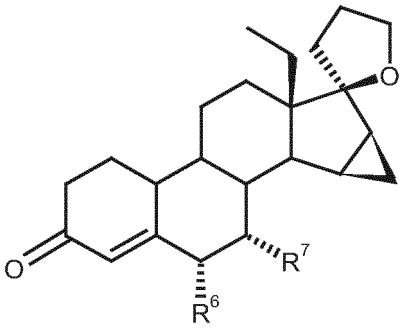
Anwendung von 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-onen bei der Therapie der Menorrhagia, sowie 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one enthaltende Intrauterine Systeme für die Therapie uterinen Blutungsstörungen

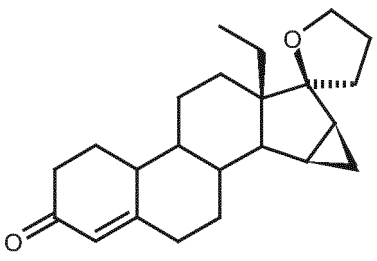
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, d.h. die Anwendung von 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-onen bei der Therapie von uterinen Blutungsstörungen sowie ein intrauterines System (IUS) zur Anwendung in der genannten Indikation enthaltend ein 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one der allgemeinen Formel I,



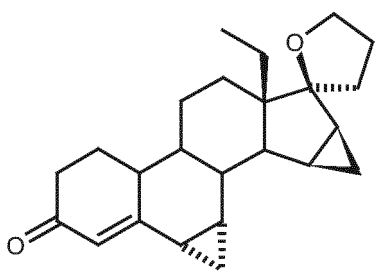
Formel (1)

worin R^6 und R^7 ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine α-Methylengruppe sein können.

[0002] Die Erfindung betrifft somit die Anwendung von 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung A) oder 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung B)



(A)



(B)

zur Therapie von uterinen Blutungsstörungen.

[0003] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die intrauterine Anwendung der Stoffe (A) oder (B) zur Therapie der Menorrhagia und ein intrauterines System für die genannte Anwendung.

[0004] Unter uterinen Blutungstörungen werden die Menorrhagia, das Heavy Menstrual Bleeding (HMB) bzw. die Hypermenorrhoe verstanden. Uterine Blutungsstörungen sind in unterschiedlichen Erscheinungsformen und Bezeichungen bekannt[1, 2]. Diese Erscheinungsformen werden ebenfalls zu den uterinen Blutungsstörungen gezählt.

[0005] Uterine Blutungsstörrungen treten auch häufig bedingt durch Myome (Fibroids) auf. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft somit die intrauterine Anwendung der Stoffe (A) oder (B) zur Therapie der Myome selbst sowie der durch sie verursachten Blutungsstörungen.

[0006] Durch die intrauterine Gabe von den erfindungsgemäß einsetzbaren Progestinen kann im Prinzip jede uterine Blutung abgeschwächt oder verhindert werden. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft somit die intrauterine Anwendung der Stoffe (A) oder (B) zur Abschwächung oder Verhinderung von uterinen Blutungen.

[0007] Die erfindungsgemäß einsetzbaren Progestine, 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (A) oder 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (B), sowie deren Herstellung, werden in der WO 2008/000521 beschrieben, wobei die erstgenannte Verbindung (A) dort nur als Intermediat offenbart ist.

[0008] Die genannten Verbindungen, sowie weitere in der WO 2008/000521 offenbarte Substanzen, finden Anwendung in pharmazeutischen Präparaten zur Kontrazeption und in der Therapie zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen, Wasserretention und Mastodynie. Die WO2008/000521 offenbart neben oralen und transdermalen Dareichungsformen auch parenterale ölige Injektionslösungen. Eine intrauterine Verwendung, der Einsatz der Verbindungen in einem intrauterinen System (IUS) sowie die Verwendung der

---

[1] Fraser et al. Seminars in Reproductive Medicine Vol 29, No 5 2011; 386-390

[2] Munro et al. Fertility and Sterility_ Vol. 95, No. 7, June 2011; 2204-2208

Verbindungen bei der Therapie von intrauterinen Blutungsstörungen, insbesondere der Menorrhagia, werden in der WO 2008/000521 jedoch nicht beschrieben.

