

**Verwendung und Anwendungsregime einer pharmazeutischen Zusammensetzung
enthaltend Levonorgestrel und einen COX-Inhibitor zur bedarfsweisen
(„On-Demand“) Kontrazeption**

- 5 **[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, d.h.
- (a) ein Verfahren zur weiblichen kontrollierten „On-Demand“ Kontrazeption, bei dem eine pharmazeutische Zubereitung enthaltend Levonorgestrel (LNG) und ein COX-Inhibitor ausgewählt aus der Gruppe von Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen,
- 10 Nimesulide, Ketoprofen, Meloxicam, Piroxicam bedarfsweise in einem Zeitraum von bis zu 24, vorzugsweise in einem Zeitraum von 0-12 Stunden vor einem Geschlechtsverkehr verabreicht wird und
- (b) die Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung, enthaltend als Wirkstoffe Levonorgestrel und einen COX-Inhibitor, insbesondere Diclofenac, Piroxicam, Naproxen,
- 15 Ibuprofen oder Indomethacin zur „On-Demand“ Kontrazeption, bei dem die pharmazeutische Zubereitung bedarfsweise und einmalig vor einem erwarteten Geschlechtsverkehr verabreicht wird.

- [0002]** Alternativ kann die in dem Verfahren eingesetzte pharmazeutisch Zubereitung auch aus 2 Tabletten bestehen, wobei die erste vor dem Geschlechtsverkehr und die
- 20 zweite unmittelbar nach dem Geschlechtsverkehr eingenommen wird.

- [0003]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Anwendungsregime zur „On-Demand“ Kontrazeption, bei dem eine orale pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen COX-Inhibitor und Levonorgestrel in einer Dosis von 50-500 µg in einem Zeitraum von 0-12 Stunden vor dem Geschlechtsverkehr, gefolgt von einer
- 25 weiteren oralen pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 500 bis 1500 µg LNG und ggf. einen COX-Inhibitor in einem Zeitraum von bis zu 48 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr, eingenommen wird.

- [0004]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Kit zur „On Demand“ Kontrazeption enthaltend 2 oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitungen, bei
- 30 denen die erste Zubereitung einen COX-Inhibitor und niedrig dosiertes LNG in einer Dosis von 50-500 µg und die zweite Zubereitung „hochdosiertes“ LNG in einer Dosis von

500-1500µg enthält, wobei die 2-te Zubereitung gegebenenfalls zusätzlich ebenfalls einen COX-Inhibitor enthalten kann. Als COX-Inhibitoren kommen die zuvor genannten COX-Inhibitoren in Frage.

[0005] Die hormonale Kontrazeption, mit täglich oral verabreichten niedrigen Dosierungen von synthetischen Gestagenen und Estrogenen, ist neben der Verabreichung eines Gestagens mittels eines Intrauterinen Systems (IUS), wie z.B. Mirena®, zur Zeit die Methode, die die beste Wirksamkeit in der Verhinderung von Schwangerschaften in klinischen Studien gezeigt hat.

[0006] Die orale Kontrazeption erfordert eine kontinuierliche, tägliche, Einnahme von hormonbasierten Pillen, unabhängig von der Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs und damit von der Notwendigkeit eines kontrazeptiven Schutzes.

[0007] Für Frauen mit unregelmäßigem bzw. seltenem Geschlechtsverkehr, kommt es somit zu einer unnötig hohen und langen Exposition an Hormonen. Gerade für diese Nutzerinnengruppe besteht daher der Bedarf an einem Präparat, das nur bei Bedarf und zeitnah vor bzw. gegebenenfalls auch unmittelbar nach dem Geschlechtsverkehr eingenommen werden kann, gleichzeitig aber einen ähnlich hohen (empfangnisverhütenden) Schutz bietet, wie die klassischen oralen Kontrazeptiva.

[0008] Obwohl ein solcher Bedarf seit Jahrzehnten besteht (Canzler et al, Zbl. Gynäkol, 1984, 106:1182-1191), gibt es bis heute kein Präparat, das eine „On-Demand“¹ Empfängnisverhütung erlaubt (Aitken et al, Contraception, 2008, 78: S28-S35).

[0009] Hilfsweise greifen Frauen daher häufig auf Produkte zurück, die eigentlich für die Notfallverhütung oder andere Anwendungen erprobt und zugelassen sind. Zu nennen ist hier insbesondere eine Pille, bei der 1,5 mg Levonorgestrel als Einmaldosis innerhalb von 72 Stunden nach dem Koitus eingenommen wird. Dieses Präparat ist z.B. unter dem Handelsnamen Postinor®, Plan B® oder Levonelle® bekannt und wird z.B. in der EP 1448207 beschrieben.

¹ In der Literatur werden für eine bedarfsweise Empfängnisverhütung auch die Begriffe Contraception on Demand, Praekoitale Kontrazeption, Perikoitale Kontrazeption als Synonym verwendet.

[0010] In einer in 2003 in Ghana durchgeführten Studie wird berichtet, dass Frauen Norethisteron Tabletten, die für die Behandlung verschiedener gynäkologischer Erkrankungen zugelassen sind, als "On-Demand" Kontrazeptivum einsetzen.

[0011] Anekdotische Berichte und Daten, die bei Family Health International gesammelt wurden, bestätigen, dass Frauen in vielen, insbesondere Schwellenländern in Süd-Amerika und Afrika aber auch in Ländern wie Grossbritannien bewusst die für die Notfallverhütung entwickelten Präparate auch für „On-Demand“ Kontrazeption einsetzen.

[0012] Dabei wird jedoch übersehen, dass die verabreichte Dosis von 1,5 mg Levonorgestrel, trotz im allgemeinen guter Verträglichkeit, sehr hoch ist. So entspricht diese Menge, einer Dosis wie sie sonst verteilt über einen Zeitraum von 2 Monaten bei einer regelmäßigen Einnahme einer hormonhaltigen Pille (wie z.B. Microgynon®) zugeführt wird. Wird eine solche, für die Notfallverhütung gedachte Pille, gar mehrfach im Monat verwendet, kann die monatliche Hormondosis leicht zur einer 10-fach höheren Hormonbelastung führen, wie sie bei regelmäßiger Einnahme eines oralen Kontrazeptivs erreicht werden würde.

[0013] Eine solch hohe Dosis ist bei einer Einmalanwendung, wie sie bei der Notfallverhütung erforderlich ist, vertretbar, für eine „On-Demand“ Situation, die auch mehrfach im Monat eintreten kann, weniger vorteilhaft. So sind aufgrund der allgemein guten Verträglichkeit von LNG, auch bei Mehrfachgabe einer hohen Dosis, zwar keine ernsthaften Nebenwirkungen zu erwarten, allerdings hat eine solche Mehrfachgabe Auswirkungen auf den Zyklus der Anwenderin, der deutlich gestört wird.

[0014] Darüber hinaus übersehen die Anwenderinnen bei der off-label Nutzung von Präparaten für die Notfallverhütung in der „On-Demand“ Kontrazeption, dass diese Präparate nicht annähernd die gleiche kontrazeptive Sicherheit bieten², wie ein regelmäßig eingenommenes, hormonhaltiges orales Kontrazeptivum.

