# 19 BUNDESREPUBLIK

### **DEUTSCHLAND**

# ① Offenlegungsschrift① DE 3720420 A1

(5) Int. Cl. 4: A 61 K 45/06 A 61 K 31/565



DEUTSCHES PATENTAMT

(21) Aktenzeichen: P 37 20 420.3 (22) Anmeldetag: 16. 6. 87 (43) Offenlegungstag: 29. 12. 88



(7) Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4709 Bergkamen, DE

2 Erfinder:

Elger, Walter, Dr.; Beier, Sybille, Dipl.-Biol. Dr.; Kosub, Beate; Fähnrich, Marianne, Dipl.-Biol.; Chwalisz, Krzysztof, Dr.; Hasan, Syed Hamiduddin, Dr., 1000 Berlin, DE; Potts, Gordon Oliver, Dr., North Chatham, N.Y., US

Progesteronsynthesehemmer und Antigestagene zur Geburtseinleitung oder für den Schwangerschaftsabbruch

Kombinationserzeugnisse, enthaltend einen Progesteronsynthesehemmer und ein Antigestagen sind zur gemeinsamen Verwendung zur Geburtseinleitung und für den Schwangerschaftsabbruch geeignet.

#### Patentansprüche

1. Kombinationserzeugnis zur gemeinsamen Verwendung zur Geburtseinleitung oder für den Schwangerschaftsabbruch, enthaltend einen Progesteronsynthesehemmer und ein Antigestagen

2. Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Progesteronsynthesehemmer und Antigestagen in einem Gewichtsverhältnis von 1:2 10

bis 1:60 stehen.

3. Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Progesteronsynthesehemmer und Antigestagen in getrennten Dosiseinheiten vorlie-

4. Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Progesteronsynthesehemmer und Antigestagen in einer gemeinsamen Dosiseinheit

- 5. Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekenn- 20 zeichnet, daß eine Progesteronsynthesehemmer-Dosiseinheit 5 bis 600 mg Epostan (4a,5-Epoxy- $3,17\beta$ -dihydroxy $4\beta$ , $17\alpha$ -dimethyl- $5\alpha$ -androst-2-en-2-carbonitril) oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen Progesteronsynthesehem- 25 mers enthält.
- 6. Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AG-Dosiseinheit 10 bis 200 mg 11β-((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17β-hydroxy-17α-propinyl-4,9(10)-estradien-3-on oder ei- 30 ne biologisch äquivalente Menge eines anderen Antigestagens enthält.

7. Verwendung von Progesteronsynthesehemmern und Antigestagenen zur getrennten oder gemeinsamen, gleichzeitigen oder zeitlich abgestuften An- 35 wendung zur Geburtseinleitung oder für den

Schwangerschaftsabbruch.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß Prostaglandin und Antigestagen in einem Gewichtsverhältnis von 1:2 bis 1:60 stehen.

Verwendung von 5 bis 600 mg Epostan als Progesteronsynthesehemmer oder einer biologisch äquivalenten Menge eines anderen Progesteronsynthesehemmers gemäß Anspruch 7.

10. Verwendung von 10 bis 200 mg 11 \(\beta\)-((4-N,N-Di-45 methylamino)-phenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on als Antigestagen oder einer biologisch äquivalenten Menge eines anderen Antigestagens gemäß Anspruch 7.

11. Verwendung von Progesteronsynthesehem- 50 mern zur Geburtseinleitung in Kombination mit

Antigestagenen.

12. Verwendung von Progesteronsynthesehemmern für den Schwangerschaftsabbruch in Kombi-

nation mit Antigestagenen. 13. Verwendung von Progesteronsynthesehem-

mern für die Behandlung der Endometriose, Dysmenorrhoe und von hormonabhängigen Tumoren in Kombination mit Antigestagenen.

#### Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Kombinationserzeugnis zur gemeinsamen Verwendung für die Einleitung der Geburt zum Termin bei Mensch und Tier und für den Ab- 65 bruch der normalen oder pathologischen Gravidität, enthaltend einen Progesteronsynthesehemmer und ein Antigestagen (AG) sowie die Verwendung von Proge-

steronsynthesehemmern für die angegebenen Indikationen in Kombination mit Antigestagenen.

Um Gefahren für Mutter und/oder Kind abzuwenden, ist es manchmal erforderlich, eine Geburt künstlich 5 einzuleiten oder eine Schwangerschaft vorzeitig zu be-

Dafür stehen chirurgische Techniken und pharmako-

logische Methoden zur Verfügung.

