 / 1,5 Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6)

δ = 14,94; 18,33; 20,98; 23,46; 25,04; 25,17; 27,18; 30,12; 30,60; 31,91; 36,63; 38,85; 44,63; 50,34; 59,93; 72,71; 121,25; 124,55; 127,16; 142,24; 146,18; 156,57; 197,83; 211,16 ppm.

Die relative Affinität von Trimegeston-Sulfat an den humanen Progesteron-Rezeptor wurde experimentell bestimmt und mit den 6β -OH- und den 1β -OH-Metaboliten von Trimegeston (vgl. EP-A 808 845) verglichen. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

Verbindung	relative Bindungsaffinität an Progesteron-Rezeptor
Progesteron	\equiv 100
6β -OH-Trimegeston	12
1β -OH-Trimegeston	64
Trimegeston-Sulfat	40

Wie die Daten belegen, weist das erfindungsgemäße Trimegeston-Sulfat eine relative Affinität an den Progesteron-Rezeptor von 40% der Affinität des natürlichen Progesterons auf.

McPhail Test

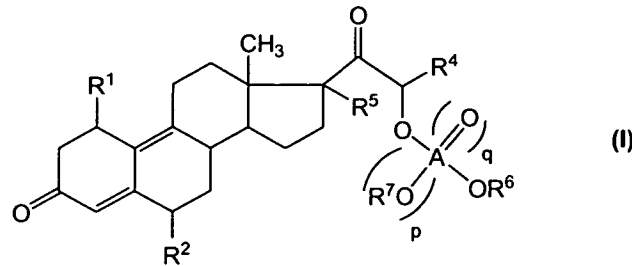
Trimegeston-Sulfat wurde dem McPhail Test unterzogen, einem Test für Progesteron und verwandte Substanzen. Nicht-geschlechtsreife weibliche Kaninchen werden mit 150 IU Estron für eine Dauer von 6 Tagen behandelt. Das zu testende Material wird dann in fünf täglichen subkutanen Dosierungen verabreicht. Die progestationale Proliferation des Endometriums wird beobachtet und die Ergebnisse werden auf einer Skala von 0 bis 4,0 geschätzt. Diejenige Menge, welche erforderlich ist, um ein durchschnittliches Ergebnis zu bewirken, wird als Äquivalentdosis zu 0,25 mg Progesteron angesehen.

Wie durch die in der nachfolgenden Tabelle zusammengefassten experimentellen Daten belegt wird, weist Trimegeston-Sulfat eine dosisabhängige, potente transformierende Wirkung auf das Endometrium im McPhail Test auf, welcher für progestationale Wirkungen spezifisch ist:

Gruppe (Dosis: mg/kg/day s.c.)	Mittlerer McPhail Wert (max. 4,0)
<i>Progesteron</i>	
0,1 mg	2,25
1,0 mg	3,75
<i>Trimegeston-Sulfat</i>	
0,0001 mg	0,75
0,001 mg	0,88
0,01 mg	2,1
0,1 mg	3,31
1,0 mg	2,93
10,0 mg	3,68

Patentansprüche:

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin

A entweder ein Schwefelatom ist, $p = 0$ und $q = 1$ oder 2 ist; oder ein Phosphoratom ist und $p = 1$ und $q = 0$ oder 1 ist;

R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander -H, -OH oder $-\text{OCO}-R^3$ sind;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander jeweils -H oder ein linearer oder verzweigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sind, wobei der Kohlenwasserstoffrest unsubstituiert oder mit ggf. 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten substituiert ist jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -F, -Cl, -Br, -I und -OH;

oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Solvate.

