



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 10 714 T2 2007.10.11**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 513 861 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 10 714.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/50187**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 735 713.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/102012**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.05.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **11.12.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.03.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **27.12.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.10.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07J 1/00 (2006.01)**

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 5/34 (2006.01)

A61P 15/16 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

02077119 30.05.2002 EP

(73) Patentinhaber:

N.V. Organon, Oss, NL

(74) Vertreter:

**WUESTHOFF & WUESTHOFF Patent- und
Rechtsanwälte, 81541 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**DE NIJS, Henrik, NL-5340 BH Oss, NL; VAN DER
VOORT, Hendrikus Adrianus Antonius, NL-5340
BH Oss, NL; LEYSEN, Dirk, NL-5340 BH Oss, NL;
GROOTENHUIS, Arij Jan, NL-5340 BH Oss, NL**

(54) Bezeichnung: **ETONOGESTRELESTER**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der (weiblichen und männlichen) Empfängnisverhütung (weibliche und männliche) Hormonersatztherapie (HRT) und Behandlung/Vorbeugung von gynäkologischen Störungen.

Technischer Hintergrund

[0002] Verhütungsverfahren für Männer und Frauen sind für die weltweite Reproduktionsgesundheit wesentlich.

[0003] Für die männliche Empfängnisverhütung sind jedoch derzeit noch keine wirksamen und effizienten Verfahren erhältlich.

[0004] Männliche Verhütung versucht die Spermatogenese durch Unterdrückung des gonatropinen luteinisierenden Hormons (LH) und des follikel-stimulierenden Hormons (FSH) zu unterdrücken. Dies resultiert in einer Verarmung des intratestikulären Testosterons und der Einstellung der Spermatogenese.

[0005] Die Verabreichung von Progestagenen resultiert in einer dosisabhängigen Unterdrückung von Hypophysen-Gonadotropinen und demgemäß in einer Abnahme vom Testosteronniveau und reversibler Unterdrückung von Spermatogenese. Ein exogenes Androgen ist erforderlich, um die verminderten Testosteronniveaus zu kompensieren. In derselben Art und Weise kann männliche Hormonersatztherapie durchgeführt werden, was im Ersatz des Testosterons durch exogenes Androgen resultiert, welches sicherer für die Prostata ist als endogenes Testosteron.

[0006] Die Verwendung von Progestogenen zusammen mit Androgenen zum Einsatz im männlichen Verhütungsverfahren ist bekannt (Guerin und Rollet (1988), International Journal of Andrology 11, 187-199).

[0007] Die DE 196 13 698 beschreibt Ester von Etonogestrel für die Verhütung.

[0008] Die Verwendung von spezifischen Estern von Etonogestrel für die männliche Verhütung und männliche Hormonersatztherapie ist jedoch nicht vorgeschlagen worden.

[0009] Zusätzlich ist zum Einsatz von Progestagenen zusammen mit Estrogenen für die Verwendung in der weiblichen Verhütung bekannt (M. Tausk, J.H.H. Thijssen, Tj.B. van Wimersma Greidanus, "Pharmakologie der Hormone", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986).

[0010] Progestagene werden für die weibliche Verhütung und in weiblicher Hormonersatztherapie weitläufig eingesetzt. Bei der Verhütung sind die Kombinationen von Progestagen-Östrogenen oralen Verhüttungsmitteln die am meisten verwendeten. Die Verabreichung von einer solchen Kombination resultiert in einer Vielzahl von Wirkungen: Es blockiert den Ei-sprung, es wechselwirkt mit der phasenweisen Entwicklung des Endometriums, welches die Chance für eine erfolgreiche Einnistung vermindert, und es führt dazu, dass der Cervicalschleim so viskos wird, dass er Spermien am Eintritt hindert. Die meisten auf Progestogen basierenden Pillen (POP für progestagen-only-pills) zielen auf den letztgenannten Effekt.