[0009] Die Menorrhagie zählt zu den Menstruationsstörungen und bezeichnet eine übermäßig starke und lange Zyklusblutung. Von Heavy Menstrual Bleeding wird bei einem Blutverlust von mehr als 80ml/Zyklus gesprochen.

[0010] Menorrhagien zählen in der gynäkologischen Praxis zu den häufigsten Beschwerden.

[0011] Als Ursachen kommen hormonelle oder entzündliche Prozesse in Betracht. Besonders Frauen im perimenopausalen oder späten Fortpflanzungsalter sind von der Erkrankung betroffen. Allein in den USA werden jährlich mehr als 630.000 Hysterektomien, 12% davon wegen einer Menorrhagie[3] durchgeführt .

[0012] Blutarmut (Anemia) und Ermüdung, infolge von exzessiver Blutung, beeinträchtigen die Lebensqualität und sind Ursache für 12% aller gynäkologischen Überweisungen.

[0013] Neben invasiven Behandlungsmethoden, wie der genannten Hysterektomie oder der Endometrium-Ablation, bei der eine Verödung der Gebärmutterschleimhaut durch Hitze herbeigeführt wird, kommen auch eine medikamentöse Behandlung, wie mit Naproxen, Tranexamsäure, Mirena® oder oralen Kontrazeptiva in Betracht[4].

[0014] Während die invasiven Methoden nur bei Frauen mit abgeschlossener Familienplanung bzw. ohne Kinderwunsch eingesetzt werden können, hat die medikamentöse Behandlung den Vorteil, dass die Fertilität nicht beeinträchtigt wird oder bei Anwendung eines Kontrazeptivums nach Absetzen des Medikaments zurückgewonnen wird.

[0015] Als vielversprechende neue Therapieform ist Mirena®, ein Levonorgestrel enthaltendes intrauterines System (IUS) zu nennen, das über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren kontinuierlich den Wirkstoff freisetzt. Dieses Produkt wird u.a. in der EP 0652738 B1 sowie der EP 0652737 B1 beschrieben.

[0016] Grundlage für das Wirkprofil von Mirena® in Bezug auf Blutungen ist die lokal induzierte Suppression des Endometriums.

---

[3] National Impatient Survey 2000
[4] Empfehlungen des Royal College of Obstetricians and Gynecologists

[0017] Es gibt vielfältige Beweise die belegen, dass Mirena® bei der Behandlung der Menorrhagie bzw. von HMB eine äußerst wirksame Therapieform darstellt und den konventionellen Maßnahmen überlegen ist[5]. Eine vergleichbare Wirkung kann sonst nur mit chirurgischen Methoden, wie der Endometriumsablation bzw. Resektion erreicht werden.

[0018] Obgleich mit Mirena® bei der Therapie der Menorrhagia bereits ein sehr hoher Standard erreicht wird, ist das Profil von Mirena® nicht in allen Fällen optimal. So beschreiben z.B. J.B. Dubuisson und E. Mugnier, dass gemäß einer Studie etwa 2 von 100 Frauen die Verwendung von Mirena nach einem Jahr wegen Nebenwirkungen einstellen[6]. Als Nebenwirkungen werden in der Regel vorübergehende Symptome wie Stimmungsschwankungen, Brustschmerz, Flüssigkeitsretention oder Hautprobleme (Akne) genannt[7].

[0019] Diese systemischen Nebenwirkungen sind auf die vergleichsweise hohe systemische Stabilität von Levonorgestrel (Wirkstoff in Mirena®) zurückzuführen, die zu Wirkstoffplasmaspiegeln von im Mittel um 206 pg/ml[8] führt.

[0020] Weitere unerwünschten Effekte von Mirena®, über die bei einigen Frauen berichtet wird, betreffen Zysten im Ovar[9].

[0021] Auch zeigen verschiedene Studien, dass die Wirkung von Mirena® bezüglich der Reduktion der Blutungsstärke nach 2-3 Monaten noch nicht ihren maximalen Wert erreicht hat, und somit eine Reduktion der Blutungsstärke um die Hälfte oder unter einen Wert von 80ml pro Zyklus nach dem genannten Zeitraum noch nicht erreicht wird.

[0022] So kann es bis zu 6 Monaten dauern, bis in Bezug auf die Indikation Menorrhagia (HMB), die maximale Wirkung, d.h. ein Plateauwert erreicht wird. Eine umfassende Übersichtsarbeit hierzu wurde von Ian S. Fraser in *Contraception* publiziert[10].