Eine mögliche pharmakologische Methode ist die vaginale oder intramuskuläre Applikation von Prostaglandinen, die im Falle des Schwangerschaftsabbruches im 1. oder 2. Schwangerschaftstrimester (Contraception 1983. Vol. 27, 51-60 und Int. J. Gynaecol. Obstet. 1982, Vol. 20, 383 - 386) vorgenommen wird.

Der Vorteil der Prostaglandin-Anwendung ist ihre Einsatzmöglichkeit über einen langen Zeitraum der Schwangerschaft. Als Nachteile der Prostaglandine sind akute Nebenwirkungen wie Schmerzen und Übelkeit zu nennen. Außerdem liegt die Erfolgsrate im Falle des Schwangerschaftsabbruches in fortgeschrittenen Phasen der Schwangerschaft auch bei einer längeren Dauer der Prostaglandinbehandlung nicht über 90%.

Eine andere Möglichkeit der Beendigung einer Schwangerschaft besteht in der Applikation eines Antigestagens (Med. et Hyg. 1982, Vol. 40, 2087 - 2093). Antigestagene sind besser verträglich als Prostaglandine, haben aber eine geringere Wirksamkeit, eine größere Latenz und individuelle Variabilität des Wirkungseintritts im Vergleich mit den Prostaglandinen. Außerdem wurde in der Klinik beobachtet, daß sie eine Tendenz zu z.T. schweren Blutungen aufweisen.

Die gemeinsame Verwendung von Prostaglandinen und Antigestagenen (EP 84 730 108.2) bringt zwar unbestreitbare Vorteile gegenüber der alleinigen Applikation der einzelnen Wirkstoffe (vor allem Reduktion der jeweiligen Wirkstoffmenge), löst aber z. B. nicht die Probleme, die generell bei der Verwendung von Prostaglandinen auftreten: unerwünschte Nebenwirkungen wie gastrointestinale Effekte oder Uterus-Schmerzen, die Behandlung muß stationär erfolgen, Lagerung und Haltbarkeit des Arzneimittels sind aufgrund mangelnder Stabilität begrenzt und/oder aufwendig, die anwenderfreundlichste Applikationsform, nämlich die orale, ist nicht möglich und damit auch nicht die Kombination beider Wirkstoffe in einer Tablette, Pille oder einem Dragee.

Als eine weitere Möglichkeit eine Schwangerschaft vorzeitig zu beenden ist die Behandlung mit Progesteronsynthesehemmern wie Epostan diskutiert worden (US-Patent 41 60 027). Es zeigte sich jedoch, daß beim Meerschweinchen in der fortgeschrittenen Gravidität auch mit solch hohen Dosen, die den Serumprogesteronspiegel deutlich absinken lassen, kein Abort ausgelöst werden kann. In der Frühgravidität des Menschen erhält 55 man auch mit höchsten Epostan-Dosen keine 100%ige

Erst wieder in der Kombination mit Prostaglandinen ist die klinische Behandlung erfolgreich, wobei jedoch sehr hohe Wirkstoffmengen (30 mg PGE2, 5×600 mg 60 Epostan) benötigt werden. Neben diesem Nachteil ist die Methode mit der oben diskutierten Problematik der Verwendung von Prostaglandinen belastet.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel für die angegebenen Verwendungen bereitzustellen, die die oben genannten Nachteile nicht aufweisen, gleichzeitig eine hohe, möglichst höhere Wirksamkeit im Vergleich zu den bekannten Mitteln haben und weniger Nebenwirkungen als diese aufweisen.

Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, daß die Verwendung einer Kombination von Progesteronsynthesehemmstoffen und Antigestagenen (kompetitiven Progesteronantagonisten), d.h. von Substanzen, die beide als Wirkungsprinzip die Hemmung der Progesteronwirkung aufweisen und jede für sich genommen auch in hohen Dosierungen nur unvollständig oder gar nicht wirksam sind, selbst bei dramatischer Reduktion dieser Dosen überraschenderweise voll wirksam sind.

Die erfindungsgemäße Kombination ist dabei nicht nur in hohem Maße zur Geburtseinleitung und zum Schwangerschaftsabbruch geeignet; sie findet zusätzliche Verwendung als Mittel gegen Endometriose, Dysmenorrhoe und zur Behandlung von hormonabhängigen Tumoren, wie zum Beispiel Mammacarninom und Meningeom.