[0011] Die weibliche Hormonersatztherapie zielt auf die Erschöpfung des endogenen Östrogens für die Behandlung von peri- und postmenopausalen Beschwerden (Hitzeschübe, Vaginaltrockenheit) und zur Vorbeugung von Symptomen der Langzeit-Östrogen-Defizienz. Letztere umfasst Osteoporose, koronare Arterienstörungen, urogenitale Inkontinenz und möglicherweise auch Alzheimerkrankheit und kolorektaler Krebs. Ein Nachteil der langfristigen nicht geengesteuerten Östrogen-Verabreichung ist die zu geordnete Erhöhung der Endometrium-Proliferation, was wiederum das Risiko des endometrialen Krebses erhöht. Aus diesem Grunde werden Progestogene bei langzeitigen Verabreichungen mitverabreicht, aufgrund ihrer Fähigkeit, die proliferative Aktivität von endometrialem Epithel zu vermindern und die Sekretwandlung zu induzieren.

[0012] Die Verwendung von spezifischen Estern von Etonogestrel für die weibliche Verhütung, die weibliche Hormonersatztherapie und die Behandlung/Vorbeugung von gynäkologischen Störungen ist nicht vorgeschlagen worden.

[0013] Die vorliegende Erfindung beschreibt neue Ester von Etonogestrel, d.h. Etonogestrel-Decanoat, Etonogestrel-Undecanoat und Etonogestrel-Dodecanoat, welche in überraschender Weise befunden wurden sind, dass sie ein besseres pharmacokinetisches Profil als andere Etonogestrelester aufweisen. Diese Ester ermöglichen eine Einzeldosis-Verabreichung eines Progestogens mit einer Langzeitwirkung.

Zusammenfassung der Erfindung

[0014] Die vorliegende Erfindung liefert neue Progestogenester, d.h. Etonogestrel-Decanoat, Etonogestrel-Undecanoat und Etonogestrel-Dodecanoat und die Verwendungen von diesen für sowohl die männliche als auch die weibliche Verhütung und die männliche und die weibliche Hormonersatztherapie.

[0015] Zusätzlich wird auch die Verwendung dieser Ester für die Behandlung und die Vorbeugung von weiblichen gynäkologischen Störungen, wie Endo-

metriose, Menorrhagie, Meno-Metrorrhagie, prämenstruelles Syndrom und Dysmenorrhoe betrachtet.

Zeichnungen

[0016] [Fig. 1](#) Chemische Strukturen von Etonogestrel-Heptanoat (Etonogestrel-Enanthat), Etonogestrel-Nonanoat, Etonogestrel-Decanoat, Etonogestrel-Undecanoat, Etonogestrel-Dodecanoat, Etonogestrel-Tridecanoat und Etonogestrel-Pentadecanoat.

[0017] [Fig. 2a](#) Wirkung einer intramuskulären (IM oder i.m.) Injektion von Etonogestrel, Etonogestrel-Heptanoat (Etonogestrel-Enanthat), Etonogestrel-Nonanoat und Etonogestrel-Undecanoat auf die Plasma-Niveaus von Etonogestrel bei männlichen gesunden Kaninchen. Mittelwert und SEM bei N = 3.

[0018] [Fig. 2b](#) Wirkung einer intramuskulären (IM) Injektion von Etonogestrel-Heptanoat (Etonogestrel-Enanthat), Etonogestrel-Nonanoat, Etonogestrel-Decanoat, Etonogestrel-Undecanoat, Etonogestrel-Dodecanoat, Etonogestrel-Tridecanoat auf Plasma-Niveaus von Etonogestrel bei männlichen gesunden Kaninchen. Mittelwert und SEM bei N = 3.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0019] Die vorliegende Erfindung liefert die Verbindungen Etonogestrel-Decanoat, Etonogestrel-Undecanoat und Etonogestrel-Dodecanoat.

[0020] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verhütungsmittel und/oder HRT-Kit (Hormonersatztherapie-Kit), umfassend eine kontrazeptiv und/oder therapeutisch wirksame Menge an Etonogestrel-Decanoat und/oder Etonogestrel-Undecanoat und/oder Etonogestrel-Dodecanoat für sowohl männliche als auch weibliche Verhütung und Hormonersatztherapie.