[0015] Die WO 2010/119030 beschreibt ein „On-Demand“ Präparat, bei dem als Gestagen Levonorgestrel oder Norgestrel in einem Dosisbereich von 0,5 bis 1,5 mg zur Anwendung kommen, wobei das Präparat 24 Stunden vor dem Geschlechtsverkehr angewendet werden soll. Da dieses Produkt jedoch im Grunde mit den vorhandenen

Produkten zur Notfallverhütung identisch ist, zeigt auch dieses Produkt nicht die gewünschte Effektivität, wie in einer durch Family Health International durchgeführten Studie zu „Contraception on Demand“ (CoD) mit 0,75 mg Levonorgestrel gezeigt wurde. So konnte in dieser Studie ein Pearl Index von nur 18,3 erreicht werden (95% confidence interval [CI] 5.0, 47.0)³.

[0016] Weitere bereits vor Jahrzehnten durchgeführte Studien zeigen, dass in verschiedenen Dosierungen postkoital verabreichtes Levonorgestrel einen kontrazeptiven Schutz bietet, der in etwa vergleichbar mit der Wirksamkeit von Kondomen und anderen Barriere-Methoden bei typischem Einsatz ist (siehe z.B.: United Nations Development Programme / United Nations Population Fund/World Health Organization / World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction; Task Force on Post-Ovulatory Methods of Fertility Regulation; „Efficacy and side effects of immediate postcoital levonorgestrel used repeatedly for contraception“, Contraception 2000; 61:303 - 308).

[0017] Brache et al. haben darüber hinaus den Einfluss einer einmaligen vaginalen Verabreichung eines Levonorgestrel Gels unmittelbar vor dem Geschlechtsverkehr auf die Ovulation untersucht (Brache et al, Empfängnisverhütung, 2007; 76:111-116).

[0018] Eine vaginale Anwendung von Levonorgestrel bzw. Norgestrel zur On-Demand Kontrazeption wird auch in der WO 2010/119030 (Ulmann et al.) vorgeschlagen. Dort sollen die Wirkstoffe vorzugsweise über einen vaginalen Ring, der 24 Stunden vor dem Geschlechtsverkehr eingesetzt wird, verabreicht werden. Eine orale, transdermale, buccale, sublinguale, parenterale bzw. rektale Verabreichung wird dort ebenfalls vorgeschlagen. Der von Ulmann beanspruchte Dosisbereich liegt jedoch im Bereich der bei der Notfallverhütung angewendeten Dosis (750 – 1500 µg LNG).

[0019] Die WO2007/045513 (Schering AG) beschreibt ein Gestagen (u.a. Levonorgestrel) und Ethinylestradiol haltiges Pflaster zur „On-Demand“ Kontrazeption, bei dem der Wirkstoff transdermal verabreicht wird.

² Raymond et al. Obstet Gynecol 2011;117:673–81

³ <http://f1000.com/717797870> (visited October 17, 2012)

[0020] Weitere Arzneimittelzubereitungen zur Notfallverhütung, wie sie z.B. in der EP 2445491 beschrieben werden, enthalten neben dem Hormon auch noch einen COX-Inhibitor, mit dem Ziel die Wirksamkeit des Präparates weiter zu steigern.

5 **[0021]** Alle in der Literatur und Patentliteratur beschriebenen Ansätze zur bedarfsweisen hormonellen Kontrazeption scheiterten in der Praxis jedoch daran, dass die beschriebenen Methoden nicht die kontrazeptive Sicherheit bieten, wie sie durch die regelmäßige Einnahme einer hormonhaltigen „Pille“ erreicht wird. Dieses erklärt sich u.a. daraus, dass der Effekt des Wirkstoffs auf die Inhibition der Ovulation erst eine gewisse
10 Zeit nach der Einnahme des Präparates eintritt, so dass man nicht von einem „On-Demand“ Präparat im eigentlichen Sinne sprechen kann. So wäre eine Einnahme im Prinzip mindestens 1 bis 2 Tage vor dem Geschlechtsverkehr erforderlich, wenn eine ähnliche Effektivität, wie bei einer regelmäßigen Pilleneinnahme erreicht werden sollte. Aber selbst wenn man diesen Nachteil in Kauf nehmen würde, ist die Wirkdauer einer so
15 frühzeitig eingenommen Einmalverabreichung zu kurz, so dass auch bei rechtzeitiger Einnahme eine Schwangerschaft auftreten kann, da Spermien in der Zervix bis zu 5 Tage nach dem Geschlechtsverkehr lebensfähig sind⁴. Darüber hinaus ist die erforderliche Hormondosis sehr hoch, so dass bei einer Mehrfacheinnahme, wie sie bei einer „On-Demand“ Situation eintreten kann, die Hormonbelastung bei der Anwenderin
20 zumindest zu einer Zyklusstörung führen kann.

[0022] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren zur „On-Demand“ Kontrazeption bereitzustellen, welches im Vergleich zu hormonalen postkoitalen Methoden eine höhere kontrazeptive Sicherheit gewährleistet, unter der Kontrolle der Frau steht und unmittelbar vor dem geplanten Geschlechtsverkehr (bis zu
25 maximal 24 Stunden zuvor) eingenommen wird. Weiterhin soll eine höhere Verträglichkeit als bei hormonalen Mitteln zur Notfallkontrazeption erreicht werden, indem eine nur reduzierte Hormondosis zum Einsatz kommt.

[0023] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Verwendung eines Präparates enthaltend Levonorgestrel und einen COX-Inhibitor ausgewählt aus der Gruppe von
30 Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Piroxicam, Meloxicam, gelöst.

⁴ Weinberg CR, Wilcox AJ, Biometrics 1995, 51: 405-412

[0024] Der Erfindung liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, dass durch die prae-coitale Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung, wie sie in der EP 2445491 A1 offenbart wird, eine hohe kontrazeptive Sicherheit erreicht werden kann und darüber hinaus die Wirkstoffspiegel und wichtiger noch der Effekt auf das Ovar, bereits nach sehr kurzer Zeit eintritt. Dieses konnte wie nachfolgend beschrieben durch klinische Daten gezeigt werden.

[0025] Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur weiblichen kontrollierten „on demand“-Kontrazeption, bei welchem eine pharmazeutische Zubereitung enthaltend Levonorgestrel und einen COX-Inhibitor, ausgewählt aus der Gruppe von Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Meloxicam, Piroxicam, bedarfsweise in einem Zeitraum von 0-24 Stunden vor einem erwarteten Geschlechtsverkehr verabreicht wird.

[0026] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung von pharmazeutischen Mitteln enthaltend Levonorgestrel und einen COX-Inhibitor ausgewählt aus der Gruppe Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Piroxicam, Meloxicam in der bedarfsweisen hormonalen Kontrazeption („Contraception on Demand“ oder kurz CoD). Unter den genannten COX-Inhibitoren sind Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen oder Piroxicam bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen oder Piroxicam.