---

[5] Gemzell-Danielsson et al.; Acta Obstet Gynecol Scand. 2011 (11) 1177-88
[6] J.B. Dubuisson, E Mugnier; Contraception 2002; 66: 121-128
[7] M. Ronnerdag & V. Odlind; Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 716-721
[8] siehe Fachinformation Mirena März 2011 – DE/9
[9] Product Monograph – Mirena. 8th ed. Finland: Schering AG and Leiras Oy, Aug. 2009
[10] I. S. Fraser; Contraception 82, 2010; 396-403 (Review Artikel)

[0023] Eine weitere Verbesserung im vorgenannten Punkt, d.h. eine Verkürzung der On-Set-Phase durch eine Erhöhung der Levonorgestrel (LNG) Dosis, ist nicht möglich, weil durch höhere LNG Plasmaspiegel eine Zunahme der Gestagen vermittelten Nebenwirkungen zu erwarten ist.

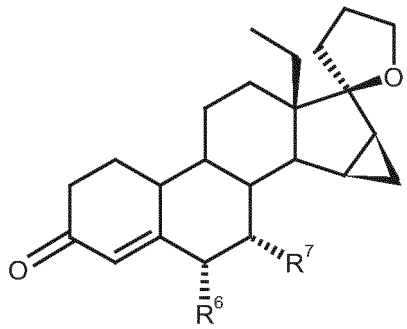
[0024] Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die verfügbaren medikamentösen Therapien auf der Induktion von Amenorrhoe (Mirena®), hormoneller Steuerung (orale Kontrazeptiva), Hemmung der Fibrinolyse (Tranexamsäure) und Hemmung der Entzündung (nichtsteroidale Entzündungshemmer) beruhen. Neben der Hysterektomie und der endometrialen Ablation stellt Mirena® derzeit die wirksamste Therapie von HMB dar.

[0025] Es besteht somit ein Bedarf, andere Gestagene aufzufinden, die für die Behandlung der Menorrhagie geeignet sind und die ausreichend potent sind, um für eine intrauterine Langzeitverabreichung geeignet zu sein.

[0026] Darüber hinaus sollten die Verbindungen einen schnellen „onset" zeigen, das heißt, die therapeutische Wirkung sollte sich schneller als bei dem Levonorgestrel basierten Mirena® bereits nach kürzerer Anwendungszeit einstellen.

[0027] Darüber hinaus sollten die eingesetzten Substanzen keine androgenen Eigenschaften aufweisen.

[0028] Es wurde gefunden, das diese Aufgabe durch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I)



Formel (1)

worin R^6 und R^7 ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine α-Methylengruppe ist, gelöst wird, wobei die intrauterine Verwendung bevorzugt ist.

[0029] Überraschenderweise konnte bei Anwendung von 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on oder 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-

20-spirox-4-en-3-on in der Ratte eine differenzierende Wirkung zwischen lokalem (Uterus) und systemischem (peripheres Gewebe) Effekt, gezeigt werden. Das bedeutet, periphere Auswirkungen und damit Gestagen verursachte Nebenwirkungen sind reduziert.

[0030] Dieser Effekt konnte durch Vergleich der lokalen Effekte im Uterus (Gewichtszunahme siehe Beispiel 1; Fig 1/4) und durch den systemischen Effekt, wie z.B. der Absenkung des LH-Spiegels in ovarrektomierten Ratten (Fig. 2/4), gezeigt werden.

[0031] Auch haben die Substanzen im Vergleich zu LNG eine gesteigerte lokale Wirkstärke, wie im Genexpressionsexperiment anhand der starken Induktion entsprechender Markergene gezeigt werden konnte. So wird der anti-östogene Effekt von Gestagenen auf den Uterus u.a. über IGFBP-1 vermittelt. In Fig. 3/4 ist gezeigt, dass die Genexpression von IGFBP-1 durch Verbindung A schon bei einer ca. 7x niedrigeren Freisetzungsrate aus dem IUS, als bei Levonorgestrel induziert wird.