[0021] Die vorliegende Erfindung liefert weiterhin eine Verwendung einer kontrazeptiven und/oder therapeutisch wirksamen Menge von Etonogestrel-Decanoat und/oder Etonogestrel-Undecanoat und/oder Etonogestrel-Dodecanoat für die Herstellung eines Medikamentes für die Verhütung und/oder Hormonersatztherapie. Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ist das Medikament für die männliche Verhütung und/oder männliche Hormonersatztherapie. Bei einem anderen Ausführungsbeispiel ist das Medikament für die weibliche Verhütung und/oder die weibliche Hormonersatztherapie.

[0022] Die vorliegende Erfindung bezieht sich ferner auf ein Verfahren zur Verhütung und/oder die Hormonersatztherapie, umfassend das Verabreichen einer kontrazeptiven und/oder therapeutisch wirksamen Menge von Etonogestrel-Decanoat und/oder

Etonogestrel-Undecanoat und/oder Etonogestrel-Dodecanoat an ein Subjekt. Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ist das Subjekt ein männliches Objekt. Bei einem anderen Ausführungsbeispiel ist das Subjekt ein weibliches Subjekt.

[0023] Die vorliegende Erfindung liefert ausserdem die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge von Etonogestrel-Decanoat und/oder Etonogestrel-Undecanoat und/oder Etonogestrel-Dodecanoat für die Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung und/oder Vermeidung von weiblichen gynäkologischen Störungen wie Endometriose, Menorrhagie, Menometrorrhagie, prämenstruelles Syndrom und Dysmenorrhoe.

[0024] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung und/oder Vorbeugung von weiblichen gynäkologischen Strömungen wie Endometriose, Menorrhagie, Menometrorrhagie, prämenstruelles Syndrom und Dysmenorrhoe, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von Etonogestrel-Decanoat und/oder Etonogestrel-Undecanoat und/oder Etonogestrel-Dodecanoat an ein weibliches Subjekt.

[0025] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können über jeglichen geeigneten Weg verabreicht werden, der für den Fachmann verfügbar ist.

[0026] Im Falle der oralen Verabreichung kann eine feste Dosiseinheit, wie eine Tablette oder eine Kapsel verwendet werden. Die Verbindungen der Erfindung können mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger formuliert werden, wie dieser in der Standard-Referenz Gennaro et al, Remmington: The Science and Practice of Pharmacy, (20. Ausgabe, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, siehe insbesondere Teil 5: Pharmaceutical Manufacturing) beschrieben worden ist. Die Verbindungen der Erfindung und der pharmazeutisch verträgliche Träger können in festen Dosiseinheiten gepresst werden, wie Pillen, Tabletten oder können zu Kapseln oder Zäpfchen verarbeitet werden. Durch das Mittel von pharmazeutisch geeigneten Flüssigkeiten können die Verbindungen auch als ein Injektionspräparat in Gestalt einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion oder als ein Spray, beispielsweise ein Nasenspray, angewandt werden. Um Dosiseinheiten herzustellen, beispielsweise Tabletten, werden konventionelle Additive wie Füller, Farbstoffe, polymerische Binder, Gleitmittel, Flussverbeserer, Befeuchtungsmittel und Ähnliches in Betracht gezogen. Im allgemeinen kann jedes pharmazeutisch verträgliche Additiv eingesetzt werden, welches nicht mit der Wirkung der aktiven Wirkstoffe wechselwirkt. Die Verbindungen der Erfindung können auch in einem Implantat eingelassen werden, wie einem Vaginalring, einem Patch, ein Gel und Ähnliches.

[0027] Geeignete Träger, mit denen die Zusam-

setzungen verabreicht werden können, umfassend Lactose, Stärke, Cellulose-Derivate und Ähnliches oder Mischungen von diesen in geeigneten Mengen.

[0028] Die Dosis der Verabreichung und das Verabreichungsregime der Verbindungen gemäss der Erfindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon, welche zu verabreichen ist, wird von der zu erreichenden therapeutischen Wirkung abhängen und vom Verabreichungsweg und dem Alter und dem individuellen Subjekt variieren, dem das Medikament zu verabreichen ist und/oder das besondere Verhüttungsmittel- oder HRT-Regime, in welchem es benutzt wird. Typische Dosierungsmengen liegen zwischen 0.001-5 mg je kg Körpergewicht.