Progesteronsynthesehemmer und Antigestagen werden gemeinsam oder getrennt, gleichzeitig und/oder zeitlich abgestuft (sequential), in einem Gewichtsver- 20 hältnis von im wesentlichen 1:2 bis 1:60 verwendet.

Die gemeinsame Behandlung mit Progesteronsynthesehemmern und Antigestagenen erfolgt in der Regel über 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 2 Tage.

Vorzugsweise können Progesteronsynthesehemmer 25 und Antigestagen auch kombiniert in einer Dosiseinheit appliziert werden.

Als Antigestagene kommen alle Verbindungen infrage, die eine starke Affinität zum Gestagenrezeptor (Progesteronrezeptor) besitzen und dabei keine eigene gestagene Aktivität zeigen. Als kompetitive Progesteronantagonisten kommen beispielsweise folgende Steroide infrage:

11 $\beta$ -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien3-on (RU-38486) und 11 $\beta$ -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-18-methyl-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on und 11 $\beta$ -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17a $\beta$ -hydroxy-17a $\alpha$ -propinyl-D-homo-4,9(10)-16-estratrien-3-on (Europäische Patentanmeldung 82 400 025.1 — Veröffentlichungs-Nr. 00 57 115); ferner

11 $\beta$ -p-Methoxyphenyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -ethinyl-4,9(10)-estradien-3-on (Steroids 37 (1981) 361 — 382) und 11 $\beta$ -(4-Dimethylaminophenyl)-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on.

Die Antigestagene werden gemäß vorliegender Erfindung in Mengen eingesetzt, die unterhalb der sonst für den Schwangerschaftsabbruch üblichen (und für eine 100%ige Erfolgsrate trotzdem oft nicht ausreichenden) 50 Mengen liegen. Im allgemeinen wird man mit 10 bis 200 mg  $11\beta$ -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)- $17\beta$ -hydroxy- $17\alpha$ -propinyl-4.9(10)-estradien-3-on pro Tag oder einer biologisch äquivalenten Menge eines anderen Antigestagens auskommen.

Als für die erfindungsgemäße Verbindung geeignete Progesteronsynthesehemmer kommen alle den Progesteronspiegel im Blut senkenden Inhibitoren des  $3\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Enzymsystems infrage. Das sind insbesondere Trilostan ( $4\alpha$ ,5-Epoxy-3,17 $\beta$ -dih- $\beta$ 0 ydroxy- $\beta$  $\alpha$ -androst-2-en-2-carbonitril) und Epostan ( $\beta$ 0 ydroxy- $\beta$ 1,17 $\beta$ -dihydroxy- $\beta$ 3,17 $\beta$ -dimethyl- $\beta$ 2-androst-2-en-2-carbonitril).

Die Progesteronsynthesehemmer werden in Mengen eingesetzt, die weit unterhalb der sonst für die angegebenen Indikationen üblichen Mengen liegen. Bei der Verwendung von Epostan als Progesteronsynthesehemmer wird man in der Regel mit insgesamt 5-600 mg,

vorzugsweise 30-300 mg, auskommen. Eine Dosiseinheit enthält etwa 5-300 mg Epostan oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen Progesteronsynthesehemmers.

Die Antigestagene und Progesteronsynthesehemmer können zum Beispiel lokal, topisch, enteral oder parenteral appliziert werden.

Für die bevorzugte orale Applikation kommmen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen infrage, die in üblicher Weise mit den in der Galenik üblichen Zusätzen und Trägersubstanzen hergestellt werden können. Für die lokale oder topische Anwendung kommen beispielsweise Vaginalzäpfchen oder transdermale Systeme wie Hautpflaster infrage.

Eine Dosiseinheit enthält etwa 10 bis 200 mg  $11\beta$ -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)- $17\beta$ -hydroxy- $17\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen Antigestagens.

Die nachstehenden Beispiele sollen die galenische Formulierung erläutern.