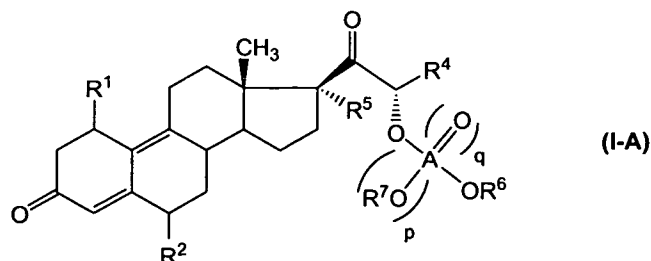
2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

A ein Schwefelatom mit $p = 0$ und $q = 2$ ist;

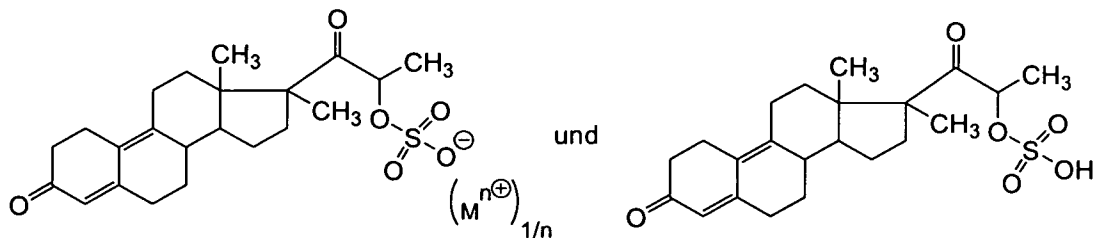
R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander -H, -OH oder $-\text{OCO}-R^3$ sind; und

R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander $-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 mit der allgemeinen Formel (I-A)



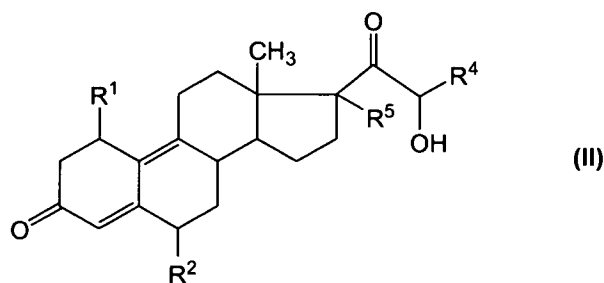
4. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und/oder R^2 -H ist.
5. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 und/oder R^5 - C_{1-6} -Alkyl ist.
6. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 -H und R^2 -OH oder -OCO- C_{1-6} -Alkyl ist; oder R^1 -OH oder -OCO- C_{1-6} -Alkyl und R^2 -H ist.
7. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



wobei M^{n+} ein pharmazeutisch verträgliches Kation und n 1, 2 oder 3 ist.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 umfassend den Schritt

(a) Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)



wobei R^1 , R^2 , R^4 und R^5 jeweils die Bedeutung definiert wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 haben,

mit einem Halogenid oder Anhydrid der Schwefligen Säure, der Schwefelsäure, der Phosphorigen Säure oder der Phosphorsäure.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Anhydrid der Schwefelsäure mit Pyridin komplexiert ist.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich ein Östrogen enthält.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Östrogen Ethinylestradiol ist.
13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge des Östrogens einer äquivalenten Dosis von 5,0 bis 55 µg Ethinylestradiol entspricht.
14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich einen oder mehrere Hilfsstoffe enthält ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzbildnern, Puffern, Emulgatoren, Einbettungsmittel, Verdickungsmitteln, Penetrationspromotoren, Filmbildnern, Bindemitteln, Gleitmitteln, oberflächenaktiven Stoffen, Weichmachern, Zerfallsbeschleunigern, Lösungsmitteln, Befeuchtungsmitteln, Gelbildnern, Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Formtrennmitteln, Füllmitteln, Schmiermittel, Chelatbildnern, Aromazusätzen, Duftstoffen und Farbstoffen.
15. Darreichungsform umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 14.
16. Darreichungsform nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur einmal täglichen Verabreichung konfektioniert ist.
17. Darreichungsform nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur oralen Verabreichung konfektioniert ist.
18. Verfahren zur Kontrazeption umfassend die Verabreichung einer Darreichungsform nach einem der Ansprüche 15 bis 17 an Frauen im gebärfähigen Alter an wenigstens 21 aufeinander folgenden Tagen, beginnend am Tag 1 des Menstruationszyklus'.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichung oral erfolgt.