[0032] Wie in vergleichenden Transaktivierungsstudien weiterhin gezeigt werden konnte (siehe Beispiel 2), weisen die erfindungsgemäß eingesetzten Substanzen im Vergleich zu LNG eine mindestens 10-fach geringere androgene Wirkung auf. Diese Eigenschaft, noch verstärkt mit der ausgeprägten Dissoziation lokal vs. systemisch, zeigt, dass auch bei im Vergleich zu Levonorgestrel sehr hoch dosierten lokalen uterinen Anwendungen keine systemischen androgenen Wirkungen (z.B. Akne) zu erwarten sind, selbst wenn systemische Konzentrationen vergleichbar mit Levonorgestrel bei Mirena® Anwendungen auftreten sollten.

[0033] Die Verbindungen eignen sich somit hervorragend zur Anwendung bei der Therapie von uterinen Blutungsstörungen wie der Menorrhagia. Eine intrauterine Gabe mittels IUS ist dabei bevorzugt.

[0034] Als intrauterines System kann ein Polymersystem genutzt werden, wie es z.B. bei Mirena® zum Einsatz kommt.

[0035] Die Herstellung eines IUS ist dem Fachmann bekannt und erfolgt wie z.B. in der EP 0 652 738 B1 beschriebenen.

[0036] So wird der Wirkstoff (A) oder (B) mit einem polymeren Trägermaterial zunächst zu einem zentralen Stäbchen (Kern) verarbeitet. Dabei kann der Wirkstoff in beliebigem

Verhältnis mit dem polymeren Trägermaterial, wie z.B. Polydimethylsiloxan (PDMS), gemischt werden.

[0037] Der so hergestellte Kern wird nach der Formgebung, d.h. nach dem Vulkanisieren in der Regel in einem zweiten Schritt durch eine Membran auf Basis eines Polymers umgeben, die eine gleichmäßige Dosierung über einen langen Zeitraum gewährleistet. Die gewünschte Freisetzungsrate („release rate") kann dabei durch Wahl des Polymers und durch die Dicke der Membran gesteuert werden.

[0038] Als Polymer für die Membran kommen im Prinzip dieselben Polymere wie für den Kern (das zentrale Stäbchen) in Frage. Zu nennen sind hier z.B. Polydimethylsiloxan, das gegebenenfalls fluoriert sein kann oder auch Mischungen aus verschiedenen Polymeren. Die Membrandicke liegt vorzugsweise im Bereich um 0,5 mm.

[0039] Die Membran wird aufgebracht indem ein aus dem gewünschten Polymer gefertigter Schlauch (Membran) zunächst in einem Lösungsmittel zum Aufquellen gebracht wird und anschließend in den noch gequollenen Schlauch der wirkstoffhaltige Kern eingepresst wird. Vorzugsweise werden die Schlauchenden dann noch mit einem Stopfen, der vorzugsweise aus demselben Material wie der Schlauch/die Membran besteht, verschlossen, um ein „ausbluten" des Wirkstoffs an den Schlauchenden, das bei der Anwendung zu einem „burst effect" führen kann, entgegenzuwirken. Anstelle der Stopfen, kann der Schlauch auch mit Silicon verklebt werden.

[0040] Erfindungsgemäß einsetzbar sind Stäbchen, die eine tägliche Dosis im Bereich von 1 – 500 µg des jeweiligen Wirkstoffes (A) oder (B) freisetzen.

[0041] Hierbei kann die Freisetzungsrate von Wirkstoff (A) aufgrund seiner höheren Wirksamkeit halb so hoch gewählt werden wie von Wirkstoff (B).

[0042] Für den Wirkstoff (A) ergibt sich somit ein bevorzugter Dosisbereich von 1-200µg / Tag, besonders bevorzugt ist der Bereich von 1-100µg und insbesondere der Bereich von 2-50µg / Tag. Wirkstoff (B) wird vorzugsweise im Bereich zwischen 2-500µg / Tag dosiert, besonders bevorzugt ist der Bereich zwischen 2-200µg und insbesondere der Bereich von 5-100µg / Tag.

[0043] Die nachfolgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung.

[0044] Die Herstellung der erfindungsgemäß einsetzbaren Progestine, 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung A) oder 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung B), erfolgt wie in WO 2008/000521 beschrieben (Verbindung A: Beispiel 14 f; Verbindung B: Beispiel 2).