#### Beispiel 1

Zusammensetzung einer Tablette mit 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on zur oralen Applikation

10,0 mg 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-44,9(10)-estradien-3-on

140,5 mg Laktose

69,5 mg Maisstärke

2,5 mg Polyvinylpyrrolidon 25

2,0 mg Aerosil

0,5 mg Magnesiumstearat

225,0 mg Gesamtgewicht

#### Beispiel 2

Zusammensetzung einer Tablette mit 4α,5-Epoxy-3,17β-dihydroxy-4β,17α-dimethyl-5α-androst-2-en-2-carbonitril (Epostan) zur oralen Applikation

100 mg  $4\alpha$ ,5-Epoxy-3,17 $\beta$ -dihydroxy- $4\beta$ ,17 $\alpha$ -dimethyl- $5\alpha$ -androst-2-en-2-carbonitril

201 mg Laktose

139 mg Maisstärke

5,0 mg Polyvinylpyrrolidon 25

4,0 mg Aerosil

1,0 mg Magnesiumstearat

450,0 mg Gesamtgewicht

#### Beispiel 3

Zusammensetzung einer Tablette mit 4α,5-Epoxy-3,17β-dihydroxy-5α-androst-2-en-2-carbonitril (Trilostan) zur oralen Applikation

20,0 mg  $4\alpha$ ,5-Epoxy-3,17 $\beta$ -dihydroxy- $5\alpha$ -androst-2-en-2-carbonitril

218 mg Laktose

139 mg Maisstärke

5,0 mg Polyvinylpyrrolidon 25

4,0 mg Aerosil

1,0 mg Magnesiumstearat

450,0 mg Gesamtgewicht

#### Pharmakologische Beobachtungen

Für die Versuche an graviden Meerschweinchen wurden der Progesteronsynthesehemmer Epostan und das 118-((4-N,N-Dimethylamino)-phe- 5 Antigestagen nyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien3-on (RU 38486) als Modellsubstanzen ausgewählt. Die geprüften Dosierungen sind der Abbildung zu entnehmen.

Untersuchungen an graviden Meerschweinchen

## Prüfung der Kombination

#### Versuchsbeschreibung

Gravide Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von ca. 800 g wurden am 42. Tag der Schwangerschaft in den Versuch genommen (der 2. Tag der Vaginalöffnung in der Anpaarungsphase wurde als erster Tag der Gravidität gerechnet). Vor Versuchsbeginn wurde die Gra- 20 vidität durch Palpation kontrolliert. Die Behandlung mit den ausgewählten Prüfsubstanzen bzw. der Kombination erfolgte durch tägliche orale (Epostan) bzw. subcutane (RU 38486) Applikation am 43. und 44. Tag der Gravidität. Das Antigestagen wurde dazu in Benzylben- 25 zoat + Rizinusöl (Mischungsverhältnis 2+4,5) gelöst und die tägliche Dosis in einem Volumen von 1,0 ml s.c. injiziert. Die tägliche Dosis Epostan wurde mikrokristallin suspendiert in Myrj(R)/Kochsalzlösung verteilt auf zwei gleiche Dosen morgens und nachmittags appli- 30 ziert. Das eventuelle Ausstoßen von Früchten wurde unter und nach der Behandlung mehrfach täglich kontrolliert. Am 50. Tag der Gravidität wurden die Tiere getötet. Die Uteri wurden inspiziert und die Foeten befundet.

#### Ergebnisse

Die Ergebnisse der Versuche zur Abortinduktion beim graviden Meerschweinchen bei kombinierter Ver- 40 abreichung von Antigestagenen und Progesteronsynthesehemmer sind der Abbildung zu entnehmen.

#### Progesteronsynthesehemmer

Mit einer Dosis von 30,0 mg/Tag p.o. war Epostan total inaktiv im Hinblick auf abortive Wirkung (s. Abbildung).

#### Antigestagene

Mit dem Antigestagen RU 38486 war eine Unterbrechung einer bestehenden Schwangerschaft mit 10 mg/d s.c. bei 3 von 9 behandelten Tieren zu erzielen. Die Aborte erfolgten mit einer 4- bis 6-tägigen Latenz vom 55 Behandlungsbeginn (s. Abbildung).

Antigestagen/Progesteronsynthesehemmer-Kombination

Die Kombination von marginal wirksamen Antigestagendosen (10,0 mg RU 38486/d s.c.) mit einer unwirksamen Epostandosis von 30 mg/d p.o. führte zu einer 100%igen Abortrate und zu einem weit schnelleren Auftreten der Aborte. Die Latenzzeit ist auf maximal 2 65 Tage verkürzt worden (s. Abbildung).

10

35

50

- Leerseite -

Nummer: Int. Cl.<sup>4</sup>: Anmeldetag: Offenlegungstag: 37 20 420 A 61 K 45/06 16. Juni 1987 29. Dezember 1988