[0027] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Anwendungsregime zur „On-Demand“ Kontrazeption, bei dem eine orale pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen COX-Inhibitor und Levonorgestrel in einer Dosis von 50-500 µg, vorzugsweise 100-200 µg LNG in einem Zeitraum von 0-24 Stunden, vorzugsweise von 6-12 Stunden vor dem Geschlechtsverkehr, gefolgt von einer weiteren oralen pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 500 bis 1500µg LNG und ggf. einen COX-Inhibitor in einem Zeitraum von bis zu 48 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr, eingenommen wird.

[0028] Diesem Anwendungsregime liegt die Erkenntnis zugrunde, dass der COX-Inhibitor, wie die klinischen Daten belegen, bereits unmittelbar nach der Einnahme eine

Wirkung auf die Ovulation hat. Demgegenüber wirkt das Levonorgestrel im Wesentlichen nur vor dem LH (luteinisierendes Hormon) - Peak⁵.

[0029] Durch ein entsprechendes Anwendungsregime kann erreicht werden, dass für einen ausreichend langen Zeitraum ausreichend hohe (Hormon-) Spiegel im Blut Plasma erreicht werden, um einer ungewollten Schwangerschaft entgegenzuwirken. So weisen Spermien, wie zuvor bereits ausgeführt, im weiblichen Genitaltrakt eine Lebensfähigkeit von ca. 5 Tagen auf.

[0030] Durch ein entsprechendes Anwendungsregime kann somit eine noch bessere Wirksamkeit des Präparates erreicht werden. Auch kann die Hormonbelastung in den Fällen weiter reduziert werden, wo es nicht zum erwarteten Geschlechtsverkehr gekommen ist, indem auf die Einnahme der zweiten Tablette, die die höhere Hormondosis enthält, verzichtet wird.

[0031] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft somit auch ein Kit zur „On Demand“ Kontrazeption enthaltend 2 oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitungen, bei denen die erste Zubereitung einen COX-Inhibitor und niedrig dosiertes LNG in einer Dosis von 50-500µg, vorzugsweise 100-200µg LNG und die zweite Zubereitung „hochdosiertes“ LNG in einer Dosis von 500-1500µg, vorzugsweise 500-1000µg LNG enthält, wobei die 2-te Zubereitung gegebenenfalls zusätzlich ebenfalls einen COX-Inhibitor enthalten kann. Als COX-Inhibitoren kommen Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Piroxicam, Meloxicam in Frage, wobei Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen und Piroxicam bevorzugt sind.

[0032] Sofern es sich um ein Einmaldosispräparat zur bedarfsweisen hormonalen Kontrazeption handelt, wird dieses vorzugsweise im Zeitraum von 0-24, vorzugsweise 6-12 Stunden vor dem geplanten Geschlechtsverkehr angewendet. Weiterhin bevorzugt ist die Einnahme des Einmaldosispräparates in einem Zeitraum von 0 – 1h.

[0033] In einer alternativen Ausführungsform kann das Einmaldosispräparat auch bis zu maximal 2 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr eingenommen werden.

⁵ Baird DT; RBMOnline - Vol. 18 Suppl. 1. 2009 32-36

[0034] Die Anwendungshäufigkeit eines „On-Demand“ Präparates sollte auf bis zu sechsmal pro Zyklus beschränkt werden, da es bei häufigerer Anwendung zu vermehrten Nebenwirkungen, d.h. insbesondere zu Zyklusstörungen kommen kann. Bei Anwenderinnen, bei denen eine „On-Demand“ Situation häufiger besteht, empfiehlt sich
5 hingegen z.B. die Verwendung eines konventionellen hormonellen Kontrazeptivums. Hier sind im Markt eine Vielzahl von hormonhaltigen „Pillen“ oder anderen hormonhaltigen Darreichungsformen zur Empfängnisverhütung, wie Vaginalringe (z.B. Nuvaring®) oder Hormonspiralen (z.B. Mirena®) verfügbar.

[0035] Wie zuvor ausgeführt, ist es eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung,
10 dass das Präparat als eine oder zwei Tabletten verabreicht wird. Es ist auch die Gabe in Form anderer oraler Darreichungsformen wie beispielsweise Hartkapseln, Schmelztabletten, Brausetabletten oder Granulat möglich. Weitere Darreichungsformen kommen für eine „On-Demand“ Anwendung aber ebenfalls in Frage. Zu nennen sind hier in erste Linie Intravaginale Ringe. Solche Ringe sind in der Kontrazeption bereits eine weitläufig
15 etablierte Alternative zur „normalen Pille“. Zu nennen ist hier an erster Stelle das weit angewendete Marktprodukt Nuvaring®, welches in dem Europäischen Patent EP 00876815 B1 beschrieben wird. Der Nuvaring® wird dabei über einen Zeitraum von 3 Wochen getragen und bietet der Nutzerin somit einen zyklus-durchgängigen kontrazeptiven Schutz. Für eine „On-Demand“ Anwendung ist dieser Ring jedoch nicht
20 geeignet, da die Freisetzungskinetik dieses Ringes auf eine Langzeitabgabe eingestellt ist. Eine schnelle kurzfristige Wirkstofffreigabe, wie sie für eine „On-Demand“ Situation erforderlich ist, ist mit einem solchen Ring nicht zu erreichen.

[0036] Ein Ring für eine „On-Demand“ Anwendung, der bereits kurze Zeit nach dem Einsetzen eine sichere Empfängnisverhütung garantiert, enthält erfindungsgemäß neben
25 dem Hormon (Levonorgestrel) als weiteren Wirkstoff noch den COX-Inhibitor. Wie bei oraler Anwendung kann auch hier durch einen entsprechenden Ringaufbau, z.B. durch Einbringen der unterschiedlichen Wirkstoffe in verschiedene Kompartimente des Rings, eine unterschiedliche Freisetzungskinetik erreicht werden (2-Phasen Ring). Entsprechend aufgebaute 2-Phasen Ringe sind erfindungsgemäß bevorzugt.

[0037] Der Ring wird von der Anwenderin 0-24 Stunden vor dem geplanten
30 Geschlechtsverkehr eingesetzt und verbleibt dann bis zu 148 Stunden, vorzugsweise 72 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr in der Vagina.

[0038] Die Verabreichung der Wirkstoffe über einen Vaginalring hat gegenüber einer Zubereitung als Tablette den Vorteil, dass der Ring von der Nutzerin entfernt werden kann, falls es nicht zum geplanten Geschlechtsverkehr kommt. Die Hormonbelastung der Anwenderin wäre damit weiter reduziert, insbesondere bei einem 2-Phasenring, da dieser in den ersten 24 Stunden nach dem Einsetzen zum überwiegenden Teil nur den COX-Inhibitor freisetzt. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass mit einem Vaginalring konstantere Wirkstoffspiegel über einen längeren Zeitraum unter Vermeidung von sehr hohen Peakplasmakonzentrationen, wie sie kurz nach einer oralen Gabe auftreten, erreicht werden können. Im Vergleich zur Verabreichung über eine Tablette führt dies insgesamt zu einer reduzierten systemischen Belastung an Wirkstoffen und damit zu weniger unerwünschten Wirkungen („Nebenwirkungen“).