[0045] Das Herstellverfahren der wirkstoffbeladenen Stäbchen, die in dem nachfolgend beschriebenen Rattenversuch verwendet wurden, erfolgte analog zum Herstellverfahren der Wirkstoffreservoirs, wie sie beispielsweise für ein human verwendbares IUS beschrieben ist (siehe z.B. EP 0 652 738 B1). Als Polymer für die Herstellung des Stäbchens können Polysiloxane und modifizierte Polysiloxan-Polymere verwendet werden (siehe z.B. EP 0652738 B1, WO 00/29464 und WO 00/00550).

[0046] Im speziellen wurde zunächst ein wirkstoffbeladener Kern hergestellt, indem ein Gemisch aus Polyethylenoxid-Block-Polydimethylsiloxan-Copolymer (PEO -b-PDMS), Polydimethylsiloxan und 10 Gewichts Prozent des Wirkstoffs (hier das jeweilige Progestin A oder B) unter Verwendung eines Pt (0)-Divinyltetramethyldisiloxan-Katalysators vulkanisiert wurde.

[0047] Anstelle von PEO-b-PDMS kann auch Polydimethylsiloxan (PDMS) verwendet werden, wobei hier als Katalysator für die Vulkanisation Bis (2,4-Dichlorbenzoyl) Peroxid verwendet wurde.

[0048] Zur Herstellung des wirkstoffhaltigen Kerns wurde eine vertikale Kolben-Einheit mit einem entsprechenden Düsenkopf verwendet. Der Düsenkopf war dabei so dimensioniert, dass der wirkstoffhaltige Kern einen Außendurchmesser von etwa 1 mm aufweist.

[0049] Der so hergestellte wirkstoffhaltige Kern wird anschließend mit einer Membran, die aus PDMS, Polytrifluoropropylmethylsiloxan (PTFPMS) oder einem PTFPMS / PDMS elastomeren Gemisch (75% an PTFMPS, 25% PDMS) besteht, ummantelt. Das Membranmaterial hatte dabei einen Innendurchmesser von ~ 1 mm und einen Außendurchmesser von ~1,5 mm.

[0050] Die Ummantelung erfolgte, indem der Kern und die Membran auf die Länge von 10-15 mm geschnitten wurden, wobei die Membran etwas länger (ca. jeweils 1mm an beiden Enden) als der Kern ist, damit die Enden der Membran nach dem Einführen

des Kerns mit einem kleinen Stopfen verschlossen werden können. Um das Einführen des Kerns in die Membran zu ermöglichen, wurde diese zunächst in einer Cyclohexan oder Aceton-Hexan-Mischung zum Quellen gebracht. In die aufgequollene Membran wurde anschließend der wirkstoffhaltige Kern eingeschoben. Die Schlauchenden abschließend entweder mit Silikon verklebt oder mit einem kleinen Stopfen aus PTFPMS verschlossen.

[0051] **Beispiel 1**

Die lokale uterine Wirkung des Progestins im Vergleich zu systemischen Nebenwirkungen (Dissoziation) wurde anhand von Studien mit Ratten untersucht. Der Uterus ovarektomierter Ratten reagiert mit Dezidualisierung und Gewichtszunahme auf die Implantation progestinhaltiger IUS (Stäbchen). Die lokalen Progestin-Effekte wurden ferner anhand von Genexpressionsveränderungen ermittelt.

[0052] Serumspiegel des luteinisierenden Hormones (LH) dienen dem Nachweis systemischer Effekte des lokal applizierten Progestins. Basale Serum-LH-Spiegel ovarektomierter Ratten sind im Vergleich zu den LH-Spiegeln intakter Kontrolltiere erhöht. Ungewünschte systemische Wirksamkeit des uterin-applizierten Progestins lässt sich durch eine Absenkung des LH-Spiegels nachweisen.

[0053] **Methode:**

Weibliche ovarektomierte Ratten wurden über drei Tage mit Estradiol (E2) behandelt (0,2 µg/Tag/Tier, die Dosierung erfolgt subkutan). An Tag 4 wurde jedem Tier ein IUS (Stäbchen) ins rechte Uterushorn implantiert. Das linke Uterushorn blieb als interner Vergleich unbehandelt. Die E2-Applikationen wurden mit einer täglichen Dosis von 0,1µg/Tier fortgeführt, um die Responsivität des Uterus (Erhalt der Progesteron-Rezeptor-Expression) gegenüber Progestinen zu gewährleisten. An Tag 4, 10 und 17 wurde Blut für LH-Spiegel-Bestimmungen abgenommen.