[0029] Die vorliegende Erfindung wird ferner unter Bezugnahme auf das folgende Beispiel beschrieben, welche in keiner Weise den in den Patentansprüchen vorgegebenen Rahmen des Schutzes für die Erfindung beschränken soll.

Beispiel- Kinetik der Etonogestrel C7, C9, C10, C11, C12 und C13 Ester bei Kaninchen

[0030] Die folgenden Etonogestrelester sind für Kaninchen vorbereitet und getestet worden:

- Etonogestrel-Heptanoat
- Etonogestrel-Nonanoat
- Etonogestrel-Decanoat
- Etonogestrel-Undecanoat
- Etonogestrel-Dodecanoat
- Etonogestrel-Tridecanoat

[0031] Etonogestrel-Pentadecanoat ist auch hergestellt worden.

[0032] Fig. 1 zeigt die chemische Struktur dieser Verbindungen.

[0033] Als Referenz ist Etonogestrel auch aufgeführt worden.

Herstellung von Etonogestrelestern

[0034] Die allgemeine Methologie für die Herstellung von Estern aus Alkoholen kann in beispielsweise Greene, T.W. et al, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, NY, 1999 (3. Auflage) gefunden werden. Die Herstellung von Estern aus tertiären Alkoholen (wie Etonogestrel) kann durch verschiedene Techniken durchgeführt werden, beispielsweise:

- 1) Tertiärer Alkohol, Carboxylsäure, Trifluoressigsäure-Anhydrid, DE 101 32 84 (1956);
- 2) Tertiärer Alkohol, Säurechlorid, Pyridin, Watson, T.G. et al, Steroids 41, 255 (1983);
- 3) Tertiärer Alkohol, Säurechlorid, TIOEt, Shafice, A. et al, Steroids 41, 349 (1983);
- 4) Tertiärer Alkohol, Carboxylsäure-Anhydrid, TsOH,

Benzol, Johnson, A.L., Steroids 20, 263 (1972); und 5) Tertiärer Alkohol, Carboxylsäure-Anhydrid, DMAP, CH_2Cl_2 , Shafice, A. et al, Steroids 41, 349 (1983).

Herstellung von (17 α)-13-Ethyl-11-methylen-17-[(1-oxononyloxy)-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-on (Etonogestrel-Nonanoat)

a) Eine Lösung aus Nonanoic-Säure (1.95 g) in trockenem Toluol (8 ml) ist auf 0°C herabgekühlt worden und mit Trifluoressigsäure-Anhydrid (2.6 g) behandelt worden. Nach 30 Min. Umrühren ist (17 α)-13-Ethyl-17-hydroxy-11-methylen-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-on (Etonogestrel, 2.0 g) in trockenem Toluol (15 ml) hinzugefügt worden und die Reaktionsmischung ist für 17 Std. bei Raumtemperatur umgerührt worden. Die Reaktionsmischung ist mit Wasser, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat, Wasser und Lauge gewaschen worden. Die organische Phase ist über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert worden. Das Residuum ist durch Säulenchromatographie (Toluol/Ethylacetat 95:5) gereinigt worden. Das Produkt (2.08 g) ist in Ethylacetat (40 ml) aufgelöst worden, auf 0°C gekühlt worden und mit wässrigem Natriumhydroxid (1 M, 13 ml) für 2 Std. umgerührt worden. Die Mischung ist mit Ethylacetat ausgezogen worden; die kombinierten organischen Phasen sind mit eiskaltem wässrigem Natriumhydroxid (1 M), Wasser und Lauge gewaschen worden, getrocknet worden und unter reduziertem Druck konzentriert worden. Die Säulenchromatographie ergab (17 α)-13-Ethyl-11-methylen-17-[(1-oxononyloxy)-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-on (1.25 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, J = 14.8, 9.5 und 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 2.69-2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.15 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Gemessene Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 465.3358. Berechnete Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 465.3363.