[0039] „Bedarfsweise“ bedeutet bei diesem erfindungsgemäßen Verfahren und bei der erfindungsgemäßen Anwendung nicht optional. Vielmehr muss die Frau, um nicht schwanger zu werden, das erfindungsgemäße Verfahren in jedem Fall, in dem sie eine nicht erwünschte Schwangerschaft erwarten kann, anwenden.

[0040] Orale pharmazeutische Zubereitungen, wie sie in dem Verfahren zur weiblichen kontrollierten „on demand“-Kontrazeption zur Anwendung kommen, enthalten sofern es sich um ein Einmaldosispräparat handelt, Levonorgestrel in einer Menge von 50 – 1500 vorzugsweise 250 – 1500 µg. Weiterhin bevorzugt ist eine Menge an Levonorgestrel von 250 – 500 µg.

[0041] Als COX-Inhibitoren kommen Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Piroxicam, Meloxicam infrage, wobei Piroxicam, Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac und Indomethacin bevorzugt sind.

[0042] Die in dem pharmazeutischen Präparat enthaltene Menge an COX-Inhibitor variiert, je nach gewähltem Inhibitor. Erfindungsgemäß kommen die folgenden Dosisbereiche bei einer „On Demand“ Anwendung in Frage:

5	Indomethacin:	50 – 400 mg/Tag ⁶
	Diclofenac:	50 - 400 mg/Tag
	Naproxen:	500 - 3000 mg/Tag
	Ibuprofen:	500 - 5000 mg/Tag
	Nimesulide:	100 – 500 mg/Tag
10	Ketoprofen:	100 – 500 mg/Tag
	Piroxicam:	10 – 80 mg/Tag
	Meloxicam:	5 – 60 mg/Tag

[0043] Sofern die orale pharmazeutische Zubereitung, wie sie in dem Verfahren zur weiblichen kontrollierten „on demand“-Kontrazeption zur Anwendung kommt, aus 2 Tabletten besteht, enthält die erste Tablette neben einem der zuvor genannten COX-Inhibitoren in den genannten Dosisbereichen auch niedrig dosiertes LNG in einer Dosis von 50-500µg, vorzugsweise 100-200µg LNG und die zweite Tablette „hochdosiertes“ LNG in einer Dosis von 500-1500µg, vorzugsweise 500-1000µg LNG, wobei die 2-te Tablette gegebenenfalls zusätzlich ebenfalls einen COX-Inhibitor enthalten kann.

[0044] Entsprechende Präparate enthaltend LNG und einen COX-Inhibitor können, wie in der EP 2445491 A1 offenbart, hergestellt werden, indem die Wirkstoffe mit den üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen vermengt und anschließend zu einer Tablette verpresst werden. Weitere Herstellungsmöglichkeiten sind in den Beispielen 3-5 der vorliegenden Anmeldung offenbart.

[0045] Nachstehend wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen weiter erläutert. Diese Ausführungsbeispiele dienen lediglich der Erläuterung, sie wirken daher in keiner Weise beschränkend auf den Schutzgegenstand der vorliegenden Erfindung.

⁶ Sofern es sich um eine Tablette zur Einmalgabe handelt, entspricht die angegebene Menge, der in der Tablette enthaltenen Menge an COX-Inhibitor

Beispiel 1:**Einfluss einer einmaligen Gabe von Piroxicam auf die Ovulation der Frau**

In einer klinischen Phase IIa Studie (monozentrisch, doppel-blind, Placebo kontrolliert, randomisiert, Parallelgruppen) wurde Frauen im fertilen Alter Piroxicam in den

5 Dosierungen 20, 40 und 80 mg als orale Einmaldosis verabreicht. Insgesamt wurden 72 Frauen behandelt, von denen 18 Frauen 20 mg, 17 Frauen 40 mg, 20 Frauen 80 mg Piroxicam und 17 Frauen ein Placebopräparat erhielten. Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob die orale Einmalgabe von Piroxicam nach dem Beginn des LH-Anstieges einen Effekt auf die Ovulation im Vergleich zum Placebo bei gesunden, 10 jungen Frauen hat. Als Effekt wurde eine Ovulationshemmung oder -verzögerung um mindestens plus 24 Stunden länger als die mediane Dauer zwischen LH-Anstieg und Ovulation im unbehandelten Vorzyklus der Studienpopulation gewertet. Dazu wurden transvaginale Ultraschalluntersuchungen und Hormonspiegelmessungen durchgeführt. In die finale Studienausswertung wurden ausschließlich Frauen (n=64) ohne gravierende 15 Protokollabweichungen, die das Studienziel hätten beeinflussen können, eingeschlossen.

Es konnte gezeigt werden, dass es in allen Behandlungsgruppen zu einer Ovulationshemmung bzw. -verzögerung kam. In der Placebogruppe zeigten 2 Frauen eine Ovulationsverzögerung von mindestens plus 24 Stunden im Vergleich zum 20 unbehandelten Vorzyklus. In der 20 mg Gruppe wurde bei 8 Frauen, in der 40 mg Gruppe bei 7 Frauen und in der 80 mg Gruppe bei 11 Frauen eine Ovulationshemmung bzw. Verzögerung von mindestens plus 24 Stunden demonstriert. Das Resultat dieser Studie zeigt in allen drei Piroxicam Dosisgruppen einen ausgeprägteren Effekt auf die Ovulation als in der Placebogruppe. Die größte Ansprechrate war in der höchsten 25 Piroxicam Dosierung (80mg) zu erkennen (siehe Tabelle 1; Abbildung 1/1)

Tabelle 1.1: Anzahl der Frauen, die im Vergleich zur medianen Dauer zwischen LH-Anstieg und Ovulation im unbehandelten Vorzyklus eine mindestens plus 24 stündige Verzögerung der Ovulation zeigten; finales Auswerteset

	Placebo N = 16	20 mg Piroxicam N = 16	40 mg Piroxicam N = 16	80 mg Piroxicam N = 16
Anzahl (%) der Frauen	2 (12.5%)	8 (50.0%)	7 (43.8%)	11 (68.8%)

- 5 Des Weiteren ist zu erkennen, dass mit zunehmender Dosis an Piroxicam der Zeitraum (Median) zwischen LH-Anstieg und Ovulation im Behandlungszyklus im Vergleich zum Vorzyklus verlängert ist: Placebo - 3 Stunden; 20 mg Piroxicam - 17 Stunden; 40 mg Piroxicam - 15 Stunden und 80 mg Piroxicam - 228 Stunden (siehe Tabelle 1.2 und Abbildung 1/1).
- 10 **Tabelle 1.2:** Dauer [Stunden] vom LH-Anstieg bis zur Ovulation pro Zyklus; finales Auswerteset

		Placebo N = 16	20 mg Piroxicam N = 16	40 mg Piroxicam N = 16	80 mg Piroxicam N = 16
Zeit [Stunden] vom LH-Anstieg bis zur Ovulation im Vorzyklus	Mittelwert Median Bereich	47 47 35 – 58	48 47 33 – 72	44 47 24 – 58	58 49 32 – 96
Zeit [Stunden] vom LH-Anstieg bis zur Ovulation im Behandlungszyklus	Mittelwert Median Bereich	55 50 33 – 72	133 65 38 – 416	121 63 37 – 384	219 276 48 – 386

Beispiel 2:**Einfluss der Einmalapplikationen von Levonorgestrel und COX-Inhibitoren alleine oder in Kombination auf die Fertilität der Ratte**

Zum Nachweis der Wirkung von Substanzen auf die Fertilität ist die Ratte ein besonders
5 geeignetes Tiermodell, da sich der Zyklus anhand von Vaginalabstrichen leicht beobachten lässt und eine Anpaarung zuverlässig eine hohe Anzahl an Nachkommen generiert.