[0054] Durchführung der Genexpressionsanalysen:
Das Uterusgewebe wurde in 800µl RLT Lyse-Puffer (Qiagen, Hilden, Deutschland; #79216) unter Verwendung des Precellys24-Homogenisators (Peqlab, Erlangen, Deutschland; 2.8mm Keramikkügelchen; #91-PCS-CK28, 2x 6000rpm) homogenisiert. 400µl des erhaltenen Homogenisats wurden für die Isolierung der Gesamt-RNA eingesetzt. Hierfür wurde das QIAsymphony RNA-Kit (Qiagen, #931636) am QIAsymphony SP-Roboter für automatisierte Probenaufarbeitung verwendet. Die Reverse Transkription von 1µg bis 4µg Gesamt-RNA wurde durchgeführt unter Verwendung des SuperScript III-Erststrang-Synthese Systems (Invitrogen, Carlsbad, USA; #18080-051) gemäß der Random Hexamer-Prozedur.
Die Genexpressionsanalyse wurde mit 50ng bis 200ng cDNA je Reaktion am SDS7900HT Real.time PCR System (Applied Biosystems, Carlsbad, USA) unter Verwendung von TaqMan-Sonden (Applied Biosystems; IGFBP-1 Rn00565713_m1, Cyp26a1 Rn00590308_m1, PPIA Rn00690933_m1) und dem Fast Blue qPCR MasterMix Plus (Eurogentec, Liège, Belgien; #RT-QP2X-03+FB) durchgeführt. Für die relative Quantifizierung wurde Cyclophilin A (PPIA) als endogene Kontrolle verwendet. Die Berechnung der relativen Expressionsspiegel erfolgte gemäß der komparativen delta delta CT-Methode.

[0055] **Ergebnisse:**
18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung A) und 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-bis-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung B) zeigten dosisabhängig lokale Wirksamkeit durch Gewichtszunahme im IUS-tragenden Uterushorn (Fig. 1/4).

[0056] Im getesteten Dosis-Bereich (für Verbindung A: 0,6 -10 µg pro Tier und Tag bzw. für Verbindung B: 1-45 µg/Tier und Tag) zeigten beide Progestine überraschenderweise, mit Ausnahme der 10µg/Tier und Tag Dosis von Verbindung A, keine LH-Absenkung und damit keine systemische Nebenwirkung (Fig. 2/4).

[0057] Das pharmakokinetische Profil von 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on bzw. 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-bis-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on zeigte sowohl in allen in vitro Metabolismusuntersuchungen (Leber), wie auch in allen in vivo untersuchten Tierspezies eine sehr schnelle Abbaurate.

[0058] In der lokalen Applikation mittels IUS (Stäbchen) in der Ratte zeigte Verbindung A bei gleichen Freisetzungsraten eine 4 bis 7-fach höhere Potenz bei der Induktion der Genexpression von relevanten Merkergenen als Levonorgestrel (Fig. 3/4). Diese höhere lokale Potenz unterstützt zusätzlich die Möglichkeit, schnellere und stärkere lokale gestagene Effekte am Uterus zu erzielen, ohne dabei systemische Nebenwirkungen hervorzurufen.

[0059] Damit lassen sich diese Progestine mit lokaler Wirksamkeit so dosieren, ohne dass die für Levonorgestrel beschriebenen Nebenwirkungen bei der Frau auftreten.

[0060] Auch für den Menschen wurden in vitro (Leber) sehr schnelle Abbauraten gefunden. Aus dem schnellen in vitro Abbau in der Leber kann auf einen schnellen in vivo Abbau geschlossen werden, so dass eine sehr niedrige systemische Exposition von 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on und 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on nach Applikation durch ein IUS berechnet wird. Die zu erwartenden Substanzspiegel (Css = concentration at steady state) berechnen sich aus der Freisetzungsrate aus dem IUS, geteilt durch die Verschwinderate (Clearance). Bei der Verwendung einer 20 µg Dosis pro Tag und Frau, die derjenigen von Mirena entspricht, berechnet sich daraus eine über 30-fach geringere systemische Exposition (Belastung) für 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on und 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on im Vergleich zu Mirena®.

[0061] Beispiel 2

Die Wirkung auf den humanen Androgenrezeptor wurde mittels Transaktivierungsanalysen untersucht. Hierzu wurden die Testsubstanzen in unterschiedlichen Konzentrationen zu Zellen, die den humanen Androgenrezeptor stabil expremieren und über ein Reportergen die Aktivierung des Androgenrezeptors detekiert werden kann.