[0035] In einer analogen Weise zu dem oben beschriebenen Verfahren sind Etonogestrel-Decanoat, Etonogestrel-Undecanoat, Etonogestrel-Dodecanoat, Etonogestrel-Tridecanoat und Etonogestrel-Pentadecanoat hergestellt worden:

- b) (17 α)-13-Ethyl-11-methylen-17-[(1-oxohexyl)oxy]-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-on (Etonogestrel-Heptanoat). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, J = 14.8, 9.5 und 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.68-2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.24 (m), 1.15 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Gemessene Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 437.3027. Berechnete Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 437.3050.
- c) (17 α)-13-Ethyl-11-methylen-17-[(1-oxode-

cyl)oxy]-18,19-dinopregn-4-en-20-yn-3-on (Etonogestrel-Decanoat). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.84 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.67-2.18 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Gemessene Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 479.3508. Berechnete Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 479.3519.

d) (17 α)-13-Ethyl-11-methylen-I7-[(1-oxoundecyl)oxy]-18,19-dinopregn-4-en-20-yn-3-on (Etonogestrel-Undecanoat). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, J = 14.8, 9.5 und 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.68-2.18 (m), 2.63 (s, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Gemessene Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 493.3664. Berechnete Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 493.3676.

e) (17 α)-13-Ethyl-11-methylen-I7-[(1-oxododecyl)oxy]-18,19-dinopregn-4-en-20-yn-3-on (Etonogestrel-Dodecanoat). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.65-2.18 (m), 2.64 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Gemessene Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 507.3829. Berechnete Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 507.3832.

f) (17 α)-13-Ethyl-11-methylen-I7-[(1-oxotridecyl)oxy]-18,19-dinopregn-4-en-20-yn-3-on (Etonogestrel-Tridecanoat). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.65-2.18 (m), 2.64 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Gemessene Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 521.4007. Berechnete Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 521.3989.

g) (17 α)-13-Ethyl-11-methylen-I7-[(1-oxopentadecyl)oxy]-18,19-dinopregn-4-en-20-yn-3-on (Etonogestrel-Pentadecanoat). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.65-2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz). Gemessene Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 549.4278. Berechnete Masse $[\text{M} + \text{H}]^+$ 549.4302.

Pharmacokinetische Studien beim Kaninchen

[0036] Für die Feststellung des pharmacokinetischen Profils der verschiedenen Etonogestrelester nach der parenteralen Anwendung, ist die i.m. Anwendung beim kastrierten Kaninchenmodell anstelle von s.c. gewählt worden. Kurz gesagt, sind Kaninchen einmal (am Tag 1) die angezeigten Etonogestrelester mit 20 mg/kg in Erdnussöl injiziert worden (mit einer Konzentration von 40 mg/ml). An den Tagen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 21, 28, 35, 49, 63, 77, 92, 106, 120 und 133 ist Blut aus der Ohrarterie in EDTA-enthaltende Röhrchen abgenommen worden. EDTA-Plasma ist hergestellt worden (1500g, 15 Min.) und bei -20°C gelagert worden. Mit LC-MSMS

ist die Menge an Elternverbindung (Etonogestrel) in diesen Proben festgestellt worden. Die untere Grenze dieses neuen Assays war 0.5 nmol/l, von 0-250 nmol/l ist eine lineare Kurve erhalten worden mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9998.

[0037] Wie in der [Fig. 2a](#) dargestellt ergab Etonogestrel selbst sehr hohe Spitzenwerte (200 nmol/l), welche in 28 Tagen zu Niveaus von Etonogestrel unter 1 nmol/l abnahmen. Etonogestrel-Heptanoat ergab auch hohe initiale Spitzenwerte von Etonogestrel (120 nmol/l). Etonogestrel-Nonanoat gab kleinere Spitzenwerte, aber eine verlängerte Dauer bei den Serum-Niveaus von Etonogestrel oberhalb von 1 nmol/l. Im Vergleich zu den beiden anderen Estern in der [Fig. 2a](#) ergab Etonogestrel-Undecanoat die am meisten optimale Balance zwischen ursprünglichen Spitzen-Niveaus (max. 13 nmol/l nach 8 Tagen) und der Wirkungsdauer (mehr als 92 Tage oberhalb von 1 nmol/l).