In den nachfolgenden Versuchen wurden weibliche Han Wistar Ratten mit einem
Gewicht von 200-270 g eingesetzt. Die Tiere wurden in Makrolonkäfigen in kontrolliert
10 belichteten Räumen (12 Stunden Dunkelheit: 12 Stunden Helligkeit) gehalten, mit einer Standard-Diät ernährt und mit Wasser ad libitum getränkt.

Levonorgestrel wurden in Benzylbenzoat/Rizinusöl (1+4 v/v) gelöst und die tägliche
Dosis in einem Volumen von 1 ml/kg Körpergewicht s.c. appliziert.

Die COX-Inhibitoren wurden in einer Trägerflüssigkeit (85 mg Myrj[®]53
15 Polyoxyl(50)stearat; CAS Nr. 9004-99-3) in 100 ml 0,9 % w/v NaCl-Lösung) suspendiert und die der Behandlungsgruppe entsprechende Dosis in einem Volumen von 2 ml / kg Körpergewicht oral verabreicht.

Es wurden zwei Zyklen anhand von Vaginalabstrichen vor Versuchsbeginn beobachtet.
Nur Tiere mit einem regelmäßigen 4-Tage-Zyklus kamen in den Versuch. Die Zuordnung
20 zu den Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert.

Die Tiere wurden im Pro-Östrus, dem Tag im Zyklus an dem abends der LH-Peak
erfolgte, mit den Testsubstanzen entweder alleine oder in Kombination einmalig
behandelt. Am Abend des Pro-Östrus erfolgte durch eine männliche Ratte die
Anpaarung der weiblichen Tiere. Eine erfolgreiche Anpaarung wurde durch einen
25 vaginalen Spermien Nachweis im Vaginalabstrich am nächsten Morgen geprüft. Der Einfluss auf die Fertilität wurde 9-15 Tage nach der Anpaarung durch die Anzahl der Implantationsstellen der Tiere ermittelt. Die Gruppengröße betrug n=6 Tiere pro Gruppe.

Wie aus den Tabellen 2.1 und 2.2 hervorgeht, zeigten bei diesen Versuchen Piroxicam
und Indomethacin in Kombination mit Levonorgestrel einen starken antifertilen Effekt,
30 wohingegen die Einzelgaben keinen oder nur einen deutlich geringeren Effekt aufwiesen. Bei den Versuchen mit Diclofenac und Ibuprofen zeigten die Kombinationen

mit Levonorgestrel ebenfalls den jeweils stärksten Effekt im Vergleich zur Applikation der jeweiligen Einzelsubstanzen (Tabellen 2.3 und 2.4).

Tabelle 2.1: Einfluss von einer einmaligen Applikation von Levonorgestrel (LNG) oder Piroxicam alleine oder in Kombination auf die Fertilität der weiblichen Ratte.

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt der Behandlung (Uhrzeit)	Summe der Implantationsstellen von 6 Tieren	Implantationen pro Tier (Mittelwert $\pm$ SD)
Vehikel	7:00	77	12,8 $\pm$ 1,8
LNG 0,5mg/Tier	7:00	50	8,3 $\pm$ 4,3
Piroxicam 2mg/Tier	7:00	57	9,5 $\pm$ 4,8
LNG 0,5mg/Tier + Piroxicam 2mg/Tier	7:00	10	1,7 $\pm$ 2,1
LNG 0,5mg/Tier	13:00	32	5,3 $\pm$ 3,1
Piroxicam 2mg/Tier	13:00	60	10,0 $\pm$ 5,3
LNG 0,5mg/Tier + Piroxicam 2mg/Tier	13:00	14	2,3 $\pm$ 1,2

5

Tabelle 2.2: Einfluss von einer einmaligen Applikation von Levonorgestrel (LNG) oder Indomethacin alleine oder in Kombination auf die Fertilität der weiblichen Ratte.

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt der Behandlung (Uhrzeit)	Summe der Implantationsstellen von 6 Tieren	Implantationen pro Tier (Mittelwert $\pm$ SD)
Vehikel	17:00	65	10,8 $\pm$ 5,5
LNG 0,5mg/Tier	17:00	45	7,5 $\pm$ 4,0
Indomethacin 1mg/Tier	17:00	29	4,8 $\pm$ 4,1
LNG 0,5mg/Tier + Indomethacin 1mg/Tier	17:00	12*	2,4 $\pm$ 3,7*

* Daten von n=5 Tieren, da ein Tier nicht angepaart wurde (kein Spermiennachweis im Vaginalabstrich)

10

Tabelle 2.3: Einfluss von einer einmaligen Applikation von Levonorgestrel (LNG) oder Diclofenac alleine oder in Kombination auf die Fertilität der weiblichen Ratte.

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt der Behandlung (Uhrzeit)	Summe der Implantationsstellen von 6 Tieren	Implantationen pro Tier (Mittelwert $\pm$ SD)
Vehikel	17:00	78	13,0 $\pm$ 1,1
LNG 0,5mg/Tier	17:00	34*	6,8 $\pm$ 5,9*
Diclofenac 4mg/Tier	17:00	22	3,7 $\pm$ 3,6
LNG 0,5mg/Tier + Diclofenac 4mg/Tier	17:00	18	3,0 $\pm$ 3,0

* Daten von n=5 Tieren, da ein Tier nicht angepaart wurde (kein Spermiennachweis im Vaginalabstrich)

5

Tabelle 2.4: Einfluss von einer einmaligen Applikation von Levonorgestrel (LNG) oder Ibuprofen alleine oder in Kombination auf die Fertilität der weiblichen Ratte.

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt der Behandlung (Uhrzeit)	Summe der Implantationsstellen von 6 Tieren	Implantationen pro Tier (Mittelwert $\pm$ SD)
Vehikel	17:00	76	12,7 $\pm$ 2,0
LNG 0,5mg/Tier	17:00	63	10,5 $\pm$ 4,5
Ibuprofen 12,5mg/Tier	17:00	65	10,8 $\pm$ 3,2
Ibuprofen 25mg/Tier	17:00	68	11,3 $\pm$ 2,6
LNG 0,5mg/Tier + Ibuprofen 12,5mg/Tier	17:00	27	4,5 $\pm$ 3,9
LNG 0,5mg/Tier + Ibuprofen 25mg/Tier	17:00	47	7,8 $\pm$ 3,4

Tabelle 2.5: Einfluss von einer einmaligen Applikation von Levonorgestrel (LNG) oder Naproxen alleine oder in Kombination auf die Fertilität der weiblichen Ratte.