[0062] Methode:

Für Transaktivierungsuntersuchungen wurden PC3 (human Prostatakarzinom) Zellen verwendet, die mit hAR und Reportergen MTV-luc stabil transfiziert sind. Als Kulturmedium wurde RPMI Medium (without L-Glutamin; without Phenol Red) #E15-49 PAA L-Glutamin 200mM #25030-024 Gibco BRL 100U /100µg/ml Penicillin

/Streptomycin Gibco # 15140-122 mit 10% foetales Kälberserum (FKS) verwendet. Die Kultivierung der Zellen erfolgte bei 37°C und 5% CO_2. Das Versuchsmedium entsprach dem Kulturmedium mit der Ausnahme, das das 10% FKS durch 5% Aktivkohle-behandeltes FKS (CCS) ersetzt wurde. Zellen wurden in Wells einer 96 well Platte („CulturPlate" von Packard #6005180) mit 2x104 Zellen / well / 200µl Versuchsmedium ausgesät. Die Zellen wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanzen inkubiert und 80µl Substrat mit dem „steadylite HTS Reporter Gene Assay System" von Perkin Elmer vermessen.

[0063] Ergebnisse:

Die Ergebnisse zeigen, das Verbindung A (18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on) und Verbindung B (18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on) eine mehr als 10-fach höhere EC50 bei der Transaktivierung des hAR aufweisen als Levonorgestrel: Während die EC50 Werte für Verbindung A: 6,9 nM und für Verbindung B: 56 nM betragen, weist Levonorgestrel eine EC50 von nur 0,5 nM auf. Diese >10-fache Dissoziation gegenüber Levonorgestrel bedeutet, das bei Anwendungen der Verbindungen mit keinen systemischen androgenen Wirkungen zu rechnen ist, selbst wenn bei lokalen uterinen Anwendungen systemische Wirkstoffspiegel auftreten sollten, wie sie für Levonorgestrel bei Mirena® Anwendungen zu beobachten sind.

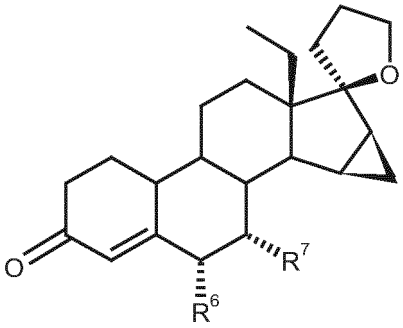
[0064] Beispiel 3

Die freigesetzte Menge an Wirkstoff (A) oder (B) wurden mittels Reversed-Phase-Liquid Chromatographie mit UV-Detektion in einer 1%igen 2-Hydroxypropyl-ß-Cyclodextrin (2-HPBCD) Lösung bestimmt.

Für ein mit einer PTFPMS-Membran umhülltes Stäbchen, wurden die in Figur 4/4 genannten in vitro Freisetzungsraten bestimmt.

Patentansprüche

1. 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one der allgemeinen Formel I,



Formel (1)

worin R^6 und R^7 ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine α-Methylengruppe sind, zur Verwendung bei der Therapie von uterinen Blutungsstörungen und Blutungen.

2. 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on zur Anwendung bei der Therapie der Menorrhagia.

3. 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on zur Anwendung bei der Therapie der Menorrhagia.

4. Verwendung von 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on intrauterin verabreicht wird.

5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichung von 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on mit einem intrauterinen System erfolgt.

6. Verwendung gemäß Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on in einer täglichen Dosis von 1-200 µg verabreicht wird.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass 18-Methyl-

15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on in einer täglichen Dosis von 1-100 µg verabreicht wird.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on in einer täglichen Dosis von 2-50 µg verabreicht wird.

9. Verwendung von 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on intrauterin verabreicht wird.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichung von 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on mit einem intrauterinen System erfolgt.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on in einer täglichen Dosis von 2-500 µg verabreicht wird.

12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on in einer täglichen Dosis von 2-200 µg verabreicht wird.

13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on in einer täglichen Dosis von 5-100 µg verabreicht wird.

14. Intrauterines System enthaltend 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one der Formel 1 zur Verwendung bei der Therapie der Menorrhagia.