[0038] Wie in der [Fig. 2b](#) gezeigt, ergab Etonogestrel-Decanoat einen initialen Spitzenwert von 24 nmol/l nach 5 Tagen, wohingegen Etonogestrel-Dodecanoat einen initialen Spitzenwert von 9 nmol/l nach 8 Tagen ergab. Bei Etonogestrel-Tridecanoat sind keine initialen Niveaus von Etonogestrel beobachtet worden.

[0039] Aus den [Fig. 2a](#) und [Fig. 2b](#) kann gesehen werden, dass die bevorzugten Etonogestrelester Etonogestrel-Decanoat, Etonogestrel-Undecanoat und Etonogestrel-Dodecanoat sind.

Patentansprüche

1. Etonogestrel-Undecanoat oder Etonogestrel-Decanoat.
2. Ein Verhütungsmittel und/oder Hormonersatztherapie-Kit, umfassend eine verhürend und/oder therapeutisch wirksame Menge von Etonogestrel-Undecanoat und/oder Etonogestrel-Decanoat und/oder Etonogestrel-Dodecanoat.
3. Kit nach Anspruch 2 für die männliche Verhütung und/oder männliche Hormonersatztherapie.
4. Kit nach Anspruch 2 für die weibliche Verhütung und/oder weibliche Hormonersatztherapie.
5. Verwendung von Etonogestrel-Undecanoat und/oder Etonogestrel-Decanoat und/oder Etonogestrel-Dodecanoat für die Herstellung eines Medikamentes für die Verhütung und/oder Hormonersatztherapie.
6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das Medikament für die männliche Verhütung und/oder männliche Hormonersatztherapie vorgesehen ist.

7. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das Medikament für die weibliche Verhütung und/oder weibliche Hormonersatztherapie vorgesehen ist.

8. Verwendung von Etonogestrel-Undecanoat und/oder Etonogestrel-Decanoat und/oder Etonogestrel-Dodecanoat für die Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung und/oder Vermeidung einer weiblichen gynäkologischen Störung.

9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die weibliche gynäkologische Störung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Endometriose, Menorrhagie, Meno-Metrorrhagie, prämenstruales Syndrom und Dysmenorrhoe.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