Behandlungsgruppe	Zeitpunkt der Behandlung (Uhrzeit)	Summe der Implantationsstellen von 6 Tieren	Implantationen pro Tier (Mittelwert $\pm$ SD)
Vehikel	17:00 20:00	78	13,0 $\pm$ 1,9
LNG 0,5mg/Tier	17:00	39*	7,8 $\pm$ 5,9
Naproxen 10 mg/Tier	20:00	23**	5,8 $\pm$ 4,4
Naproxen 2 x 5mg/Tier	17:00 20:00	44	7,3 $\pm$ 3,6
LNG 0,5mg/Tier + Naproxen 10 mg/Tier	17:00	44	8,8 $\pm$ 2,1
LNG 0,5mg/Tier + Naproxen 2 x 5mg/Tier	17:00 20:00	43	7,2 $\pm$ 3,0

* Daten von n=5 Tieren, da ein Tier während der Schwangerschaft verstorben

** Daten von n=4 Tieren, da zwei Tiere während der Schwangerschaft verstorben

5

Die Gabe von 10 mg/Tier Naproxen alleine bewirkte eine Reduktion der Fertilität in der Ratte (siehe Tabelle 2.5). Die Kombination von Naproxen und Levonorgestrel führte jedoch zu keiner darüber hinausgehenden Reduktion der Implantationsstellen im Rattenfertilitätstest. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Prostaglandin E2 (PEG2) Synthese in den Ovarien unter Einwirkung von Naproxen verringert wurde, jedoch der Anstieg der PEG2-Konzentration in den Ovarien vor der Ovulation nicht vollständig inhibieren wurde (siehe Tabelle 2.6.). Die unvollständige Inhibition des Anstieges der PEG2-Konzentration in den Ovarien hat wahrscheinlich dazu geführt, dass die Gabe von Naproxen nicht die antifertile Wirkung von Levonorgestrel in dem Rattenfertilitätsmodell verstärkt hat. Eine höhere Dosis an Naproxen, die zu einer vollständigen Inhibition der PEG2-Synthese in den Ovarien geführt hätte, kann jedoch aus technischen Gründen (Löslichkeit von Naproxen, keine weiteren Applikationen während des Anpaarprozesses) in diesem Rattenmodell nicht getestet werden. Smith et al. hat beobachtet, dass die Einnahme von Naproxen über einen längeren Zeitraum zur Behandlung von Morbus Bechterew, eine antifertile Wirkung hatte [Smith et al. Br J Rheumatol. 1996;35(5):458-62]. Diese Beobachtungen zeigen, dass Naproxen die

10

15

20

Fertilität im Menschen hemmt. Sie geben jedoch keinen Hinweis, ob bereits die Einmalgabe von Naproxen in Kombination mit einem Gestagen vor dem Geschlechtsverkehr eine antifertile Wirkung hat. Auf Grund der gezeigten Inhibition der PEG2-Synthese in den Ovarien ist jedoch anzunehmen, dass Naproxen nach

5 Einmalgabe die gleiche Wirkung wie Piroxicam, Indomethacin, Diclofenac und Ibuprofen auf die Ovulation hat.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Naproxen die PEG2-Synthese im Plasma stark inhibiert (siehe Tabelle 2.6). Jonsson und Hammarström konnten in einer klinischen Studie zeigen, dass die Gabe von einem Prostaglandin-Synthese-

10 Inhibitor (Diclofenac), zu einer Reduktion der Zervixsekretion geführt hat [Jonsson und Hammarström. Human Reproduction 1993; 8(8):1168-1172]. Des Weiteren ist bekannt, dass die Prostaglandin-Konzentrationen im Zervixschleim zum Zeitpunkt der Ovulation sehr hoch sind und die Migration der Spermien im Zervixschleim positiv beeinflusst [Charbonnel et al. Fertility and Sterility 1982; 38:109-111; Eskin et al. Obstet Gynecol. 15 1973 Mar;41(3):436-9]. Somit könnte die Inhibition der PEG2-Synthese im Plasma durch die Gabe von Naproxen einen Effekt auf den Zervixschleim haben und die antifertile Wirkung von Gestagenen auf den Zervixschleim verstärken.

Da die Daten eine Inhibition der PEG2-Synthese durch die Gabe von Naproxen belegen, ist das Verfahren zur weiblichen kontrollierten "On Demand"-Kontrazeption, dadurch 20 gekennzeichnet, dass eine pharmazeutische Zubereitung enthaltend Levonorgestrel und Naproxen bedarfsweise und einmalig in einem Zeitraum von 0-24 Stunden vor einem erwarteten Geschlechtsverkehr verabreicht wird, Gegenstand der Erfindung.

Tabelle 2.6: PEG2 Konzentration [pg/500µg Gewebe] in den Ovarien 2, 4, und 6 Stunden nach oraler Applikation von 20 mg/kg Naproxen (Gabe erfolgte um 16:00 Uhr).

Zeitpunkt der Probenahme (Uhrzeit)	Prostaglandin E2 in den Ovarien [pg/500µg Gewebe]				Prostaglandin E2 im Plasma [pg/500µg Gewebe]			
	Vehikel		Naproxen		Vehikel		Naproxen	
	Mittelwert	SE	Mittelwert	SE	Mittelwert	SE	Mittelwert	SE
18:00	60,8	16,8	12,9	0,9	120,7	65,0	21,5	3,5
20:00	141,7	85,7	32,1	10,3	100,6	21,0	23,3	7,8
22:00	290,5	139,2	72,4	19,0	184,0	63,1	20,5	4,4

*Beispiel 2a:**Einfluss der Einmalapplikationen von Levonorgestrel und COX-Inhibitoren alleine oder in Kombination auf die Fertilität der Ratte – Einfluss auf den Zervixschleim*

Der Zervixschleim spielt in der Kontrazeption eine wichtige Rolle, da er zyklusabhängig die Spermienmigration von der Vagina in den Uterus begünstigt bzw. verhindert. An den 5 Tagen um den Eisprung herum wird der sonst zähflüssige Zervixschleim unter dem Einfluss des zu dieser Zeit gebildeten Estrogen dünnflüssig, glasklar und fadenziehend. Es tritt die charakteristische Bildung von farnkrautähnlichen NaCl-Kristallen im getrockneten Zervixschleim auf (Ferning). Diese Struktur ermöglicht ein Aufsteigen der 10 Spermien in den Uterus. An den unfruchtbaren Tagen verliert der Zervixschleim unter dem Einfluss von Progesteron diese Eigenschaft und ist zähflüssig bis klebrig, von pappiger Konsistenz und verschließt als eine natürliche Barriere den Muttermund. Somit verhindert der Zervixschleim an den unfruchtbaren Tagen die Migration der Spermien in den Uterus. Die Empfängnisverhütung von Gestagen-haltigen Verhütungsmitteln beruht 15 unter anderem auch auf der Wirkung der Gestagene auf den Zervixschleim.

Die Wirkung der Gestagene auf den Zervixschleim ist für die Bedarfskontrazeption im Vergleich zur Notfallkontrazeption (Emergency contraception) wichtig, da sie wesentlich zur Wirksamkeit der Gestagene bei der Bedarfskontrazeption beiträgt. Bei der 20 Notfallkontrazeption spielt die Wirkung der Gestagene auf den Zervixschleim keine Rolle, da die Anwendung des Verhütungsmittels mehrere Stunden nach dem Geschlechtsverkehr erfolgt und somit die Spermien zum Zeitpunkt der Einnahme bereits in den Uterus gewandert sind. Der Einfluss von pharmakologischen Verhütungsmitteln auf den Zervixschleim wird mit Hilfe des Spermien-Migrationstestes (Sperm-Swim-up analyses) und mit der Analyse des Einflusses auf die Bildung der farnkrautähnlichen 25 NaCl-Kristallen im getrockneten Zervixschleim (Ferning) untersucht.

Beispiel 3:**Kombinationstabletten enthaltend 60 mg Piroxicam und 0,5 mg Levonorgestrel**

In einem Wirbelschichtgranulator werden 4,17 g Levonorgestrel, 500 g Piroxicam,
5 jeweils 422,9 g Laktosemonohydrat und Mikrokristalline Cellulose sowie 60 g
Croscarmellose Natrium vorgelegt. Diese Pulvermischung wird mit einer
Granulierflüssigkeit granuliert, welche aus 60 g Hydroxypropylmethylcellulose 5cP, 15 g
Natriumlaurylsulfat und 1440 g Wasser besteht. Nach dem Trocknen des Granulates im
Wirbelschichtgranulator und nachfolgendem Sieben wird das Granulat mit 15 g
10 Magnesiumstearat für 5 Minuten nachgemischt. Die Pulvermischung wird dann auf einer
Rundlauftablettenpresse zu runden Tabletten von 180 mg Masse und einem
Durchmesser von 8 mm verpresst. Nachfolgend werden die Tabletten mit einer
Dispersion aus 44,2 g Fertigfilmlackpulver und 250,3 g Wasser überzogen. Das
Fertigfilmlackpulver besteht zu 50,56 % aus Hypromellose 5cP, 10,12 % Macrogol3350,
15 10,12 % Talkum, 23,20 % Titandioxid und 6,00 % Eisenoxid gelb. Die Tabletten müssen
6 – 12 Stunden vor dem geplanten Geschlechtsverkehr von der Frau eingenommen
werden.

Beispiel 4: Kit enthaltend 100 mg Diclofenac und 1 mg Levonorgestrel

20 Es wird eine Faltschachtel gefertigt, welche Diclofenac Retardkapseln 100 mg sowie
Levonorgestrel Tabletten 1 mg enthält. Ferner enthält die Faltschachtel eine Packungs-
beilage, die beschreibt, dass die Diclofenac Retardkapseln von der Frau 6 bis 12
Stunden vor dem Geschlechtsverkehr und die Levonorgestrel Tabletten innerhalb von
24 Stunden danach oral einzunehmen sind. Ferner wird in der Packungsbeilage darauf
25 hingewiesen, dass die Einnahme der Levonorgestrel Tabletten entfallen kann, wenn es
nicht zum Geschlechtsverkehr kommt.

Die Diclofenac Retardkapseln 100 mg werden wie in EP 0519870B1 beschrieben
hergestellt.

30

Zur Herstellung der Levonorgestrel Tabletten 1 mg werden in einem Wirbelschicht-
granulator 17,6 g Levonorgestrel, 907 g Milchzucker, 459 g mikrokristalline Cellulose

und 45 g Croscarmellose Natrium vorgelegt. Die Pulvermischung wird mit einer Granulierflüssigkeit aus 60 g Hydroxypropylmethylcellulose 5cP und 1440 g Wasser granuliert. Nach dem Trocknen und Sieben wird mit 12 g Magnesiumstearat nachgemischt und zu runden Tabletten von 85 mg Masse und einem Durchmesser von 6 mm auf einer Rundlauftablettenpresse verpresst. Die Tabletten werden mit 35,3 g Fertigfilmlackpulver überzogen, welches dieselbe Zusammensetzung hat wie in Beispiel 2 angegeben. Die Diclofenac Retardkapseln und die Levonorgestrel Tabletten werden in zwei Blisternäpfe eines Blisterstreifens eingesiegelt, wobei auch die Blisterstreifen noch einen Hinweis aufgedruckt haben, dass die Kapsel vor und die Tablette gegebenenfalls nach dem Geschlechtsverkehr einzunehmen sind.

Beispiel 5 Schmelztabletten mit 75 mg Indomethacin und 0,25 mg Levonorgestrel

Es wird eine Hilfsstoffmischung bestehend aus Mannitol, Sorbitol, Polyplasdone XL und Syloid hergestellt wie in WO2003051338 Beispiel 1 Formulierung A beschrieben.

Nachfolgend wird eine Vormischung aus 31,3 g Levonorgestrel und 0,282 kg obiger Hilfsstoffmischung hergestellt. Die Vormischung wird mit 9,38 kg Indomethacin, 31,1 kg obiger Hilfsstoffmischung und 638 g Pfefferminzaroma gemischt. Es wird noch 1,06 kg Magnesiumstearat zugesetzt und erneut gemischt. Diese pressfertige Mischung wird auf einer Rundlauftablettenpresse zu Schmelztabletten (orally disintegrating tablets) von 340 mg Masse und einem Durchmesser von 10 mm verpresst. Jeweils 2 Schmelztabletten werden in einem Alu/Alu – Blister eingesiegelt und in eine Faltschachtel zusammen mit einem Beipackzettel verpackt. Der Beipackzettel enthält einen Hinweis, dass spätestens 6 Stunden vor dem geplanten Geschlechtsverkehr¹ Schmelztablette und innerhalb von 24 Stunden nach erfolgtem Geschlechtsverkehr eine weitere Schmelztablette einzunehmen ist. Wenn kein Geschlechtsverkehr zustande kommt, kann die Einnahme der 2. Schmelztablette entfallen. Ferner beschreibt der Beipackzettel, dass die Tabletten ohne Wasser durch Einlegen in den Mund einzunehmen sind. Die Tablette zerfallen auf der Zunge und die entstehende Dispersion wird geschluckt.

Beschreibung der Abbildungen:**Abbildung 1/1**

Adaptierte Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung der Ovulationsverzögerung nach Gabe von Piroxicam im Vergleich zur Gabe von einem Placebopräparat. Die Darstellung

5 basiert auf den Werten, die in Tabelle 1.2 gezeigt sind. Auf der X-Achse ist die Zeit nach dem LH-Anstieg in Tagen aufgetragen. Die Y-Achse zeigt die Anzahl der untersuchten Frauen, bei denen noch keine Ovulation stattgefunden hat [%]. Die einzelnen Kurven stellen die einzelnen Behandlungsgruppen dar: Placebogruppe (durchgehende Linie); 20

10 mg Piroxicam (gestrichelte Linie bestehend aus kurzen Strichen), 40mg Piroxicam (gestrichelte Linie bestehend aus langen Strichen) und 80 mg Piroxicam (gestrichelte Linie bestehend aus alternierenden langen und kurzen Strichen).