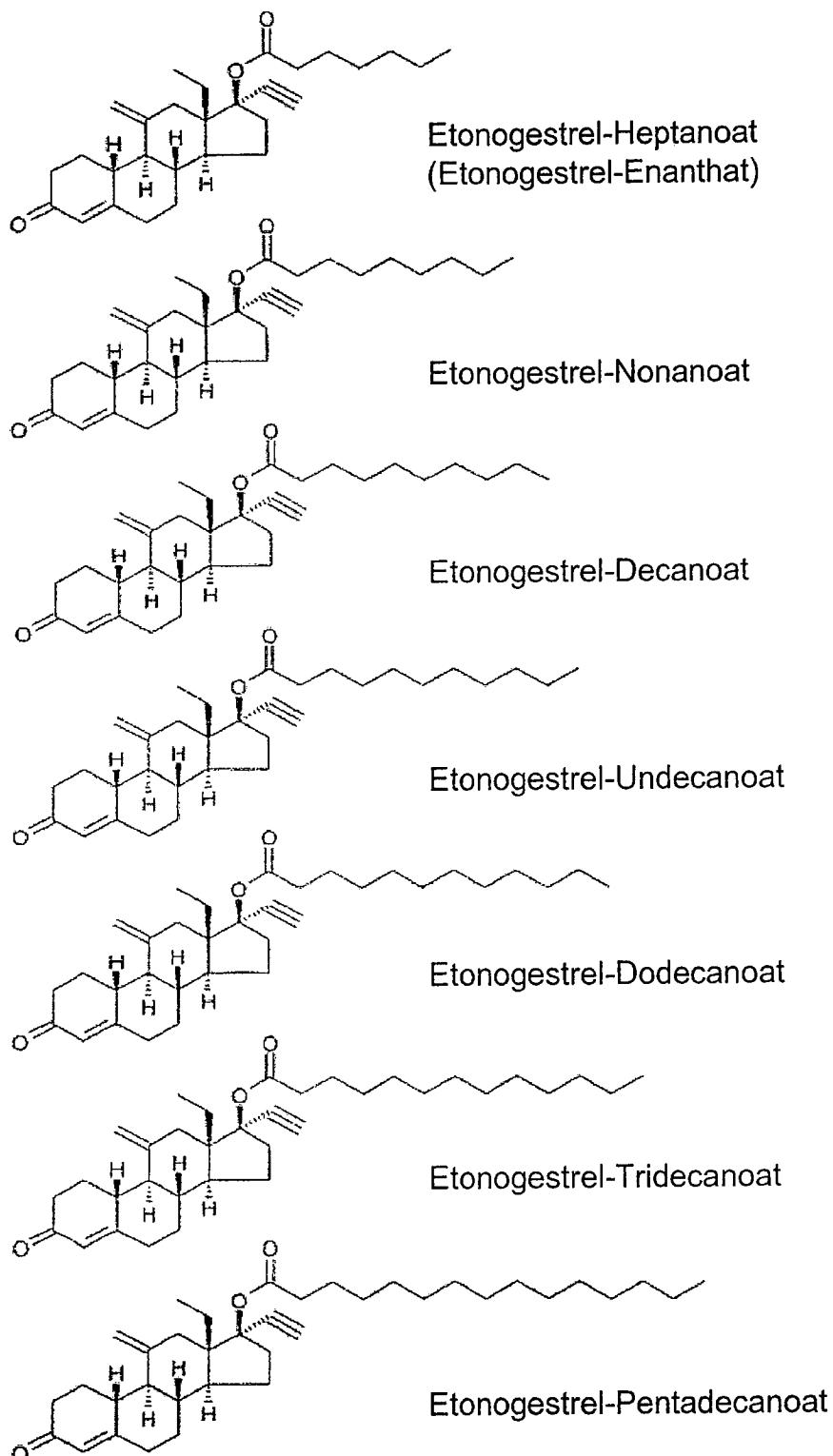


FIG. 1

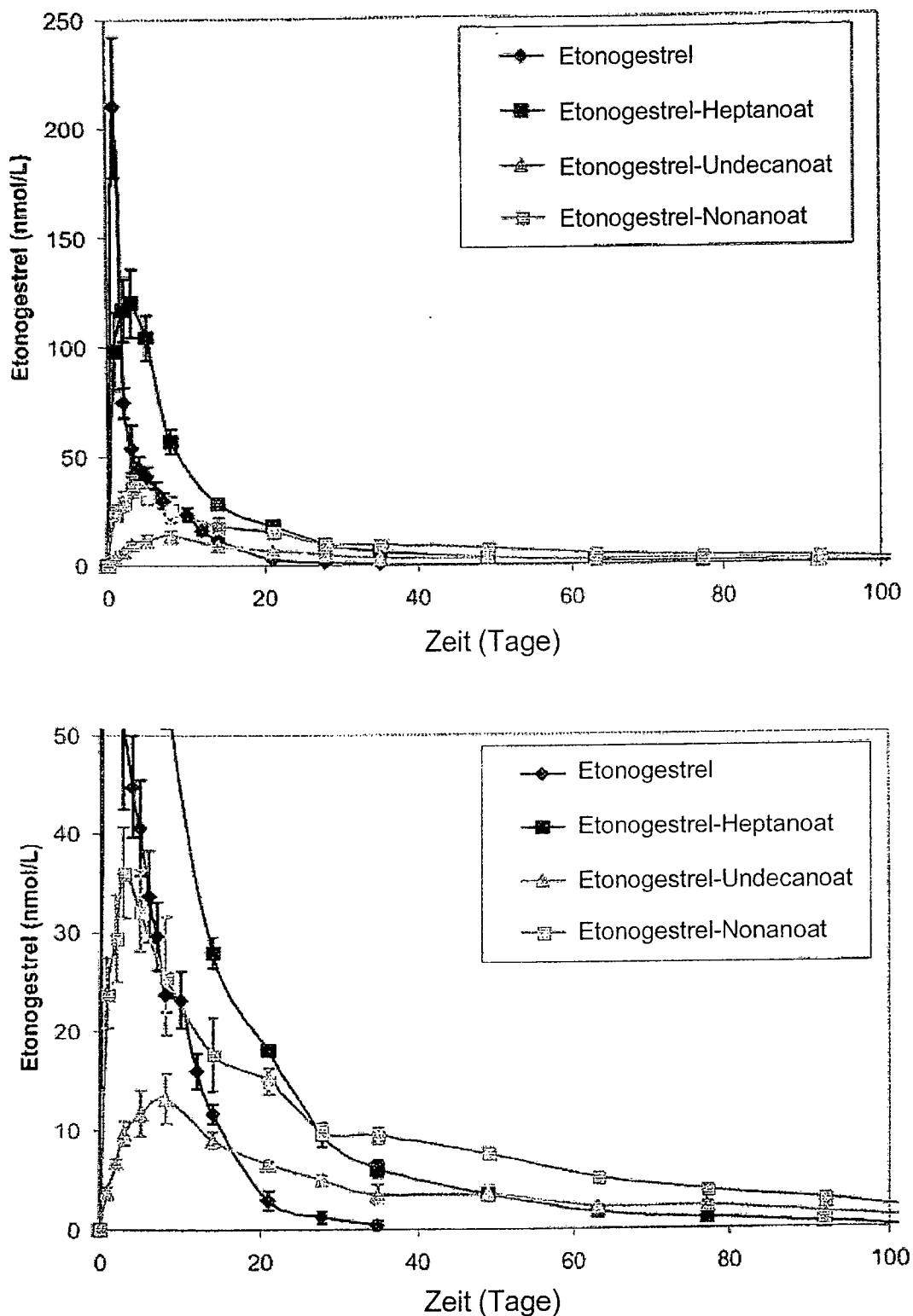
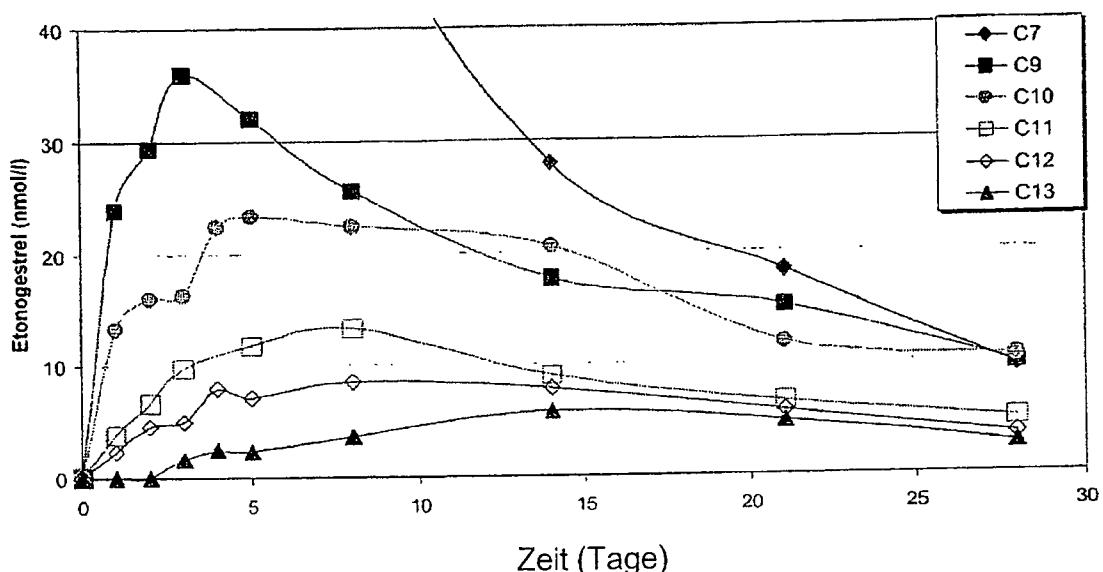


FIG. 2a

Plasma-Konzentration bei männlichen Kaninchen nach einer intramuskulären Injektion von den genannten Etonogestrel-Estern



- C7: Etonogestrel-Heptanoat
- C9: Etonogestrel-Nonanoat
- C10: Etonogestrel-Decanoat
- C11: Etonogestrel-Undecanoat
- C12: Etonogestrel-Dodecanoat
- C13: Etonogestrel-Tridecanoat

FIG. 2b