Patentansprüche:

1. Verfahren zur weiblichen kontrollierten "On Demand"-Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, dass eine pharmazeutische Zubereitung enthaltend Levonorgestrel und einen COX-Inhibitor, ausgewählt aus der Gruppe von Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Piroxicam, bedarfsweise und einmalig in einem Zeitraum von 0-24 Stunden vor einem erwarteten Geschlechtsverkehr verabreicht wird.
5
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zubereitung frühestens 24 Stunden vor dem erwarteten Geschlechtsverkehr verabreicht wird.
10
3. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zubereitung einmalig 0 - 6 Stunden vor dem erwarteten Geschlechtsverkehr verabreicht wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3 dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zubereitung einmalig 0 - 1 Stunde vor dem erwarteten Geschlechtsverkehr verabreicht wird.
15
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4 dadurch gekennzeichnet, dass als COX-Inhibitor Diclofenac, Indomethacin, Ibuprofen, Naproxen oder Piroxicam verwendet wird.
6. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend Levonorgestrel und einen COX-Inhibitor ausgewählt aus der Gruppe von Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Piroxicam für die „On-Demand“ Kontrazeption.
20
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass als COX-Inhibitor Diclofenac, Indomethacin, Ibuprofen, Naproxen oder Piroxicam eingesetzt wird.
25
8. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass als COX-Inhibitor Diclofenac eingesetzt wird.
9. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass als COX-Inhibitor Indomethacin eingesetzt wird.

10. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass als COX-Inhibitor Naproxen eingesetzt wird.

11. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass als COX-Inhibitor Ibuprofen eingesetzt wird.

5 12. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die nachfolgenden Mengen an COX-Inhibitor verwendet werden

Indomethacin: 50 - 400 mg/Tag

Diclofenac: 50 - 400 mg/Tag

Naproxen: 500 - 3000 mg/Tag

10 Ibuprofen: 500 - 5000 mg/Tag

Nimesulide: 100 – 500 mg/Tag

Ketoprofen: 100 – 500 mg/Tag

Piroxicam: 10 – 80 mg/Tag

15 13. Verwendung nach einem der Ansprüche 6 - 12, dadurch gekennzeichnet, dass 50 -1500 µg Levonorgestrel eingesetzt werden.

14. Verwendung nach einem der Ansprüche 6 - 12, dadurch gekennzeichnet, dass 250 - 1500 µg Levonorgestrel eingesetzt werden.

20 15. Verwendung nach einem der Ansprüche 6 - 12, dadurch gekennzeichnet, dass 250 - 500 µg Levonorgestrel eingesetzt werden.

25 16. Verfahren zur hormonalen weiblichen kontrollierten "On Demand"-Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, dass in einem Zeitraum von 0 - 24 Stunden vor einem zu erwarteten Geschlechtsverkehr zunächst eine pharmazeutische Zubereitung und in einem Zeitraum von 0 - 48 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr eine zweite pharmazeutische Zubereitung eingenommen wird, wobei die vor und nach dem Geschlechtsverkehr eingenommenen Zubereitungen identisch sind und sowohl (a) einen COX-Inhibitor ausgewählt aus der Gruppe von Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, oder Piroxicam als auch (b) Levonorgestrel enthalten.

17. Verfahren zur hormonalen weiblichen kontrollierten "On Demand"-

Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, dass in einem Zeitraum von 0 - 24 Stunden vor einem zu erwarteten Geschlechtsverkehr zunächst eine pharmazeutische Zubereitung und in einem Zeitraum von 0 - 48 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr eine zweite pharmazeutische Zubereitung eingenommen wird, wobei die vor dem Geschlechtsverkehr eingenommene Zubereitung (a) einen COX-Inhibitor ausgewählt aus der Gruppe von Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Piroxicam und (b) Levonorgestrel in einer Dosis von 50-500 µg enthält und die nach dem Geschlechtsverkehr eingenommene Zusammensetzung Levonorgestrel in einer Dosis von 500 – 1500 µg und gegebenenfalls zusätzlich den jeweils in der ersten Tablette gewählten COX-Inhibitor enthält.

18. Verfahren zur hormonalen weiblichen kontrollierten "On Demand"-Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, dass ein vaginaler Ring enthaltend Levonorgestrel und einen COX-Inhibitor, ausgewählt aus der Gruppe von Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Piroxicam, in einem Zeitraum von 0 - 24 Stunden vor einem erwarteten Geschlechtsverkehr eingesetzt wird und bis zur 148 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr getragen wird.

19. Anwendungsregime zur hormonalen weiblichen kontrollierten "On Demand"-

Kontrazeption, dadurch gekennzeichnet, dass eine pharmazeutische Zubereitung enthaltend Levonorgestrel und einen COX-Inhibitor, ausgewählt aus der Gruppe von Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Piroxicam in einem Zeitraum von 0 - 24 Stunden vor einem erwarteten Geschlechtsverkehr und in einem Zeitraum von 0 - 48 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr eingenommen wird.

20. Anwendungsregime nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die erste, vor dem Geschlechtsverkehr eingenommene Tablette (a) einen COX-Inhibitor ausgewählt aus der Gruppe von Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Piroxicam und (b) Levonorgestrel in einer Dosis von 50-500 µg enthält und die zweite nach dem Geschlechtsverkehr eingenommene Tablette Levonorgestrel in einer Dosis von 500-1500 µg und gegebenenfalls zusätzlich den jeweils in der ersten Tablette gewählten COX-Inhibitor enthält.

21. Anwendungsregime nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass die erste vor dem Geschlechtsverkehr eingenommene Tablette als COX-Inhibitor

Indomethacin: 50 - 400 mg/Tag

Diclofenac: 50 - 400 mg/Tag

5 Naproxen: 500 - 3000 mg/Tag

Ibuprofen: 500 - 5000 mg/Tag

Nimesulide: 100 – 500 mg/Tag

Ketoprofen: 100 – 500 mg/Tag

Piroxicam: 10 – 80 mg/Tag

10

in der genannten Dosis enthält.

22. Kit zur Bereitstellung eines Anwendungsregimes zur hormonalen weiblichen kontrollierten "On Demand"-Kontrazeption, enthaltend jeweils eine Tablette zur Einnahme vor und eine Tablette zur Einnahme nach dem Geschlechtsverkehr.

15 23. Kit nach Anspruch 22 dadurch gekennzeichnet, dass beide Tabletten sowohl einen COX-Inhibitor ausgewählt aus der Gruppe von Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Piroxicam und Levonorgestrel enthalten.

20 24. Kit nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die erste, vor dem Geschlechtsverkehr eingenommene Tablette, einen COX-Inhibitor ausgewählt aus der Gruppe von Indomethacin, Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Nimesulide, Ketoprofen, Piroxicam und Levonorgestrel in einer Dosis von 50 - 500 µg enthält und die zweite nach dem Geschlechtsverkehr eingenommene Tablette Levonorgestrel in einer Dosis von 500 – 1500 µg, gegebenenfalls mit dem jeweils
25 in der ersten Tablette gewählten COX-Inhibitor enthält.